

図1 認知症の非薬物療法 (文献1)より改変引用)

認知症 (AD, DLB, VD, FTD, その他)		
症状	評価	治療
認知機能障害	本人および家族の問診 神経心理検査	非薬物療法 (図1参照) 薬物療法 AD, DLB: 塩酸ドネペジル
BPSD	本人および家族の問診 評価尺度 ・ NPI ・ BEHAVE-AD	非薬物療法 (図1参照) 薬物療法 抑肝散, 他 (表2参照)

図2 認知症診療の流れ

うつ, 異常行動であった。筆者らの検討で興味深いのは, 4週間抑肝散を服用後中止したA群ではその後4週間BPSDの悪化がみられなかった点である。すなわち, 本研究から抑肝散は中止しても一定期間効果が持続することが示唆された。なお, ADLや認知機能に対する効果はみられなかった。

## 2. 他の薬剤と併用した場合の抑肝散の効果

この後, ADを対象に抑肝散と抗精神病薬あるいは認知機能障害の治療薬であるドネペジルを併用した検討が行われた。Monjiら<sup>5)</sup>は, 15例のBPSDを呈したADに対して, スルピリド単独治療群と, スルピリドと抑肝散の併用治療群とに分けて12週間比較検討した。その結果, スルピリドと抑肝散併用群ではNPIが有意に改善し, また抑肝散を併用することによってスルピリドの使用量を減量で

きた。またOkaharaら<sup>6)</sup>は, ドネペジルと抑肝散の併用群29例とドネペジル単独群32例を4週間検討し, ドネペジルと抑肝散併用群のほうが有意に興奮や易刺激性が改善したことを報告した。

臨床場面ではドネペジルを投薬中の患者に抑肝散を追加したり, 抑肝散と抗精神病薬を併用することがある。これらの研究はそのような臨床場面の実態に即した用い方でも抑肝散の効果が得られることを示唆している。

## AD以外の認知症疾患に対する効果

### 1. DLBに対する効果

DLBはBPSDが最も現れやすい認知症疾患であり, また抗精神病薬に対する過敏性のため少量の抗精神病薬でも重篤な副作用が現れやすい。したがって, DLBの易刺激性や興奮に対しては抗精神病薬の使用は原則控える

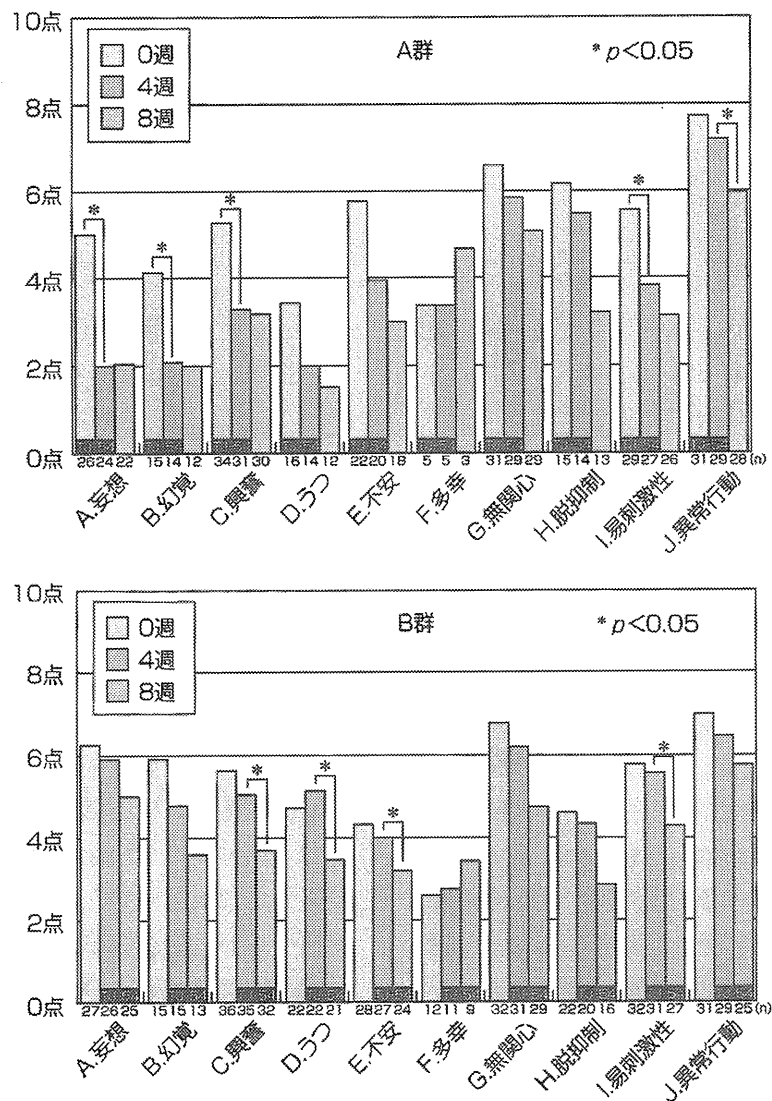


図3 抑肝散の有効性 (クロスオーバーオープン試験)

\*  $p < 0.05$ , TJ-54: ツムラ抑肝散顆粒服用期間。  
(文献4)より)

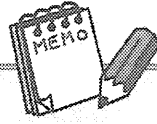
べきであり、抑肝散が有用である。また、DLBでは幻視が高率にみられるが、DLBの幻視に対しても抑肝散の有効性が報告されている。Iwasakiら<sup>7)</sup>は、幻視を呈し最低6か月間ドネベジルを服用したが、幻視、その他の症状に改善が認められなかった14例と、消化器症状でドネベジルの服用が続けられなかった1例の計15例のDLBに対して抑肝散7.5g投与し、2週間以内に15例中12例の幻視が消失したことを報告した。レム睡眠行動障

害 (REM sleep behavior disorder; RBD) は夜間睡眠中に大きな声で寝言を言い、また体を激しく動かす症状であり、DLBやParkinson病でしばしばみられる。激しいRBDでは患者やベッドパートナーが怪我をすることがある。抑肝散はRBDに対しても効果が認められる。以上から、DLBのBPSDに対しては抑肝散が第一選択薬である。

## 2. FTDに対する効果

FTDのBPSDに対しては食行動異常や常同

表2 処方例



<p>1. 認知症の興奮、易刺激性 ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 2.5g 2包 分2~3包 分3食前</p> <p>2. DLBの幻覚 a) ドネペジル錠 (3~10mg, 1回, 食後) b) ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 2.5g 2包 分2~3包 分3食前 c) a) が無効ならb) を併用</p> <p>3. DLBのレム睡眠行動障害 a) ドネペジル錠 (3~10mg, 1回, 食後) b) ツムラ抑肝散エキス顆粒 (医療用) 2.5g 2包 分2~3包 分3食前, または2.5g 分1就眠前 c) クロナゼパム (0.25~0.5mg, 分1就眠前) d) a) が無効ならb), c) を適宜併用</p>
---

行動に対する選択的セロトニン再取り込み薬 (SSRI) の効果が知られていたが、最近抑肝散がFTDのBPSDに有効であることが報告された。20例のFTDに対して4週間抑肝散を服用した結果、FTDでみられる興奮、易刺激性、異常行動、アパシー、脱抑制、妄想に対する効果が認められた<sup>8)</sup>。

### 3. VDに対する効果

VDのBPSDに対する症例報告は散見されるが、VDのみを対象としたまとまった研究は見当たらない。ただし、Iwasakiの研究にはVD患者も含まれており、VDの興奮、易刺激性に対しても効果が認められる。

## BPSDの薬物治療

### 1. 処方例 (表2)

抑肝散は、いずれの認知症疾患においても興奮、易怒性、易刺激性、攻撃性に対する第一選択薬である。また、臨床試験の結果から、幻覚、妄想などが改善する例もある。ADやDLBでは認知機能障害の改善薬としてドネペジルが用いられるが、ドネペジルと併用しても抑肝散の効果が得られる。DLBにみられる幻視はドネペジルでも効果があるが、ドネペジルに効果がない場合は抑肝散が有効である。RBDにはクロナゼパムがしばしば用いられる、DLBでは少量のクロナゼ

パムでもふらつきや日中の眠気が現れることがある。RBDに対して抑肝散を用いることで、クロナゼパムを減量したり中止することが可能である<sup>9)</sup>。

### 2. 抑肝散無効例あるいは副作用発現例

抑肝散の効果は1~2週間の早期に現れる。一方、4週以降新たに効果が現れることが少ない。したがって、4週間経ても効果がなければ他剤に変更すべきである。抑肝散が無効な興奮、易刺激性、攻撃性などに対しては、抗てんかん薬であるバルプロ酸や少量の非定型抗精神病薬が用いられる<sup>10)</sup>。同様に幻覚・妄想症状に対しても少量の非定型抗精神病薬が用いられる。ただし、DLBが疑われる症例に対して抗精神病薬の使用は要注意である。

時に抑肝散の副作用で胃部症状や下痢などの消化器症状が現れることがある。筆者らの検討では3例に胃部不快感、下痢などの消化器症状を認め、服薬を中止した。また、抑肝散に含まれる甘草による低カリウム血症の発現にも注意が必要である。臨床研究では一律7.5gを投薬するが、5g分2でも効果が得られる場合も少なくない。したがって、実際の臨床場面では5gからの開始が推奨される。副作用のため服薬の継続が困難な場合、抑肝散加陳皮半夏への変更が有効なことがある。

VDでは釣藤散や黄連解毒湯も有効である<sup>10)</sup>。釣藤散はVDの睡眠障害、せん妄、幻覚・妄想に対する効果が、また黄連解毒湯もVDや脳梗塞後の興奮、うつ、不安に対する効果が認められる。虚証体質であれば釣藤散、実証体質であれば黄連解毒湯と使い分ける。

### 抑肝散のビューポイント

抑肝散の作用機序についていくつか基礎的な研究がある。その一つはセロトニン神経伝達系に関するものである。抑肝散はセロトニ

ン1A受容体のパーシャルアゴニスト作用と、セロトニン2A受容体のダウンレギュレーションを有している<sup>11)</sup>。また、グルタミン酸神経伝達系に対する作用も認められる。すなわち、シナプス間隙へグルタミン酸の放出抑制作用、外液グルタミン酸濃度の上昇抑制作用、グルタミン酸トランスポーター活性化作用、酸化ストレス抑制作用などが認められる<sup>11)</sup>。グルタミン酸は過剰になると興奮性神経毒性が生じるが、それを緩和させる抑肝散の作用がBPSDの改善効果に関連する可能性が推察される。

- 文献 1) 水上勝義：アルツハイマー病におけるBPSDの治療と対応。老年精神医学雑誌 21 (8):872-878, 2010
- 2) 原敬二郎：老人患者の情緒障害に対する抑肝散およびその加味方の効果について。日本東洋医学雑誌 35:49-54, 1984
- 3) Iwasaki K, et al.: Randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. J Clin Psychiatry 66:248, 2005
- 4) Mizukami K, et al.: A Randomized Crossover Study of a Traditional Japanese Medicine (Kampo) "Yokukansan" in the Treatment of the Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia. Int J Neuropsychopharmacol 12: 191, 2009
- 5) Monji A, et al.: Effect of yokukansan on the behavioral and psychological symptoms of dementia in elderly patients with Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 33:308, 2009
- 6) Okahara K, et al.: Effects of Yokukansan on behavioral and psychological symptoms of dementia in regular treatment for Alzheimer's disease. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 34:532, 2010
- 7) Iwasaki K, et al.: Effects of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. J Clin Psychiatry 66:1612, 2005
- 8) Kimura T, et al.: Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. Psychiatry Clin Neurosci. 64:207, 2010
- 9) Shinno H, et al.: Successful treatment with Yi-Gan San for rapid eye movement sleep behavior disorder. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 32:1749, 2008
- 10) 水上勝義：BPSDの治療。Dementia Japan 24 (4):453-459, 2010
- 11) 水上勝義：目で見る抑肝散と脳神経における作用。脳 21 12 (4) : 400, 2009

著者連絡先 (〒305-8575) 茨城県つくば市天王台1-1-1  
筑波大学大学院人間総合科学研究科精神病態医学 水上勝義

## [原著論文]

# アルツハイマー病患者の注意障害

## — Mini-Mental State Examination (MMSE) の Serial 7's に影響を与える要因の検討 —

工藤由理<sup>\*1,2</sup>・佐藤 厚<sup>\*3</sup>・今村 徹<sup>\*2,4</sup>

\*1 総合リハビリテーションセンターみどり病院リハビリ科、\*2 新潟リハビリテーション病院神経内科  
\*3 新潟リハビリテーション病院言語聴覚科、\*4 新潟医療福祉大学大学院保健学専攻言語聴覚学分野

## 抄録

アルツハイマー病 (AD) 患者 182 例を対象として、MMSE の Serial 7's (7 シリーズ) に注目して AD の注意障害を検討した。全般的認知機能の指標として MMSE 得点から 7 シリーズ得点を引いた値 (MMSE<sub>25</sub> 得点) を用いて 7 シリーズとの関係をみた。7 シリーズの 0~2 点の群 (134 例) と 3~5 点の群 (48 例) で関係が異なったため、2 群に分けて年齢、教育年数、罹病期間、数唱の順唱と逆唱の達成桁数、MMSE<sub>25</sub>、ADAS 再生の減点の 7 項目との関係を回帰分析した。0~2 点群では、MMSE<sub>25</sub> の成績、順唱の達成桁数が低く、年齢が若いほど 7 シリーズの成績が低かった。3~5 点の群では、逆唱の達成桁数が低いほど成績が低かった。AD の 7 シリーズ得点は、疾患の進行とともに、逆唱を指標とする分配性注意障害によって低下し始め、次いで順唱を指標とする覚醒度や受動的スパンの低下によってさらに低下していくと考えられた。

Key words : アルツハイマー病, 注意障害, MMSE, 7 シリーズ, 数唱

老年精神医学雑誌 22 : 1055-1061, 2011

## はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) で近時記憶障害が病初期から出現することはよく知られているが、1990 年前後から注意機能についても早期から障害されることが報告され注目されてきた<sup>3,10,17,20)</sup>。注意機能は、そのときどきの環境や状況に応じて必要な刺激や情報を選択して、人間の認知活動に持続性、一貫性、柔軟性などをもたせる機能であり、他のすべての認知活動の基盤となる<sup>7)</sup>。したがって注意機能の障害は、感覚情報の処理のみならず、思考、行為、言語、記憶などにも影響して、日常生活や社会生活の障害を生じる。

近年、注意障害を理論的に整理するために、注意の機能特性に関していくつかの分類が行われて

いるが、いずれも覚醒度、持続性、分配性、選択性、転導性、注意の制御などを組み合わせた分類が用いられている<sup>6,19)</sup>。このうち持続性注意 (sustained attention) は、周囲で起きている出来事を見いだす覚醒度 (vigilance) を継続的に維持する機能である。数唱順唱は把握の受動的スパンを測定する伝統的な課題であり<sup>3,11)</sup>、覚醒度の持続範囲や強度の指標にもなると考えられている<sup>3,7,11)</sup>。順唱は 1 秒に 1 個程度の間隔で提示されたランダムな数系列をそのまま復唱する課題で、教育歴や年齢が影響する一方で、認知障害を伴う多くの疾患では比較的影響を受けにくいとされている<sup>11)</sup>。一方、分配性注意 (divided attention) は認知機能が複数の刺激や課題を同時または連続的に扱うことを可能にする機能であり、多重タスク課題で評価することができる<sup>11)</sup>。数唱の逆唱は、提示された数系列を逆順に復唱する課題であり、数系列全体の把持と逆順への再配置という 2 種類の認知操作が求められるという点で、最も単純な

(受付日 2011 年 6 月 20 日)

Yuri Kudo, Atsushi Sato, Toru Imamura

\*1 〒950-0983 新潟県新潟市中央区神道寺 2-5-1

多重トラッキング課題である。分配性注意という機能は脳損傷によって最初に障害を受けるもののひとつであり、この障害が頭部外傷や脳疾患後におけるただ1つの陽性所見であることもあるとされている<sup>11)</sup>。

Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>4,15)</sup>はADを含む認知症の日常診療で最もよく用いられている認知機能検査である。比較的短時間で施行できるため外来診察時に使いやすく、中等度あるいは重度の認知症でも大まかな定量評価ができる。MMSEの下位検査のなかで注意機能を評価する課題はSerial 7's (7シリーズ)である。7シリーズは100から7を引く暗算を順に5回繰り返す課題である。正解の個数を点数とするので、0~5点までの6段階評価となる。計算課題の障害は比較的軽度の注意障害や意識障害の結果としてしばしばみられることが指摘されており<sup>20)</sup>、7シリーズも注意機能とその障害を反映する課題であると考えられる。しかし、7シリーズが持続性、分配性などの特性分類された注意機能のうちどの障害をどのように反映するかは明らかとなっていない。また、計算課題であるため数概念やその操作の障害も影響すると考えられる。さらに年齢や教育歴、罹病期間、近時記憶障害なども成績に影響するかもしれない。

本研究では、AD患者における7シリーズの成績はどのような患者属性、疾患属性および認知機能属性を反映するのかを検討し、得られた結果からADの注意障害について考察した。

## I. 対 象

新潟リハビリテーション病院神経内科を受診し、初診時に数唱の順唱と逆唱、MMSE、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)<sup>8,14)</sup>の単語列再生課題(以下、ADAS再生)を施行したAD 182症例を検討した。全例に神経学的診察、頭部MRIまたはCT、脳波、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>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、他の認知症疾患およびせん妄の原因となる病態を除外した。ADの診断にはNINCDS-ADRDAの臨

床診断基準<sup>13)</sup>を用いた。レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies ; DLB)の診断はDLB International Workshopのpossible DLBの臨床診断基準<sup>12)</sup>を、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia ; FTD)の診断には国際ワーキンググループの臨床診断基準<sup>16)</sup>を、虚血性の血管性認知症(vascular dementia ; VaD)の診断にはADDTCの診断基準<sup>1)</sup>を、出血性のVaDの診断にはNINDS-AIRENの診断基準<sup>18)</sup>を用い、それぞれ対象症例から除外した。

全182例をMMSEの7シリーズの得点によって0点群(33症例)、1点群(72症例)、2点群(29症例)、3点群(16症例)、4点群(16症例)、5点群(16症例)の6群に分けた。各群の対象者の年齢、性比、教育年数、罹病期間、数唱の順唱と逆唱の達成桁数、ADAS再生の減点、MMSEの総得点および下位検査得点を表1に示した。

## II. 方 法

まず対象AD患者の7シリーズの成績と全般的認知機能との関係を検討した。全般的認知機能の指標としてMMSE得点から7シリーズ得点を引いた25点満点の値(MMSE<sub>25</sub>)を用いた。7シリーズとMMSE<sub>25</sub>の関係を図1に示す。両者に有意な相関を認めた(Pearsonの相関係数: $r = 0.543$ ,  $p < 0.0001$ )。

図1から、7シリーズの成績とMMSE<sub>25</sub>との関係が直線的ではないことが示された。すなわち、0~2点までの範囲ではMMSE<sub>25</sub>は直線的に増大するが(MMSE<sub>25</sub>平均:7シリーズ0群12.7, 1群15.3, 2群17.0)、3~5点の範囲ではMMSE<sub>25</sub>に差はなかった(7シリーズ3群18.5, 4群17.8, 5群19.1)。したがって、線形重回帰モデルを用いて全般的認知機能障害の影響を除外しながら7シリーズと他の要因との関係を検討するためには、対象群を7シリーズ0~2点の群(以下、S7<sub>0-2</sub>群:134例)と3~5点の群(以下、S7<sub>3-5</sub>群:48例)に分けて検討する必要があると考えられた。そこで、この2群について、7シリーズの成績を従属変数とし、年齢、教育年数、罹病期間、数唱

表1 MMSE 7 シリーズの得点群別プロフィール (n = 182)

	0点群 (n = 33)	1点群 (n = 72)	2点群 (n = 29)	3点群 (n = 16)	4点群 (n = 16)	5点群 (n = 16)
年齢 (歳)	78.4 ± 6.1 (67 ~ 91)	80.1 ± 6.5 (62 ~ 93)	82.5 ± 6.3 (68 ~ 94)	76.9 ± 5.6 (67 ~ 85)	77.1 ± 6.2 (69 ~ 89)	76.6 ± 5.5 (69 ~ 87)
性別 (女性 / 男性)	27/6	57/15	21/8	11/5	11/5	12/4
教育歴 (年)	7.3 ± 1.5 (6 ~ 10)	8.3 ± 2.1 (6 ~ 14)	8.3 ± 2.5 (6 ~ 15)	9.4 ± 2.8 (6 ~ 16)	9.8 ± 3.0 (6 ~ 16)	9.3 ± 2.5 (6 ~ 16)
罹病期間 (年)	4.6 ± 2.8 (0.3 ~ 11)	3.7 ± 3.0 (0.3 ~ 15)	3.4 ± 2.5 (0.5 ~ 9)	3.0 ± 2.6 (0.5 ~ 6)	2.9 ± 2.0 (1 ~ 8)	3.5 ± 3.6 (0.5 ~ 15)
CDR (0 ~ 3)	1.9 ± 0.8 (0.5 ~ 3)	1.5 ± 0.7 (0.5 ~ 3)	1.2 ± 0.7 (0.5 ~ 3)	1.1 ± 0.6 (0.5 ~ 2)	1.1 ± 0.6 (0.5 ~ 2)	1.6 ± 0.6 (0.5 ~ 2)
数唱順唱	4.0 ± 0.6 (3 ~ 5)	4.6 ± 0.7 (3 ~ 6)	5.1 ± 1.1 (3 ~ 8)	5.2 ± 1.0 (4 ~ 7)	5.3 ± 1.2 (3 ~ 7)	5.4 ± 1.0 (4 ~ 7)
数唱逆唱	1.9 ± 1.0 (0 ~ 4)	2.7 ± 0.9 (0 ~ 4)	3.0 ± 0.6 (2 ~ 4)	3.3 ± 0.9 (2 ~ 5)	3.4 ± 1.0 (2 ~ 5)	3.8 ± 0.7 (3 ~ 5)
ADAS 再生減点 (0 ~ 10)	8.2 ± 1.2 (6 ~ 10)	4.4 ± 2.5 (0.3 ~ 10)	6.4 ± 1.2 (3.7 ~ 8)	3.2 ± 2.2 (0 ~ 7)	3.6 ± 2.6 (0.2 ~ 8.5)	4.1 ± 1.9 (1 ~ 7.3)
MMSE (0 ~ 30)	12.7 ± 3.1 (5 ~ 18)	16.3 ± 2.6 (11 ~ 23)	19.0 ± 3.0 (12 ~ 25)	21.5 ± 2.4 (16 ~ 26)	21.8 ± 3.2 (17 ~ 28)	24.1 ± 2.4 (21 ~ 30)
MMSE <sub>25</sub> (0 ~ 25)	12.7 ± 3.1 (5 ~ 18)	15.3 ± 2.6 (10 ~ 22)	17.0 ± 3.0 (10 ~ 23)	18.5 ± 2.4 (13 ~ 23)	17.8 ± 3.2 (13 ~ 24)	19.1 ± 2.4 (16 ~ 25)
見当識 時間 (0 ~ 5)	1.5 ± 1.4 (0 ~ 5)	2.6 ± 1.3 (0 ~ 5)	3.1 ± 1.5 (0 ~ 5)	3.4 ± 1.4 (0 ~ 5)	2.8 ± 1.3 (1 ~ 5)	3.9 ± 1.1 (2 ~ 5)
見当識 場所 (0 ~ 5)	2.0 ± 0.8 (0 ~ 4)	2.8 ± 1.1 (1 ~ 5)	3.2 ± 1.1 (2 ~ 5)	3.4 ± 1.2 (1 ~ 5)	3.2 ± 1.2 (1 ~ 5)	3.3 ± 1.1 (1 ~ 5)
記銘 (0 ~ 3)	2.7 ± 0.6 (0 ~ 3)	3.0 ± 0.1 (2 ~ 3)	3.0 ± 1.9 (2 ~ 3)	3.0 ± 0.0 (3 ~ 3)	3.0 ± 0.0 (3 ~ 3)	3.0 ± 0.0 (3 ~ 3)
注意 (0 ~ 5)	0	1	2	3	4	5
再生 (0 ~ 3)	0.6 ± 0.2 (0 ~ 1)	0.2 ± 0.6 (0 ~ 3)	0.3 ± 0.7 (0 ~ 3)	0.4 ± 0.8 (0 ~ 3)	0.4 ± 0.9 (0 ~ 3)	0.6 ± 0.9 (0 ~ 3)
呼称 (0 ~ 2)	1.9 ± 0.2 (1 ~ 2)	2.0 ± 0.0 (2 ~ 2)	2.0 ± 0.0 (2 ~ 2)	2.0 ± 0.0 (2 ~ 2)	2.0 ± 0.0 (2 ~ 2)	2.0 ± 0.0 (2 ~ 2)
復唱 (0 ~ 1)	0.9 ± 0.2 (0 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)
三段階命令 (0 ~ 3)	2.3 ± 0.8 (0 ~ 3)	2.8 ± 0.4 (1 ~ 3)	2.8 ± 0.4 (2 ~ 3)	2.9 ± 0.2 (2 ~ 3)	2.9 ± 0.3 (2 ~ 3)	3.0 ± 0.0 (3 ~ 3)
読解 (0 ~ 1)	0.8 ± 0.4 (0 ~ 1)	1.0 ± 0.2 (0 ~ 1)	1.0 ± 0.2 (0 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)	1.0 ± 0.0 (1 ~ 1)
書字 (0 ~ 1)	0.3 ± 0.5 (0 ~ 1)	0.5 ± 0.5 (0 ~ 1)	0.6 ± 0.5 (0 ~ 1)	0.8 ± 0.4 (0 ~ 1)	0.9 ± 0.3 (0 ~ 1)	0.7 ± 0.5 (0 ~ 1)
構成 (0 ~ 1)	0.2 ± 0.4 (0 ~ 1)	0.2 ± 0.4 (0 ~ 1)	0.2 ± 0.4 (0 ~ 1)	0.5 ± 0.5 (0 ~ 1)	0.6 ± 0.5 (0 ~ 1)	0.6 ± 0.5 (0 ~ 1)

平均 ± 標準偏差 (範囲)

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

の順唱と逆唱の達成桁数, MMSE<sub>25</sub>, 近時記憶の指標である ADAS 再生の減点の 7 項目のいずれかを独立変数として単回帰分析を施行した。さらに, 各群で複数の項目に有意な単回帰係数が得られた場合には, それらの項目すべてを独立変数とする前進ステップワイズ重回帰分析を施行した。有意水準は 5% 未満とし, 統計解析のソフトウェアには Stat View 5.0 を用いた。

### Ⅲ. 結 果

S7<sub>0-2</sub> 群では, 年齢, MMSE<sub>25</sub>, 順唱, 逆唱, ADAS 再生の 5 項目で単回帰係数が有意となった。前進ステップワイズ重回帰分析では, 第 1 に MMSE<sub>25</sub> の偏回帰係数が有意となり, 第 2 に順唱が, 第 3 に年齢が有意となった (表 2)。すなわち,

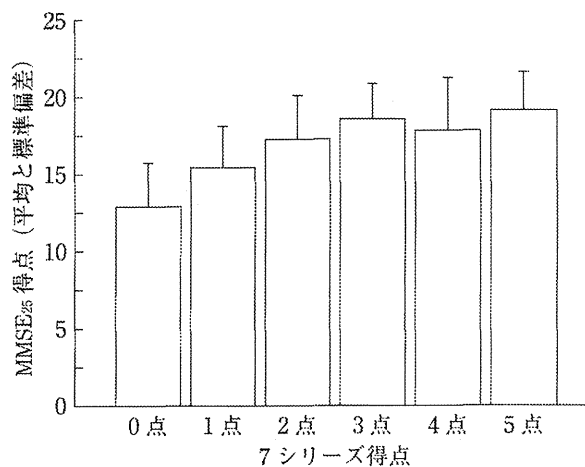


図 1 MMSE の 7 シリーズの得点と MMSE<sub>25</sub> の関係

S7<sub>0-2</sub> 群においては MMSE<sub>25</sub>, 順唱, 年齢の 3 項目が独立して 7 シリーズの成績と関係しており, MMSE<sub>25</sub> の成績が低いほど, 順唱の達成桁数が低いほど, そして年齢が若いほど 7 シリーズの成績が低かった。

一方, S7<sub>3-5</sub> 群では逆唱の単回帰係数のみが有意であったため (表 2), 重回帰分析は行わなかった。すなわち, S7<sub>3-5</sub> 群においては逆唱のみが 7 シリーズの成績と関係しており, 逆唱の達成桁数が低いほど 7 シリーズの成績が低かった。

### Ⅳ. 考 察

本研究では, MMSE で注意課題として使われている 7 シリーズの成績が, AD ではどのような認知機能と関係するのかを検討した。図 1 のように, 7 シリーズに対する全般的認知機能の影響が一様ではないことが示唆されたため, 対象患者全体を 2 群に分けて回帰分析を施行した。その結果, S7<sub>0-2</sub> 群では MMSE<sub>25</sub>, 順唱, 年齢の 3 項目が, S7<sub>3-5</sub> 群では逆唱のみが 7 シリーズと有意な関係があることが示された。

まず S7<sub>3-5</sub> 群の結果について考察する。S7<sub>3-5</sub> 群は少なくとも 100-7, 93-7, 86-7 までを正解した患者であり, 数の概念とその操作は保たれていると考えられる。また, 複数回の計算を順次行える程度の持続性注意も保たれていると思われる。そのような患者のなかで, 分配性注意, すなわち前段階の計算結果の把持と前々段階の計算結果の

表 2 S7<sub>0-2</sub> 群 (7 シリーズで 0 ~ 2 点 : n = 134) と S7<sub>3-5</sub> 群 (7 シリーズで 3 ~ 5 点 : n = 48) の解析結果

	S7 <sub>0-2</sub> 群 (n = 134)	単回帰係数†	偏回帰係数††	S7 <sub>3-5</sub> 群 (n = 48)	単回帰係数†
年齢 (歳)	80.2 ± 6.5 (62 ~ 94)	0.02*	0.02**	77.0 ± 5.6 (67 ~ 89)	-0.003
教育歴 (年)	8.1 ± 2.1 (6 ~ 15)	0.05		9.4 ± 2.8 (6 ~ 16)	0.003
罹病期間 (年)	3.9 ± 2.9 (0.3 ~ 15)	-0.35		3.0 ± 2.6 (0.5 ~ 15)	0.05
数唱順唱	4.6 ± 0.9 (3 ~ 8)	0.32**	0.18**	5.2 ± 1.0 (3 ~ 7)	0.18
数唱逆唱	2.6 ± 0.9 (0 ~ 4)	0.29**		3.3 ± 0.9 (2 ~ 5)	0.34**
MMSE <sub>25</sub> (0 ~ 25)	15.1 ± 3.2 (5 ~ 23)	0.10**	0.07**	18.5 ± 2.7 (13 ~ 25)	0.03
ADAS 再生減点 (0 ~ 10)	5.8 ± 2.6 (0.3 ~ 10)	-0.07**		3.6 ± 2.2 (0 ~ 8.5)	0.07

平均 ± 標準偏差 (範囲)

† S7<sub>0-2</sub> 群および S7<sub>3-5</sub> 群の 7 シリーズ得点を従属変数, 各項目を独立変数とした単回帰分析

†† 7 シリーズ得点を従属変数, 単回帰分析で有意であった各項目を独立変数とした前進ステップワイズ重回帰分析

\*p < 0.05, \*\*p < 0.01



消去、減じる数である7の把持、適切な数同士の減算操作といったプロセスを同時に行う多重トラッキング機能がよく保たれていた患者は、正解を重ねて7シリーズで5点を得たと考えられる。その一方で、分配性注意にある程度の障害のある患者は、前段階の結果を正確に把持しながらの減算操作が中途から遂行できなくなり、7シリーズの得点をさらに伸ばすことができなかつたのであろう。そのために、S7<sub>0-2</sub>群においては分配性注意の指標となる逆唱の達成桁数が低いほど7シリーズの成績が低いという結果が得られたと考えられ、7シリーズの成績が3点か4点か5点かの違いには主として分配性注意が影響していると考察される。

次にS7<sub>0-2</sub>群における結果について考察する。7シリーズが0点の患者は100-7から不正解でそれ以下の減算もできない患者であり、1点の患者は100-7のみ正解であったと考えられる。100-7や93-7の段階で正答できない0点または1点の患者の少なくとも一部は、数の概念またはその操作に障害があると考えられる。ADのようなびまん性の脳損傷をきたす疾患では、数の概念とその操作のような個別の認知機能障害が、認知機能障害全般の重症度とある程度並行することが予想される。そのために、S7<sub>0-2</sub>群においても、認知機能障害の全般重症度の指標となるMMSE<sub>25</sub>の成績が低いほど7シリーズの成績が低いという結果が得られたと考えられる。

数の概念やその操作の障害は左頭頂葉皮質損傷で生じやすいとされている<sup>21)</sup>。一方、初期～中期のADでは、認知機能障害の全般重症度が同程度であれば発症年齢が低いほど頭頂葉を含む大脳連合野の局所脳糖代謝低下が強く<sup>22)</sup>、言語障害や視覚認知障害などの連合野の症状が強いことが報告されている<sup>5,9)</sup>。本研究のS7<sub>0-2</sub>群においても、認知機能障害の全般重症度とは独立して、年齢が若いほど左頭頂葉の機能低下が強く数の概念やその操作がより障害される傾向が存在した可能性がある。そのために、S7<sub>0-2</sub>群においては年齢が若いほど7シリーズの成績が低いという結果が得られ

たとえられる。

さらにS7<sub>0-2</sub>群では、これらの2つの要因とは独立して、把握の受動的スパンや覚醒度の持続範囲・強度の指標である順唱の成績が低いほど7シリーズの成績が低いという関係が得られた。これは、100-7と93-7という2回の計算を順次行うという過程に上記の注意障害が影響するためであると考えられる。すなわち、順唱の成績低下が示す注意障害を有する患者は、暗算を2回繰り返して正解を得ることに障害を生じ、7シリーズの成績が低下したのであろう。

以上から、7シリーズの成績が5点から3点まで低下していくことには逆唱を指標とする分配性注意の障害が関係し、2点から0点まで低下していくことには、数の概念とその操作の障害とともに、順唱を指標とする把握の受動的スパンの低下や覚醒度の持続範囲・強度といった注意障害が関係していると考えられる。

これまでのADの注意機能特性に関する報告では、病期の進行に伴ってどの機能特性が障害されていくかについて、おのおの独自の課題を用いて評価しているため、結果もある程度異なったものになっている。しかし、いずれも覚醒度または伝統的持続性注意などと表現される注意機能が他の注意機能特性と比較して進行期まで維持されるだろうという点では一致している<sup>3,10)</sup>。一方、ADでは分配性注意はかなり早期から障害されることが報告されている<sup>3,10,17,20)</sup>。分配性注意は、認知機能の切り替えの能力、不必要な刺激を排除する抑制機能、有効な戦略を形成する機能などに影響されるため、遂行機能として議論されることも多い。分配性注意は両側前頭前野背外側部と関係するとされる<sup>2,3)</sup>。これらの報告と今回の検討により、AD患者では病初期に分配性注意、すなわちいくつかのプロセスを同時に行う多重トラッキング機能が障害され始めるという経過が示された。その一方で、表1に示したとおり7シリーズで5点の患者の平均MMSE得点が24点、7シリーズで3点の患者では21点であるのに対して、7シリーズで1点の患者では平均MMSE得点が16点で

あった。このような中期の患者では、分配性注意の障害に加えて、数の概念とその操作の障害や順唱を指標とする把握の受動的スパンや覚醒度の低下が徐々に合併してくると考えられた。

今回の検討で分析の対象とした注意機能の指標は、認知症の日常診療でよく用いられている認知機能検査で比較的短時間で施行できる検査として、MMSEの7シリーズや数唱にとどまったが、今後、とくに病初期から低下する分配性注意、および他の注意機能特性について、さまざまな課題・指標を用いたより詳細な検討が重要であると考えられる。

## 文 献

- 1) Chui HC, Victoroff JI, Margolin D, Jagust W, et al.: Criteria for the diagnosis of ischemic vascular dementia proposed by the State of California Alzheimer's Disease Diagnostic and Treatment Centers. *Neurology*, **42** : 473-480 (1992).
- 2) D'Esposito M, Detre JA, Alsop DC, Shin RK, et al.: The neural basis of the central executive system of working memory. *Nature*, **378** : 279-281 (1995).
- 3) Foldi NS, Lobosco JJ, Schaefer LA : The effect of attentional dysfunction in Alzheimer's disease ; Theoretical and practical implications. *Semin Speech Lang*, **23** : 139-150 (2002).
- 4) 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).
- 5) Fujimori M, Imamura T, Yamashita H, Hirono N, et al.: Age at onset and visuocognitive disturbances in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **12** : 163-166 (1998).
- 6) Geschwind N : Disorders of attention ; A frontier in neuropsychology. *Philos Trans R Soc Lond B*, **298** : 173-185 (1982).
- 7) 浜田博文 : 注意障害の評価. (田川皓一編) 神経心理学検査評価ハンドブック, 99-100, 西村書店, 東京 (2004).
- 8) 本間 昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎ほか : Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成. 老年精神医学雑誌, **3** : 647-655 (1992).
- 9) Imamura T, Takatsuki Y, Fujimori M, Hirono N, et al.: Age at onset and language disturbances in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, **36** : 945-949 (1998).
- 10) Johannsen P, Jakobsen J, Bruhn P, Gjedde A : Cortical responses to sustained and divided attention in Alzheimer's disease. *Neuroimage*, **10** : 269-281 (1999).
- 11) Lezak MD, Howieson DB, Loring DW : Neuropsychological Assessment, 4th edition. Oxford U.P., Oxford (2004).
- 12) McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, 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).
- 13) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, 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).
- 14) Mohs RC, Rosen WG, Davis KL : The Alzheimer's Disease Assessment Scale ; An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol Bull*, **19** : 448-450 (1983).
- 15) 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. 神経心理学, **1** : 82-90 (1985).
- 16) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al.: Frontotemporal lobar degeneration ; A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, **51** : 1546-1554 (1998).
- 17) Perry RJ, Watson P, Hodges JR : The nature and staging of attention dysfunction in early (minimal and mild) Alzheimer's disease ; Relationship to episodic and semantic memory impairment. *Neuropsychologia*, **38** : 252-271 (2000).
- 18) Román CG, Tatemichi TK, Erkinjuntti T, Cummings JL, et al.: Vascular dementia ; Diagnostic criteria for research studies. Report of the NINDS-AIREN International Workshop. *Neurology*, **43** : 250-260 (1993).
- 19) Sohlberg MM, Mateer CA : Effectiveness of an attention-training program. *J Clin Exp Neuropsychol*, **9** : 117-130 (1987).
- 20) Toepper M, Beblo T, Thomas C, Driessen M : Early detection of Alzheimer's disease ; A new working memory paradigm. *Int J Geriatr Psychiatry*, **23** : 272-278 (2008).

- 21) 山鳥 重：神経心理学入門. 第1版, 256, 医学書院, 東京 (1985).  
22) Yasuno F, Imamura T, Hirono N, Ishii K, et al.: Age

at onset and regional cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **9**: 63-67 (1998).

## Dysfunction of attention in Alzheimer's disease

— Factors affecting the score of Serial 7's in Mini-Mental State Examination (MMSE) —

Yuri Kudo<sup>\*1,2</sup>, Atsushi Sato<sup>\*3</sup>, Toru Imamura<sup>\*2,4</sup>

\* 1 *Department of Rehabilitation Medicine, Rehabilitation Center Midori Hospital*

\* 2 *Department of Neurology, Niigata Rehabilitation Hospital*

\* 3 *Division of Speech Therapy, Department of Rehabilitation, Niigata Rehabilitation Hospital*

\* 4 *Division of Speech, Hearing and Cognitive Sciences, Graduate School of Health Sciences, Niigata University of Health and Welfare*

To investigate dysfunction of attention in Alzheimer's disease (AD), we analyzed the relation between the score of Serial 7's of the Mini-Mental State Examination (MMSE) and those of several factors in 182 patients with probable AD. The factors included the scores of digit span forward, backward, word recall subscore of Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS), as well as age, educational attainment, disease duration, and the severity of overall cognitive disturbance represented by the total score of MMSE items other than Serial 7's (MMSE<sub>25</sub>, ranged 0-25). Regression analyses showed the following results: In the patients who scored 0-2 in Serial 7's, the lower score of digit span forward, lower MMSE<sub>25</sub> and younger age were significantly and independently associated with the lower score of Serial 7's. On the other hand, in the patients scored 3-5, the lower score of digit span backward was significantly associated with the lower score of Serial 7's. These results suggested that the dysfunction of divided attention, represented by the lower score of digit span backward, affected the performance of Serial 7's in earlier stage of AD. The dysfunction of traditional sustained attention, represented by the lower score of digit span forward, subsequently affected that of Serial 7's.

**Key words**: Alzheimer's disease, dysfunction of attention, MMSE, Serial 7's, digit span

## [原著論文]

# 老年期に発症した前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) の 臨床的特徴の検討

井村まゆ<sup>\*1</sup>・佐藤卓也<sup>\*2</sup>・佐藤 厚<sup>\*2</sup>・今村 徹<sup>\*1,3</sup>\*1 新潟医療福祉大学医療技術学部言語聴覚学科, \*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  
\*3 新潟リハビリテーション病院神経内科

## 抄録

【背景】前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) は若年性認知症の代表疾患とされてきたが、近年、65歳以上の老年期に発症する患者も一定の割合で存在することが指摘されている。【目的】老年期発症のFTLDのうちとくに前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) を呈した症例の臨床的特徴を検討する。【対象】新潟リハビリテーション病院神経内科 (もの忘れ外来) で精査を完了し、国際ワーキンググループの臨床診断基準でFTDの中核的特徴をすべて満たすと診断され、発症年齢65歳以上の13症例 (発症年齢65～74歳の老年前期発症7例、75歳以上の老年後期発症6例)。【方法】各症例の初発症状、FTDの支持的診断的特徴のうちの行動異常および神経心理学的検査の項目、および古典的ピック病で特徴的な症状について診療録をもとに回顧的に分析した。【結果】13症例のなかに幻聴や被害妄想、誤認妄想、物盗られ妄想で発症した非典型的な症例が4例みられた。ADASを施行した12症例中の10症例で構成課題において減点がみられた。古典的ピック病の特徴的な症状である常同行動を示さない例が3例みられた。【結論】一般的にFTDが幻覚や妄想を呈することはまれであるとされているが、本研究の結果は、65歳以上の老年期発症のFTDには幻聴や妄想で発症する非典型的な症例が多くみられる可能性を示唆している。また、老年期発症FTD患者では構成課題において成績が低下する可能性があると考えられ、考え不精をはじめとする脱抑制や遂行機能障害、教育歴が影響している可能性が考えられた。常同行動はFTDの初発ないし初期症状として重視されているが、常同行動を示さない非典型的FTD症例は、本研究結果からこれまでに考えられていたほどまれではない可能性がある。

Key words : 前頭側頭葉変性症, 前頭側頭型認知症, 若年発症, 老年期発症, ピック病

老年精神医学雑誌 22 : 841-849, 2011

## はじめに

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) は65歳未満で発症する若年性認知症の代表疾患であり、FTLD患者の呈する臨床症候群は、臨床診断基準<sup>24)</sup>では前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD)、意味性認知症 (semantic dementia ; SD)、進行性非流暢

性失語 (progressive non-fluent aphasia ; PA) の3つに分類される。現在、ピック病はFTLDの概念のなかに含まれている。

しかし近年、FTLDで65歳以上の老年期に発症する患者も一定の割合で存在することが指摘されており<sup>7,26)</sup>、Ibachら<sup>12)</sup>は31人のFTLD患者のうち13人 (42%) が65歳以降の発症と報告している。

本研究を施行した新潟リハビリテーション病院神経内科 (もの忘れ外来) は地域住民を対象とする二次医療機関であり、希少疾患の受診が少なく、

(受付日 2011年3月28日)

Mayu Imura, Takuya Sato, Atsushi Sato, Toru Imamura

\*1 〒950-3198 新潟県新潟市北区島見町1398

表1 前頭側頭型認知症 (FTD) の臨床的特徴

中核的診断特徴：以下の5項目すべて必要	
1.	潜在的に発症し徐々に進行する
2.	早期からの社会的対人行動の低下
3.	早期からの自己の行動の統制の障害
4.	早期からの情意鈍麻
5.	早期からの病識の欠如
支持的診断特徴としての行動異常	
1.	自己の衛生と身なりの低下
2.	思考の硬直化と柔軟性の障害
3.	注意の転導性亢進と持続性の低下
4.	口唇傾向と食行動の変化
5.	保続的, 常同行動
6.	使用行動
支持的診断特徴としての神経心理学的検査所見 ・重度の健忘, 失語, 空間認知障害を伴わない 有意な前頭葉テストの障害	
(FTLD 臨床診断基準 <sup>24)</sup> より抜粋)	

若年例も少数である。認知症初診患者連続 365 症例の平均年齢は  $79.3 \pm 6.9$  (54~96) 歳であり<sup>18)</sup>, 若年発症の FTLD はきわめて少ないが, 老年期発症の FTLD は時に経験される。そこで本研究では老年期発症の FTLD のうちとくに FTD 症例の臨床的特徴を検討した。

## I. 対象

2004~2009年までに新潟リハビリテーション病院神経内科(もの忘れ外来)で精査を完了し, 国際ワーキンググループの臨床診断基準<sup>24)</sup>で FTD の中核的特徴5項目(表1上段)をすべて満たすと診断され, 発症年齢65歳以上の13症例を対象とした。診断基準を厳格に適用すると, 多

表2 FTD 症例の患者属性と疾患属性

Patient No. and type	性別	教育年数	発症年齢	初診時年齢	罹病期間(年)	MMSE 得点	ADAS 減点			
							減点合計	再生	口頭命令	呼称
1. FTD	女性	6	65	75	10	17	25	4.7	2	0
2. FTD	女性	10	68	83	15	18	21	5	2	0
3. FTD	女性	8	69	74	5	21	25	7.3	1	0
4. FTD	女性	9	71	72	1.75	21	16	2	1	0
5. FTD	女性	11	72	73	0.5	25	6	5.3	0	0
6. FTD	男性	6	74	84	10	18	17	6.7	1	0
7. FTD and SD	女性	不明	74	77	3	未施行		未施行		
老年前期発症	男1/女6	$8.3 \pm 2.1$	$70.4 \pm 3.3$	$76.9 \pm 4.8$	$6.5 \pm 5.3$	$20.0 \pm 3.0$	$18.3 \pm 7.1$	$5.2 \pm 1.9$	$1.2 \pm 0.8$	$0.0 \pm 0.0$
8. FTD	男性	8	75	80	5	21	5	4.7	0	0
9. FTD	男性	12	77	82	5	16	15	7	2	0
10. FTD	女性	6	77	78	1.5	14	33	8	4	1
11. FTD	女性	6	78	79	1	24	11	5.3	2	0
12. FTD	女性	10	82	85	3	21	20	4.7	3	1
13. FTD	女性	6	84	86	2	17	20	7.7	2	0
老年後期発症	男2/女4	$8.0 \pm 2.5$	$78.8 \pm 3.4$	$81.7 \pm 3.3$	$2.9 \pm 1.7$	$18.8 \pm 3.8$	$17.3 \pm 9.6$	$6.2 \pm 1.5$	$2.2 \pm 1.3$	$0.3 \pm 0.5$
全症例	男3/女10	$8.2 \pm 2.2$	$74.3 \pm 5.4$	$79.1 \pm 4.7$	$4.8 \pm 4.3$	$19.4 \pm 3.3$	$17.8 \pm 8.1$	$5.7 \pm 1.7$	$1.7 \pm 1.2$	$0.2 \pm 0.4$

ADAS: Alzheimer's Disease Assessment Scale, NPI: Neuropsychiatric Inventory, FTD: 前頭側頭型認知症, SD: 意味性認知症

くの患者が見逃されるため、臨床的に有用ではないという指摘もあるが<sup>25)</sup>、本研究では診断基準に基づき、FTDの中核的特徴をすべて満たす症例のみを対象とした。1人はSDの臨床診断基準にも一致した。また、同期間に若年発症FTDは1例存在したが、対象からは除外した。

全例に神経学的診察、頭部MRIまたはCT、脳波、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>12</sub>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、せん妄などの原因となる病態を除外した。頭部MRIまたはCTで脳血管障害などの局所病変が認められ、それが何らかの認知機能障害を生じる可能性があるかと判断された場合も対象から除外した。また、発症からの経過と生活上の症状についての情報が得られ

ない患者についても対象から除外した。

対象患者の諸属性を表2最下段に示す。男性3人、女性10人、平均発症年齢は74.3 ± 5.4 (65~84)歳、初診時の平均年齢は79.1 ± 4.7 (75~86)歳であった。

## II. 方 法

認知機能評価としてMini-Mental State Examination (MMSE) 日本語版<sup>5,23)</sup>およびAlzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版<sup>11,22)</sup>を施行した。SD患者1人は言語障害のため、いずれも施行しなかった。信頼できる情報提供者となる同居家族から情報が得られなかった1人を除く12症例で神経精神症状をNeuropsychiatric Inven-

構成	ADAS 減点			NPI									初発症状
	観念運動	見当識	再認	妄想	幻覚	興奮	うつ	不安	多幸	無関心	脱抑制	易刺激性	
1	5	3	5.7	0	0	0	0	1	0	4	4	0	自発性低下
2	5	3	4.3	0	0	0	0	4	0	8	0	0	自発性低下
1	0	3	10.7	0	4	2	0	0	0	8	0	0	固形の物を嚙んで汁だけ吸って口から出す
2	2	0	8.7	0	0	0	2	2	3	8	0	0	脱抑制
1	0	0	1.7	未施行									被害妄想、幻聴
1	0	1	7	1	0	3	0	0	0	8	0	0	誤認妄想
	未施行			0	0	4	0	0	0	8	0	0	語性錯語
1.3±0.5 2.0±2.4 1.7±1.5 6.4±3.2													
0	0	0	0.7	0	0	4	0	1	0	8	2	0	もの忘れ
2	0	2	1.7	0	0	2	0	0	0	2	0	0	常同行動
1	5	5	3	0	0	8	0	8	0	0	0	0	畑仕事の段取りがちくはぐ
1	1	2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	食行動異常、脱抑制
0	0	2	4	0	0	0	0	0	0	4	8	0	物の名前が出てこない
1	3	4	0.7	6	0	3	0	0	0	0	1	1	もの忘れ、物盗られ妄想
0.8±0.8 1.5±2.1 2.5±1.8 1.7±1.5													
1.1±0.7 1.8±2.2 2.1±1.6 4.0±3.4													

表3 FTD 症例の支持的診断特徴としての行動異常と古典的ピック病の特徴的な症状

Patient No. and type	FTD 診断基準の支持的診断特徴としての行動異常						古典的ピック病の特徴的な症状			
	自己の衛生と身なりの低下	思考の硬直化と柔軟性の障害	注意の転導性亢進と持続性低下	口唇傾向と食行動の変化	保続的、常同的行動	使用行動	考え不精	立ち去り行動	我が道を行く行動	時刻表的行動
1. FTD		+	+	+	+		+		+	
2. FTD		+	+	+	+		+		+	16時に豆乳を飲む
3. FTD		+	+	+	+		+		+	同じ時刻に散歩に出て近所の花を持って帰る
4. FTD		+	+	+	+				+	
5. FTD	+	+							+	
6. FTD		+	+		+		+		+	デイサービスで10時に入浴、16時に帰るなど時刻にこだわる
7. FTD and SD		+	+	+	+					
8. FTD		+	+	+	+				+	
9. FTD	+	+	+	+	+		+		+	毎日同じ時刻に道に立っている
10. FTD	+	+	+	+	+		+		+	
11. FTD	+		+						+	
12. FTD		+	+				+		+	
13. FTD		+	+	+	+				+	雨が降りそうでも夕方に必ず畑に水をやる

FTD：前頭側頭型認知症，SD：意味性認知症

tory (NPI) 日本語版<sup>3,8)</sup>によって評価した。

FTD 患者全 13 症例を発症年齢から 65~74 歳 (老年前期発症) の 7 例と 75 歳以上 (老年後期発症) の 6 例に分類し、各症例の初発症状、FTLD 臨床診断基準の FTD の支持的診断的特徴のうちの行動異常および神経心理学的検査の項目 (表 1 下段)、および古典的ピック病で特徴的な症状について診療録をもとに回顧的に分析した。

本研究では、古典的ピック病の特徴的な症状として以下の 11 項目を検討した。項目とその定義を以下に示す。

①考え不精：課題や質問に対して最初の一瞬は取り組むが、すぐに「わからない」「できな

い」と言う<sup>16)</sup>。

- ②立ち去り行動：関心がなくなると診察室や検査室から勝手に出て行く<sup>30)</sup>。
- ③我が道を行く行動：周囲への気配りなく気のおもむくままに行動する<sup>30)</sup>。
- ④時刻表的行動：行動する時刻と内容が対になって常同化する<sup>19)</sup>。
- ⑤時刻表的生活：複数の時刻表的行動が患者の日常生活のかなりの部分を占拠した状態<sup>14)</sup>。
- ⑥常同的周遊：開始時刻と経路が常同化した周遊行動<sup>14)</sup>。
- ⑦常同的食行動：毎日同じ食べ物を作ろうとしたり、食べたがる、同じ順序や同じ時間に食

古典的ピック病の特徴的な症状						
時刻表的生活	常同的周遊	常同的食行動	滞続言語	その他の常同行動	多幸	自発性低下
			「腹減って目が回る」「私やせてますね」など同じフレーズを繰り返す			+
		16時に豆乳を飲む		何でもメモに残す、仏壇参りを繰り返す		+
	+	同じ食べ物を買ってくる		いつも同じ歌を歌う	+	+
		毎日朝食に粥を作って食べる		衣類1枚だけでも必ず洗濯をする		+
				「腸が悪いので手術する」と繰り返し述べる		+
		ジュースやアイスクリームばかり買ってくる		「ヨイショヨイショヨイショ」「ハハハ」と常同的に発声する	+	+
		バナナと青汁3杯を朝昼晩飲食する				+
	+		勤務時代のエピソードを同じ言い回しで繰り返す	山から木の苗を探ってきて畑に植えることを繰り返す	+	+
		栄養ドリンクを何本も飲む			+	+
					+	+
		毎日筋子を買ってくる			+	+

べたがるなどさまざまな側面が常同化する<sup>13, 29)</sup>。

- ⑧滞続言語：長いまとまりのある文を繰り返す<sup>32)</sup>。
- ⑨その他の常同行動：以上の項目に含まれない常同行動。
- ⑩多幸：空虚な気分の昂揚状態<sup>32)</sup>。
- ⑪自発性低下：自発性や活発さ、興味や関心の低下<sup>9)</sup>。

### Ⅲ. 結 果

13症例の臨床像を表2、表3に示し、注目すべき所見を以下に列挙する。

まず、13症例のなかに幻聴や被害妄想、誤認妄想、物盗られ妄想で発症した非典型的の症例が存在していた(表2)。初発症状としての幻聴は1例(7.7%)、妄想は3例(23%)に認められた。症例5は被害妄想、幻聴からの発症、症例6は誤認妄想からの発症、症例13は物盗られ妄想から発症していた。そのほかに、症例3は発症5年の初診時点で幻視がみられた。

ADASを施行した12症例中の10症例で構成課題において減点がみられた(表2)。

また、大半の症例はFTD臨床診断基準の支持的診断的特徴および古典的ピック病の特徴的な症状の多くを有していたが(表3)、症例5, 11, 12



は古典的ピック病の特徴的な症状である常同行動を示さなかった。

老年前期発症と老年後期発症の両群で全体として臨床的特徴に目立った差は認められなかった。

#### IV. 考 察

本研究で検討したFTD症例は、平均発症年齢74.3歳、平均初診時年齢79.1歳という老年期発症例であったが、一般的に指摘されている若年発症FTDの臨床像とはいくつかの相違点がみられた。

本研究では幻聴や被害妄想、誤認妄想、物盗られ妄想で発症した非典型的な症例が存在していた。一般的にFTDが幻覚や妄想を呈することはまれであるとされており、初発症状としてはShinagawaら<sup>20)</sup>は36例で幻覚、妄想とも0と報告している。初診時の症状としてはDiehl-Schmidら<sup>4)</sup>は40症例中幻覚0、妄想6(15%)、Le Berら<sup>20)</sup>は61症例中幻覚1(1.6%)、妄想3(4.9%)、Mendezら<sup>21)</sup>は86症例中幻覚1(1.2%)、妄想2(2.3%)と報告している。本研究の対象患者の初発症状における幻覚、妄想の出現率は、幻覚1(7.7%)、妄想3(23%)であり、これまでの報告よりも高頻度であった。本研究の結果は、65歳以上の老年期発症のFTDには幻聴や妄想で発症する非典型的な症例が多くみられる可能性を示唆している。

FTDでは病変が前頭葉と側頭葉前部に限局するため、側頭頭頂後頭葉や辺縁系に存在する認知機能、たとえば構成、視覚認知、近時記憶などの機能は原則として保たれる<sup>10)</sup>。しかし、本研究においては、ADASの構成課題で減点が認められなかったのは施行した12症例中2症例のみであり、ほとんどの症例で構成課題の成績に低下がみられた。

Shinagawaら<sup>20)</sup>は、老年期発症FTDはMMSEの構成課題において低下を認めたと報告しており、本研究の結果と一致している。老年期発症のFTD症例では構成課題において成績が低下する可能性があると考えられる。

構成課題の成績は遂行機能障害によっても低下

すると報告されている<sup>34)</sup>。また、FTD患者はしばしば、遂行機能障害と考不精のため、図形の輪郭や対角線などを描いてから細部を加えていくという系統的で合理的な方略を形成して課題を行うことをせず、模写はしばしば場当たりのとなり、模写結果が拙劣、貧弱となる<sup>10,16)</sup>。本研究におけるFTD症例の構成課題の成績低下にも脱抑制や遂行機能障害が影響している可能性がある。

また、教育歴が影響している可能性も考えられる。構成課題は教育歴の影響を受けやすいことが指摘されている<sup>6,9)</sup>。本研究の対象症例のような高齢の患者は教育歴が低い傾向があると予想され、若年発症の患者に比べて構成課題の成績が低下する可能性があると考えられる。

症例5, 11, 12は古典的ピック病の特徴的な症状である常同行動を示さない非典型的な症例であった。Piguetら<sup>25)</sup>は、神経病理学的または神経放射線学的にFTDの所見が確認された症例を対象として、FTLD臨床診断基準<sup>24)</sup>の感受性を検討している。その結果、5つの中核的特徴すべてが初診時に認められたのは45症例中の25症例(56%)、進行期の症状を含めても33症例(73%)であり、診断基準を厳格に適用すると多くの患者が見逃され、臨床的に有用ではないと指摘している。また、常同行動が初診時に認められたのは症例全体の50%弱、進行期を含めても80%弱であった。常同行動はFTDの初発ないし初期症状として重視されているが<sup>1,15,17,27)</sup>、常同行動を示さない非典型的FTD症例は、これまでに考えられていたほどまれではない可能性がある。この点について今後注目して検討する必要があると思われる。

本研究では老年前期発症と老年後期発症の両群で全体として臨床的特徴に目立った差は認められなかった。Borroniら<sup>2)</sup>もFTD患者を発症年齢からvery early-onset(46~58歳)、early-onset(59~63歳)、late-onset(64~69歳)、very late-onset(70~79歳)に分類して検討したが、各群における臨床的特徴に相違はみられなかったと報告している。

すでに述べたように、FTDは若年性認知症の代表疾患であるとされているが、本研究の対象には若年発症FTDが含まれておらず、若年発症と老年期発症FTDの臨床的特徴を直接比較対照することができなかった。若年発症と老年期発症の臨床的特徴の相違については今後さらに検討を進めていく必要があると考えられる。

本研究の遂行にあたり、ご協力を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

- Ames D, Cummings JL, Wirshing WC, Quinn B, et al.: Repetitive and compulsive behavior in frontal lobe degenerations. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **6**: 100-113 (1994).
- Borroni B, Agosti C, Bellelli G, Padovani A, et al.: Is early-onset clinically different from late-onset frontotemporal dementia? *Eur J Neurol*, **15**: 1412-1415 (2008).
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, et al.: The Neuropsychiatric Inventory; Comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, **44**: 2308-2314 (1994).
- Diehl-Schmid J, Pohl C, Perneczky R, Förstl H, et al.: Behavioral disturbances in the course of frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **22**: 352-357 (2006).
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mental state"; A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, **12**: 189-198 (1975).
- Gaestel Y, Amieva H, Letenneur L, Dartigues JF, et al.: Cube drawing performances in normal ageing and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21**: 22-32 (2006).
- Gislason TB, Sjögren M, Larsson L, Skoog I, et al.: The prevalence of frontal variant frontotemporal dementia and the frontal lobe syndrome in a population based sample of 85 year olds. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **74**: 867-871 (2003).
- 博野信次, 森 悦朗, 池尻義隆, 今村 徹ほか: 日本語版 Neuropsychiatric Inventory; 痴呆の精神症状評価法の有用性の検討. *脳神経*, **49**: 266-271 (1997).
- 博野信次: 臨床認知症学入門. 改訂2版, 金芳堂, 京都 (2007).
- Hodges JR, Patterson K: The neuropsychology of frontotemporal dementia. In *Frontotemporal Dementia Syndrome*, ed. by Hodges JR, 102-133, Cambridge U.P., Cambridge (2007).
- 本間 昭, 福沢一吉, 塚田良雄, 石井徹郎ほか: Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) 日本版の作成. *老年精神医学雑誌*, **3**: 647-655 (1992).
- Ibach B, Koch H, Koller M, Wolfersdorf M: Hospital admission circumstances and prevalence of frontotemporal lobar degeneration; A multicenter psychiatric state hospital study in Germany. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **16**: 253-264 (2003).
- Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, et al.: Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **73**: 371-376 (2002).
- 池田 学, 森 悦朗: ピック病における人格変化と行動異常. *老年精神医学雑誌*, **7**: 255-261 (1996).
- 池田 学: 前頭側頭型認知症の常同行動. (池田学編) 前頭側頭型認知症の臨床, 146-153, 中山書店, 東京 (2010).
- 今村 徹: 前頭側頭型認知症. *神経内科*, **72**: 375-379 (2010).
- Kipps CM, Knibb JA, Hodges JR: Clinical presentations of frontotemporal dementia. In *Frontotemporal Dementia Syndrome*, ed. by Hodges JR, 38-79, Cambridge U.P., Cambridge (2007).
- 小林三恵, 佐藤卓也, 佐藤 厚, 今村 徹: 物忘れ外来 (memory clinic) における超高齢認知症患者 (oldest-old dementia) の検討. *Brain and Nerve*, **61**: 972-978 (2009).
- 倉知正佳, 松原三郎: Pick 病の臨床・病理と画像診断所見. *神経心理学*, **7**: 10-18 (1991).
- Le Ber I, Guedj E, Gabelle A, Verpillat P, et al.: Demographic, neurological and behavioural characteristics and brain perfusion SPECT in frontal variant of frontotemporal dementia. *Brain*, **129**: 3051-3065 (2006).
- Mendez MF, Shapira JS, Woods RJ, Licht EA, et al.: Psychotic symptoms in frontotemporal dementia; Prevalence and review. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **25**: 206-211 (2008).
- Mohs RC, Rosen WG, Davis KL: The Alzheimer's Disease Assessment Scale; An instrument for assessing treatment efficacy. *Psychopharmacol*

- Bull*, **19** : 448-450 (1983).
- 23) 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. *神経心理学*, **1** : 82-90 (1985).
- 24) Neary D, Snowden JS, Gustafson L, Passant U, et al.: Frontotemporal lobar degeneration ; A consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology*, **51** : 1546-1554 (1998).
- 25) Piguet O, Hornberger M, Shelley BP, Kipps CM, et al.: Sensitivity of current criteria for the diagnosis of behavioral variant frontotemporal dementia. *Neurology*, **72** : 732-737 (2009).
- 26) Rosso SM, Donker Kaat L, Baks T, Joosse M, et al.: Frontotemporal dementia in The Netherlands ; Patient characteristics and prevalence estimates from a population-based study. *Brain*, **126** : 2016-2022 (2003).
- 27) Shinagawa S, Ikeda M, Fukuhara R, Tanabe H : Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** : 74-80 (2006).
- 28) Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, et al.: Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **25** : 439-444 (2008).
- 29) Shinagawa S, Ikeda M, Nestor PJ, Shigenobu K, et al.: Characteristics of abnormal eating behaviours in frontotemporal lobar degeneration ; A cross-cultural survey. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **80** : 1413-1414 (2009).
- 30) Tanabe H, Ikeda M, Komori K : Behavioral symptomatology and care of patients with frontotemporal lobe degeneration ; Based on the aspects of the phylogenetic and ontogenetic processes. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **10** : 50-54 (1999).
- 31) Walsh KW : Understanding Brain Damage ; A Primer of Neuropsychological Evaluation. 2nd ed., Churchill-Livingstone, London (1991).
- 32) 山鳥 重 : 神経心理学入門. 医学書院, 東京 (1985).

## Clinical characteristics of frontotemporal dementia with senile onset

Mayu Imura\*<sup>1</sup>, Takuya Sato\*<sup>2</sup>, Atsushi Sato\*<sup>2</sup>, Toru Imamura\*<sup>1,3</sup>

\* 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*

Background : Although frontotemporal lobar degeneration (FTLD) is one of the common diseases of presenile dementia, some FTLD patients are recently reported to have senile onset (65 years or above). Objective : To describe the clinical characteristics of the patients with FTLD, especially frontotemporal dementia (FTD), with senile onset. Subjects: 13 patients who met all the core features of the clinical diagnostic criteria of FTD, and who had a senile onset (7 patients with onset age of 65 through 74 years and 6 patients of 75 years and above). Method : We retrospectively surveyed the medical records of each patient for the initial symptoms, behavioral and neuropsychological characteristics of the supportive features in the FTD criteria, and characteristic symptoms of classic Pick disease. Results : Four patients showed atypical initial symptoms including auditory hallucination, delusion of persecution, misidentification delusion or delusion of robbery. Ten of the 12 patients who underwent the Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) showed impairment in the Construction task. Three patients did not show any stereotyped behavior, a common symptom of classic Pick disease. Conclusions : FTD patients are believed to rarely show hallucination or delusion. However, the results in this study suggested that some FTD patients with senile onset may have atypical initial symptoms of hallucination or delusion. Many FTD patients with senile onset showed constructional disturbances. Although stereotyped behavior is underlined as an initial or early symptom of FTD, the current results suggested that a considerable number of FTD patients may lack stereotyped behavior.

---

**Key words** : frontotemporal lobar degeneration (FTLD), frontotemporal dementia (FTD), presenile onset, senile onset, Pick disease