

図3 抑肝散の有用性 (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)

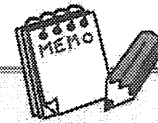
べきであり、抑肝散が有用である。また、DLBでは幻視が高率にみられるが、DLBの幻視に対しても抑肝散の有効性が報告されている。Iwasakiら<sup>7)</sup>は、幻視を呈し最低6か月間ドネペジルを服用したが、幻視、その他の症状に改善が認められなかった14例と、消化器症状でドネペジルの服用が続けられなかった1例の計15例のDLBに対して抑肝散7.5g投与し、2週間以内に15例中12例の幻視が消失したことを報告した。レム睡眠行動障

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



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
2. DLBの幻覚
  - a) ドネペジル錠 (3~10 mg, 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
3. DLBのレム睡眠行動障害
  - a) ドネペジル錠 (3~10 mg, 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 (0.25~0.5 mg, 分1就眠前)
  - d) a) が無効ならb), c) を適宜併用

行動に対する選択的セロトニン再取込み薬 (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

日本臨牀 69 卷 増刊号 10 (2011 年 12 月 20 日発行) 別刷

# 認知症学 下

—その解明と治療の最新知見—

III. 臨床編

薬剤誘発性認知症(状態) 各論

せん妄誘発剤

水上勝義

## III. 臨床編

## 薬剤誘発性認知症(状態) 各論

## せん妄誘発剤

Drug-induced delirium

水上勝義

Key words : 抗コリン作用, 鎮静作用, 持ち越し効果

## 1. せん妄とは

せん妄とは、意識障害が背景にあり、このため注意を集中、維持、転換する能力が低下し、認知に変化をきたした状態である。通常は急激に出現し、一日の中でも変動しやすい<sup>1)</sup>(表1)。経過中に錯覚、幻覚、妄想、不安、興奮、不眠など様々な精神症状がみられる。ただし、せん妄では精神症状が目立ち活動性が亢進した状態だけではなく、むしろ活動性が低下した状態もみられる。このため前者を hyperactive delirium、後者を hypoactive delirium、そして両方の特徴が混在する場合 mixed delirium と呼ぶことがある。日中は傾眠傾向で活動性が著しく低下し、夜間は不眠、不穏状態を示すこともしばしばみられる。

## 2. せん妄の原因

様々な身体的な原因でせん妄が生じうるが、そのうちの 하나가薬剤性である。せん妄のおよそ2-3割は薬剤性と考えられている。同じ薬剤を服用しても、せん妄になる場合とならない場合がある。すなわちせん妄はしばしば幾つかの要因が組み合わさって生じ、薬剤を取り入れる患者側の要因も大きい。

表1 せん妄の診断基準(DSM-IV)(文献<sup>1)</sup>より引用)

- A. 注意の低下を伴う意識の障害
- B. 認知の変化(記憶、見当識、言語の障害など)、または知覚の障害
- C. 短期間の内に出現し(通常数時間から数日)、1日の内で変動する
- D. 病歴、身体診察、臨床検査から、身体的原因と判断される

## a. 患者側の要因

一般には、高齢、認知症疾患など脳の器質的障害がある場合、腎機能や肝機能障害のため薬剤の代謝や排泄の低下がある場合、悪性腫瘍など衰弱をきたすような身体的疾患などでは、せん妄をきたしやすい。高齢者では、代謝排泄能が低下しているうえに、体脂肪の割合が高く、ベンゾジアゼピン(BZ)系薬剤をはじめとする脂溶性の薬剤が体内に蓄積しやすく、排泄の遅延が生じる。脳の器質的障害では、血液・脳関門の損傷が起こりやすく、このため、より多くの薬剤が脳に作用しやすくなる。また低アルブミン血症があると遊離薬物濃度が上昇するため、やはりせん妄の一因となりうる。肺炎や骨折などの急性疾患では薬剤代謝酵素の cytochrome P450 の活性が低下することがある<sup>2)</sup>。また薬剤の中にはP450を抑制するものがある。P450が抑制されると、それで代謝される薬剤の血中濃

Katsuyoshi Mizukami: Department of Psychiatry, University of Tsukuba Graduate School of Comprehensive Human Sciences 筑波大学大学院人間総合科学研究科 精神病態医学

表2 代表的なせん妄誘発剤

1. 麻酔・鎮痛剤
2. 中枢神経系薬剤
1) 三環系抗うつ薬
2) 抗不安薬, 睡眠薬
3) 炭酸リチウム
4) 抗てんかん薬
5) その他抗コリン作用のある薬剤
3. 抗コリン剤
4. 抗パーキンソン剤
5. コルチコステロイド剤
6. ヒスタミンH1受容体阻害剤(第一世代)
7. ヒスタミンH2受容体阻害剤
8. 循環器系薬剤(ジギタリス, 抗不整脈ほか)
9. 喘息治療剤(アミノフィリン, テオフィリン)
10. その他(抗がん剤, 抗生剤, 甲状腺剤, 風邪薬ほか)

度が上昇する。このように様々な身体的状況によってせん妄のリスクが高まる。

#### b. せん妄をきたしやすい薬剤

せん妄を起こしうる医薬品は多岐にわたる(表2)。特に抗コリン作用(ムスカリン受容体阻害作用)の強い薬剤や日中の覚醒度を低下させる薬剤は、せん妄をきたしやすい。またドパミン伝達系の亢進もせん妄と関連すると考えられる。以下にせん妄の原因となる代表的な薬剤について述べる。

##### 1) 抗コリン剤

薬剤の抗コリン作用によって慢性的に認知機能障害が続き、認知症と鑑別困難な病像を呈することもあるが、比較的急性に現れると、せん妄の病像を呈する。抗コリン作用をもつ代表的な薬剤には、三環系抗うつ薬、ベンゾジアゼピン(BZ)などの向精神薬、過活動性膀胱治療薬、鎮痙薬(スコポラミン)、抗パーキンソン剤(トリヘキシフェニジル、ピペリデン)、抗ヒスタミン薬(第一世代)など多岐にわたる(表3)。単独ではそれほど抗コリン作用が大きくない薬剤でも、併用することで抗コリン作用の総和が増加し、せん妄を誘発すると考えられる<sup>3)</sup>。

抗コリン作用が強い薬剤は高齢者にしばしば処方されている。地域に住む高齢者の23%、ナーシングホームに住む高齢者の60%が抗コ

表3 抗コリン作用をもつ代表的な薬剤  
(文献<sup>3)</sup>より引用)

抗コリン剤: アトロピン, 鎮痙剤(スコポラミン, ジサイクロミン), 抗潰瘍薬(プロバンテリンほか), 抗パーキンソン薬(トリヘキシフェニジル, ピペリデンほか), 過活動性膀胱治療薬, 気管支拡張剤(イプラトロピウムほか)
向精神薬: 三環系抗うつ薬, ベンゾジアゼピン系, フェノチアジン系
H1阻害剤(第一世代)
循環器系薬(シベンゾリン, ジソピラミド, キニジンほか)

リン作用をもつ薬剤を服用しており、2種類以上服用していた者も、ナーシングホーム居住者で32%、地域住民の13%に及んだ<sup>4)</sup>。

ムスカリン受容体はサブタイプによって分布が異なり、大脳皮質や海馬に多く存在するM1やM2受容体への親和性が高いと中枢神経系への影響が大きくなる。M1受容体はシナプス前膜と後膜に存在し、シナプス後膜の阻害によりそれ以降のアセチルコリン伝達系に障害が生じるうえに、シナプス前膜のM1受容体の阻害によりアセチルコリンの放出抑制が生じるので影響が極めて大きい<sup>5)</sup>。anticholinergic serum activity(SAA)が、抗コリン作用の指標となり、またせん妄の出現や認知機能の低下と関連すると報告されている<sup>6)</sup>。

##### 2) 睡眠薬および抗不安薬

BZ系薬剤は、過去に用いられていたバルビツレート系薬剤に比較して安全性が高く、現在、抗不安薬としても睡眠薬としても頻用されている。ただしBZ系睡眠薬は、抗コリン作用を有すると同時に、脂溶性薬剤のため、高齢者では蓄積されやすく、作用が延長しやすい。また高齢者ではBZ系受容体の感受性も亢進している。このため服薬直後に一過性の健忘が生じたり、せん妄を誘発することがある。特にジアゼパムやクロルジアゼポキシドなどの長時間作用型BZ薬剤は、日中の傾眠を誘発し、睡眠・覚醒リズムの障害に至りやすいため、高齢者に対して特に注意が必要である。

### 3) 抗パーキンソン剤

抗パーキンソン薬には、抗コリン剤(トリヘキシフェニジル、ピペリデン)のほかにも、レボドパ含有製剤、ドパミン受容体刺激剤(プラミベキソール、ロピニロール)、ドパミン遊離促進剤(アマタジン)、モノアミン酸化酵素(MAO-B)阻害剤(セレギリン)など幾種類もあるが、いずれもせん妄の原因となりうる。この中で最も問題になるのは抗コリン剤であり、高齢者には原則使用は控えるべきである。また何種類か抗パーキンソン剤が使用されている患者にせん妄が出現した場合、まず抗コリン剤から中止する。

#### 4) ヒスタミンH1受容体阻害剤

H1受容体阻害剤は、第一世代(クロルフェニラミン、プロメタジン、ヒドロキシジンなど)、第二世代(セチリジン、エバスタチンほか)、第三世代(フェキソフェナジンほか)の3世代に大別される。第一世代薬剤は最初に開発され、受容体選択性が低く抗コリン作用も有する。また脳脊髄関門を通過しやすい。このため日中の覚醒度の低下やせん妄のリスクがある。第二世代以降のH1阻害剤は、親水性で、かつ末梢のH1受容体に対する選択性が高いことから、第一世代にみられるような副作用は軽減している<sup>9)</sup>。

#### 5) ヒスタミンH2受容体阻害剤

H2受容体阻害剤も、せん妄をはじめとする急性の中樞神経系の副作用が高齢者にみられることが知られている。治療開始2週間以内に出現することが多く、中止後早期に改善する。シメチジンの報告が多いが、H2阻害剤の種類による出現頻度の差はみられないとする報告もある。中樞神経系副作用の出現頻度は、地域研究や外来患者を対象とした調査では0.2%以下、入院患者を対象とした調査では2%以下の報告が多く、実際の頻度はそれほど高くはない<sup>9)</sup>。シメチジンにはCYP450の2D6や3A4に対する阻害作用があり、これらの酵素で代謝される薬剤の代謝遅延が生じる可能性がある。

#### 6) 鎮痛、麻酔薬

術後せん妄の頻度は10-40%程度と報告されているが、高齢者や脳器質性疾患などの患者

側のリスク要因がある場合や、手術の侵襲性が大きくなるにつれ術後せん妄のリスクが高まる。ただし局所麻酔と全身麻酔で術後せん妄の頻度に差がないとする報告もある<sup>9)</sup>。鎮痛剤のうちでは、メペリジンは、腎機能の低下によって排泄の低下をきたす。また代謝産物が抗コリン作用を有し、血液脳関門を通過することからせん妄を誘発することがある。オピオイドもせん妄との関連が報告されている。なかでもペチジンは、活性代謝産物が抗コリン作用を有し長時間作用のため、せん妄のリスクが高いとされる<sup>10)</sup>。

#### 7) 循環器系剤

ジゴキシンは、高齢者のように腎臓でのクリアランスが低下すると、蓄積が起きやすく、中毒症状としてせん妄が生じうる。ジソピラミドやキニジンなどの抗不整脈剤は抗コリン作用があり、高齢者に対する使用には注意が必要である。また利尿剤も電解質異常を引き起こし、その結果せん妄が生じることがある。

#### c. 薬剤せん妄の対応

せん妄に対しては、まず原因を検索する。身体状況の検討と同時に原因薬剤の検索は必須である。使用している薬剤のリストを確認し、せん妄の原因となった薬剤がないか検討する。最近新たに投薬された、あるいは増量された薬剤はせん妄を誘発した可能性が考えられる。一般薬(OTC医薬品)の中にも、風邪薬、睡眠薬、H2阻害薬などせん妄の原因になりうる薬剤があるため、OTCについても確認が必要である。せん妄の原因は一つとは限らない。むしろ幾つか組み合わせあって現れることの方が多い。幾つかの原因が考えられる場合、一つ一つに対処する。薬剤が原因であれば、原因薬剤を中止する。急激な中止で離脱症状を起こす危険性があれば、漸減・中止する。

### 3. ま と め

せん妄の原因のうち、薬剤が占める割合は大きい。せん妄に対しては、薬剤性の可能性を常に念頭に置いて、早急に対応する必要がある。また薬剤せん妄を予防するために、高齢者など

せん妄のリスクが高い患者に対しては、せん妄 得ない場合、使用量や併用薬剤数の減少に努め  
 誘発剤の使用は可能な限り控える。用いざるを ることが重要である。



臨  
 床  
 編

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth ed, Washington DC, American Psychiatric Association. 1994.
- 2) Kinirons MT, Crime P: Clinical pharmacokinetic considerations in the elderly. An update. Clin Pharmacokinet 33: 302-312, 1997.
- 3) 水上勝義: 薬剤による認知機能障害. 精神神経誌 111: 947-953, 2009.
- 4) Blazer DG, et al: The risk of anticholinergic toxicity in the elderly: a study of prescribing practices in two populations. J Gerontol 38: 31-35, 1983.
- 5) Abrams P, et al: Muscarinic receptors: their distribution and function in body systems, and the implications for treating overactive bladder. Br J Pharmacol 148: 565-578, 2006.
- 6) Mulsant BH, et al: Serum anticholinergic activity in a community-based sample of older adults relationship with cognitive performance. Arch Gen Psychiatry 60: 198-203, 2003.
- 7) McDonald K, et al: Sedation and antihistamines: an update. Review of inter-drug differences using proportional impairment ratios. Hum Psychopharmacol 23: 555-570, 2008.
- 8) CantúTG, Korek JS: Central nervous system reactions to histamine-2 receptor blockers. Ann Intern Med 114: 1027-1034, 1991.
- 9) Bryson GL, Wyand A: Evidence-based clinical update: general anesthesia and the risk of delirium and postoperative cognitive dysfunction. Can J Anaesth 53: 669-677, 2006.
- 10) Moore AR, O' Keeffe ST: Drug-induced cognitive impairment in the elderly. Drug Aging 15: 15-28, 1999.



## ■ 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<sup>1)</sup> 市野 千恵<sup>2)</sup> 佐藤 卓也<sup>2)</sup>  
佐藤 厚<sup>2)</sup> 今村 徹<sup>1)3)</sup>

**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患者をある程度の感受性、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】SFQ3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 新潟市北区鳥見町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患者をある程度の感受性、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るのに、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 $\chi^2$ 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

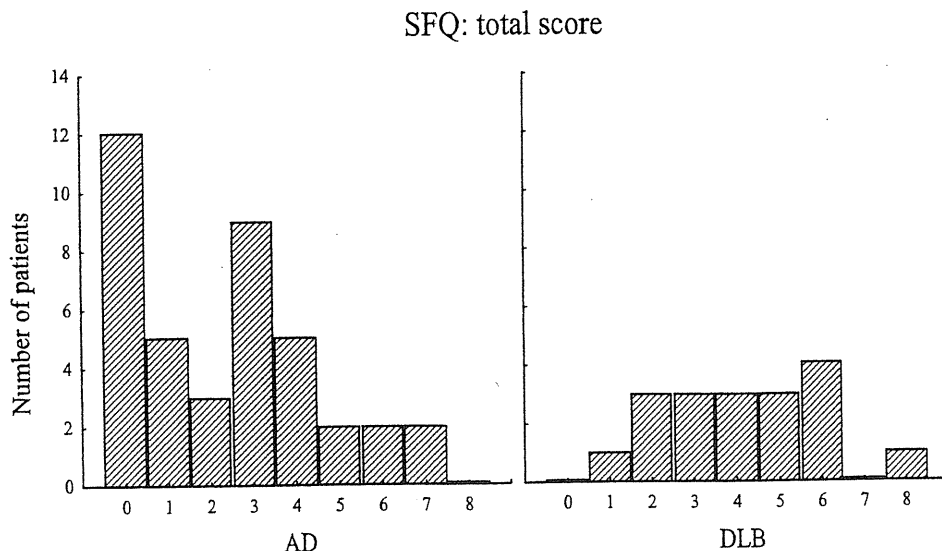


Fig. 1 Distribution of the total score of the SFQ in the patients with Alzheimer's disease (AD) and dementia with Lewy bodies (DLB).

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」

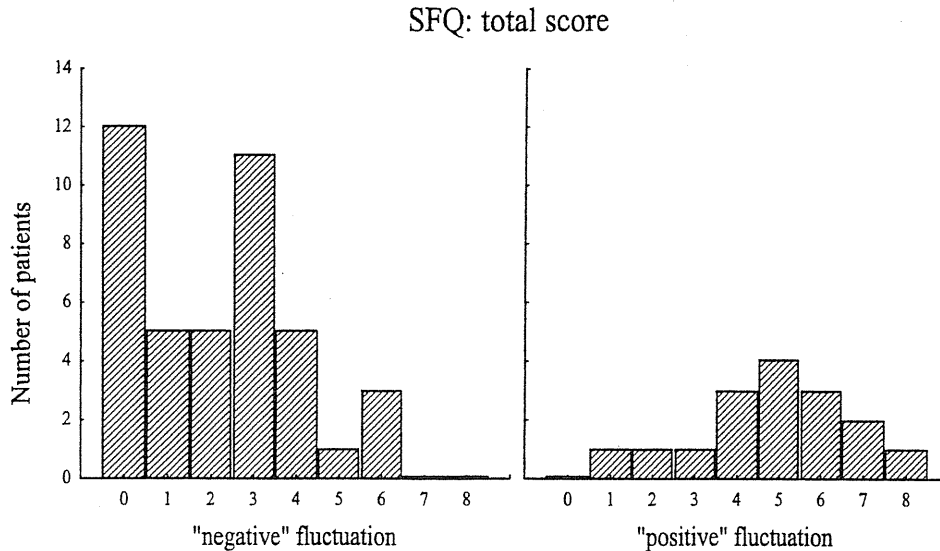


Fig. 2 Distribution of the total score of the SFQ in the patients with "negative" and "positive" fluctuation according to the diagnosis by a behavioral neurologist.

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かったのであろう。

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へ深謝いたします。

## 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, Hirano 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 Nagashima<sup>1)</sup>, Chie Ichino<sup>2)</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

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)



[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看護部徳島科、\*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>7s</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>7s</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>7s</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>6,10</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とされている<sup>11)</sup>。

Mini-Mental State Examination (MMSE)<sup>4,12)</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>11)</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>15)</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ADDCの診断基準<sup>17)</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>35</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、

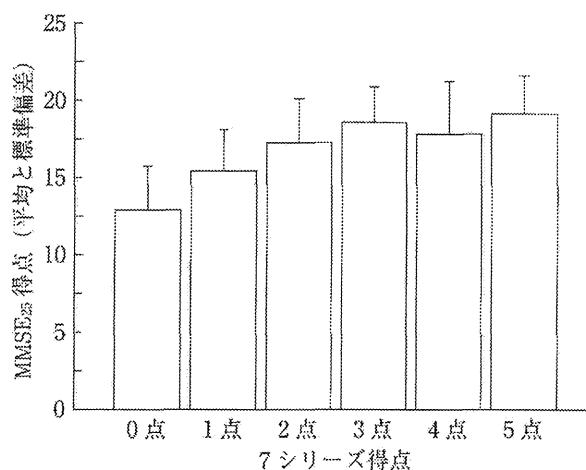


図 1 MMSE の 7 シリーズの得点と MMSE<sub>25</sub> の関係

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