

アルツハイマー病の病態失認：患者属性、 精神症状および認知機能障害との関連について

北林百合之介^{1,2)}，柏 由紀子³⁾，柴田敬祐²⁾，成木 迅²⁾，福居顯二²⁾

Yurinosuke Kitabayashi, Yukiko Kashiwa, Keisuke Shibata, Jin Narumoto, Kenji Fukui

アルツハイマー病 (AD) の病態失認は治療や介護における大きな問題のひとつであるが、病態失認がどのような患者属性、精神症状、認知機能の障害と関連しているのかについては未だ不明な部分が多い。本研究では NINCDS-ADRDA の probable AD 患者 84 名を対象に、患者と介護者による評価の差を基にした病態失認得点を評価し、患者属性〔年齢、発症年齢、罹病期間、教育年数、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Clinical Dementia Rating (CDR)、Hyogo Activities of Daily Living Scale (HADLS)〕、精神症状〔Neuropsychiatric Inventory (NPI)、Geriatric Depression Scale (GDS)〕、認知機能 (数唱、言語流暢性検査、Trail Making Test, Stroop Test, Raven Coloured Progressive Matrices) と病態失認との関係について検討した。病態失認は、年齢、発症年齢、罹病期間、CDR、HADLS、NPI の脱抑制と正の相関を、MMSE、GDS と負の相関を示した。認知機能検査については、病態失認の予測因子として抽出されたのは Stroop Test の課題 3 のみであった。病態失認は、認知症が重度であるほど、また、高齢発症であるほど重篤であることが示された。病態失認が重篤になるほど、自己の気分のモニタリングを要する主観的な抑うつへの訴えは減少し、逆に社会的に不適切な行動の抑制が困難になることも示された。認知機能については、病態失認が反応抑制の障害と関係することが示唆された。精神症状としての脱抑制や、認知機能障害としての反応抑制の障害はともに前頭葉眼窩面の機能障害と関係を持つことが知られており、病態失認には前頭葉眼窩面の機能障害が関与している可能性が推察された。

<索引用語：アルツハイマー病，病態失認，うつ，脱抑制，前頭眼窩機能>

1. はじめに 研究の位置づけ

われわれの診療・臨床研究グループでは、診療を行っている医師が臨床研究も並行して行っており、診療と臨床研究活動が直結した環境にあることから、患者・介護者の個性性に十分に配慮し、患者・介護者の視点に立った臨床に役立てられる研究を目指したいと考えている。具体的には、①

プライマリケア医などの非専門医でも簡単に用いることのできるような認知機能評価法への理解を深めること、②介護負担への理解を深めることなどを重要な課題と考えている。①の取り組みは、短時間の診療で効率よく認知機能や病態を把握することで、診療設備やマンパワーが十分でない診療機関などでも認知症の臨床を行っていくために

著者所属：1) 北林厚生会五条山病院，2) 京都府立医科大学大学院精神機能病態学，3) 三幸会北山病院

Anosognosia in Alzheimer's disease: Association with patient characteristics, psychiatric symptoms and cognitive deficits

Yukiko Kashiwa, MD, Yurinosuke Kitabayashi, MD, PhD, Jin Narumoto, MD, PhD, Kaeko Nakamura, MD, Hideki Ueda, MD, PhD, Kenji Fukui, MD, PhD

Psychiatry and Clinical Neurosciences, Volume 59, Number 6, p. 697-704, 2005

非常に重要であり、②の取り組みは、医療の現場ではともすると軽視されてしまいやすい介護負担を理解し、介護負担を軽減するための適切な介護指導を行い、ひいては患者にとって好ましい療養環境を提供して患者の病状を安定化させる上で必要不可欠である。

前者の認知機能評価法については、時計描画テスト、言語流暢性検査、人物画検査などの簡便な認知機能検査に注目し研究を行ってきており、特に時計描画テストの有用性には強い関心を寄せている^{2,3,4,5,12)}。時計描画テストは、施行が簡単で様々な認知ドメインを同時に評価できることから、欧米では認知症スクリーニング検査として一般的に用いられているが、わが国ではミニメンタルステートや長谷川式に比べて認知度が低く、実際に用いられることも少ない。われわれは、まず時計描画テストの紹介と本邦の認知症患者の重症度評価における有用性の検証を目的に、時計描画テストを実施し、過去の海外での研究の概説も含めて、「時計描画テスト—簡易認知症重症度評価法—」として発表した⁴⁾。続いて、時計描画能力の神経学的背景を明らかにすることを目的に、脳血流検査を同時に行い、時計描画テストの得点と左側頭葉後方の機能が関係していることを明らかにし、「Relationship between clock drawing performance and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: A single photon emission computed tomography study」として発表した¹²⁾。この課題については、その後、時計描画テストの採点方法を複数用いたり、脳血流検査の画像処理に新たに Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いたりするなどして、論文発表当時の問題点をできるだけ解決して再検討した¹⁰⁾。また、時計描画テストは単に認知機能障害の重症度の評価に有用なだけでなく、その誤りの質に注目することで、アルツハイマー病と脳血管性認知症の認知機能障害のプロファイルの違いを明らかにすることが可能であることを、「Qualitative analysis of clock drawings in Alzheimer's disease and vascular dementia」で発表した³⁾。こ

の研究については、同分野の第一人者であるカナダのトロント大学 Shulman 教授の教科書「Quick Cognitive Screening for Clinicians」に引用され、その後、同教科書をわれわれのグループで翻訳し「臨床家のための認知症スクリーニング」として出版した⁷⁾。

一方、後者の介護負担についても早い時期から関心を持ち、研究を重ねている^{1,8,11)}。認知症、特にアルツハイマー病の臨床においては、もちろん患者に対する正確な診断や薬物療法が不可欠であるが、経過観察の過程では、むしろ介護者からの情報聴取や介護指導が大きなウェイトを占めるようになる。実際、診察時間の半分あるいはそれ以上を介護者への対応に費やすことが少なくない。過去のわれわれの研究では、介護負担は、介護者の性格、介護者と患者の続き柄、介護者の年齢、患者の重症度や周辺症状など様々な因子と関係していることが示され、その中でも特に介護負担に大きく影響する因子のひとつとして、病態失認やこれに関係して出現する問題行動があげられることが明らかとなった。これが、われわれが病態失認に注目するようになったきっかけである。病態失認については、それまでの研究を概観してみても、背景情報、精神症状、認知機能障害の一部との断片的な関係を検討した研究は散見されるものの、これらとの関係を総合的に検討した研究は見当たらなかったため、本研究に取り組むこととなった。

病態失認とは、もともと Babinski が主に左片麻痺を否認する症例を報告し、この用語を用いたのが始まりである。しかし、病態失認とは字義通りに理解すれば、自己の病態を認知できないという非常に広範な概念を含む用語であり、現在では片麻痺だけでなく失語、半盲、記銘力障害、さらには日常生活活動度の障害や行動異常などに対する失認に対しても幅広く用いられている。

アルツハイマー病 (AD) の臨床において、病態失認は治療や介護における大きな問題である。病態失認への理解を深めることは、AD の臨床に携わる上で必要不可欠の課題であるが、病態失認

表1 患者属性 (性別: 男性 22 名, 女性 62 名)

変数	範囲	平均点±SD
年齢 (歳)	53-89	75.5±7.8
発症年齢 (歳)	44-87	72.6±8.7
罹病期間 (年)	0.5-10	2.9±2.3
教育年数 (年)	6-16	10.3±2.9
MMSE	4-28	19.5±5.0
CDR	0.5-3	1.1±0.6
HADLS	0-69.5	20.7±15.7
病態失認得点	-17-64	23.5±19.7

MMSE: Mini-Mental State Examination

CDR: Clinical Dementia Rating

HADLS: Hyogo Activities of Daily Living Scale

表2 精神症状の評価の結果

変数	範囲	平均点±SD
NPI 妄想	0-12	0.83±2.17
NPI 幻覚	0-3	0.05±0.38
NPI 興奮	0-12	0.51±1.77
NPI うつ	0-8	0.54±1.51
NPI 不安	0-8	0.81±1.83
NPI 多幸	0-8	0.30±1.24
NPI 無為	0-12	1.92±2.99
NPI 脱抑制	0-3	0.13±0.55
NPI 易刺激性	0-8	0.89±2.01
NPI 異常行動	0-8	0.41±1.49
GDS	2-27	10.19±5.62

NPI: Neuropsychiatric Inventory

GDS: Geriatric Depression Scale

表3 認知機能検査の結果

変数	範囲	平均点±SD
数唱 (順唱)	3-9	5.3±1.2
数唱 (逆唱)	0-7	3.4±1.3
言語流暢性 (文字)	0-48	14.3±8.5
言語流暢性 (カテゴリー)	2-37	14.7±8.0
TMT Part A	39-489	140.3±101.6
TMT Part B	82-600	480±173.6
Stroop Test 課題1	18-145	43.3±23.6
Stroop Test 課題2	10-65	22.0±9.4
Stroop Test 課題3	30-362	115.6±83.2
RCPM	0-34	19.1±8.4

TMT: Trail Making Test

RCPM: Raven Coloured Progressive Matrices

と患者属性, 精神症状, 認知機能障害との関係について扱った多くの先行研究では, 結果は非常に多様で一定していない。そこで, 本研究においては, AD の最も中核的な症状である記銘力障害に対する病態失認について, どのような患者属性や認知機能障害と関連して出現するのか, またどのような精神症状と関係するのかを同時に評価することで, 病態失認の理解をより包括的に深めることを目的に研究を行った。

2. 研究の方法および結果

対象は, 京都府立医科大学附属病院老人性認知症診断センターを受診し, NINCDS-ADRDA の

probable Alzheimer's disease の診断基準を満たす AD 患者 84 名 (男性 22 名, 女性 62 名) である (表 1)。記銘力障害に対する病態失認を, 客観的かつ定量化が可能である評価方法として Squire と Zouzonis の質問紙および Michon らの方法を用いて評価し (高得点であるほど病態失認が重症), 同時に全例に, Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR), Hyogo Activities of Daily Living Scale (HADLS) を施行し全般的認知機能障害, 認知症の重症度, 日常生活活動度の評価を行った。対象のうち, 協力の得られた 63 名 (男性 17 名, 女性 46 名) に, 精神症状の評価として包括的な精神症状評価尺度である日本語版 Neuropsychiatric Inventory (NPI), Geriatric Depression Scale (GDS) を施行し, 同様に協力の得られた 60 名 (男性 13 名, 女性 47 名) に認知機能を評価するため数唱, 言語流暢性検査, Trail Making Test, Stroop Test (課題 1, 2, 3), Raven's Coloured Progressive Matrices Test を施行した (表 2, 3)。病態失認と患者属性, 精神症状との相関関係の検討には Spearman の順位相関係数を, 病態失認と認知機能との関係については, 病態失認得点を従属変数, 認知機能検査得点を独立変数としたステップワイズ法による重回帰分析を行った。

表 4 病態失認得点と患者属性との相関

変数	R
年齢	0.356**
発病年齢	0.268*
罹病期間	0.336**
教育年数	-0.107
MMSE	-0.364**
CDR	0.595**
HADLS	0.458**

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 5 病態失認得点と精神症状との相関

変数	R
NPI 妄想	0.019
NPI 幻覚	0.210
NPI 興奮	0.057
NPI うつ	-0.149
NPI 不安	-0.083
NPI 多幸	0.233
NPI 無為	-0.053
NPI 脱抑制	0.249*
NPI 易刺激性	0.166
NPI 異常行動	0.098
GDS	-0.294*

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

表 6 病態失認得点を従属変数, 認知機能検査の結果を独立変数とした重回帰分析

	B	標準誤差	β	t	有意確率
Stroop 課題 3	0.100	0.036	0.407	2.785	0.008

この結果, 患者属性のうち年齢 ($r=0.356$, $p < 0.01$), 発症年齢 ($r=0.268$, $p < 0.05$), 罹病期間 ($r=0.336$, $p < 0.01$), CDR ($r=0.595$, $p < 0.01$), HADLS ($r=0.458$, $p < 0.01$) が病態失認得点と正の相関を, MMSE ($r=-0.364$, $p < 0.01$) が負の相関を示した (表 4). 精神症状は NPI の脱抑制が正の相関 ($r=0.249$, $p < 0.05$) を, GDS が負の相関 ($r=-0.294$, $p < 0.05$) を示した (表 5). 認知機能検査で病態失認得点の予測因子として抽出されたのは, Stroop Test の課題 3 のみであった ($\beta=0.407$, $p < 0.01$) (表 6).

3. 苦勞・工夫したこと

本研究において使用した各種評価尺度は病態失認の尺度を除けば, 比較的一般化され, 特に目新しさのあるものではなかった. しかし, 臨床と並行した現場において, さまざまな重症度の認知症患者を対象にこれだけの評価を同時期に行うことには大変な労力を要した. 特に重症度の高い対象では, 評価・検査に対する十分な理解を得るには時間を要してしまう一方で, 時間を要することに

よる疲労や注意・集中力の低下の影響を考慮しなければならず, 評価・検査のためのセッションを数回に分割するなどの対応が必要であった. このため, 予備的段階を含めると全対象のエントリーには数年の時間を要した.

4. 本論文の知見の意義

病態失認得点と年齢, 罹病期間, CDR, HADLS, MMSE との相関は, 発病からの経過が長くなり, 認知症が重症化するにつれて病態失認が顕著となることを示している. この結果は, 臨床経験や先行研究での報告とよく合致し, 病態失認が認知症の進行と深く関わっていることを改めて示したといえる. 次に, 病態失認と発病年齢との関係においては, 発病年齢が高くなるほど病態失認が重篤になることを示し, 発病年齢による AD の異種性の存在の可能性を示すと考えられた. 病態失認と抑うつについては, 病態失認が重篤になるほど GDS で評価される抑うつは軽度になるが, NPI で評価される抑うつは病態失認とは関係しないことを示している. 臨床的には, 病初期の AD 患者は自らの記憶力障害に対し問題意

識を持っていることが多く、しばしば抑うつが出現するが、認知症が進行するにつれて自己の障害に対して無関心となり、多くの場合これと併行して抑うつは消退してしまう。GDSと病態失認の関係は、このような臨床的観察とよく合致する。一方で、高齢者一般の傾向として抑うつは若年者に比較して言語化されにくく、詳細な観察により初めて抑うつが存在が明らかとなることも少なくない。NPIは介護者の観察に基づく評価方法であり、GDSに比べて病初期の患者の抑うつを捉えることが困難であるため、病態失認と相関しない可能性があると考えられる。さらに、GDSは自己評価尺度であり、病態失認の進行と併行して失われる自己監視能力 (self-awareness) を反映していると考えられることもでき、このような性格をNPIが持たないことも、今回の結果で得られた乖離の理由として考えられる。

病態失認と脱抑制との相関は、病態失認が進行すると脱抑制が悪化することを示している。脱抑制は前頭葉眼窩症候群において出現することが知られており、病態失認も前頭葉眼窩面での血流低下と関連する報告があることから、今回の結果は、病態失認と脱抑制がいずれも前頭葉眼窩面の障害を背景に発現しうる可能性を示唆すると考えられる。

さらに本研究では、Stroop Testの課題3のみが病態失認と関連することを示した。この課題の障害は反応抑制の障害と評価されることから、このことは、前項で示された病態失認と精神症状としての脱抑制との関係とも合致する。近年、Stroop Testの反応抑制が前頭葉眼窩面の機能と関係することが示されており、この結果も、前項を含め本研究の結果をよく支持すると考えられる。

5. その後の研究と今後の方向性

本研究では、上述したとおり、病態失認と患者属性、精神症状、認知機能との関係を包括的に評価することで、病態失認が前頭葉眼窩面の機能障害と関連している可能性が推測された。この知見は、あくまで神経心理学的な視点からの推測であ

ったため、この研究の後、脳血流画像検査を用いて、病態失認の神経学的背景の検討を開始した。その結果、本研究での推測の通り、病態失認と前頭葉眼窩面の血流との間に有意な相関を見出すことができた⁹⁾。

また、本研究での知見を参考に、病態失認やこれに関係して出現する問題行動に対応するための応用行動分析を用いた介護指導についての研究も開始している。その他にも、薬物療法の視点からも新たな介入についての研究を開始しており、特に、現状で通常の保険医療機関で使用可能である漢方薬に注目して研究を開始している。これについても、予備的知見として、当帰芍薬散が認知症の進行予防に有用である可能性が得られており⁶⁾、今後、症例数や薬剤のバリエーションを増やして、病態失認や関連する精神症状、認知機能障害への効果についても検討を重ねていく予定である。

文 献

- 1) 岸川雄介, 西田紀子, 正木大貴ほか: 在宅アルツハイマー型認知症患者の介護者に関する社会医学的・心理学的研究. 京都府立医科大学雑誌, 112; 609-617, 2003
- 2) Kitabayashi, Y., Ueda, H., Tsuchida, H., et al.: Relationship between regional cerebral blood flow and verbal fluency in Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55; 459-463, 2001
- 3) Kitabayashi, Y., Ueda, H., Narumoto, J., et al.: Qualitative analysis of clock drawings in Alzheimer's disease and vascular dementia. *Psychiatry Clin Neurosci*, 55; 485-491, 2001
- 4) 北林百合之介, 上田英樹, 成本 迅ほか: 時計描画テストー簡易認知症重症度評価法一. *精神医学*, 43; 1063-1069, 2001
- 5) 北林百合之介, 上田英樹, 成本 迅ほか: 認知症の人物画. *精神医学*, 44; 737-742, 2002
- 6) Kitabayashi, Y., Shibata, K., Nakamae, T., et al.: Effect of traditional Japanese herbal medicine toki-shakuyaku-san for mild cognitive impairment—a SPECT study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 61; 447-448, 2007
- 7) 成本 迅, 北林百合之介訳, 福居顯二監訳: 臨床家のための認知症スクリーニング (Shulman, K., Fein-

stein, A.: Quick Cognitive Screening for Clinicians. Martin Dunitz). 新興医学出版社, 東京, 2006

8) Narumoto, J., Nakamura, K., Kitabayashi, Y., et al.: The relationship of burnout, coping style and personality of Japanese professional caregivers for elderly. *Psychiatry Clin Neurosci*, 62; 174-176, 2008

9) Shibata, K., Narumoto, J., Kitabayashi, Y., et al.: Correlation between anosognosia and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett*, 435; 7-10, 2008

10) Shimizu, A., Shibata, K., Matsuoka, T., et al.: Neural correlates of different scoring systems of clock

drawing test in Alzheimer's disease patients. *International Psychogeriatric Association (IPA) Osaka 2007*, Oct 15-16 2007, Osaka.

11) 上田英樹, 北林百合之介, 小尾口由紀子ほか: 認知症性老人を抱える高齢介護者のストレスと介護負担に関する研究—非高齢介護者との比較を中心に—. *大阪ガスグループ福祉財団研究調査報告書*, 16; 73-77, 2003

12) Ueda, H., Kitabayashi, Y., Narumoto, J., et al.: Relationship between clock drawing performance and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease: A single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Clin Neurosci*, 56; 25-29, 2002
