

アルツハイマー病患者における Frontal Assessment Battery (FAB) スコア低下と妄想的観念の関連性

永田智行¹⁾, 品川俊一郎²⁾, 笠原洋勇¹⁾, 中山和彦²⁾

Tomoyuki Nagata, Shunichiro Shinagawa, Hiroo Kasahara, Kazuhiko Nakayama

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 患者で見られる多くの行動・心理学的症状 (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD) の一つで妄想的観念 (妄想, 妄想的誤認症候群) がある. 本研究では前頭葉機能の評価尺度である日本語版 Frontal Assessment Battery (FAB) を用い, AD 患者の妄想的観念と前頭葉機能との関連性を神経心理学的な側面から調べた.

慈恵医大柏病院精神神経科認知症患者センターへ新患受診した, 48名の初期AD患者 (Mini-Mental State Examination (MMSE) スコア \geq 18点, Clinical Dementia Rating (CDR)=0.5または1) を対象とした. NINCDS/ADRDA 基準で診断されたAD患者を介護者からの系統的なインタビューで, 妄想的観念がある群 (n=19名), ない群 (n=29名) の2群に分け, FABの総合点数と下位点数を比較した. その後に回帰分析を行い, 妄想的観念の出現に有意な影響を与えている因子を再度検討した.

その結果, 2群間において FAB 全スコア ($P<0.01$) と下位スコア (類似性, 運動系列, 葛藤指示; $P<0.05$) で有意差を認めた. また, ロジスティック回帰分析においても妄想的観念の出現に関し, FAB 全スコアの有意な関連を認めたが他の因子の関連は認めなかった.

これらの結果から, AD 患者における妄想的観念の出現には主たる記憶障害に加え, 遂行機能の低下が関与していることが示唆された. FAB を用いることで AD 患者における妄想的観念を早期に予測し, 介護者負担軽減に貢献することが望まれる.

<索引用語: 前頭葉機能, アルツハイマー病, Frontal Assessment Battery (FAB), 妄想, 妄想的誤認症候群>

1. はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 患者においては, 中核症状とされる記憶障害や視空間認知機能低下, 遂行機能低下といった認知機能障害に加えて, 症状の経過に伴い行動・心理学的症状 (Behavioral and Psychological

Symptoms of Dementia; BPSD) が出現する^{2,17,22)}.

AD患者の約30~60%において発症後, 初期から中期にかけて精神病的症状 (妄想, 妄想的誤認症候群, 幻覚症状) がみられるが^{18,21,31)}, 必ずしも記憶障害や全般的な認知機能低下と比例するわけ

著者所属: 1) 東京慈恵会医科大学附属柏病院精神神経科, 2) 東京慈恵会医科大学精神医学講座

Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease

Tomoyuki Nagata, Kazuhiro Ishii, Tatsuhiko Ito, Kimiyoshi Aoki, Yoshito Ehara, Hirohide Kada, Haruko Furukawa, Maki Tsumura, Shunichiro Shinagawa, Hiroo Kasahara, Kazuhiko Nakayama

Psychiatry and Clinical Neurosciences, Volume 63, Number 4, p. 449-454, 2009

表1 患者属性

	DT (n=19)	NDT (n=29)	有意差
性別 (男/女)	8/11	12/17	(-)
年齢	77.7±8.0	77.7±7.5	(-)
教育年数 (年)	10.4±3.0	11.6±1.8	(-)
罹患期間 (月数)	19.4±14.3	20.3±17.2	(-)
MMSE スコア	22.0±2.7	23.3±2.2	(-)
FAB スコア**	11.6±2.8	13.9±2.5	$P < 0.01$

DT : delusional thought (妄想的観念あり)

NDT : non-delusional thought (妄想的観念なし)

**有意差 : $P < 0.01$ (t -test) 性別 : χ^2 検定

ではない^{9,17,23}。また画像研究において、様々な脳部位との関連が示され、妄想的観念の出現と前頭葉との関連を示す報告も散見される^{10,20,28}。AD患者における妄想的観念の出現は介護負担を増し、施設への入所を早めるだけでなく、患者の生命予後を悪化させるきっかけとなる^{7,27}。そのため、AD患者において妄想的観念を予測し、その危険因子や病態を調査することは重要な課題となる。

以上から本研究は、神経心理学的な観点から前頭葉機能を反映するとされる Frontal Assessment Battery (FAB)^{8,26,33}を用いて、妄想的観念と前頭葉機能との関連性を探っていくことを目的とした。

2. 研究の方法および結果

(1) 方法

2006年4月から2007年6月までに慈恵医大柏病院精神神経科認知症患者センターを受診した連続する48名(男性16名,女性32名;77.2±7.0歳,年齢範囲59~88歳)の初期AD患者を対象とした。ADの診断にはNINCDS/ADRDA基準¹⁶⁾を用い、初期ADの定義としClinical Dementia Rating (CDR)は0.5もしくは1.0で、Mini-Mental State Examination (MMSE)スコアが18点以上とした。その他の神経学的疾患、頭部外傷、物質乱用、大うつ病性障害、精神病性障害、てんかんのエピソードがある者、せん妄、代謝性障害、アセチルコリンエステラーゼ阻

害薬による治療を受けている者を除外基準とした。介護者に対し、Behavioral Pathology in Alzheimer disease (Behave-AD)²⁴⁾の構造化面接を行い、下位項目である妄想的観念のスコアが1点以上を「妄想的観念あり」、0点を「妄想的観念なし」とし、2群間において年齢、性別、罹患期間(月数)、教育年数、MMSEスコア、FABスコアおよびその下位スコアを比較した。Behave-ADの妄想的観念の種類として、1)「人が物を盗んでいる」という妄想、2)「ここは自分の家ではない」という妄想、3)「同居者は偽物だ」という妄想、4)「見捨てられ妄想」、5)「不義」妄想、6)猜疑心、7)その他の妄想がある。FAB下位項目は1)類似性、2)語流暢性、3)運動系列、4)葛藤指示、5)Go/No-Go、6)把握行動の6項目で構成され、各3点ずつの合計18点満点となる。なお、2群間のFABとその下位項目点数の比較には t 検定を、性別の比較には χ^2 検定を用いた。さらに、妄想的観念の有無に影響しうる因子の検出に年齢、性別、罹患期間、教育年数、MMSEスコア、FABスコアを独立変数としロジスティック回帰分析を用いた。

(2) 結果

妄想的観念のある・なしの2群間において年齢、性別、罹患期間、教育年数、MMSEスコアにおいて有意差を認めなかった。一方で妄想的観念あり群においてFABスコア($P < 0.01$) (表1)とその下位項目;類似性($P < 0.05$)、運動系列($P < 0.05$)、葛藤指示($P < 0.05$) (表2)におい

表2 FAB 下位項目 (mean±SD)

	DT	NDT	有意差
類似性*	0.73±1.04	1.48±1.12	$P<0.05$
語流暢性	1.84±0.90	2.03±0.90	ns
運動系列*	1.68±1.29	2.51±0.78	$P<0.05$
葛藤指示*	2.47±0.70	2.90±0.409	$P<0.05$
Go-no go	1.47±1.17	2.00±1.22	ns
把握行動	2.84±0.38	2.82±0.54	ns

DT: delusional thought (妄想的観念あり)

NDT: non-delusional thought (妄想的観念なし)

*有意差: $P<0.05$ (t -test)

表3 妄想的観念がある・なしに有意に影響しうる因子の検出 (ロジスティック回帰分析)

変数	OR	95 % CI	P value
年齢	0.991	0.895-1.098	0.867
性別 (女性)	1.883	0.402-8.820	0.422
教育年数 (年数)	1.094	0.846-1.414	0.494
罹患期間 (月数)	1.030	0.981-1.081	0.239
MMSE スコア	1.111	0.862-1.432	0.417
FAB スコア	1.287	1.008-1.643	0.043

95 % CI: 95 % 信頼区間 OR: odds ratio (オッズ比)

*有意差: $P<0.05$

表4 妄想的観念の種類

妄想的観念	症例数(妄想全体に対する割合%)
1. 「人が物を盗んでいる」という妄想	12 (63.2 %)
2. 「ここは自分の家ではない」という妄想	0
3. 「同居者は偽物だ」という妄想	0
4. 「見捨てられ妄想」	3 (15.8 %)
5. 「不義」妄想	4 (21.1 %)
6. 猜疑心	10 (52.6 %)
7. その他の妄想的観念	7 (36.8 %)

*その他の妄想的観念: 嫉妬妄想: 4 (21.1 %), 心気妄想: 2 (10.5 %), 色情妄想: 1 (5.3 %), テレビ徴候: 1 (5.3 %)

て有意な低下を認めた。また、妄想的観念の出現に影響する因子としてロジスティック回帰分析の結果、FAB スコアが有意に影響する (odds ratio=1.287, $P<0.05$) ことがわかった (表3)。また、妄想的観念の種類として、「人が物を盗んでいる」という妄想 (物盗られ妄想) が最も頻度が多く12名 (63.2 %) で、続いて6) 猜疑心10名 (52.6 %) となった (表4)。本研究において、家や人物に対する妄想の項目 (妄想的誤認症候群) は認めず、全体でも妄想的誤認症候群の出現はテレビ徴候の1例 (5.3 %) のみであった (表4)。

3. 苦労・工夫したこと

本研究は、よりシンプルな手法でAD患者の前頭葉機能を評価し、症例数をなるべく多くすることを念頭にデザインの構築を図った。先行研究において、前頭葉機能を評価する様々なバッテリ

ーやスクリーニング検査; Wechsler Memory Scale-Mental Control subtest-Accuracy Index, Controlled Oral Word Association (FAS), Cancellation task (ADAS-cog) がBPSDとの関連を調べる研究で使用されている^{12,29)}。それらは複雑で、かつ検査に長時間を要し、認知機能以外に身体的な機能低下を伴いがちな高齢者にとって負担となることから、心理検査の結果に影響することが予想された。そのため、今回は短時間でしかも、道具操作を含まないことを条件に、患者のベッドサイドでも使用可能な神経心理検査に注目することとした。心理検査の選択において、シンプルでありながらも、できるだけ前頭葉の解剖学的な領域との対応が過去に検証されたものを使用することにも心がけた。FABの6項目のコンポーネントの中で概念化はカードソーティングテストを、運動系列はLuriaの‘fist-palm-edge’を、葛藤指示は Stroop test を参考に作られている⁸⁾。

表5 FAB下位項目と前頭葉部位との関連性

FAB下位項目	関連する脳領域	参考文献
概念化/類似性	前頭葉背外側領域	4) 19)
語流暢性	前頭葉内側領域	6) 35)
葛藤指示	右前部帯状回	3)
	右前頭葉内側部	
Go/No-Go	前頭眼窩部	14) 25)
	前頭葉内側部	

さらに、FABの作成者であるDuboisらは、それら各下位項目と前頭葉の解剖学的部位との関連性が、画像研究で示されていることにも触れている(表5)⁸⁾。FABは最後まで施行可能であることが望ましく、今回は軽度AD患者を対象とした。本研究の比較的シンプルな条件設定は、容易に他施設での追試験を可能とさせ、再現性の検証につながりうるのではないかと考えた。

4. 本論文の意義

本研究は、過去に発表された神経心理学的、画像研究におけるAD患者の妄想的観念と前頭葉機能との関連性を支持するものとなった^{10,20,28)}。また、妄想的観念を示すAD患者に、遂行機能障害が存在することは、これまで複雑な神経心理検査や画像検査で示されてきたが、FABという簡便で患者に負担の少ない検査法を用いて示したことで、AD患者における妄想的観念を早期に予測し、介護者負担の軽減につながられるのではと考える。

5. 今後の課題・方向性

まず本研究の課題として、2群で有意な違いを認めてはいるものの、そのサンプル数が比較的少ないことや回帰分析におけるオッズ比があまり高値でないことが挙げられる。妄想的観念に関する危険因子への探索で、本研究は神経心理学的観点からシンプルなモデルを用い、2群間の比較検討を行った。しかし、それだけでは精神病症状に準ずる妄想的観念を説明するには不十分で、患者の病前性格や経済状況、家族構成などの様々な社会

的背景、さらには生物学的指標など、きめ細かい因子の抽出が必要である。さらに65歳以上の遅発性アルツハイマー病は早発性発症に比べ妄想的観念を伴うことが多い³⁴⁾ことが指摘されており、高齢発症や老化がより罹患への危険因子となることも否めない。また、今回は前頭葉機能障害と記憶障害のみを対象としたが、影響しうるその他の神経心理学的な交絡因子(観念失行、病態失認、構成失行などの高次機能障害)についての検討も行う必要がある。神経心理学的検査と脳解剖との関連性を連結させるべく、機能画像の比較を取り入れた妄想的観念へのアプローチが当面の課題となる。さらに、FABが妄想的観念の発現予測に有用かを明らかにするために、妄想的観念が出現していない段階でFABの低下のある・なしの2群に分け前向き研究を行う必要がある。

AD患者の約30~60%に精神病症状が合併するとされ^{18,21,31)}、これは一般母集団(0.2~0.7%)¹³⁾に比べ高率に生じている。しかも、その多くがAD初期から中期にかけて出現することから、原因蛋白を基とする脳病理像の重症度と精神病症状との関連を単純に結びつけて結論を出すことには無理がある。Sweetらはその総説³¹⁾の中でAD発症後に精神病症状へ導くModifier gene(変更遺伝子)の関与を示唆している(図1; A1, A2, A3)。また、家族性アルツハイマー病のゲノムワイドな連鎖解析などの結果から¹⁾APOE4などのAD候補遺伝子と、ADにおける精神病症状との関連性も示唆されている(図1; B)。その他にもドパミン受容体(DRD1, DRD3)³⁰⁾やセロトニン受容体(HTR2A, HTR2C)¹¹⁾、セロトニントランスポーター(HTT, SLC6A4)³²⁾、Catechol-O-methyltransferase(COMT)⁵⁾など統合失調症や気分障害の候補遺伝子が、ADの精神症状の発現に関与する可能性も示唆されている(図1; A1~3もしくはC)。

以上から、神経心理学的にさらに詳細に検討するとともに、患者の属性や社会背景、遺伝子を含んだ多面的な観点からAD患者の精神病症状の危険因子の抽出を図ることが今後のさらなる課題

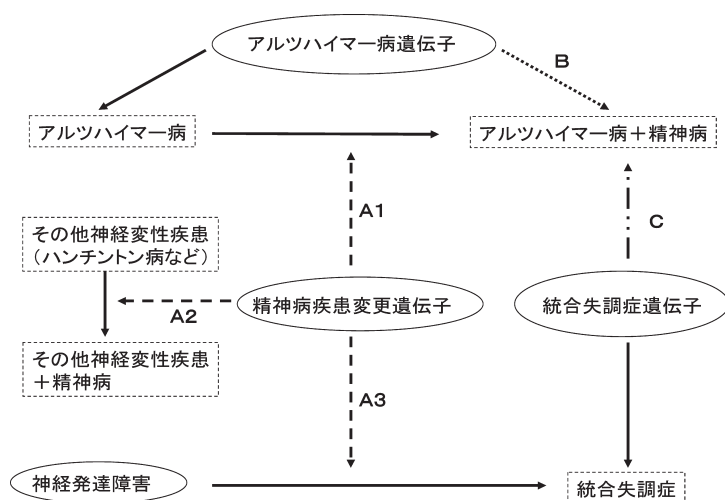


図1 アルツハイマー病 (AD) とアルツハイマー病 (AD)+精神病症状 (Psychosis) へ至る経路³¹⁾

A 1 : AD 発症後 AD+Psychosis へ導く変更遺伝子

A 2 : その他神経変性疾患における精神病症状へ導く変更遺伝子

A 3 : 神経発達障害の状態時に精神病症状へと導く変更遺伝子

* A 1~3 は DRD3, DRD1, HTR2A, HTR2C, HTTPR, COMT など
が考えられる。

B : AD 発症への候補遺伝子 (APOE 4 など) が AD+Psychosis へのリスク
を増加させる経路

C : 統合失調症の候補遺伝子が直接 AD+Psychosis へのリスクとなりうる経
路 (DRD3, DRD1, COMT を含む)

となる。

文 献

- 1) Bacanu, S.A., Devlin, B., Sweet, R.A., et al.: Linkage analysis of Alzheimer disease with psychosis. *Neurology*, 59; 118-120, 2002
- 2) Baudic, S., Barda, G.D., Thibaudet, M.C., et al.: Executive function deficit in early Alzheimer's disease and their relations with episodic memory. *Arch Clin Neuropsychol*, 21; 15-21, 2006
- 3) Bench, C., Frith, C.D., Dolan, R.J., et al.: Investigations of the functional anatomy of attention using the Stroop test. *Neuropsychologia*, 31; 907-922, 1993
- 4) Berman, K.F., Ostrem, J.L., Randolph, C., et al.: Physiological activation of a cortical network during performance of Wisconsin Card Sorting Test: a positron emission tomography study. *Neuropsychologia*, 33; 1027-1046, 1995

chologia, 33; 1027-1046, 1995

- 5) Borroni, B., Grassi, M., Costanzi, C., et al.: Haplotypes in catechol-O-methyltransferase gene confer increased risk for psychosis in Alzheimer disease. *Neurobiol Aging*, 28; 1231-1238, 2007

- 6) Crosson, B., Sadek, J.R., Bobholz, J.A., et al.: Activities in the paracingulate and cingulate sulci during word generation: an fMRI study of functional anatomy. *Cereb Cortex*, 9; 307-316, 1999

- 7) Donaldson, C., Tarrier, N., Burns, A.: The impact of the symptoms of dementia on caregivers. *Br J Psychiatry*, 170; 62-68, 1997

- 8) Dubois, B., Slachevsky, A., Litvan, I., et al.: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology*, 55; 1621-1626, 2000

- 9) Haupt, M., Kurz, A., Janner, M.: A 2-year follow up of Behavioral and Psychological Symptoms

in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 11 ; 147-152, 2000

10) Hirono, N., Mori, E., Kitagaki, H., et al. : Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 10 ; 433-439, 1998

11) Holmes, C., Arranz, M.J., Lovestones, S., et al. : 5-HT_{2A} and 5-HT_{2C} receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Mol Genet*, 7 ; 1507-1509, 1998

12) Hopkins, M.W., Libon, D.J. : Neuropsychological functioning of dementia patients with psychosis. *Arch Clin Neuropsychol*, 20 ; 771-883, 2005

13) Kendler, K.S., Gallangher, T.J., Kessler, R.C., et al. : Lifetime prevalence, demographic risk factors, and diagnostic validity of nonaffective psychosis as assessed in a US community sample. The National comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry*, 53 ; 1022-1031, 1996

14) Konishi, S., Nakajima, K., Miyashita, Y., et al. : Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain*, 122 ; 981-991, 1999

15) Lezak, M.D. : The problem of assessing executive functions. *Int J Psychol*, 17 ; 281-297, 1982

16) Mchhann, G., Drachman, D., Folstein, M., et al. : Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: Report of 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

17) Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., et al. : The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology*, 46 ; 130-135, 1996

18) Mizrahi, R., Starkstein, S.E., Jorge, R., et al. : Phenomenology and clinical correlates of delusions in Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry*, 14 ; 573-581, 2006

19) Nagahama, Y., Fukuyama, H., Yamauchi, H., et al. : Cerebral activation during performance of a card sorting test. *Brain*, 119 ; 159-179, 1996

20) Nakano, S., Yamashita, F., Matsuda, H., et al. : Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 21 ; 16-21, 2006

21) Perez-Madrinan, G., Cook, S.E., Saxton, J.A.,

et al. : Alzheimer's disease with psychosis. *Am J Geriatr Psychiatry*, 12 ; 449-456, 2004

22) Perry, R.J., Watson, P., Hodge, J.R. : 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

23) Piccininni, M., Di Carlo, A., Baldereschi, M., et al. : Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: Frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 19 ; 276-281, 2005

24) Reisberg, B., Borenstein, J., Salob, S.P., et al. : Behavioral symptoms in Alzheimer's disease; phenomenology and treatment. *J Clin Psychiatry*, 48 (Suppl. 5) ; 9-15, 1987

25) Rolls, E.T., Critchley, H.D., Wakeman, E.A., et al. : Orbital cortex neurons: role in olfactory and visual association learning. *J Neurophysiol*, 75 ; 1970-1981, 1996

26) Shinagawa, Y., Nakaaki, S., Hongo, J., et al. : Reliability and validity of the Japanese version of the Dysexecutive Questionnaire (DEX) in Alzheimer's disease: validation of a behavioral rating scale to assess dysexecutive symptoms in Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22 ; 951-956, 2007

27) Stern, Y., Tang, M.-X., Albert, M.S., et al. : Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer's disease. *JAMA*, 227 ; 806-812, 1997

28) Sultzer, D.L., Brown, C.V., Mandelkern, M.A., et al. : Delusional thoughts and regional frontal/temporal cortex metabolism in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, 160 ; 341-349, 2003

29) Swanberg, M.M., Tractenberg, R.E., Mohs, R., et al. : Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 61 ; 556-560, 2004

30) Sweet, R.A., Lopez, O.L., DeKosky, S.T., et al. : Dopamine receptor genetic variation, psychosis, and aggression in Alzheimer's disease. *Arch Neurol*, 55 ; 1335-1340, 1998

31) Sweet, R.A., Nimgaonkar, V.L., Devlin, B., et al. : Psychotic symptoms in Alzheimer's disease: evi-

dence for a distinct phenotype. *Mol Psychiatry*, 8; 383-392, 2003

32) Sweet, R.A., Rosen, J., Klunk, W.E., et al.: The 5-HTTPR polymorphism confers liability to a combined phenotype of psychotic and aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 13; 401-409, 2001

33) Takagi, R., Kajimoto, Y., Kamiyoshi, S., et al.: The frontal assessment battery at bedside (FAB) in

patients with parkinson's disease. *No To Shinkei*, 54 (10); 897-902 (in Japan), 2002

34) Toyota, Y., Ikeda, M., Shinagawa, S., et al.: Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 22; 896-901, 2007

35) Warburton, E., Wise, R.J., Price, C.J., et al.: Noun and verb retrieval by normal subjects. Studies with PET. *Brain*, 119; 159-179, 1996
