

特集 精神障害が併存するアルコール依存症の病態と治療

アルコール依存症に併存する認知症

松下 幸生, 松井 敏史, 樋口 進

高齢のアルコール依存症は社会全体の高齢化を反映するように、その人数および依存症全体に占める割合とも増加する傾向が明らかである。高齢のアルコール依存症にはさまざまな合併症がみられるが、特に認知症の合併は臨床的にも重大な問題である。ここではまずアルコール依存症にみられる認知機能障害の頻度や認知機能の断酒後の変化に関する臨床研究の結果を紹介した。全国の専門治療施設で入院治療を受けるアルコール依存症者に占める認知機能障害の割合は非常に高く 60 歳以上の依存症者では 40 %以上に物忘れ以上の認知機能障害が認められている。このような高い頻度でみられる認知機能障害の主たる原因がアルコールであることにあまり異論はないと思われるが、実際はそれほど単純ではなく栄養障害、脳血管障害などさまざまな病態が混在する。そこで、アルコール依存症に認められる脳 MRI 画像所見を集計した結果を予備的段階ではあるが簡単に紹介した。アルコール依存症には無症候性脳梗塞の頻度が非常に高いことが示されており、その他肝硬変を示す MRI の淡蒼球 T1 強調像高信号や橋中心性髄鞘崩壊症などの所見が多くみられている。

いわゆるアルコール性認知症はかなりの割合をウェルニッケ・コルサコフ症候群が占めると思われる。ウェルニッケ脳症の段階で適切に治療することはその後遺症であるアルコール性健忘症候群（コルサコフ症候群）への発展を予防すると考えられるため、初期段階での診断は極めて重要である。ウェルニッケ脳症には操作的診断基準が提唱されているが、その妥当性について臨床的に検討した研究はみられないため、アルコール依存症におけるウェルニッケ脳症の診断基準について検討した結果を予備的段階ながら紹介した。

<索引用語：アルコール依存症，認知機能障害，認知症，脳神経画像所見，ウェルニッケ脳症>

1. はじめに

長年にわたる大量の飲酒が認知障害と関連することは良く知られた事実であり、特に高齢のアルコール依存症者には物忘れ程度のいわゆる軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) から重度の認知症までさまざまなレベルの認知障害が高い頻度で合併する。アルコール依存症に合併する認知症の原因はアルコールによる中枢神経障害のみならず栄養障害、脳血管障害、水頭症、橋中心性髄鞘崩壊症などの脱髄性疾患、肝硬変、頭部外傷、糖尿病などと多岐に及び、その臨床像も多様である。

ここでは、アルコール依存症にみられる認知障害について、その頻度、認知機能の断酒後の変化および、まだ予備的段階であるがアルコール依存症の MRI 所見の集計結果および依存症に合併する認知症の原因の多くを占めるウェルニッケ脳症についてその診断基準の紹介およびその妥当性について検討した結果を紹介する。

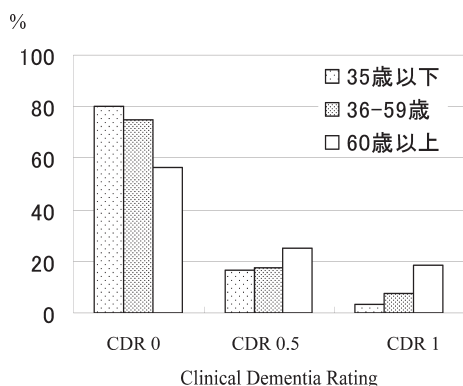


図1 アルコール依存症の年代別認知機能評価尺度分布 (%)

2. 認知障害を合併したアルコール依存症の割合と認知機能の変化

1) 認知機能障害を合併したアルコール依存症の割合

まず、全国のアルコール依存症専門治療施設で入院治療を受けるアルコール依存症に関する調査を用いて認知機能障害の頻度などについて紹介する⁸⁾。

この調査は全国 54 のアルコール依存症専門治療施設から協力を得て各施設に入院したアルコール依存症者の情報を集めて集計したものである。施設による患者数の偏りを防ぐ目的で各施設から最大 25 名までの患者について情報を得た。この調査では 853 名の入院患者 (男性 717 名, 平均年齢 52.4 ± 11.1 歳; 女性 136 名, 平均年齢 43.7 ± 13.0 歳) に関する情報が得られ, 一人の入院患者につき, 入院 1 ヶ月後に Clinical Dementia Rating (CDR) による認知機能障害の評価を行い, さらにこの調査では退院後の断酒率について追跡調査を行っている。

図 1 に入院 1 ヶ月後の時点での CDR による認知機能評価の結果を示す。CDR 0 は認知機能障害がないことを意味しており, CDR 0.5 は物忘れ程度の軽度に障害のあることを意味しており, いわゆる軽度認知障害 (MCI) に相当する。CDR 1 以上は認知症レベルであることを示して

いる^{14,15)}。35 歳以下でも認知機能に問題がないと判断されるものは 80 % 程度であるが, 高齢になるとさらに認知機能障害を有する者が増えて半数近くに及んでおり, 認知機能障害の認められる依存症が多いことがわかる。これは男女に分けても同じであり, 60 歳以上では男性の 43.6 %, 女性の 44.5 % が CDR 0.5 以上と評価されている⁸⁾。

2) 断酒後の認知機能の変化

高齢アルコール依存症にみられる認知機能障害の原因は単一ではない。アルコール依存症には以下のようなさまざまな疾患, 状態が合併して認知機能に影響することが知られている^{6,10)}。① 大量飲酒に伴う栄養障害, 特にビタミン B₁ (チアミン) の欠乏によるウェルニッケ脳症やその後遺症としてのコルサコフ症候群, ② ペラグラ, ③ 多発性脳梗塞や微小出血などの脳血管障害, ④ 肝障害による精神・神経症状 (肝性脳症や chronic acquired hepatocerebral degeneration; CAHD), ⑤ 糖尿病を合併している症例では繰り返す低血糖による脳の障害, ⑥ 中心性橋髄鞘崩壊症 (CPM), ⑦ 外傷 (硬膜下血腫, 脳挫傷など), ⑧ Marchiafava-Bignami 病など。また, これらの他にもアルツハイマー病, 前頭側頭型認知症 (FTD), レビー小体病, 正常圧水頭症などの疾患がアルコール依存症に合併することもある。アルコール依存症にみられる認知機能障害は断酒によって十分とはいえないが改善を示すことが多い。しかし, 断酒後も認知機能の悪化が続くようであれば, これら認知症性疾患の合併が疑われる。

アルコール依存症にみられる認知機能障害の原因をできる限り検索することは, 治療可能な疾患を見逃さないという点でも大切である。多量飲酒に関連した認知症を来す疾患の中でもチアミンやニコチン酸欠乏, 慢性硬膜下血腫, 正常圧水頭症などの疾患はいわゆる “treatable dementia” とされており, 薬物療法や手術など認知機能を改善する方法がある。またアルコールによる認知症そのものも “reversible dementia” とされるものであり, 断酒によって改善する性質のものである¹⁷⁾。

次にアルコール依存症に合併した認知機能障害の時間経過による変化の調査結果を示す。対象は久里浜アルコール症センターに入院した男性アルコール依存症 728 名である。アルコール離脱による影響を除外するために入院 1 ヶ月後に初回の Mini-Mental State Examination (MMSE)³⁾ を施行し、24 点未満のもの 119 名に初回の MMSE から 1 ヶ月以上経過した時点 (平均 67 日) で 2 回目の MMSE を施行してその変化を検討した⁷⁾。ここでは初回の点数から 10% 以上点数が改善したものを改善と定義し、さらに 10% 以上点数が減少したものを悪化と定義し、変化が 10% 未満のものを変化なしとした。その割合を年代別にしたものを図 2 に示す。図のように 50 歳代、60 歳代では改善する割合が高い一方、70 歳代になると改善する割合が低くなる。さらに MMSE の下

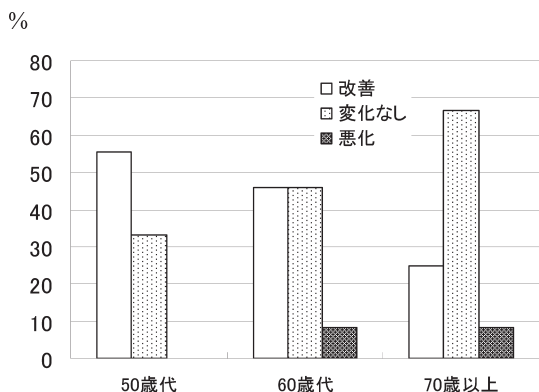


図 2 断酒後の MMSE 点数の変化 (年代別)

位項目の変化を検討したものが表 1 である。改善のみられるものでは見当識、遅延再生、復唱といった項目で改善がみられる。これらに共通した要素として断酒による注意力の改善が関与していると思われる。なお、これらの認知機能の障害は断酒そのものへの影響はないか、むしろ認知症を合併した依存症の方が合併していない依存症より断酒率が高いことが知られている¹²⁾。

3. アルコール依存症の脳 MRI 所見

依存症における脳 MRI 画像所見の集計結果を紹介する。我々の施設ではアルコール依存症にみられる認知機能障害の原因別の頻度や特徴を検討する目的でデータベースを構築しつつあるが、今回はその中間結果を紹介する。

対象は国立病院機構久里浜アルコール症センターで入院治療を受けたアルコール依存症であり、男性 899 名 (平均年齢 56.5±12.8 歳)、女性 136 名 (平均年齢 47.5±13.6 歳) である。萎縮以外の所見の有無とその頻度を集計した。まず、最も頻度の高い所見は脳梗塞であり、図 3 に示すように年齢に比例して頻度が高くなることが明らかであり、その傾向は男女とも同じである。

以前報告した我々の調査でも同様にアルコール依存症では特に年齢が高くなるほど微小脳梗塞の頻度が高くなることが示されている¹¹⁾。年齢をマッチさせた健康な高齢者と比較しても依存症者では有意に無症候性脳梗塞が多く、その頻度は習慣飲酒年数や血圧と相関することが示されている。

表 1 アルコール依存症における断酒後の認知機能の変化

MMSE 下位項目	断酒後の MMSE 得点の変化			p
	改善	変化なし	悪化	
	平均 (S.D.)	平均 (S.D.)	平均 (S.D.)	
見当識	+1.3 (1.5)	-0.65 (1.3)	-1.6 (1.2)	<0.0001
3 語記銘	0 (0)	-0.05 (0.2)	0 (0)	ns
遅延再生	+0.9 (1.2)	+0.3 (0.9)	-0.6 (0.9)	0.0011
ネーミング	0	0	-0.11 (0.3)	0.05
復唱	+0.5 (0.8)	-0.2 (0.7)	-0.4 (0.9)	0.0013
模写	+0.3 (0.5)	0 (0.5)	-0.1 (0.6)	0.0612

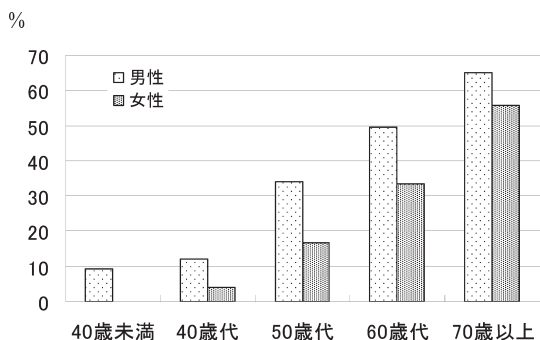


図3 アルコール依存症の脳梗塞のみられる頻度 (%)

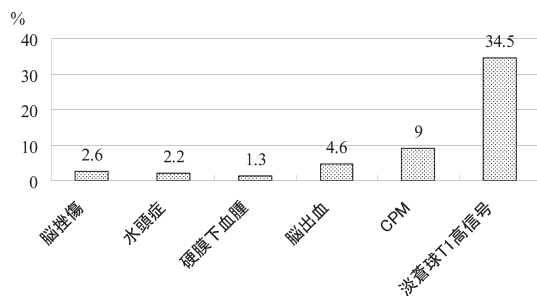


図4 アルコール依存症に認められる脳梗塞以外のMRI 所見頻度 (%)

表2 ウェルニッケ脳症の操作的診断基準

以下のA～Dの内、2つを満たすもの。

- A) 栄養失調
 - 1) Body Mass Index (BMI) が標準値より2SD以上低い
 - 2) 明らかな摂食不良
 - 3) チアミン不足 (血中濃度低下)
- B) 眼球運動障害
 - 1) 外眼筋麻痺
 - 2) 眼振
 - 3) 注視障害
- C) 小脳失調
 - 1) Dysdiadokokinesia
 - 2) 失調
 - 3) unsteadiness
 - 4) 踵膝試験 (heel-shin test) 障害
 - 5) 指示試験の異常
- D) 意識障害または記憶障害
 - 1) 3つのうち、2つの領域での失見当識
 - 2) 錯乱 (confused)
 - 3) 数唱テスト (digit span) の異常
 - 4) 昏睡 (comatose)
 - 5) 4語記憶で2つ以上記銘できない
 - 6) 記憶テストでの異常

今回の調査でも同様に依存症者では脳血管障害の頻度が高いことが示された。

脳梗塞以外の所見の頻度について図4に示す。肝硬変の合併を示す淡蒼球T1強調像の高信号⁵⁾や橋中心性髄鞘崩壊症 (central pontine myelinolysis; CPM)、微小なものを含めた脳出血の頻度が高い。CPMは基礎疾患としてはアル

コール依存症が最多である⁹⁾。意識障害、嚥下障害、構音障害、脳神経障害、対麻痺、四肢麻痺、けいれん発作などの症状が報告されているが⁹⁾、我々の施設でスクリーニングを目的としたMRIで偶然発見されるCPM症例は小脳失調、意識障害を認めたもののほとんど後遺症なく回復している¹³⁾。

4. ウェルニッケ脳症の診断基準に関する調査結果

ウェルニッケ脳症の診断は臨床症状が中心であり、眼球運動障害、失調、意識障害や記銘力障害を中心とした精神症状が古典的な3徴候とされる。Victorらによると、眼球運動障害は96%、失調性歩行は87%、精神症状は82%にみられたとされる¹⁶⁾。一方、Harperらの調査では、失調性歩行は23%、眼球運動障害は29%にみられ、古典的な3徴候をすべて呈したものは16%にすぎず、1徴候のみのものが37%、また1つの徴候も示さなかったものが19%という⁴⁾。Caineらは古典的な3徴候が揃わない症例が多いことを重視して表2に示すような操作的診断基準を提唱している²⁾。この基準の主旨は、臨床的に徴候の揃わない潜在型を見逃すことを避けることにあるが、この基準の妥当性を臨床面から検討した報告は今のところみられていない。そこで、久里浜アルコール症センターを新規に受診した依存症を対象として初診時診察結果を集計して操作的診断基準の妥当性に

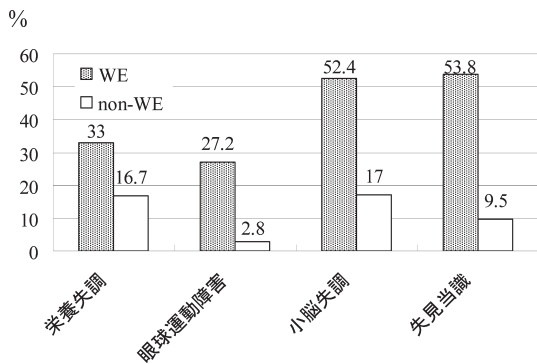


図5 ウェルニッケ脳症 (WE), 非ウェルニッケ脳症 (non-WE) における症状の有無 (%)

ついて検討した。

対象は2004年1月～2008年12月までの間に国立病院機構久里浜アルコール症センターを初回受診したアルコール依存症であり、男性は3,118名(平均年;52.9±12.9歳),女性は655名(平均年齢;44.5±13.1歳)である。経験のある内科医および精神科医が診察をして臨床的にウェルニッケ脳症と診断されたのは男性88名(2.8%),女性15名(2.3%)であった。

我々の施設では初診時に神経徴候や離脱症状について定められたフォームに従って診察を行う。診察結果を集計して臨床的にウェルニッケ脳症と診断された症例(WE)と診断されていない症例(non-WE)でみられた各徴候の頻度を比較したものを図5に示す。WEでは小脳失調や失見当識の頻度が高い一方、眼球運動障害の頻度の低さが目立つ。この集計から得られた操作的診断基準の感度は63%,特異度は93.0%であった。

5. おわりに

アルコール依存症でみられる認知機能障害に関する知見の一部を紹介した。国際的にもこの分野の研究は数が少なく、特に臨床的に検討した研究はほとんど見当たらないのが現状である。現在そして今後も高齢のアルコール依存症の増加が予想されており、依存症に併発する認知症の問題も臨床の現場では大きな問題の一つである。今後より

多くの医療者がこの問題に興味を持って病態や治療およびリハビリテーションに関する検討が活発になることが望まれる。

文 献

- 1) Brust, J.C.M.: A 74-year old man with memory loss and neuropathy who enjoys alcoholic beverages. *JAMA*, 299; 1046-1054, 2008
- 2) Caine, D., Halliday, G.M., Kril, J.J., et al.: Operational criteria for the classification of chronic alcoholics: identification of Wernicke's encephalopathy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 62; 51-60, 1997
- 3) Folstein, M.F., Folstein, S.E., McHugh, P.R.: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*, 12; 189-198, 1975
- 4) Harper, C.G., Giles, M., Finlay-James, R.: Clinical signs in the Wernicke-Korsakoff Complex: a retrospective analysis of 131 cases diagnosed at necropsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 49; 341-345, 1986
- 5) 細矢貴亮, 宮坂和男, 佐々木真理ほか編: 脳脊髄のMRI, 第2版. メディカル・サイエンス・インターナショナル, 東京, 2009
- 6) 加藤元一郎, 吉野相英: 精神性病性障害と健忘症候群. アルコール・薬物関連障害の診断・治療ガイドライン(白倉克之, 樋口進, 和田清編). じほう, 東京, p.101-108, 2002
- 7) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「アルコール依存症の病態と治療法の開発に関する研究」平成19年度～平成21年度総括研究報告書(主任研究者 齋藤利和). 2010
- 8) 厚生労働省精神・神経疾患研究委託費「薬物依存症・アルコール依存症・中毒性精神病治療の開発・有効性評価・標準化に関する研究」平成16年度～平成18年度総括研究報告書(主任研究者 和田 清). 2007
- 9) Lample, C., Yazdi, K.: Central pontine myelinolysis. *Eur Neurol*, 47; 3-10, 2002
- 10) Matsushita, S., Mimura, M.: Alcohol and toxin-related dementias. *Clinical Neurology of Aging* (ed. by Knoefel, J., Albert, M.). Oxford University Press, New York (in press)
- 11) Matsushita, S., Suzuki, G., Matsui, T., et al.: Increased risk for silent brain infarction and deep white

matter lesion in alcoholic patients. *World J Biol Psychiatry*, 5 (Suppl1) ; 153, 2004

12) 三富陽子, 松下幸生, 中根 潤ほか: 痴呆または健忘障害を合併したアルコール依存症者の予後調査. *精神医学*, 41 ; 831-837, 1999

13) Mochizuki, H., Masaki, T., Miyakawa, T., et al.: Benign type of central pontine myelinolysis in alcoholism. Clinical, neuroradiological and electrophysiological findings. *J Neurol*, 250 ; 1077-1083, 2003

14) Morris, J.C.: The Clinical Dementia Rating (CDR) : Current version and scoring rules. *Neurology*, 43 ; 2412-2414, 1993

15) 大塚俊男, 本間 昭監修: 高齢者のための知的機能検査の手引き. *ワールドプランニング*, 東京, p. 65-69, 1991

16) Victor, M., Adams, R.D., Collins, G.H.: *The Wernicke-Korsakoff Syndrome and Related Neurological Disorders Due to Alcoholism and Malnutrition*, 2nd ed. F.A. Davis Company, Philadelphia, p. 11-30, 1989

17) Weytingh, M.D., Bossuyt, P.M.M., van Crevel, H.: Reversible dementia : more than 10% or less than 1%? A quantitative review. *J Neurol*, 242 ; 466-471, 1995
