

学位論文

Doctoral Thesis

若年性アルツハイマー病における精神症状と認知症重症度との関連  
(Relationship between neuropsychiatric symptoms and dementia  
severity in early-onset Alzheimer's disease)

田中 響

Hibiki Tanaka

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神科学

指導教員

池田 学 教授

熊本大学大学院医学教育部博士課程医学専攻神経精神医学

2015年3月

## 目次

1. 要旨 .....	1
2. 発表論文リスト .....	2
3. 謝辞 .....	3
4. 略語一覧 .....	4
5. 研究背景と目的 .....	5
5-1. アルツハイマー病の一般的事項 .....	5
5-2. アルツハイマー病の臨床診断 .....	6
5-3. アルツハイマー病の臨床像 .....	6
5-4. アルツハイマー病の治療 .....	9
5-5. 若年性アルツハイマー病の一般的事項 .....	9
5-6. 本研究の目的 .....	10
表 1. NINCDS-ADRDA の臨床診断基準 .....	11
6. 実験方法 .....	13
6-1. Kumamoto University Dementia Follow-up Registry .....	13
6-2. 若年性認知症全県調査 .....	13
6-3. 研究対象 .....	14
6-4. 認知重症度の評価 .....	14
6-5. BPSD の評価 .....	15
6-6. 統計解析 .....	15
7. 実験結果 .....	16
7-1. 各群の臨床背景 .....	16
7-2. 精神症状・行動障害 .....	16
表 2. 対象の臨床背景 .....	18
表 3. 3 群における精神・行動症状の有症率 .....	19
図 1. 3 群における NPI 合計スコア .....	20
表 4. 3 群における NPI 下位項目スコア .....	21
8. 考察 .....	22
9. 結語 .....	25
10. 参考文献 .....	26

## 1. 要旨

### 【目的】

認知症に伴う精神・行動症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) は、認知症の背景疾患によりその特徴が異なることが知られているが、認知症の重症度にも影響を受けることが知られている。しかしながら若年性アルツハイマー病 (early-onset Alzheimer's disease; EOAD) においては、患者そのものの数が少ないこと、また病院ベーススタディでは認知症重症度が軽症の患者に偏ることなどから、認知症の進行に伴う BPSD の変化については明らかにされていない。本研究では、病院ベーススタディに訪問ベーススタディを加えることで、幅広い重症度の EOAD における BPSD と認知症重症度の関連を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

研究対象は Kumamoto University Dementia Follow-up Registry から選択された EOAD 患者 63 名と、若年性認知症全県調査から選択された 29 名である。Clinical Dementia Rating (CDR) を用いて軽症群 (CDR 0.5-1, n = 55)、中等症群 (CDR 2, n = 17) および重症群 (CDR 3, n = 20) の 3 群に分け、BPSD を Neuropsychiatric Inventory (NPI) によって評価した。

### 【結果】

NPI 下位項目では、興奮、多幸、アパシー、脱抑制、易刺激性および異常行動の項目で認知症の悪化に伴いスコアは有意に増加した。幻覚は軽症群と比較し中等症群でスコアが高かった。妄想、うつ、不安は 3 群間において統計学的な有意差は認められなかった。

### 【考察】

EOAD 患者において興奮、アパシー、脱抑制、易刺激性および異常行動は認知症の進行に伴い悪化するパターンをとり、晩発性アルツハイマー病患者と似たパターンを呈した。一方で幻覚、うつは EOAD 患者において特有のパターンを示していた。

## 2. 発表論文リスト

### 関連論文

1. Hibiki Tanaka, Mamoru Hashimoto, Ryuji Fukuhara, Tomohisa Ishikawa, Yusuke Yatabe, Keiichiro Kaneda, Seiji Yuuki, Kazuki Honda, Shiho Matsuzaki, Atsuko Tsuyuguchi, Yutaka Hatada, Manabu Ikeda. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. (in press)

### その他の論文

1. Fukuhara, R., Ghosh, A., Fuh, JL., Dominguez, J., Ong, PA., Dutt, A., Liu, YC., Tanaka, H., and Ikeda, M. Family history of frontotemporal lobar degeneration in Asia –an international multi-center research. *Int Psychogeriatr*. 26: 1967-1971, 2014
2. Honda, K., Hashimoto, M., Yatabe, Y., Kaneda, K., Yuki, S., Ogawa, Y., Matsuzaki, S., Tsuyuguchi, A., Tanaka, H., Kashiwagi, H., Hasegawa, N., Ishikawa, T., and Ikeda, M. The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatr*. 25: 851-858, 2013
3. 田中 響, 橋本 衛, 池田 学. 「精神症状の見方と対応 認知症」, 臨床と研究, 大道学館出版部(福岡), 88: 1179-1184, 2012.

### 3. 謝辞

本研究を行うにあたり、御懇篤なる御指導を賜り、本稿作成にあたっても多大なるご教示、御校閲を賜りました熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野教授、池田学先生に深謝いたします。

終始御指導、御鞭撻を賜りました熊本大学医学部附属病院神経精神科、橋本衛先生、福原竜治先生、石川智久先生、遊亀誠二先生、熊本県精神保健福祉センター、矢田部裕介先生、くまもと青明病院精神科、兼田桂一郎先生、国立病院機構菊池病院精神科、本田和揮先生に心より御礼申し上げます。

また、日夜ご協力頂きました熊本大学医学教育部神経精神科学分野、松崎志保先生、露口敦子先生、甲斐恭子先生、畑田裕先生、宮川雄介先生、川原一洋先生、熊本市こころの健康センター、長谷川典子先生、くまもと心療病院精神科、戸谷修二先生、益城病院精神科、吉村裕子先生、渡邊鮎子先生、平成病院精神科、松隈健吾先生、熊本大学医学部附属病院神経精神科、上村妙子氏、一美奈緒子氏、小嶋誠志郎氏、田中希氏、松下正輝氏、丸山貴志氏、矢野宏之氏、板橋薫氏、堀田牧氏、小山明日香氏、伊地知大亮氏、上野由紀子氏、園田恵氏に深く感謝いたします。

研究に御理解をいただき、快く協力してくださいました患者および家族の皆様方に深謝申し上げます。

#### 4. 略語一覽

AD, Alzheimer's disease

ApoE, Apolipoprotein

APP, Amyloid  $\beta$  protein precursor

BPSD, behavioral and psychological symptoms of dementia

CDR, Clinical Dementia Rating

CT, computed tomography

EOAD, early-onset Alzheimer's disease

LOAD, late-onset Alzheimer's disease

MMSE, Mini-Mental State Examination

MRI, magnetic resonance imaging

NFT, neurofibrillary tangle

NINCDS-ADRDA, National Institute of Neurological and Communicative Diseases  
and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association

NMDA, N-methyl-D-aspartate

NPI, Neuropsychiatric Inventory

PSEN, Presenilin

SPECT, single photon emission computed tomography

## 5. 研究背景と目的

### 5-1. アルツハイマー病の一般的事項

認知症の原因については、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) が認知症の基礎疾患では最も多く、約 60% を占める (Mayeux *et al.*, 2012)。AD は、1906 年にドイツの精神医学者の Alois Alzheimer が記載した認知症患者の報告にちなんで命名された。この症例は 40 歳代に嫉妬妄想で始まり、記憶障害、見当識障害、失行や失認などの大脳巣症状が加わり寝たきりとなって 51 歳で死亡した初老期認知症である。AD は、このように進行性の認知症を呈する疾患であるが、その確定診断では現在でも特徴的な脳病理所見による。すなわち、神経細胞やシナプスの脱落による顕著な脳萎縮とともに、老人斑や神経原線維変化 (neurofibrillary tangle; NFT) が脳に蓄積する病態が AD と定義されている。少量の老人斑や NFT は健常高齢者においてもみられるが、AD では大脳皮質や海馬を中心に大量かつ広範に分布している。老人斑は神経細胞毒性の強いアミロイドベータ蛋白が細胞外基質に蓄積したものであり (Masters *et al.*, 2006)、神経原線維変化は異常リン酸化タウ蛋白が神経細胞内に蓄積したものである (Iqbal *et al.*, 2006)。異常に生産されたアミロイドが脳内に蓄積し、神経細胞を傷害してタウ蛋白のリン酸化と神経原線維変化形成を促し、その結果、神経細胞が変性脱落していくというアミロイド仮説 (Hardy, 2006) が広く支持されている。

AD は加齢とともに有病率は増加し、75 歳以上の人口の 20% 前後に AD が出現すると推定されている。発症頻度の性差について、AD に罹患している患者数は、女性が 2/3 程度を占めるが、それは女性が男性に比して長寿であることを反映していると考えられている。認知症および AD の年齢層ごとの男女別の発症率を検討した研究では、男女での発症率の差は否定されている (Alzheimer's Association, 2013)。

AD の大部分は孤発性 AD であるが、約 1% 程度と少数ながら家族性 AD も存在し、原因遺伝子としてはアミロイド前駆蛋白 (Amyloid  $\beta$  protein precursor;

APP) 遺伝子、プレセニリン 1 (Presenilin 1; PSEN1) 遺伝子、および PSEN2 遺伝子の異常が報告されている。またアポリポタンパク質 E (Apolipoprotein E; ApoE) 遺伝子多型は老年期の家族性ならびに孤発性 AD の発症を促進する主要な危険因子として知られている。そのほかの生活習慣や環境における危険因子としては、最も明らかなものとして加齢があるほか、高血圧、糖尿病、アルコール、喫煙、頭部外傷、うつ病などが報告されている。

### 5-2. アルツハイマー病の臨床診断

AD において確定診断が可能な生物学的診断マーカーはなく、臨床症状、心理検査結果、画像所見などを総合して診断する必要がある。そのため AD の臨床診断基準がいくつか存在する。表 1 は AD の臨床診断や研究によく用いられている National Institute of Neurological Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準である (McKhann *et al.*, 1984)。この診断基準の妥当性は高く、病理診断との対比で感受性も特異性も 80% を超えることが確かめられている (Lopez *et al.*, 1999)。

### 5-3. アルツハイマー病の臨床像

#### 臨床経過

AD は緩徐に発症し進行するため、その病期を明確に区別することは困難であるが、臨床的には Clinical Dementia Rating (CDR; Hughes *et al.*, 1982) と対応させ、「ごく軽度」、「軽度」、「中等度」、「重度」に区分することが多い。軽度 AD は CDR ではおおよそ 1 に相当する状態であり、記憶障害が目立ちほんの少し前の出来事も忘れてしまうが、昔の出来事の記憶は保たれる。言語機能では発話や復唱、聴覚理解は良好であるが、喚語困難と読み書き障害が認められる。加えて抽象的思考や構成能力が低下し始める。日常生活活動では金銭管理や、よく慣れているはずの仕事が難しくなってくる。無為や焦燥感、妄想、うつ等の精神症



状もみられ始めるが、神経学的異常はまず認めない。中等度 AD は、CDR ではほぼ 2 に相当する状態であり、会話では喚語困難が明らかとなり、最近の出来事をすぐ忘れてしまうのみならず、昔の出来事の記憶も曖昧になってくる。仕事はもちろんのこと金銭管理や買い物などの社会生活は自立せず、入浴や着衣も適切に行うことが難しくなる。精神症状は妄想や焦燥感が強くなることが多く、夜間の中途覚醒もしばしば認められる。配偶者や子供などの適切な介護者がいれば家庭生活は続行可能であるが、通所などの介護サービスの援助が必要となる。重度 AD は、CDR ではほぼ 3 に相当し、患者は日常の出来事の内容や会話が理解できず、家族の区別もできなくなってくる。発語は乏しくなり簡単な言葉も理解できなくなる。さらに進行すれば会話はまったく意味のなさない単語の羅列となり、ゆくゆくは無言になる。摂食、排泄、着衣、入浴など身辺動作の広い範囲で介護が必要になる。入浴などの介助時に拒否や攻撃性がみられることも多い。神経学的には無動、歩行障害がみられ始める。最終的には失外套症候群と呼ばれる精神活動がすべて失われた状態になる。AD の全経過は 10 年程度と考えられている。

## 認知機能障害

AD の認知機能障害のうち最も中核的な症候は記憶障害である。とくに、日々のエピソードの記憶障害が特徴的である。病初期から患者は前日に自ら体験した出来事を思い出せなくなり、重度になれば数分前のことすら忘れてしまう、いわゆる近時記憶障害を呈する。これは AD の病理過程が海馬、海馬傍回などエピソード記憶に関わる脳部位から始まるためである。日常生活上では、約束を忘れていたり、同じことを初めて話すかのように繰り返し話したりすることで気づかれる。実行機能も AD では比較的初期から障害される機能である。実行機能とは、目標を設定し、計画を立案し、遂行する機能で、前頭葉の働きが大きく関与していると考えられている。たとえば、料理を作る場合、まず何の料理を作るかを決め、次に人数分の材料を用意し、さらに手際よく調理を進めていく必要があるが、実行機能

障害によって要領が悪くなり場当たりの行為となる。AD では、海馬、海馬傍回などの側頭葉内側領域で始まった変性過程が、その後、頭頂葉、側頭葉の外側領域に拡がっていく(Braak *et al.*, 1991)。それと対応して、記憶障害に引き続き、視覚構成障害、計算障害、書字障害、および言語障害などの認知機能障害が加わってくる。視覚構成障害とは視空間操作の障害であり、図形の模写や、指パターンの模倣などで調べられる。頭頂葉領域の障害と関連し、日常生活ではこの障害により道迷いなどが引き起こされる。計算障害は優位半球頭頂葉の障害と関連が強い症状である。買い物の際に、紙幣ばかりで支払おうとするため、財布の中は小銭でいっぱいとなる。書字障害も側頭頭頂葉の障害によって引き起こされる症状で、漢字の字形想起障害が比較的想起からみられる。病初期にみられる言語障害は語彙の減少であり、会話のなかで「あれ」、「それ」といった指示語が増えてくる。その後、物の名前がわからなくなったり、言われたことが理解できなくなってくる。また、会話が迂遠となり、まとまりに欠けてくる。しかし発話における流暢性や復唱などの側面は比較的末期まで保たれる(高月ら、1998)。

#### 精神症状・行動障害

AD では認知機能障害に加えて感情や意欲の障害、妄想、幻覚、徘徊、興奮などの精神・行動症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia; BPSD) を伴うことが多い。そのなかでもアパシーは病初期からみられる症状であり、趣味をしなくなった、新聞を読まなくなった、年賀状を書かなくなった、などの活動性低下が初発症状の場合もある。気分障害であるうつは、比較的病初期に認められ、とりわけ病識が保たれた患者でみられることが多い。妄想は半数以上の患者に認められ(Hirono *et al.*, 1999)、内容としては物盗られ妄想などの被害妄想が多い。物盗られ妄想については、記憶障害が軽い初期の段階からみられることが多く、ほとんどの例で財布や通帳、印鑑など金銭に関わる物を盗られたと訴え、身近な介護者が妄想の対象となりやすい(Ikeda *et al.*, 2003)。進行とともに徘徊や興奮、

易刺激性が目立つようになり、さらに進行すれば無為が強まり活動性が低下し、それとともに妄想や徘徊などは目立たなくなることが多い。BPSD の悪化は認知機能障害の進行 (Stern *et al.*, 1997)、日常生活能力の低下 (Lyketsos *et al.*, 1997)、本人と介護者の生活の質の低下 (González-Salvador *et al.*, 2000)、また早期の入所 (Steele *et al.*, 1990) に関連するといわれており、その対応は重要である。

#### 5-4. アルツハイマー病の治療

AD の治療は薬物療法と非薬物療法および介護・ケアがあり、いずれもが重要である。非薬物療法としては、主体性と自己決定性を尊重し、心身だけでなく社会的状況も含めて包括的に関わるパーソンセンタードケア (トムキッドウッド、2005) や、なじみの暮らしの継続、また認知症の人の会話を確認・受容することで安心感を促進するバリデーションなどの対応法のほか、回想法や音楽療法、運動などのリハビリテーションなども一定の効果があるとされている。薬物療法としてはいまだ根本的治療薬といえるものは開発されておらず、症状の軽減や進行遅延を目的とした対症療法として、コリンエステラーゼ阻害剤であるドネペジル、リバスチグミン、ガランタミン、また N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるメマンチンが使用できる。コリンエステラーゼ阻害剤の 3 つは薬効の違いがあるものの、臨床評価上は実質的な差異はないとされている (Ritchie *et al.*, 2004; Raina *et al.*, 2008)。根本治療薬の開発が世界的に進行しており、アミロイドの分解・免疫療法あるいは産生抑制、またタウを標的とした治療薬についてもさかんに研究されているが (Mangialasche *et al.*, 2010)、現在で実用段階のものはない。

#### 5-5. 若年性アルツハイマー病の一般的事項

以前は若年性の AD をアルツハイマー病、高齢発症の AD をアルツハイマー型老年認知症と分けてよぶことが多かったが、2 群の剖検脳で病理組織学的な区別がつかないことから同一の疾患として捉えられるようになり (Newton, 1948;

Neumann and Cohn, 1953)、現在では発症年齢に関わらず AD と総称されている。一方で、若年発症例は認知機能障害の進行が速く(Jacobs *et al.*, 1994)、言語や視空間認知機能の障害が強い(Mendes, 2006)など臨床像が異なる報告や、より頭頂葉などの灰白質の萎縮が強い(Ishii *et al.*, 2005)とする神経画像の特徴の違いなどの報告もあり、研究目的として 65 歳を境に若年性アルツハイマー病(early-onset Alzheimer's disease; EOAD)、晩発性アルツハイマー病(late-onset Alzheimer's disease; LOAD)と分けて呼ばれている。国内で多数の地域で行われた調査では、65 歳未満発症の認知症における AD の頻度は血管性認知症に次いで多く、24.3%であった(Ikejima *et al.*, 2014)。また、EOAD は社会的に重要な役割のある年齢での発症により、早期の失職と経済的損失、また育児や親の介護など、LOAD とその環境においても大きく異なっている。

記憶障害や見当識障害、遂行機能障害などの中核症状を基礎に、不安やストレス、疎外感といった心理因子、さらにそれに影響する環境因子などが加わった結果が、BPSD として表出されると考えられている。EOAD 特有の臨床像、神経画像所見、さらには環境、心理因子を考慮すると BPSD の様相は LOAD のそれと異なっていると考えられるが、EOAD の精神症状についての報告は少なく、LOAD に比較し妄想が有意に少ない(Toyota *et al.*, 2007)という報告などに限られる。一方、BPSD は AD の認知症重症度の違いにおいても異なってくることが知られているが(Lopez *et al.*, 2003; Piccininni *et al.*, 2005; Srikanth *et al.*, 2005)、ほとんどの対象を LOAD が占めているものの報告のみで、EOAD における報告はない。

## 5-6. 本研究の目的

当院認知症専門外来通院患者に加え、若年性認知症全県調査において我々が関わった在宅患者を対象とすることで、EOAD 患者のごく軽症から重症までの幅広い重症度における精神行動症状を比較し、検討した。

表 1. NINCDS-ADRDA の臨床診断基準 (McKhann G *et al.*, 1984 から引用)

I. probable AD の診断基準

- 臨床診察で認知症が認められ、Mini-Mental Test、Blessed Dementia Scale、あるいは同様の検査などで立証され、神経心理検査で確認される
- 2 つ以上の認知領域の障害がある
- 記憶および他の認知機能領域が進行性に悪化する
- 意識障害がない
- 40 歳から 90 歳の間で発症し、65 歳以上に多い
- 記憶や認知の進行性障害の原因となる身体疾患ないしは他の脳疾患がない

II. probable AD の診断は以下の項目によって支持される

- 言語の障害 (失語) や行為の障害 (失行)、認知の障害 (失認) などの特定の認知機能の進行性障害
- ADL 障害や行動パターンの変容
- 同様の疾患の家族歴がある、特に神経病理学的に確認されている場合
- 以下の臨床検査所見
  - 標準的な検査では正常な髄液所見
  - 脳波は正常パターンか、徐波活動の増加のような非特異的变化
  - CT で脳萎縮が証明され、経時的観察で進行が立証される

III. アルツハイマー病以外の認知症の原因を除外したのち、probable AD の診断に矛盾しない他の臨床的特徴

- 病気の経過中に進行が停滞することがある
- うつ、不眠、失禁、妄想、錯覚、幻覚、暴言、感情爆発、暴力、性行動障害、体重減少などの症状
- 患者によっては他の神経学的異常所見がみられることがある、特に進行期に筋トーヌスの亢進やミオクローヌス、歩行障害のような運動徴候が多い
- 進行期における痙攣
- 年齢相応の CT

#### IV. probable AD の診断が疑わしい、あるいは考えにくい特徴

- 突発の卒中様の発症
- 病初期から片麻痺や感覚消失、視野欠損、協調運動障害などの局所神経所見がみられる
- 発症時や病初期から痙攣もしくは歩行障害がみられる

#### V. possible AD の診断基準

- 認知症様症候群が基盤にありそうだが、認知症を起こしうるような他の神経疾患、精神疾患、身体疾患がなく、非典型的な発症、表現型、臨床経過を示す
- 認知症の原因になりうる身体疾患や脳疾患があるが、その人にとっては認知症の原因になっているとは考え難い
- 他の明らかな原因がなく、徐々に進行する重篤な単一の認知機能障害を認める場合は、研究目的に限り用いる

#### VI. definite AD の診断基準

- probable AD の臨床診断基準
- 生検ないしは剖検から得られた組織病理学的証拠

#### VII. 研究を目的に分類する場合は、AD を以下のようなサブタイプに分類すべきである

- 家族性発症
  - 65 歳未満の発症
  - Trisomy-21 の存在
  - パーキンソン病などの関連疾患の併存
-

## 6. 実験方法

本研究の対象はデータベース(Kumamoto University Dementia Follow-up Registry)および若年性認知症全県調査から選択されたが、いずれも熊本大学倫理委員会の承認を得て行われた。

### 6-1. Kumamoto University Dementia Follow-up Registry

2007年4月に開設された熊本大学医学部附属病院神経精神科・認知症専門外来では、認知症を疑われた初診患者に対して、認知症および老年精神医学の専門医による神経精神医学的診察、Mini-Mental State Examination (MMSE; Folstein *et al.*, 1975)を含む神経心理学的検査、CDR、Neuropsychiatric Inventory (NPI; Cummings *et al.*, 1994)を含む神経行動学的検査、甲状腺ホルモン、ビタミンB1、B12、葉酸を含む血液検査、頭部MRIもしくはCT及びSPECTを全例に施行している。さらに、常用薬物を含む患者基本情報を介護者から聴取し、これらの診察、検査結果をもとに、国際的にコンセンサスの得られた臨床診断基準を用いて鑑別診断がなされ、熊本大学における認知症の縦断的および横断的症候学的研究への参加の同意を書面で得た全例に対して、患者背景、病歴、神経所見、心理検査結果、画像検査所見、診断、転帰を一定の基準でKumamoto University Dementia Follow-up Registryへ登録している。

### 6-2. 若年性認知症全県調査

2006-2008年に熊本県を含めた5県、2都市で「若年性認知症の実態と対応の基礎基盤に関する研究(厚生労働省班研究・朝田隆班長)」により行われたアンケート調査において、熊本県内で確認された若年性認知症患者は488名であった。そのうち訪問調査への同意が得られた112名に対し、本大学神経精神科在籍の認知症専門医を含む2名が自宅もしくは入院・入所先を訪問し、患者に対して神経精神医学的診察、神経心理検査(MMSEなど)を、家族に対して病歴聴

取やNPIなどを実施した。さらにかかりつけ医で施行された頭部形態画像や採血データなどを参照のうえ、国際的にコンセンサスの得られた臨床診断基準を用いて鑑別診断がなされた。112名中認知症は105名で、診断はADが46名と最も多く、血管性認知症が22名、前頭側頭葉変性症が8名と続いた。なお、全ての訪問患者もしくは家族に症候学的研究への参加の同意を書面で得ている。

### 6-3. 研究対象

本研究では2007年4月から2013年5月の期間に Kumamoto University Dementia Follow-up Registry にエントリーされた連続例(n = 1977)から、当院初診時の年齢が65歳未満であるEOADの連続例(n = 63)を病院ベーススタディとして対象とした。さらに若年性認知症全県調査において、訪問時に65歳未満であったEOAD例(n = 29)を訪問ベーススタディとして対象に加え、計92名のEOAD例を対象とした。ADの診断は、NINCDS-ADRDAのprobable ADの診断基準(表1)に基づいてなされた。なお、1)精神発達のな問題、重度の精神疾患、または薬物乱用の既往をもつ、2)頭部外傷、脳腫瘍、てんかん、炎症性疾患などの精神機能に影響を及ぼし得る疾患の既往のある患者、3)信頼できる情報提供者がいない患者については本研究の対象から除外した。

### 6-4. 認知重症度の評価

認知症重症度の評価にはCDRを用いた。本人および本人の日常生活を十分に把握している家族や介護者からの情報に基づいて、記憶、見当識、判断力と問題解決、社会適応、家庭状況と趣味・関心およびパーソナルケアの6項目について、それぞれ独立して「障害なし」から「高度の障害」までの5段階の障害の程度を判定する。この結果より総合して、健康(CDR 0)、認知症の疑い(CDR 0.5)、軽度認知症(CDR 1)、中等度認知症(CDR 2)、および高度認知症(CDR 3)と判定する。信頼性では医師対医師で0.74と十分な値が示されており(Burke



*et al.*, 1988)、妥当性に関しても神経病理学的変化についての検討を含めずで  
に確認されている(Berg *et al.*, 1989; Rubin *et al.*, 1989)。

本研究では CDR を用いて対象を軽症(CDR 0.5-1, n = 55)、中等症(CDR 2, n  
= 17)、重症(CDR 3, n = 20)の 3 群に分け検討した。

### 6-5. BPSD の評価

本研究では、NPI を用いて対象の包括的な BPSD を評価し、認知症重症度別  
の 3 群間において比較検討を行った。NPI は、BPSD のうち、「妄想」、「幻覚」、  
「興奮」、「うつ」、「不安」、「多幸」、「アパシー」、「脱抑制」、「易刺激性」、「異常  
行動」の計 10 項目について、介護者の構造的インタビューに基づき評価を行う尺  
度であり、日本語版は博野らによって標準化されている(Hirono *et al.*, 1997)。そ  
れぞれの下位項目に、主質問と下位質問が用意されており、主質問により該当  
BPSD の存在が疑われる場合には、下位質問を実施してその有無を確認する。  
症候が存在する場合にはその頻度を 1-4 の 4 段階で、重症度を 1-3 の 3 段階で  
各症候につき用意された基準に従って判断し、[頻度×重症度]を算出して各症  
候のスコアとする。さらに、各症候のスコアを合計して NPI 合計スコアを算出する。  
したがって NPI 合計スコアは 0-120 の範囲をとり、同スコアが低いほど BPSD は軽  
く、高いほど BPSD は重いことになる。また、本研究において、各症候のスコアが 1  
以上であった症候について、「症状あり」として有症率を算出した。

### 6-6. 統計解析

3 群間の年齢、教育年数、罹病期間、MMSE スコア、NPI スコアの比較には 1 元  
配置分散分析を用いた。また NPI スコアの群間の比較には Tukey 法による多重  
比較を用いた。3 群間の性別の比較にはカイ二乗検定を行った。すべての検定  
は Windows 版 SPSS version17.0 にて行い、統計学的有意水準は 0.05(両側)と  
した。

## 7. 実験結果

### 7-1. 各群の臨床背景

対象の臨床背景を表 2 に示す。軽症群、中等症群、重症群の 3 群間において罹病期間、MMSE スコアに統計学的有意差を認めた。年齢、性差、教育年数には 3 群間において統計学的有意差は認めなかった。なお、病院ベーススタディである 63 名については、軽症群が 50 名、中等症群が 12 名、重度群が 1 名であり、訪問ベーススタディである 29 名は軽症群 5 名、中等症群 5 名、重度群が 19 名であった。両スタディをあわせて 81 名が在宅療養中であり、7 名が入院中、また 4 名は特別養護老人ホームなどに入所中であった。

### 7-2. 精神症状・行動障害

それぞれの群と全体における NPI の各症候の有症率を表 3 に示す。アパシーの有症率が最も高く、全体の 83% に認められた。続いてうつ (39%)、不安 (36%)、易刺激性 (34%) が比較的高頻度に認められた一方で、脱抑制の有症率が最も低く、全体の 5% にのみ認められた。

各群における NPI 合計スコアの平均値を図 1 に示す。認知症重症度が重くなるにつれ、NPI 合計スコアの平均値は高くなる結果であり、軽症群と中等症群、軽症群と重症群においてそれぞれ統計学的な有意差を認めた。

NPI 下位項目スコアの平均値においては、興奮、多幸、アパシー、脱抑制、易刺激性、そして異常行動の項目で重症群が最も高く、3 群間において有意差を認めた (表 4)。それぞれの群間で比較すると興奮、多幸、脱抑制、易刺激性のスコアは重症群と軽症群、重症群と中等症群の間で統計学的な有意差を認める一方で、軽症群と中等症群の間では有意差は認めなかった。アパシーは全ての群間で有意差を認めた。異常行動は重症群において有意に軽症群より高かった。幻覚のスコアは中等症群が軽症群より統計学的有意差をもって高かったが、重症群との有意差は認めなかった。妄想、うつ、不安の項目においては、3 群間に

において有意差は認めなかった。

表 2. 対象の臨床背景

	軽症 (n = 55)	中等症 (n = 17)	重症 (n = 20)	p 値
年齢 (years)	58.8 ± 4.1	58.8 ± 3.7	59.7 ± 3.1	0.69 <sup>a</sup>
男性/女性	19/36	6/11	6/14	0.95 <sup>b</sup>
教育年数 (years)	12.5 ± 2.3	11.3 ± 2.9	11.7 ± 2.3	0.16 <sup>a</sup>
罹病期間 (years)	2.7 ± 1.7	4.7 ± 2.1	9.4 ± 4.4	< 0.001 <sup>a</sup>
MMSE スコア	19.2 ± 4.5	9.4 ± 5.6	0.8 ± 1.9	< 0.001 <sup>a</sup>

Values are n or mean ± SD

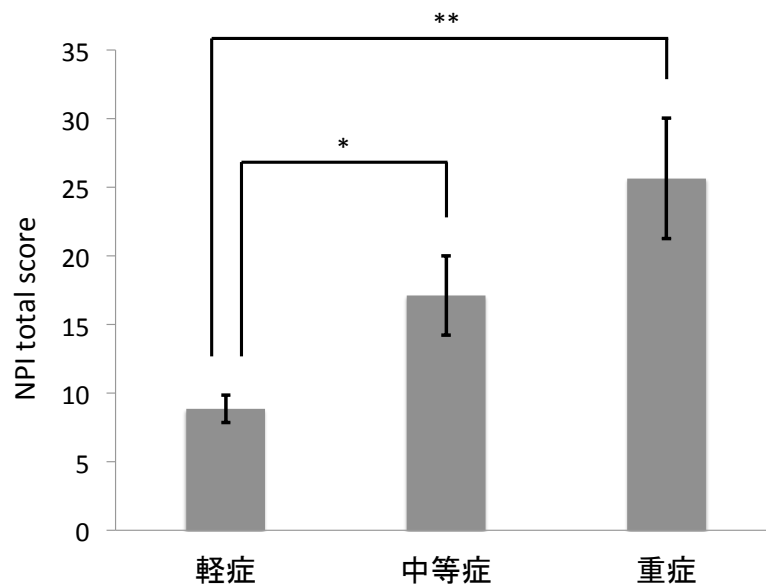
MMSE: Mini-Mental State Examination

<sup>a</sup>ANOVA; <sup>b</sup>カイ二乗検定

表 3.3 群における精神・行動症状の有症率

	全体, %	軽症, %	中等症, %	重症, %
妄想	14.1	12.7	17.6	15
幻覚	8.7	1.8	23.5	15
興奮	26.1	20	23.5	45
うつ	39.1	41.8	47.1	25
不安	35.9	40	41.2	20
多幸	8.7	5.5	0	25
アパシー	82.6	76.4	82.4	100
脱抑制	5.4	1.8	0	20
易刺激性	33.7	32.7	29.4	40
異常行動	26.1	16.4	41.2	40

図 1.3 群における NPI 合計スコア



Error bars represent standard error of the mean.

\* $P < 0.05$ , \*\* $P < 0.01$  by a multiple comparison using Tukey test.

表 4.3 群における NPI 下位項目スコア

NPI 項目	認知症重症度			p 値	2 群間比較*
	軽症 (n = 55)	中等症 (n = 17)	重症 (n = 20)		
妄想	0.33 ± 1.04	1.59 ± 3.99	0.90 ± 2.79	0.127	
幻覚	0.02 ± 0.14	1.47 ± 3.39	0.90 ± 2.77	0.017	軽症 < 中等症
興奮	0.67 ± 1.51	0.76 ± 1.68	3.60 ± 4.94	<0.001	軽症, 中等症 < 重症
うつ	1.18 ± 1.88	1.47 ± 3.00	0.55 ± 1.10	0.34	
不安	1.40 ± 2.31	2.00 ± 3.39	0.95 ± 2.14	0.45	
多幸	0.13 ± 0.61	0	1.15 ± 2.83	0.013	軽症, 中等症 < 重症
アパシー	3.36 ± 3.19	6.29 ± 4.15	10.20 ± 2.75	<0.001	軽症 < 中等症 < 重症
脱抑制	0.02 ± 0.14	0	1.45 ± 3.33	0.002	軽症, 中等症 < 重症
易刺激性	1.00 ± 1.81	0.65 ± 1.22	2.70 ± 4.05	0.014	軽症, 中等症 < 重症
異常行動	0.75 ± 2.08	2.88 ± 4.00	3.65 ± 4.89	0.001	軽症 < 重症

Values are mean ± SD

NPI: Neuropsychiatric Inventory

\*post hoc Tukey test

## 8. 考察

今回の研究で EOAD における認知症重症度と BPSD との関連を明らかにした。社会的に重要な時期に発症する EOAD に注目が集まっているにも関わらず、同様の研究が見当たらないことについては、以下のことが考えられる。病院ベースの横断研究の手法を用いた場合、進行性の疾患の場合は対象の患者が長期に通院を継続することは困難であり、対象の多くを軽症例が占めてしまうことである。また、縦断研究の手法を用いた場合でも、同様の理由で多くの対象が脱落することが考えられる。今回の研究では横断研究の形をとりながら、病院ベーススタディに訪問ベーススタディを加えたことで、ごく軽度から重度まで幅広い重症度の患者を対象とすることができた。また、病歴聴取から診察、診断にいたるまでどちらのスタディにおいてもほぼ同様のプロセスがとられたとともに、同じ研究スタッフにより行われたことで、対象の鑑別診断から評価まで、ある一定の均質さが保たれたと考える。このような手法は、罹患率の低く患者数の少ない、進行性の疾患について横断研究を行う場合に非常に有用と考える。

EOAD 患者において、NPI を用い BPSD の各症候の有症率を検討した報告は 2 つあり、そのうち豊田ら(2007)は本研究と同様の基準を採用していた(NPI 下位項目スコア > 0)。多くの症候の有症率は本研究に近い数字であったが、アパシー(83%対 56.5%)と易刺激性(34%対 19.6%)の二つの症候で本研究での有症率が大きく上回っていた。それに関しては、本研究の対象の MMSE の平均値が 13.4 と、先の研究の 17.4 に対して低く、本研究がより多くの重症例を含んでいたことが影響していた可能性が考えられた。

今回の研究では、興奮、アパシー、脱抑制、易刺激性、そして異常行動の症候において、認知症がより重度で悪化していた。このパターンは対象の多くを LOAD 患者が占めていた先行研究(Mega *et al.*, 1996; Lopez *et al.*, 2003; Canevelli *et al.*, 2013)と同様の結果であった。AD においては、興奮と異常行動は眼窩前頭皮質における神経原線維変化の強さと、またアパシーは前帯状皮質の変性の程



度と関連するとの報告がある(Tekin *et al.*, 2001)。これらの症候の悪化は、同皮質周辺への脳障害の進展と直接関係している可能性があり、そのため EOAD においても LOAD と同様、認知症の進行に伴い悪化する可能性が示唆された。

本研究において、EOAD 患者における幻覚の有症率は中等症群において最も高く、認知症が重度になるにつれ悪化する傾向はみられなかった。一方で、先行研究においては、LOAD 患者は認知症がより重度で幻覚は悪化する報告が多い(Lopez *et al.*, 2003; Piccininni *et al.*, 2005; Canevelli *et al.*, 2013)。脳形態画像の研究において、LOAD 患者に比し EOAD 患者において、両側頭頂葉、後部帯状回皮質および楔前部における灰白質減少がより重度であったとの報告がある(Ishii *et al.*, 2005)。この違いを反映して、EOAD においては認知症が重度となる以前から幻覚が悪化するパターンをとる可能性が考えられた。

うつと不安は本研究において 3 群間で有意な差は認められなかったものの、高い有症率を示していた。これら二つの症候は、AD を対象とした因子分析研究において、一つの因子にまとめられたとする報告が多くみられ(Frisoni *et al.*, 1999; Aalten *et al.*, 2007; Spalletta *et al.*, 2010)、本研究においても非常に似たパターンとなっており、すなわち軽症群と中等症群で有症率が高く、重症群では低下していた。LOAD 患者が多く含まれている AD における研究では、認知症の進行にともないうつが悪化し中等度でピークを迎えたのち、さらに重度となると軽減するとの報告がある(Lyketos *et al.*, 2000; Caputo *et al.*, 2008)。このパターンの違いは、EOAD 患者においては特に軽症の時期からうつが高頻度であることが影響している可能性が考えられる。EOAD 患者はその発症時に社会的に、また家庭の中でも重要な役割を担っていることが多い。そのため、より認知症が軽症の時期から、環境へ適応し続けることが困難となり、うつ状態になりやすいのではないかと考えられる。EOAD の進行におけるうつと不安の変化には、脳障害の進展のみならず、心理社会的な要因も大きく影響している可能性が示唆された。

今回の研究は幅広い重症度の EOAD を対象にできた強みがある一方で、いく

つかの方法論的問題に言及しておく必要がある。第一に、同様の検査、診断過程をとったとはいえ、病院ベーススタディと訪問ベーススタディを組み合わせることにより、対象の均一性に疑問は残る。しかしながら、認知症が重症である患者は外来通院が困難であることも多く、統計分析に耐えうるほどの対象を集めるには、今回のような手法をとらざるを得ないとも考えられる。第二に、対象が服用中の薬物については今回検討しておらず、向精神薬の使用により NPI の結果に影響を与えている可能性はある。第三に、BPSD は経過中に浮動性に出現するため、本研究のような横断研究の場合、NPI を施行する時期によってその結果が異なる可能性があるとの報告がある (Aalten *et al.*, 2005)。この点については、縦断的な手法によって EOAD の進行における BPSD の経過をさらに明らかにしていく必要がある。これらの限界を考慮した上でも、今回の研究の結果は、治療やケアにおいて患者家族そして医療・介護従事者にとって重要な情報になると考える。

## 9. 結語

EOAD 患者における認知症重症度と BPSD との関連を明らかにした。アパシー、興奮、脱抑制、易刺激性は認知症が重症で悪化し、LOAD と似たパターンがみられた。一方、幻覚、うつについては EOAD においては LOAD と違った傾向がみられた。これらの結果は治療やケアを検討する上で、患者家族そして医療、介護従事者にとって重要な情報になると考える。

## 10. 参考文献

1. Aalten P, de Vugt ME, Jaspers N, Jolles J, Verhey FR. The course of neuropsychiatric symptoms in dementia. Part II: relationships among behavioural sub-syndromes and the influence of clinical variables. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005;20:531-536.
2. Aalten P, Verhey FR, Boziki M, et al. Neuropsychiatric syndromes in dementia. Results from the European Alzheimer Disease Consortium: part I. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007;24:457-463.
3. Association As. 2013 Alzheimer's disease facts and figures. *Alzheimers Dement* 2013;9:208-245.
4. Berg L, Danziger WL, Storandt M, et al. Predictive features in mild senile dementia of the Alzheimer type. *Neurology* 1984;34:563-569.
5. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
6. Burke WJ, Miller JP, Rubin EH, et al. Reliability of the Washington University Clinical Dementia Rating. *Arch Neurol* 1988;45:31-32.
7. Canevelli M, Adali N, Cantet C, et al. Impact of behavioral subsyndromes on cognitive decline in Alzheimer's disease: data from the ICTUS study. *J Neurol* 2013;260:1859-1865.
8. Caputo M, Monastero R, Mariani E, et al. Neuropsychiatric symptoms in 921 elderly subjects with dementia: a comparison between vascular and neurodegenerative types. *Acta Psychiatr Scand* 2008;117:455-464.
9. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994;44:2308-2314.

10. 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* 1975;12:189-198.
11. Frisoni GB, Rozzini L, Gozzetti A, et al. Behavioral syndromes in Alzheimer's disease: description and correlates. *Dement Geriatr Cogn Disord* 1999;10:130-138.
12. González-Salvador T, Lyketsos CG, Baker A, et al. Quality of life in dementia patients in long-term care. *Int J Geriatr Psychiatry* 2000;15:181-189.
13. Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006;9:151-153.
14. Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, et al. [Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory--a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients]. *No To Shinkei* 1997;49:266-271.
15. Hirono N, Mori E, Tanimukai S, et al. Distinctive neurobehavioral features among neurodegenerative dementias. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999;11:498-503.
16. Hughes CP, Berg L, Danziger WL, Coben LA, Martin RL. A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry* 1982;140:566-572.
17. Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R, et al. Delusions of Japanese patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:527-532.
18. Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, et al. Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry Clin Neurosci* 2014;68:216-224.
19. Iqbal K, Grundke-Iqbal I. Discoveries of tau, abnormally hyperphosphorylated tau and others of neurofibrillary degeneration: a

- personal historical perspective. *J Alzheimers Dis* 2006;9:219-242.
20. Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26:333-340.
  21. Jacobs D, Sano M, Marder K, et al. Age at onset of Alzheimer's disease: relation to pattern of cognitive dysfunction and rate of decline. *Neurology* 1994;44:1215-1220.
  22. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Psychiatric symptoms vary with the severity of dementia in probable Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003;15:346-353.
  23. Lopez OL, Litvan I, Catt KE, et al. Accuracy of four clinical diagnostic criteria for the diagnosis of neurodegenerative dementias. *Neurology* 1999;53:1292-1299.
  24. Lyketsos CG, Steele C, Baker L, et al. Major and minor depression in Alzheimer's disease: prevalence and impact. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1997;9:556-561.
  25. Lyketsos CG, Steinberg M, Tschanz JT, Norton MC, Steffens DC, Breitner JC. Mental and behavioral disturbances in dementia: findings from the Cache County Study on Memory in Aging. *Am J Psychiatry* 2000;157:708-714.
  26. Mangialasche F, Solomon A, Winblad B, Mecocci P, Kivipelto M. Alzheimer's disease: clinical trials and drug development. *Lancet Neurol* 2010;9:702-716.
  27. Masters CL, Beyreuther K. Pathways to the discovery of the Abeta amyloid of Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006;9:155-161.
  28. Mayeux R, Stern Y. Epidemiology of Alzheimer disease. *Cold Spring Harb*

Perspect Med 2012;2.

29. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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* 1984;34:939-944.
30. Mega MS, Cummings JL, Fiorello T, Gornbein J. The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology* 1996;46:130-135.
31. Mendez MF. The accurate diagnosis of early-onset dementia. *Int J Psychiatry Med* 2006;36:401-412.
32. Neumann MA, Cohn R. Incidence of Alzheimer's disease in large mental hospital; relation to senile psychosis and psychosis with cerebral arteriosclerosis. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1953;69:615-636.
33. Newton RD. The identity of Alzheimer's disease and senile dementia and their relationship to senility. *J Ment Sci* 1948;94:225-249.
34. Piccininni M, Di Carlo A, Baldereschi M, Zaccara G, Inzitari D. Behavioral and psychological symptoms in Alzheimer's disease: frequency and relationship with duration and severity of the disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;19:276-281.
35. Raina P, Santaguida P, Ismaila A, et al. Effectiveness of cholinesterase inhibitors and memantine for treating dementia: evidence review for a clinical practice guideline. *Ann Intern Med* 2008;148:379-397.
36. Ritchie CW, Ames D, Clayton T, Lai R. Metaanalysis of randomized trials of the efficacy and safety of donepezil, galantamine, and rivastigmine for the treatment of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:358-369.
37. Rubin EH, Morris JC, Grant EA, Vendegna T. Very mild senile dementia of the Alzheimer type. I. Clinical assessment. *Arch Neurol* 1989;46:379-382.

38. Spalletta G, Musicco M, Padovani A, et al. Neuropsychiatric symptoms and syndromes in a large cohort of newly diagnosed, untreated patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010;18:1026-1035.
39. Srikanth S, Nagaraja AV, Ratnavalli E. Neuropsychiatric symptoms in dementia-frequency, relationship to dementia severity and comparison in Alzheimer's disease, vascular dementia and frontotemporal dementia. *J Neurol Sci* 2005;236:43-48.
40. Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M. Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 1990;147:1049-1051.
41. Stern Y, Tang MX, Albert MS, et al. Predicting time to nursing home care and death in individuals with Alzheimer disease. *JAMA* 1997;277:806-812.
42. 高月容子、博野信次、山下 光、藤森美里、森 悦朗:アルツハイマー病患者の言語症状 -WAB 失語症検査日本語版による検討-. *失語症研究*、1998;18:315-322.
43. Tekin S, Mega MS, Masterman DM, et al. Orbitofrontal and anterior cingulate cortex neurofibrillary tangle burden is associated with agitation in Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2001;49:355-361.
44. トムキッドウッド[高橋誠一(訳)]:認知症のパーソンセンタードケア(Dementia reconsidered : the person comes first). pp5-37. 筒井書房, 2005.
45. 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* 2007;22:896-901.