

# 神経心理学・機能画像からみた 認知症の精神・行動異常

Behavior and psychological symptoms in dementia assessed both  
neuropsychological test and functional neuroimaging analysis

名古屋市立大学大学院医学研究科  
精神・認知・行動医学／臨床教授

仲秋 秀太郎\*

はじめに

認知症の行動・精神異常は、従来は周辺症状とよばれ、認知機能の障害に随伴するものとみなされていた。しかし、1996年に、国際老年精神学会にて、認知症による気分、思考の障害、行動の特徴などをBPSD (behavior and psychological symptoms) と総称する<sup>1)</sup> ようになり、近年では、BPSD にかに臨床家が対処していくのが大きな課題となっている。その理由は、まず、この症状は、家族への介護負担の大きな原因となること、つぎにBPSD のパターンは認知症の疾患別に出現するパターンは異なり、認知症疾患の鑑別としての役割をはたすこと、さらに、認知症の認知機能そのものは改善させることは困難ではあるが、BPSD そのものは薬物あるいはさまざまな家族教育などによる介入の余地があることなどである。なお本論では、BPSD を精神行動異常と総称してよぶことにする。

図1は、Cummings<sup>2)</sup> が提唱したモデルである。前頭葉の機能低下が、実行機能の低下とともに精神行動異常の出現とも関連し、さらに、日常生活のADLの低下とも関連するといった統合的なモデルである。認知症の言語、記憶、視覚認知などの

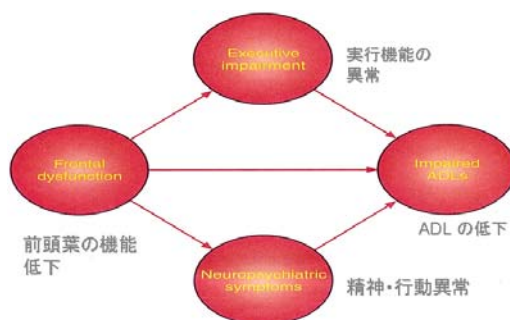


図1 前頭葉の機能低下と精神・行動異常の関係  
(JL Cummings 2003)

個々の認知機能の障害と精神行動学的な症状との関連を推測するのは難しい。むしろ、認知症による新皮質の障害はこれら認知機能のいわば道具的な機能障害をもたらす、辺縁系と前頭葉一皮質下の神経回路が、感情や情動、さらに多様な精神症状などと関与しているとも考えられる。本論では、認知症の精神行動異常の神経心理学および機能画像による最近の知見を簡単に紹介したい。

## 1 精神行動異常の認知症疾患による差異

認知症疾患による精神行動異常の差異の検討にあたって重要なことは、信頼性と妥当性の高い

\* SHUTARO Nakaaki: Department of Psychiatry and Cognitive-Behavioral Medicine, Nagoya City University Graduate School of Medical Sciences, Clinical Professor, Mizuho-cho, Mizuho-ku, Nagoya, 467-8601, Japan  
現) 医療法人資生会八事病院精神科／医長

- ・ Neuropsychiatry Inventory (NPI)  
1994年にCummingsらにより開発された痴呆・脳器質疾患を対象にした精神症状の評価尺度。  
10項目の評価に関して介護者からの情報に基づき評価。  
質問時の約1ヶ月前の状態に関して頻度と重症度を評価する。  
1997年に博野らにより日本語版の信頼性と妥当性が報告。
- ・ Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD)  
1987年にReisbergらにAlzheimer's Diseaseの精神症状を評価するために開発された尺度。25項目の評価に関して介護者からの情報に基づき評価。  
質問時の約2週間前の状態に関して重症度を評価する。頻度は評価しない。  
1999年に朝田らにより日本語版の信頼性と妥当性が報告。

図2 精神行動異常の評価

尺度評価による定量的な評価であろう。幸い、本邦では、国際的の評価の高いスケールが標準化されている(図2)。Neuropsychiatry Inventory (NPI)は、1994年にCummings<sup>3)</sup>により開発された認知症脳器質疾患を対象にした精神症状の評価尺度である。これは、妄想、幻覚、不安、抑うつ、無関心、多幸などの10項目の評価に関して質問時の約1ヶ月前の状態に関して介護者からの情報に基づき評価し、頻度と重症度が評価される。1997年に博野ら<sup>4)</sup>により日本語版の信頼性と妥当性が報告されている。Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave-AD)とは、1987年にReisbergら<sup>5)</sup>が、Alzheimer's Diseaseの精神症状を評価するために開発した尺度である。これも25項目の精神症状に関して介護者からの情報に基づき評価する。しかし、重症度は評価するが、頻度は評価しない。1999年に朝田ら<sup>6)</sup>により日本語版の信頼性と妥当性が報告されている。おおむね、従来の精神行動異常に関する研究は、上記のいずれかの尺度により検討がおこなわれている。

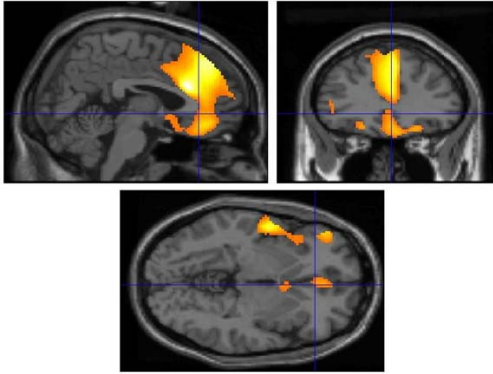
認知症患者においては、このような評価尺度で評価される精神行動異常が複合的に出現することが多い。アルツハイマー型認知症では、NPIによる精神症状を2つあるいはそれ以上ある患者は81%にものぼり、4つあるいはそれ以上の精神症状をあわせもつ患者は、51%と報告されている<sup>2)</sup>。アルツハイマー型認知症において出現するNPIの各項目の精神行動異常の頻度に関しては、軽度から中等度の認知症では、アパシーや焦燥感、不安や抑うつなどの症状の頻度が高く、中等度から重度になるにつれて、異常行動や妄想などの頻度も増加する<sup>2)</sup>。一方、Frontotemporal Lobar Degeneration (FTLD)では、多幸と脱抑制的な行動、異常行動などの精神症状の頻度がめだち、ア

ルツハイマー型認知症とは異なった精神行動異常の出現パターンを示す<sup>2)</sup>。さらに、FTLDでは常同行為とよばれる特異な行動のパターンが、他の認知症との鑑別に有用であることはしばしばいわれている。レビー小体を伴う認知症では、他の認知症にくらべて、視覚性の認知障害が強いのが特徴である。この認知症も、アルツハイマー型認知症とは異なったパターンの精神症状を示し、視覚性の幻視や人物誤認を認めることが多く、しかもそのような精神症状は、変動して出現したり、消えたりするのも独特の症状といえる。本邦における認知症疾患のNPIによる精神行動異常の検討もおおむね似たような結果<sup>4)</sup>であり、文化差はあまり関係なく、精神行動異常の出現には、共通の生物学的な背景があると思われる。

## II 精神行動異常の認知症疾患における機能画像の検討

認知症の疾患ごとに伝達物質の障害は異なり、この多様性も精神行動異常の多様性と対応しているといわれている<sup>2)</sup>。このような伝達物質が関与する神経回路の異常も関係している。認知症の精神行動異常の生物学的な基盤を調べるひとつの方法論として、SPECTやPETなどを用いて、特有な精神症状と血流や代謝異常をみる方法がある。しかし、認知症疾患では、前述したように、精神行動異常が複合的に出現していることが多く、また、妄想や抑うつ症状などを課題にした賦活画像も困難である。さらに、認知症疾患の場合、環境要因も精神症状の発現に関与していることも多く、これらの要因を完全にコントロールすることはできない。したがって複合的な精神症状が出現している患者群ではなく、特定の精神症状が出現している患者群を対象にした研究が望ましい。

アルツハイマー型認知症の精神症状のひとつとして、うつ病は出現頻度が高いといわれている。アルツハイマー型認知症のうつに関する画像研究は、いくつか報告されているが、その関連部位は一致していない<sup>7) 8)</sup>。その有病率に関しても15%から50%と研究報告によって開きがある<sup>9)</sup>。このような有病率の不一致は、アルツハイマー型認知症におけるうつ病の評価方法に関して従来の研究では合意が得られていないためと考えられている。DSM-IV<sup>10)</sup>の大うつ病の診断基準は、



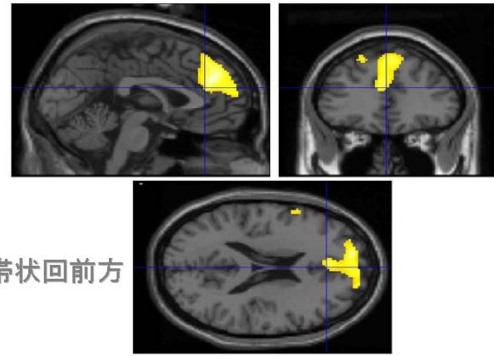
帯状回前方, 前頭葉底部と内側面

SPM99 (uncorrected threshold of  $P < 0.001$ )

図3 脳血流 SPECT ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ) の SPM99 による比較解析 depression (NIMH の診断基準) (アルツハイマー型認知症)

アルツハイマー型認知症におけるうつ病の診断に適していないとの批判により、NIMHのワークグループにより、DSM-IV-TRを修正したアルツハイマー型認知症におけるうつ病の診断基準<sup>11)</sup>が提唱された。この診断基準は、DSM-IVの大うつ病の診断基準をやや緩和した基準となっている。たとえば、大うつ病のエピソードの各項目のエピソードの基準が3つ(あるいはそれ以上)と変更され、毎日そのような症状があることは要求されていない。DSM-IV-TRによるうつ病の診断基準には、興味あるいは喜びの喪失があるが、この基準はアルツハイマー型認知症にしばしば認めるアパシーの症状と混同されやすい。したがって、この項目は、アルツハイマー型認知症におけるうつ病の診断基準では削除され、日常生活や社会的な関係に関する喜びや積極的な感情の喪失の項目が加わっている。

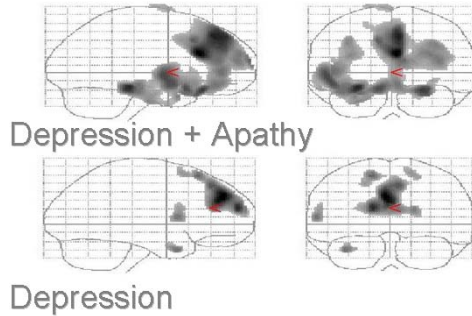
そこで、NPIにより評価されたうつ症状とNIMHのワークグループにより提唱されたうつ症状と画像所見を検討した。図3に示した画像は、軽度のアルツハイマー型認知症を対象に、抑うつ症状のある群とない群と比較した画像所見である。99mTc-ECDによる頭部SPECTによる画像所見を、SPM 1999年度版を用いて解析・比較した。ここでの抑うつ症状の判定の基準は、最近提唱されたNIMHによるアルツハイマー型認知症を対象にした抑うつ状態の診断基準による。この所見



帯状回前方

SPM99 (uncorrected threshold of  $P < 0.001$ )

図4 脳血流 SPECT ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ) の SPM99 による比較解析 depression (NPI による基準) (アルツハイマー型認知症)



SPM99 (uncorrected threshold of  $P < 0.01$ )

図5 脳血流 SPECT ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$ ) の SPM99 による解析 (アルツハイマー型認知症)

は、この診断基準により診断されたうつ症状の患者では、そうではない患者よりも、前頭葉の背側面・内側面と底部とかなり広範囲にわたり、血流が低下していることを示唆している。

一方、NPIによる抑うつ症状はあるが、アパシーの症状はないと判断された患者群のみを対象にして、比較したのが図4の所見である。前頭葉の内側面、帯状回の前部のあたりの血流低下がしめされており、局所的な血流低下を示している。

このふたつの結果は、うつ症状の評価の捕らえ方により、アルツハイマー型認知症におけるうつ症状の患者群は異なってしまうことを示している。したがって、認知症におけるうつそのものの概念の再検討が必要であろう。

うつと鑑別が困難な症状としてアパシーがある。この症状は、包括的な概念であり、さきのNIMHによる診断基準では、アパシーを伴ううつ



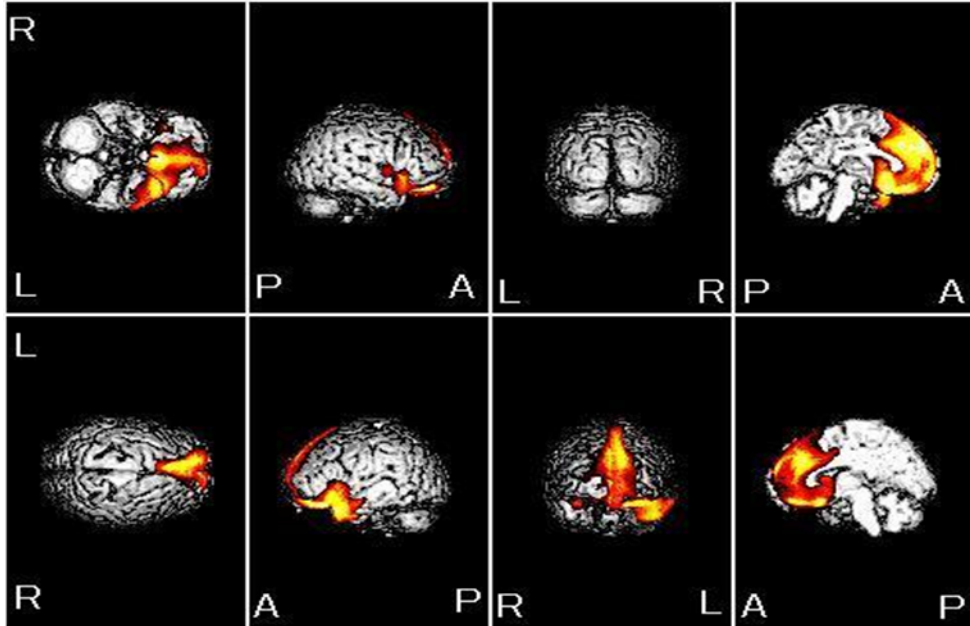


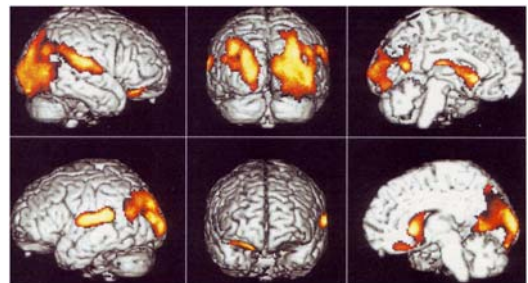
図6 収集癖、性的な逸脱行為を初期に呈したFTLDの脳血流SPECT ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$ )のSPM99による解析

病も含まれてしまう。しがって、NPIと比べて広範囲の血流低下を示すと思われる。図5の所見は、NPIによるうつ症状だけを示す患者とうつとアパシーの双方の症状をしめす患者群の血流画像を検討したものである。Benoitら<sup>12)</sup>による報告では、発動性の低下、興味関心の喪失、情動の平板化の3つの症状と機能画像との所見を示し、それら3つの症状が、画像診断では異なることを示している。アパシーとは、局所的な生物学的基盤を想定するよりも、むしろ認知症による広範囲による病変で出現する可能性がある。

FTLDも比較的初期からアパシーをきたす疾患である。しかし、アパシーよりも、常同行為とよばれる特異な行動異常をしめすことで知られている疾患ではある。この常同行為とは、おもに周遊行為とよばれる同じ場所に出かけ、時刻表的な生活とよばれる毎日決まった時間に同じ行為をするという行為である。初期には、しかし、このような異常行動を示すにもかかわらず、神経心理学的な検査では異常をしめさないこともある。図6に示したのは自験例のFTLDの脳血流画像所見である。この症例は、54歳の男性だが、発症の初期は、性的な逸脱行動、収集癖などの異常行動を示したにもかかわらず、神経心理検査は異常所見

を認めなかった。しかし、画像所見は、前頭葉の底部や内側面を中心とした血流低下を認めた。このときには頭部MRIでは萎縮所見はなく、目だった異常所見を認めなかった。

レビー小体を伴う認知症では、後頭葉の血流低下を初期から認める。しかし、進行に伴い、しだいにほかの部位にも血流低下はひろがってくるのが特徴である。図7に示した症例は、前頭葉の底部と後頭葉の低下を認め、変動性のある幻視や錯視を認めた症例である。後頭葉の血流低下は、レビー小体を伴う認知症では、trait markerとしての意味があると考えられる。



(uncorrected threshold of  $P < 0.01$ )

図7 脳血流SPECT ( $^{99m}\text{Tc-ECD}$ )のSPM99による比較解析 (レビー小体病)

表1 うつ病を伴うアルツハイマー型認知症と伴わないアルツハイマー型認知症との実行機能の差異

Cognitive tests	Patients of Alzheimer's disease		Controls (n=21)
	With depression (n=21)	Without depression (n=21)	
Attention and executive function Letter fluency (A & Fu)			
total production	9.52±2.60*	11.50±3.59*	22.30±4.26
Stroop Task			
interference score (sec)	34.33± 7.11*	30.36± 8.38*	17.00± 14.37
Trail making test; part A (sec)	96.80±27.79*	91.00±27.79*	68.80±18.61
Trail making test; part B (sec)	292.33±36.88*†	167.81±36.10*	109.65±47.16
subtracted score; part B-A (sec)	195.52±37.79*†	76.82±37.80*	40.85±55.99
Digit symbol test	22.67±9.81*	22.09±9.22*	32.55±9.53
Dual-Task pencil and paper measure			
single task condition (digit spans correct %)	85.20±7.74	86.73±7.28	86.76±6.07
single task condition (boxes filled number)	96.33±23.32*	92.45±26.22*	121.70±26.39
dual task condition (combined dual task; mu)	62.28±7.54*†	71.03±4.18*	79.90±5.93

Note: Controls = normal elderly subjects, Data are presented as mean ±SD

\* Significant difference from controls:  $p < 0.001$  or  $p < 0.005$

† Significant difference from cases of AD with no depression:  $p < 0.001$

### III 精神行動異常の認知症疾患における神経心理的な検討

認知症疾患における高次機能を測定する意味は、おもにスクリーニングと進行の程度を測定することにある。アルツハイマー型認知症では、初期にはエピソード記憶の障害をしめすことで知られている。しかし、最近の報告<sup>13)</sup>によれば、軽度-中等度のアルツハイマー型認知症でも約64%に実行機能の障害を認めることが指摘されている。実行機能の障害は、精神行動異常を伴う患者群では、伴わない群に比べてより顕著に障害されると予測される。

表1に示したデータ<sup>14)</sup>は、うつ病を伴うアルツハイマー型認知症を、伴わないアルツハイマー型認知症と実行機能を比較してデータである。このうつ病は、NIMHによる診断基準により評価された。ふたつの群は、記憶に関しては有意な差異を認めなかった。しかし、実行機能のある側面、すなわち注意の転換や抑制、注意の分配にかかわる

要素に関しては、差異を認めた。認知症を伴わない高齢者のうつ病においても、うつは実行機能の障害というかたちであらわれることが知られている。アルツハイマー型認知症においても、さまざまな精神行動異常は、実行機能の障害というかたちで現れるのかもしれない。

しかし、実行機能を神経心理検査で評価する場合、複数ある実行機能の検査でどの検査が妥当なのか、また検査場面で課題の成績の影響は、うつやアパシーなどによる意欲の低下の影響をうけているのか注意深い観察が必要であろう。しかも、実行機能は多様な概念を含むので、その評価方法が難しい。たとえば、Swanbergら<sup>13)</sup>の論文では、実行機能の障害を前頭葉の検査で評価しているが、このような検査が、日常生活場面における生態学的な妥当性があるかどうか明らかではない。しかし、質問紙による実行機能の評価は、日常生活上の行動評価をおこなうために、実際の生活での実行機能の障害をよりよく評価できる

表2 DEX factor score と FAB、NPI との相関

DEX factor score	Factor 1 Apathy	Factor 2 Planning and monitoring	Factor 3 Hyperactivity
FAB	-0.448 **	-0.648 **	-0.309 *
NPI			
Depression	0.189 *	0.040	-0.015
Apathy	0.370 **	0.079	0.123
Anxiety	0.076	0.066	-0.112
Aggression	0.029	0.165	0.499 **
Euphoria	0.102	-0.020	0.254 **
Disinhibition	0.053	0.036	0.290 **
Irritability	0.096	0.202 *	0.232 *
Delusions	0.050	0.134	0.254 **
Hallucinations	0.087	0.253 **	-0.012
Aberrant Motor Behavior	0.007	0.210 *	0.194 *

\*\* <0.01; \* <0.05

DEX: Dysexecutive Questionnaire  
 FAB: Frontal Assessment Battery,  
 NPI: Neuropsychiatric Inventory

可能性がある。臨床において、実行機能の障害を質問紙により定量的に評価することは以下の点で重要である。

まず、アルツハイマー型認知症の診断基準(DSM-IV)の項目のひとつに実行機能の障害があるが、なにを、どのように聞いて評価するのか、曖昧である。計画する能力とか、抽象化の能力とか診断基準には記載されているが、これだけでは実行機能の障害を判断できない。つぎに、実行機能の障害は、アルツハイマー型認知症の初期には、日常生活のADLにもっとも影響をおよぼすと考えられている。したがって、初期の認知症の介護負担になっているので、介護の問題点を把握するためにも、実行機能の評価は必要である。

本邦では、認知症疾患を評価できるような実行機能の質問紙はまだ 開発されていない。そこで、われわれは、Wilson BA & Burges PW<sup>15)</sup>により考案されたDEX (dysexecutive Questionnaire)がアルツハイマー型認知症の実行機能の評価として信頼性と妥当性があるのか検討した。は、実行機能の障害を質問紙に評価する代表的なものである。20項目からなる質問を、5段階で家族により評価してもらう。われわれの検討の結果、この質問紙はアルツハイマー型認知症における実行機能の評価にも、十分な信頼性と妥当性をもつことが示された。また、この質問紙は、表2に示す

ように、アパシーと行動性の過多、および計画やモニタリングの過程の3つの因子から構成されていた。したがって、このような質問紙をつかうことで、アルツハイマー型認知症の複合的な実行機能の評価が十分に検討でき、たとえ神経心理の検査の施行が不可能な群でも、実行機能のさまざまな側面を評価できよう。

IV まとめ

認知症疾患における精神行動異常は、疾患のタイプを把握し、介護や日常生活のADLや介護負担を考えるうえでも重要である。その生物学的な基盤は、機能画像や神経心理検査による研究により、明らかになりつつある側面もある。前頭葉の機能異常やそれに伴う実行機能の低下は、アルツハイマー型認知症における精神行動異常と密接な関係があり、認知症の実行機能を評価する方法

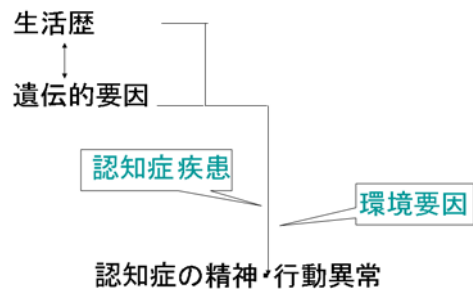


図8 認知症の精神・行動異常の統合的モデル

として、質問紙による方法も有益な情報をもたらすと思われる。今後は、図8に示すように疾患のみならず環境要因も含めて認知症の精神行動異常の統合的なモデルを構築していくことが必要であろう。

#### 文献

- 1) Finkel SI, Costa e Silva J, Cohen G, et al. : Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia; A consensus statement on current knowledge and implication for research and Treatment. *Int Psychogeriatr*, 8 [Suppl. 3]: 475-500, 1996
- 2) Cummings JL, Mega MS: *Neuropsychiatry and Behavioral and Neuroscience*. Oxford University Press, 2003.
- 3) 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.
- 4) Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Ikeda M. Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory--a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *No To Shinkei*. 1997 ; 49(3): 266-271.
- 5) Reisberg B, Borenstein J, Franseen E, Salob S et al. BEHAVE-AD; A clinical rating scale for the assessment of pharmacology in Alzheimer's disease. In *Alzheimer's disease problems, prospects, and perspective*, ed. By Altman A, 1-16, Plenum, New York (1987)
- 6) Asada T, Motonaga T, Kinoshita T. Predictors of severity of behavioral disturbance among community-dwelling elderly individuals with Alzheimer's disease: a 6-year follow-up study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2000; 54(6): 673-677.
- 7) Hirono N, Mori E, Ishii K, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Sasaki M: Frontal lobe hypometabolism and depression in Alzheimer's disease. *Neurology*. 1998 ; 50: 380-383.
- 8) Liao YC, Liu RS, Lee YC, Sun CM, Liu CY, Wang PS, Wang PN, Liu HC: Selective hypoperfusion of anterior cingulate gyrus in depressed AD patients: a brain SPECT finding by statistical parametric mapping. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2003; 16: 238-244.
- 9) Starkstein, SE, Petracca, G, Chemerinski, E, Kremer, J: Syndromic validity of apathy in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 872-877.
- 10) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV)*. American Psychiatric Association: Washington, DC, 1994
- 11) Olin, JT, Schneider, LS, Katz, IR, Meyers, BS, Alexopoulos, GS, Breitner, JC, Bruce, ML, Caine, ED, Cummings, JL, Devanand, DP, Krishnan, KR, Lyketsos, CG, Lyness, JM, Rabins, PV, Reynolds, CF 3rd, Rovner, BW, Steffens, DC, Tariot, PN, Lebowitz, BD: Provisional diagnostic criteria for depression of Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 2002; 10: 125-128.
- 12) Benoit M, Clairet S, Koulibaly PM, Darcourt J, Robert PH.
- 13) Brain perfusion correlates of the apathy inventory dimensions of Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2004 Sep; 19(9): 864-9.
- 14) Swanberg MM, Tractenberg RE, Mohs R, Thal LJ, Cummings JL: Executive dysfunction in Alzheimer disease. *Arch Neurol*. 2004; 61: 556-560.
- 15) The dimensions of executive dysfunction in Alzheimer's disease assessed by the Japanese version of the Dysexecutive (DEX) Questionnaire (in submission)
- 16) Burgess PW, Alderman N, Evans J, Emslie H, Wilson BA: The ecological validity of tests of executive function. *J Int Neuropsychol Soc* 1998; 4: 547-558.

この論文は、平成16年10月16日(土) 第15回中部老年期痴呆研究会で発表された内容です。