

Title	アルコール依存症における軽度の認知機能障害について：就労予後との関連から
Sub Title	Cognitive disorder and clinical outcome in alcoholics
Author	森山, 泰(Moriyama, Yasushi) 鹿島, 晴雄(Kashima, Haruo)
Publisher	慶應医学会
Publication year	2007
Jtitle	慶應医学 (Journal of the Keio Medical Society). Vol.84, No.1 (2007. 3) ,p.T1- T10
JaLC DOI	
Abstract	
Notes	学位論文
Genre	Journal Article
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=AN00069296-20070301-0001

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the Keio Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

学位論文

アルコール依存症における軽度の認知機能障害について

— 就労予後との関連から —

Cognitive disorder and clinical outcome in alcoholics

駒木野病院精神科

(指導：鹿島晴雄教授)

もり やま やすし
森山 泰

(平成 18 年 5 月 12 日受付)

Key Words : alcoholics, cognitive disorder, executive function, outcome, withdrawal

はじめに

アルコール依存症は病的飲酒パターンを主症状とする症候群である。従来病的飲酒パターンは完全に治癒することはないとされ、その予後に関しては治癒でなく回復という用語が頻用されている。本邦の入院アルコール医療は解毒後約 2 ヶ月断酒教育を行なういわゆる久里浜方式をとることが多く、患者は入院治療により酒害を学び、また以後の断酒継続のための技能を身につける。しかし治療的に介入しても、その半数以上は再飲酒してしまう。したがって、アルコール依存症の治療予後を予測できる指標があれば実地臨床において有用である。

アルコール依存症の予後研究の追跡期間は、数ヶ月程度の短期のものから 60 年にも及ぶものまで様々である。予後因子では社会的予後より飲酒予後に関する研究が多く、この中で 1~2 年の中期予後に関する報告では、断酒意欲、精神障害合併症、臨床類型などさまざまな要因が関与することが指摘されている¹⁾。

一方で一見正常に見えるアルコール症者が、やや複雑な事象の理解に困難を示し、何らかの認知機能障害を疑う場面にしばしば遭遇するが、これらの認知機能障害は WAIS-R 等の標準的な検査では検出できないとされる²⁾。

その理由としては、障害の程度が軽微であること³⁾、また従来の WAIS-R を始めとする標準化された神経心理検査の殆どが後部脳障害を評価するバッテリーであり、前部脳の検査ではないこと³⁾が考えられる。またアルコール依存症の認知機能障害は断酒に関する教育効果や、退院後の断酒継続のための戦略作成へ影響を及ぼすことが考えられるが、認知機能障害と予後との関連を論じた報告はわずかである²⁾。そこで本研究では前部脳の認知機能障害を評価し、予後との関連を検討した。

前部脳機能の評価には遂行機能に関する検査バッテリーを用いた。遂行機能はいわゆる“前頭葉機能”とほぼ同義で使われているが⁴⁾、局在より機能に重きをおいた概念であり、言語・行為・認知・記憶などある程度独立性をもった高次脳機能を制御する“より高次の”機能である。それは新しい行動パターンや考え方、およびそれらの内省の確立を可能にする能力であり、創造性・抽象的思考・内省などの広範囲の能力に関係する⁵⁾。遂行機能は思考の柔軟性、概念形成、セットの変換、フィードバックの利用、抽象的思考、計画性、情報や行動の組織化、習慣的行為・認知の適切な抑制などの多くの能力を包括的に表現する心理学的および行動学的な概念である⁵⁾。

アルコール依存症の軽微な認知機能障害の中で遂行機

本論文は Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002¹⁷⁾ と Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60 : 85-89, 2006¹⁸⁾ の一部を含む。

能あるいは前頭葉機能と関連する障害としては、セットの維持ないし変換の障害⁶⁾、語の流暢性の障害⁷⁾、情報処理容量の低下⁸⁾、記憶を体系化し・順序だて・目標に向けた行動を維持する能力の障害⁹⁾、問題解決能力の障害¹⁰⁾、ワーキングメモリー¹¹⁾や意思決定の障害¹²⁾などがある。しかしこれまで標準化された検査バッテリーでアルコール依存症の遂行機能を評価し、予後との関連を調べた報告はない。

The Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)¹³⁻¹⁴⁾は、Wilsonら¹⁴⁾によって作成された遂行機能評価のための標準化された検査バッテリーであり、6つの下位検査の総得点から遂行機能を評価するものである。BADSは閉鎖性頭部外傷、統合失調症、アルコール依存症者などのさまざまな疾患の遂行機能障害の検出に有効である¹⁴⁻¹⁷⁾とされている。

ただしBADsを施行する時期に関しては、アルコール依存症者の認知機能が解毒後最初の1週間の急激な回復の後、徐々に回復していくことを考慮しなければならない^{2, 18, 19)}。解毒後早期(約2週)にBADsのような難易度の高い検査を施行すると、床効果(いずれの群も成績不良で有意差が検出できない)のため、認知機能障害の十分な評価は困難になることが予測される。従ってBADsのような検査は、離脱の影響を除くため解毒後のより遅い時期に行なうのが適切である。またBADsは心理実験的な神経心理検査と比較して、様々な問題解決能力をより行動学的に評価するものであり、脳損傷の局在予測よりも社会的予後の予測により有用であるとされている^{13, 14)}。本研究では解毒後7週(退院前)の時点

でBADsを施行し、アルコール依存症者の前部脳機能と臨床予後との関連を検討した¹⁷⁾。

さらに、より早い時期に予後の予測が可能であれば臨床にも有益である。解毒後早期の認知機能障害の評価はBADsのような難易度の高い検査ではなく、単純な注意・ワーキングメモリー課題の施行が妥当である。そこでBADsの施行が困難なより早期(解毒後2週)の認知機能障害を、単純な注意・ワーキングメモリー課題で評価し、飲酒・就労予後を予測しうるかについても検討を行った。

またBADsの予後予測上の有効性を検討するには、統制課題として他の神経心理検査もあわせ行い、それと予後との関連も調べる必要がある。本研究では統制課題として単純な注意・ワーキングメモリー課題を用いた。

すなわち以下の点につき検討を行なった。

- 1) 解毒後2週の時点で、単純な注意・ワーキングメモリー課題を施行し、その成績がアルコール依存症の飲酒・就労予後を予測しうるかを検討する。
- 2) 解毒後7週の時点で、遂行機能評価のための検査バッテリーであるThe Behavioral Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS)を施行し、その成績がアルコール依存症の飲酒・就労予後を予測しうるかを評価する。同時に、単純な注意・ワーキングメモリー課題を統制課題として施行し、比較検討する。

対 象

22例の男性アルコール依存症(平均年齢51.6±3.7

表1 健常群と年齢、教育歴及び解毒後2週の注意・ワーキングメモリー課題の比較

	アルコール依存症群 N=22	健常群 N=15
年齢	51.6±3.7	53.2±7.2
教育歴	12.5±2.6	13.9±1.9
注意・ワーキングメモリー課題		
Trail Making-A (sec)	39.6±12.8***	30.2±6.8
Trail Making-B (sec)	80.9±44.0***	42.7±11.9
Figure Position (sec)	19.3±6.5**	14.2±4.7
Symbol Digit Modalities (number)	16.2±6.1***	26.2±4.8
Block Design (sec)	95.1±32.9***	55.5±16.7
Reaction Time-A (sec)	0.51±0.24**	0.37±0.05
Reaction Time-B (sec)	0.41±0.12	0.37±0.04
Reaction Time-C (sec)	0.49±0.20*	0.44±0.04

平均値±標準偏差：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

(Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H: Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60: 85-89, 2006のローデータを元に作成)

歳、平均教育期間 12.5±2.6 年) と対照群として年齢および教育歴を一致させた男性 9、女性 6 例の計 15 例 (第 1 表参照)。アルコール依存症群は駒木野病院アルコール病棟に 1998 年 4 月から 1999 年 3 月までの間に入院した 211 例のうち、以下にあげる 189 例を除外した 22 例である。1) 記憶障害を認めるか解毒目的の入院のため、約 70 日間の断酒教育プログラムの適応とならない 85 例、2) プログラムを終了しえなかった 33 例、3) 除外基準である肝硬変・糖尿病・心疾患・脳血管障害・頭部外傷合併例、他の薬物乱用例、他の精神障害 (統合失調症や気分障害) の合併例 71 例。なお 211 例全てに頭部 CT を施行している。また今回の研究の対象となったアルコール依存群 22 例は頭部 CT 上、明らかな脳障害がないことが確認されている。

アルコール依存症の診断には、Spitzer ら²⁰⁾の作成した DSMIII-R の構造化面接を用いた。また Yoshino ら²¹⁾の作成した診断面接を用いてアルコール依存症の発症年齢を同定した。発症年齢は 36.9±7.1 歳で、年齢から発症年齢を引いた罹病期間は 12.6±9.1 年、年齢から習慣飲酒開始年齢を引いた習慣飲酒期間は 26.7±6.3 年であった。患者には解毒後 2 週 (13.4±2.8) および 7 週 (51.4±3.8 日) の時点で神経心理検査を行った。すべての対象に研究に関する説明を行い同意を得た。

方 法

1. 神経心理検査

1) 解毒後 2 週に行なった神経心理検査

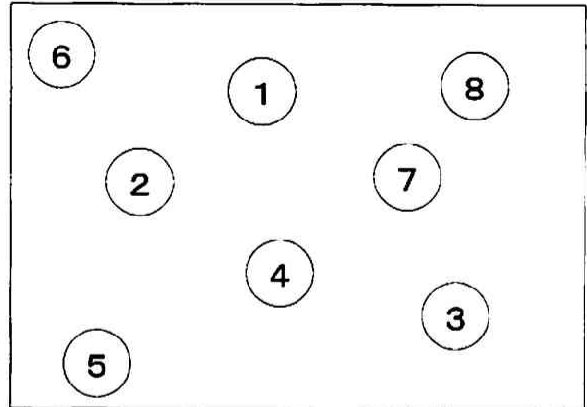
注意・ワーキングメモリー課題

注意・ワーキングメモリー課題として、日本肝臓学会により作成された潜在性肝性脳症検出のためのコンピューター化されたバッテリー²²⁾を施行した。なお認知機能に対する薬剤の影響を除くため、離脱治療目的で投与される抗不安薬は、全例断薬後 4 日以上経過している。本バッテリーは教示とテストがコンピューター上で提示され、被検者はタッチパネル上で解答していく。以下の 6 課題よりなる。

Trail Making A：ランダムに並んだ数字を 1 から 25 まで順に線で結んでいく課題である²³⁾。検査の所要時間が記録される。本検査は視覚性探索機能なし、注意処理、ワーキングメモリーを評価する。(第 1 図)

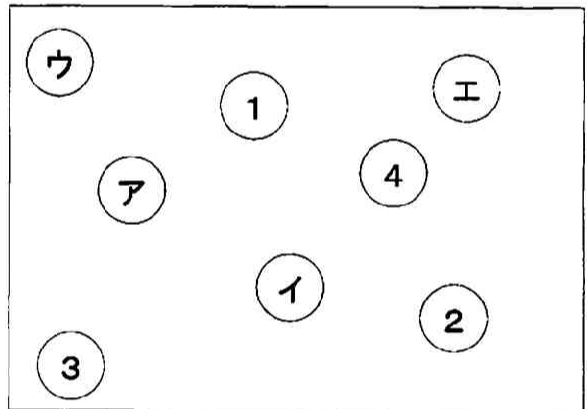
Trail Making B：ランダムに並んだ数字 (1 から 13) とカタカナ (アからシ) の計 25 個を 1-ア-2-イ・・・の順に交互に線で結んでいく課題である²³⁾。検査の所要時間が記録される。Trail Making A と比較してより高

図 1 Trail Making A



25 個の数字の一部のみを示す

図 2 Trail Making B



計 25 個の数字、カタカナの一部のみを示す

次の認知機能である分配性注意を評価する²⁴⁾。(第 2 図) **Figure Position**：三角、四角等の形の図形 2~4 個が、それぞれ 6 つの仕切られた枠内に 15 秒提示された後、自動的に枠外下部に並べかわる。被検者は図形を元の枠内に再配置する。所要時間が記録される。非言語性短期記憶あるいは空間性のワーキングメモリーを評価する。 **Symbol Digit Modalities**：所定の記号と数字を合わせていく課題である²⁴⁾。60 秒 (Original は 90 秒) の間での正解反応数が記録される。様々な認知機能を評価するが、中でも視覚運動処理と分配性注意を評価する。 **Block Design**：WAIS-R に含まれている検査である²⁵⁾。赤と白のカードを用いて様々な図形を構成するもので、5 つの課題からなり 5 課題の所要時間の合計が記録される。視覚構成機能を評価する。 **Reaction Time**：被検者はモニター上、赤い円が出現したらできるだけ早くボタンを押す。3 つの課題 (A, B, C) からなり、課題 A は円の色は赤のみ、課題 B は

赤・黄・青の円が無秩序に出現し赤い円が出現したらボタンを押す。課題Cは赤・黄・青の円が出現するが、黄色のあとに赤い円が出現した場合ボタンを押すというものである。各課題の検査時間は60秒で、正反応の平均反応時間が記録される。情報処理速度を評価する。

2) 解毒後7週に行なった検査

BADS およびその統制課題として、2週に行った注意・ワーキングメモリー課題と Digit Span を施行した。BADS はルール変換、行為組み立て、鍵探し、時間判断、動物園地図、修正6要素の6つからなり、下位検査の得点(1~4点)の総得点(0~24点)が算出される。

BADS の測定する遂行機能は高次の注意やワーキングメモリーと関連が深い。各検査が様々な道具を使用し、より日常生活を反映するものとなっている点で、実験室的な検査である注意・ワーキングメモリー課題とは異なる。BADS は注意・ワーキングメモリー課題と比べ難易度が高く、解毒後早期で注意障害が重度な時期には実施困難であると考えられる。検査は疲労や周囲の騒音等、検査成績に影響すると考えられる因子をなるべく除くために、個室で15~17時に施行した。以下にBADS と Digit Span の概略を述べる。

(1) BADS

ルール変換：トランプ分類検査である。思考の柔軟性を評価する。

行為組み立て：被検者には、水を入れたピーカー、底にコルクが入った細い管、曲がった針金等が提示される。管の底にあるコルクをいくつかの道具を用いて規則を破ることなく取り出す検査である。収束的な問題解決能力(解決策が一つである課題)を評価する。

鍵探し：紙に正方形が描かれており、その中で鍵を落としたと仮定して探し出す道順を描いていく。発散的な問題解決能力(解決策が複数ある課題)を評価する。

時間判断：時間的な判断を調べる検査である。1) 歯の検査にかかる時間、2) 窓拭き機を使って普通の大きさの家の窓をきれいにするのにかかる時間、3) 犬の寿命、4) 浮き袋を膨らませるのにかかる時間。以上の4つの質問のそれぞれに所要する大まかな時間を回答してもらう認知的推論課題である。

動物園地図：動物園の地図が提示される。規則に従いながら目的地を訪れる道順を考えていく。問題解決におけるプランニングとフィードバックの利用を評価する。

修正6要素：2つの口述問題、2つの計算問題、2つの

絵を見てその名前を考える課題をルールに従いながら行っていく。プランニング、分配性注意を評価する。

(2) Digit Span

WAIS-R に含まれている検査である²⁵⁾。1秒に1つの数字の間隔で数列を読み聞かせ、それを復唱する課題である。3桁より開始し2つの系列のうちどちらか1つできれば1点が与えられ9桁で終了する(最高14点)。桁数毎に2つの数列を行い2つとも誤った時点で中止する。聴覚性の短期記憶を評価する。

2. 予後の調査

退院後18ヵ月での飲酒状況と就労状況についての予後を調査した(入院後平均530±98.7日)。22名のうち、外来通院中断などで患者と連絡がつかない3名は家族から情報を得た。飲酒予後の評価にはYoshino²¹⁾らの作成したDSMⅢ-Rに準じた19からなる質問紙を用いた。6ヶ月以内に飲酒をした場合飲酒予後不良、飲酒しない場合飲酒予後良好とした。本質問紙は高い信頼性が実証²¹⁾されている。就労予後はDonovan²⁶⁾に準じて患者が1週間で40時間以上かつ直近の6ヶ月に継続して就労した場合を完全就労とし、それ以下を部分就労とした。そして完全就労を就労予後良好、部分就労および未就労を就労予後不良とした。

3. 統計

神経心理検査と予後との関連を調べるため、アルコール依存症群を飲酒および就労に関し、予後良好群と不良群に分けた。予後良好群と不良群とで神経心理検査結果が異なるかを調べるために分散分析(Two-way factorial analysis of variance (飲酒×就労))を行なった後、Bonferroni-Dunn法を用いてpost hoc多重比較検定を施行した。P<0.05を有意差ありとした。統計ソフトはStat View 4.0を用いた。本文、表の全ての値は平均値±標準偏差(SD)で表した。

結 果

1. 解毒後2週における認知機能障害および、それらと予後との関連

1) アルコール依存症群と健常群の神経心理検査の成績
アルコール依存症群では健常群と比べ、注意・ワーキングメモリー課題のうちTrail Making A (P<0.0001), Trail Making B (P<0.0001), Figure Position (P<0.01), Symbol Digit Modalities (P<0.0001), Block

表2 解毒後2週での注意・ワーキングメモリー課題と飲酒・就労予後との関連

	飲酒予後		就労予後	
	良好群	不良群	良好群	不良群
N	10	12	11	11
Trail Making A (sec)	40.1±13.2	39.2±12.9	34.2±3.8	45.0±16.3
Trail Making B (sec)	67.6±40.5	91.9±45.4	68.2±38.4	93.6±47.2
Figure Position (sec)	16.9±5.6	21.4±6.8	17.9±6.4	20.8±6.7
Symbol Digit Modalities (number)	16.8±6.9	15.7±5.6	16.4±6.7	16.0±5.8
Block Design (sec)	92.2±29.7	97.4±36.5	93.5±28.5	96.6±38.2
Reaction Time A (sec)	0.49±0.05	0.52±0.18	0.48±0.27	0.55±0.20
B (sec)	0.45±0.10	0.56±0.28	0.42±0.16	0.41±0.07
C (sec)	0.39±0.04	0.43±0.16	0.54±0.23	0.44±0.18

平均値±標準偏差

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. *Alcohol Clin Exp Res* 26 : 1239-1244, 2002 と, Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. *Psychiatry Clin Neurosci* 60 : 85-89, 2006 のローデータを元に作成)

Design (P<0.0001), Reaction Time A (P<0.01), Reaction Time C (P<0.05)で成績が有意に低下していた。(第1表)。

2) アルコール依存症群の神経心理検査の成績と予後との関連

退院後18ヶ月の時点で12名が再飲酒し、11名が完全就労、6名が部分就労、5名が未就労であった。

分散分析では、いずれの神経心理検査の結果においても飲酒×就労は交互作用を認めなかった。さらに解毒後2週での認知機能は飲酒・就労予後における良好・不良群のいずれも有意差を認めなかった(第2表)。

2. 解毒後7週における認知機能障害および、それらと予後との関連

1) アルコール依存症群と健常群の神経心理検査の成績
アルコール依存症群では健常群と比べ、注意・ワーキングメモリー課題のうちTrail Making A (P<0.05), Trail Making B (P<0.01), Symbol Digit Modalities (P<0.01)で、またBADSの3つの下位検査[ルール変換 (P<0.0001), 動物園地図 (P<0.0001), 修正6要素 (P<0.01)], BADS総得点 (P<0.0001)で成績が有意に低下していた(第3表)。

2) アルコール依存症群の神経心理検査の成績と予後との関連

分散分析では、いずれの神経心理検査の結果においても飲酒×就労は交互作用を認めなかった。

飲酒予後良好・不良群はいずれの神経心理検査におい

ても有意差を認めなかった。他方、就労予後良好・不良群は注意・ワーキングメモリー課題のうちTrail Making B (P<0.05)で、またBADSの4つの下位検査[ルール変換 (P<0.05), 鍵探し (P<0.05), 時間判断 (P<0.01), 動物園地図 (P<0.01)]、およびBADS総得点 (P<0.0001)にて有意差を認め、予後不良群がより成績不良であった。他の神経心理検査では有意差を認めなかった(第4表)。

考 察

1. 解毒後2週における認知機能障害および、それらと予後との関連

アルコール依存症群では、単純な注意課題やワーキングメモリー課題の成績において健常群と比較して7週に比べ2週でより多くの下位検査で成績不良を認めた。この原因としては解毒後の注意障害¹⁹⁾による床効果(就労予後良好・不良群いずれも成績不良のため有意差が検出されない)が考えられる。その点について検討を行なうために、解毒後2週と7週の成績を比較した。統計は(対応のない)2群の比較をMann-Whitney検定にて解析し、P<0.05で有意差ありとした。結果を第5表に示す。2週と7週の検査結果の比較では、注意・ワーキングメモリー課題のBlock Designが有意差を認め、他の検査は有意差を認めないものの7週の成績に比べ2週の成績がおおむね不良であった。以上より2週の成績は、床効果があることで予後の予測が不良であるという解釈も可能であるかもしれない。

表3 解毒後7週(退院前)の注意・ワーキングメモリー課題及びBADSの健常群との比較

	アルコール依存症群	健常群
注意・ワーキングメモリー課題		
Trail Making A (sec)	32.9±11.6*	30.2±6.8
Trail Making B (sec)	62.4±31.7**	42.7±11.9
Figure Position (sec)	16.1±6.6	14.2±4.7
Symbol Digit Modalities (number)	20.5±6.1**	26.2±4.8
Block Design (sec)	66.9±19.3	55.5±16.7
Reaction Time A (sec)	0.46±0.18	0.37±0.05
B (sec)	0.41±0.12	0.37±0.04
C (sec)	0.45±0.11	0.44±0.04
BADS		
ルール変換	2.8±0.9***	3.9±0.3
行為組み立て	3.6±0.6	3.7±0.8
鍵探し	2.2±1.2	2.8±0.9
時間判断	1.4±0.8	1.5±0.7
動物園地図	2.0±1.1***	3.6±0.8
修正6要素	3.3±0.7**	3.9±0.4
BADS総得点	15.3±2.8***	19.3±1.8
Digit Span (number)	6.2±2.5	6.6±2.1

平均値±標準偏差：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 の Table 1 を許可を得て掲載, 一部改変)

表4 解毒後7週(退院前)の注意・ワーキングメモリー課題及びBADSと就労・飲酒予後との関連

	飲酒予後		就労予後	
	良好群	不良群	良好群	不良群
N	10	12	11	11
注意・ワーキングメモリー課題				
Trail Making A (sec)	34.5±13.2	31.6±10.5	28.6±9.5	37.2±12.2
Trail Making B (sec)	53.4±22.9	69.9±36.8	45.6±12.7	79.2±36.4*
Figure Position (sec)	16.2±7.8	16.1±5.9	16.2±8.1	16.1±5.2
Symbol Digit Modalities (number)	21.7±4.7	19.6±7.1	22.8±5.0	18.3±6.4
Block Design (sec)	69.1±18.8	65.1±20.3	60.3±14.2	73.6±22.0
Reaction Time A (sec)	0.49±0.21	0.43±0.15	0.46±0.17	0.46±0.20
B (sec)	0.43±0.14	0.40±0.10	0.41±0.13	0.41±0.11
C (sec)	0.45±0.11	0.45±0.11	0.43±0.11	0.46±0.11
BADS				
ルール変換	3.1±0.6	2.5±1.1	3.2±0.4	2.4±1.1*
行為組み立て	3.7±0.7	3.5±0.5	3.8±0.6	3.4±0.5
鍵探し	2.1±1.2	2.3±1.3	2.7±1.0	1.6±1.2*
時間判断	1.3±0.9	1.4±0.8	1.8±0.8	0.9±0.7**
動物園地図	2.2±1.0	1.8±1.2	2.6±1.0	1.4±0.8**
修正6要素	3.5±0.7	3.2±0.7	3.5±0.5	3.2±0.9
BADS総得点	15.9±2.4	14.8±3.1	17.6±1.4	13.0±1.7***
Digit Span (number)	6.3±2.1	6.2±2.0	6.3±2.3	6.2±2.4

平均値±標準偏差：*p<0.05, **p<0.01, ***p<0.0001

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 の Table 2 を許可を得て掲載, 一部改変)

表5 注意・ワーキングメモリー課題の解毒後2、7週での比較

	2週	7週	F値
Trail Making A (sec)	39.6±12.8	32.9±11.6	1.3
Trail Making B (sec)	80.9±44.0	62.4±31.7	1.9
Figure Position (sec)	19.3±6.5	16.1±6.6	1.0
Symbol Digit Modalities (number)	16.2±6.1	20.5±6.1	1.0
Block Design (sec)	95.1±32.9**	66.9±19.3	2.9*
Reaction Time A (sec)	0.51±0.24	0.46±0.18	1.8
B (sec)	0.41±0.12	0.41±0.12	1.1
C (sec)	0.49±0.20	0.45±0.11	3.6**

平均値±標準偏差 *：p<0.05, **：p<0.01

(Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A. Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002 と、Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60 : 85-89, 2006 のローデータを元に作成)

2. 解毒後7週における認知機能障害および、それらと予後との関連

7週の時点での注意・ワーキングメモリー課題の成績はおおむね健常群と差がなかったが、BADSの成績は明らかに不良であった。このことは、本研究で示されたBADSの成績不良は、注意などの認知機能障害あるいは検査への動機付けや眠気などの非特異的因子によるのではないことを示唆している。一方BADSの成績には前部脳機能障害以外にも様々な因子が関与することが予測され、なかでも教育歴との関連が考えられる。そこで健常群およびアルコール依存症でのBADSの成績と教育歴との相関を調べた。スピアマンの相関係数を用い、P<0.05を有意差ありとした。結果は健常群(r=0.10, P=0.7)、アルコール依存症群(r=0.24, P=0.3)といずれも相関を認めなかった。この結果は、教育歴とBADSの成績は関連が乏しいことを示している。以上より本研究で示されたアルコール依存症の解毒後7週の時点でのBADSの成績不良は、前頭葉機能ないしは遂行機能の障害を反映していると考えられる。

BADSで評価される遂行機能はアルコール依存症における就労予後を予測するが、飲酒予後は予測しなかった。これらの解釈として、飲酒予後に関して飲酒行動は複雑な問題解決能力よりも、再飲酒しそうな危険な状況をさけるといったより単純な認知機能や、断酒意欲がより関与しているということと説明しうる²⁷⁾かもしれない。一方就労予後は遂行機能と関連していた。この解釈としてHanksら²⁸⁾は頭部交通外傷の患者では遂行機能が就労等の社会的予後を予測したことから、より高次の認知機能が保たれていることが社会的予後を改善させるために重要であると主張しており、同様のことがアルコール

表6 就労良好群、不良群のBADS総得点の健常群との比較

	就労予後		健常群
	良好群	不良群	
N	11	11	15
BADS	17.6±1.4	13.0±1.7	19.3±1.8
総得点	***		
	ns		

平均値±標準偏差 ***：p<0.0001

依存症者においてもいえるかもしれない。BADSは様々な問題解決能力をより行動学的に評価し、脳損傷の局在予測よりも、社会的予後の予測により有用であるとされる^{13, 14)}、今回予後を予測するために検査バッテリーとして、BADSを選択したことは妥当であったといえよう。

次に就労予後良好群の解毒後7週のBADSの成績は予後不良群と比較してより成績が良好であるが、健常群と比較するとどうなのであろうか？この点につき、就労予後良好群・不良群各々の遂行機能を健常群と比較した。統計は(対応のない)2群の比較をMann-Whitney検定にて解析し、P<0.05で有意差ありとした。就労予後良好群のBADS総得点の成績は、健常群と有意差を認めなかったが、就労予後不良群では有意差を認めた(P<0.0001)(第6表)。

すなわち就労良好群は遂行機能が比較的保たれていることが示唆される。ただし今回の検討では、就労予後良好群は健常群と比較し統計学的には有意差はないものの成績は若干不良であった。今後その成因について、負因

の有無・飲酒歴など様々な因子のより多数例での検討が必要である。

一方単純な注意検査やワーキングメモリー課題のうち Trail Making B ($P < 0.05$) のみが就労予後を予測した。しかし、BADs 総得点の P 値 ($P < 0.0001$) と比較すると、BADs の方が就労予後の予測により鋭敏であるといえることができる。

3. まとめおよび今後の課題

単純な注意およびワーキングメモリー検査では、解毒後2週の成績は全般に低下していたが、これらは予後予測の指標とはならず、また7週での成績はかなり改善し、Trail Making B のみが就労予後を予測した。

一方、解毒後7週の BADs 総得点は Trail Making B と比較して、より鋭敏に就労予後を予測した。また7週の BADs の成績および、2、7週の単純な注意およびワーキングメモリー検査のいずれも飲酒予後を予測しなかった。

BADs と予後に関する本研究の問題としては以下の点があげられる。

就労予後については、社会的因子の関与が予測される。すなわち好景気では就労群が増え、不況下では非就労群が増えることが考えられ、それにより就労良好・不良群の BADs の成績も変化することが予想される。しかし社会的因子をみるための研究をデザインすることは困難であろう。

就労予後の予測には認知機能障害以外の因子の関与も予想され、なかでも入院前の就労状況との関連が考えられる。この点について以下の検討を行なった。入院直近3ヶ月の間、休職あるいは就労していた群を就労群とし、退職あるいは生活保護受給例を非就労群とした。今回の対象者22例のうち、6例は入院前非就労で、BADs の平均点は12.0点であり、予後において全例就労予後不良群に含まれた。この6例を本研究の症例として加えたことは結果に影響を及ぼしたと考える。ただ残りの入院前就労していた16例のうち、11例は就労予後良好であったが、5例は就労予後不良であった。この5例の存在から、入院前の就労状況だけで予後の予測はできないことが示唆される。またその5例の BADs の成績(平均13.8点)は就労予後良好群(平均17.6点)より成績が低下しており、この結果は就労予後を予測する上での BADs の有効性を示唆していると思われる。症例数が少なく今回統計学的検討はできなかったが、今後入院前の就労状況良好群で症例数を増やして検討していきたい。

アルコール依存症の予後には臨床類型や断酒意欲、う

つ病の合併や身体疾患の合併等が関与する²⁹⁾が、今回はこれらを検討していないか、あるいは除外している。

部分就労を就労予後不良とした点については、完全就労と部分就労を比較することでより多くの情報が得られるかもしれない。将来これらの点につき症例数を増やし検討する必要がある。

最後に今後の検討課題として、就労予後を予測する上での BADs でのカットオフ値の設定 ($N = 22$ で検討したところ、17点以上を陽性とした場合、就労ありをなしから鑑別する感度は71.4%・特異度75%であった) などより症例数を増やして検討していきたい。またはずれ症例の検討(本研究で20点と一番点数の高い症例が未就労であった)も必要であろう。

総 括

明らかな合併症を有さないアルコール依存症者の軽微な認知機能障害と、その検査施行時期(解毒後2、7週)、およびその予後(飲酒、就労)との関連につき検討を行ない以下の結果を得た。

1. 単純な注意・ワーキングメモリー課題は2、7週のうち、7週の Trail Making B の成績のみが就労予後と関連していたが、それ以外のいずれの課題も飲酒、就労予後を予測しなかった。

2. 7週の時点で、遂行機能評価バッテリーである BADs 総得点は、Trail Making B と比較するとより鋭敏に就労予後を予測しえたが、飲酒予後の予測はできなかった。なお解毒後2週の時期は BADs のような難易度の高い検査は施行困難である。

以上より「アルコール依存症者において解毒後7週に BADs を施行し、遂行機能障害を評価することが、就労予後を予測する上で有用であること」が示された。

謝 辞

本稿を終えるにあたり、御懇篤なる御指導、御校閲を賜りました慶應義塾大学医学部精神・神経科学教室 鹿島晴雄教授に深甚なる謝意を表します。また本研究を行なう際に、終始懇切な御指導をいただきました本塾医学部同教室 加藤元一郎助教授、昭和大学医学部精神医学教室 三村将助教授に深く感謝いたします。さらに研究の機会を与えて頂きました青溪会駒木野病院理事長長

原常勝博士、貴重な御助言をいただきました防衛医科大学校精神科学講座 吉野相英助教に厚く御礼申し上げます。最後に多岐にわたって御協力・御助言をいただきました本塾医学部精神・神経科神経心理研究室と駒木野病院の諸先生方に心より感謝いたします。

本研究の一部は The 10th congress of the International Society for Biomedical Research on Alcoholism (ISBRA 2000) (2000年 横浜), 第24, 25回日本神経心理学会総会 (2000年 東京, 2001年 福岡) において報告した。

本研究費の一部は平成12年度厚生労働省科学研究費補助金 (H12-障害保健福祉総合-016) によった。

文 献

- 1) 森山泰, 吉野相英: 再飲酒を予測するのに有用な指標は何か? EBM精神疾患の治療 2005-2006. (編) 上島国利, 三村将, 中込和幸, 平島奈津子, 中外医学社, 東京, p. 399-402, 2006
- 2) 加藤元一郎: アルコール性脳損傷と神経心理学. アルコール臨床研究のフロントライン. (編) 樋口進, 厚健出版, 東京, p. 194-220, 1996
- 3) 鹿島晴雄. 前頭葉の神経心理学的研究について. 高次脳機能研究 25 : 1-7, 2005
- 4) 石合純夫: 高次脳機能障害学. 医歯薬出版, 東京, p. 203-214, 2003
- 5) Tranel D, Anderson SW, Benton A : Development of the concept of executive function and its relationship to the frontal lobes. Handbook of Neuropsychology vol 9. (Ed) Boller F, Grafman J, Elsevier, New York, p.125-148, 1994
- 6) Tarter RE : An analysis of cognitive deficits in chronic alcoholics. J Nerv Ment Dis 157 : 138-147, 1973
- 7) Hewett LJ, Nixon SJ, Glenn SW, Parsons OA : Verbal fluency deficits in female alcoholics. J Clin Psychol 47 : 716-719, 1991
- 8) Smith ME, Oscar-Berman M : Resource-limited information processing in alcoholism. J Stud Alcohol 53 : 514-518, 1992
- 9) Cynn V : Persistence and problem-solving skills in young male alcoholics. J Stud Alcohol 53 : 57-62, 1992
- 10) Beatty WW, Katzung VM, Nixon SJ, Moreland VJ : Problem-solving deficits in alcoholics : Evidence from the California Card Sorting Test. J Stud Alcohol 54 : 687-692, 1993
- 11) Zhang XL, Begleiter H, Porjesz B : Is working memory intact in alcoholics? An ERP study. Psychiatry Res 75 : 75-89, 1997
- 12) Bechara A, Dolan S, Denburg N, Hindes A, Anderson SW, Nathan PE : Decision-making deficits, linked to a dysfunctional ventromedial prefrontal cortex, revealed in alcohol and stimulant abusers. Neuropsychologia 39 : 379-389, 2001
- 13) 監訳: 鹿島晴雄 訳: 三村将, 田淵肇, 森山泰, 加藤元一郎: Behavioural assessment of the dysexecutive syndrome 遂行機能障害症候群の行動評価 日本版. 新興医学出版, 東京, 2003
- 14) Wilson BA, Alderman N, Burgess PW, Emslie H, Evans JJ : Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome. Thames Vally Test Company, Bury St. Edmunds, 1996
- 15) Evans JJ, Chua SE, Mckenna PJ, Wilson BA : Assessment of the dysexecutive syndrome in schizophrenia. Psychol Med 27 : 635-646, 1997
- 16) Ihara H, Berrios GE, London M : Group and case study of the dysexecutive syndrome in alcoholism without amnesia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 68 : 731-737, 2000
- 17) Moriyama Y, Mimura M, Kato M, Yoshino A, Hara T, Kashima H, Kato A, Watanabe A : Executive dysfunction and clinical outcome in chronic alcoholics. Alcohol Clin Exp Res 26 : 1239-1244, 2002
- 18) Brandt J, Butters N, Ryan C, Bayog R : Cognitive loss and recovery in long-term alcohol abusers. Arch Gen Psychiatry 40 : 435-442, 1983
- 19) Moriyama Y, Muramatsu T, Kato M, Mimura M, Kashima H : Family history of alcoholism and cognitive recovery in subacute withdrawal state. Psychiatry Clin Neurosci 60 : 85-89, 2006
- 20) Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB : Structured clinical interview for DSM-III-R (SCID) : User's guide. American Psychiatric Press Inc, Washington DC, 1990
- 21) Yoshino A, Kato M : Prediction of 3-year outcome of treated alcoholics by an empirically derived multivariate typology. Am J Psychiatry 153 : 829-830, 1996
- 22) Kato A, Kato M, Ishii H, Ichinomiya Y, Suzuki K, Kawasaki H, Yamamoto SI, Kumashiro R, Yamamoto K, Kawamura N, Hayashi N, Matsuzaki S, Terano A, Okita K, Watanabe A : Development of quantitative neuropsychological tests for diagnosis of subclinical hepatic encephalopathy in liver cirrhosis patients and establishment of diagnostic criteria multicenter collaborative study. Hepatology Res 30 : 71-78, 2004
- 23) Reitan R : Trail Making Test : Manual for administration, scoring, and interpretation. Indiana University, Bloomington, 1956
- 24) Smith A : Symbol Digit Modalities Test. Manual. Western Psychological Services, Los Angeles, 1973
- 25) Wechsler D : WAIS-R manual : Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised. Harcourt Brace and Jovanovich, New York, 1981
- 26) Donovan DM, Kivlahan DR, Walker RD : Clinical limitations of neuropsychological testing in predicting treatment outcome among alcoholics. Alcohol

- Clin Exp Res 8 : 470-475, 1984
- 27) Giancola PR, Moss HB : Executive cognitive functioning in alcohol use disorders. Recent Developments in Alcoholism, Vol 14, (Ed) Galanter M, Plenum Press, New York, p. 227-251, 1998
- 28) Hanks RA, Rapport LJ, Millis SR, Deshpande SA : Measures of executive functioning as predictors of functional ability and social integration in a rehabilitation sample. Arch Phys Med Rehabil 80 : 1030-1037, 1999
- 29) Abbott MW, Gregson RAW : Cognitive dysfunction in the prediction of relapse in alcoholics. J Stud Alcohol 42 : 230-243, 1981
-