

【第93回生涯教育講座】

神経疾患におけるアパシーとその治療

やま ぐち しゅう へい
山 口 修 平

キーワード：アパシー，報酬系，腹側線条体，ドパミン，アセチルコリン

要 旨

アパシーは興味や意欲の低下した状態で，発動性減弱や感情の平板化を伴う。その評価には他者評価と自己評価があり，軽度の場合には自己評価の一つである「やる気スコア」が有用であり，診断にあたってはうつと区別する必要がある。アパシーは動機づけの神経機構，すなわち腹側線条体，前頭眼窩部，扁桃体，前部帯状回など，前頭－基底核－辺縁系の活動の障害と関連が深い。そしてフィードバック関連陰性電位や新奇刺激 P3 などが客観的評価に有用である。アパシーは脳血管障害，パーキンソン病，認知症疾患などの神経疾患でしばしば認められ，患者以上に介護者に負担となる症候であり，有効な治療法が求められている。アパシーの治療では，ドパミン作動薬やアセチルコリン作動薬が最初に試みられるべき薬剤であるが，今後さらにエビデンスが必要である。

はじめに

アパシーは，歴史的には情熱 (pathos) の有害な影響が少ない平穏な精神状態として，哲学上好ましい意味で用いられていたが，その後，知的で自由な精神活動が阻害された否定的な状態を表す言葉として使われるようになった。今日，アパシーは興味や意欲の欠如と定義され，無関心や感情の平板化も含んだ意味で使われる。その具体的な内容としては，1) 努力あるいは発動性の低下による目的指向性行動の減弱 (行動面)，2) 関心

や計画性の欠如による目的指向性思考の減弱 (認知面)，3) 目的指向性行動に伴う情動表出の減弱 (情動面) がある。この障害の最も際立った特徴は，外部からの命令や強制には反応できるが，自ら自発的に行動を起こすことが出来ない点である¹⁾。これらの多面的なアパシーを統一的に捉え臨床的な診断が可能となるように，2009年に欧米の精神医学会からアパシーの診断基準が提唱された (表1)²⁾。

1. アパシーの評価

アパシーの評価には自己評価と他者評価 (医療者あるいは介護者) があり，いずれの評価方法が最適かは，患者の重症度や認知機能の障害度によ

表1 アパシーの診断基準 (2009) (文献2)

アパシーの診断にはA, B, C, Dの全ての基準を満たす必要がある。	
A.	患者の以前の機能レベルと比較して、年齢や環境を考慮しても、明らかに自発性の喪失あるいは低下が存在し、その変化は患者自身あるいは他者の観察から確認されること。
B.	次の3つの領域のうち少なくとも2つの領域で、少なくとも1つの症候が存在し、それが少なくとも4週間にわたり大部分の時間持続すること。 領域 B1 - 行動： 以下の少なくとも1つの症候で示されるような目的指向的行動の喪失または減弱： 自発的症候：自発的行動の喪失 (例えば、会話の開始、日常生活の基本的活動、社会的活動の探求) 反応的症候：環境誘発的行動の喪失 (例えば、会話への応答、社会的活動への参加) 領域 B2 - 認知： 以下の少なくとも1つの症候で示されるような目的指向的認知活動の喪失または減弱： 自発的症候：日常的または新たな出来事への自発的思考や興味の喪失 (例えば、挑戦的な仕事、社会的活動) 反応的症候：日常的または新たな出来事への環境誘発的考えや興味の喪失 (例えば、自宅、近所、地域社会での出来事) 領域 B3 - 情動： 以下の少なくとも1つの症候で示されるような情動の喪失または減弱： 自発的症候：情動の喪失または減弱の観察あるいは自己報告 (例えば、感情が減弱あるいは喪失したという自覚、他者による感情の平坦化の観察) 反応的症候：好ましいあるいは否定的な刺激や出来事に対する感情的反応の喪失または減弱 (例えば、興奮するような出来事、個人的な喪失、重篤な疾病、あるいは感情を揺さぶるニュースなどに対して感情変化が無いあるいは情動反応が乏しいという観察者の報告)
C.	基準AおよびBの症候が、個人生活面、社会生活面、職業面あるいは他の重要な活動面で、著しい障害をもたらす。
D.	基準AおよびBの症候が、次のいずれの項目によっても完全に説明ができない：身体的障害 (例えば、視覚や聴覚の障害)、運動障害、意識レベルの低下、あるいは物質 (例えば薬物中毒や服薬) の身体的影響。

り異なる。いずれの評価方法も、アパシーの有無の判定に加えて重症度の判定が可能である必要がある。さらに上記したような、アパシーの多様な側面を評価出来るものが望ましい。他者による評価としては、Neuropsychiatric Inventory (NPI) の「無為」の項目、Vitality Index、日本高次脳機能障害学会による標準意欲評価法などが使用されている。一方、自己評価法として Apathy Evaluation Scale が Marin により最初に報告され、それを元に簡略化した Starkstein らのアパシースケールがある。岡田らはこれを邦訳し「やる気スコア」とし、我が国でも使用可能であることを報告した³⁾。これらは自己評価であるため認知機能がある程度保たれていることが必要であり、アパシーの程度が軽度から中等度の場合に有

用と考えられる。

アパシーとうつの区別はしばしば問題となる。その理由として、両者が合併する頻度が高いことや、主な症候に重なりがあることなどが挙げられる。意志の減弱という点で共通の基盤を有し、うつで認められる社会との接触の減少、精神運動抑制などはアパシーにも共通の症状である。しかし、情動反応の平坦化、興味の減弱、無関心、発動性の低下などはアパシーにより特徴的な症状であり、自己否定、悲哀感、絶望感、罪業感情、無力感などはうつに特有の症状である。特にネガティブな気分の存在はうつをアパシーから区別する上で重要である。この二つの症状は独立して出現する事もあり、その出現機序は異なるとされる。

2. アパシーの神経基盤

アパシーが動機づけの神経機構の障害と関連していることは明らかであるが、動機づけの神経機構に関しては近年数多くの知見が集積している。動機づけは報酬回路と関連しており、その中心は中脳の腹側被蓋部から側座核に投射するドパミン作動神経であり、アパシーの出現と強く関連する部位でもある。ドパミン作動薬は報酬探求行動を増強させ、拮抗薬は逆にその行動を抑制する。これらの知見はアパシーの治療に示唆を与えるとともに、薬物依存や衝動的異常行動の解明にも寄与すると考えられる。

ヒトでの報酬系神経回路はギャンブル課題を用いて検討されることが多い。機能的画像研究によりギャンブル課題実施時の脳内活動の状態が詳細に検討されている。活動の主体となる脳内部位としては、腹側線条体（側座核）、前頭眼窩部、扁桃核、そして前部帯状回などである。報酬の獲得と損失の際に同じ部位が関与するかについては議論のあるところであるが、神経回路としては前頭-基底核-辺縁系の活動が同様に認められるものの、獲得と損失ではその結合強度が異なることが報告されている。

ギャンブル課題における神経活動の検討は、より時間解像度に優れた神経生理学的手法でも行われている。課題実施中に期待と異なるネガティブなフィードバック情報が得られた時の処理を反映する神経活動は、フィードバック関連陰性電位 (FRN) として知られている。この電位は、中脳被蓋部-基底核-前帯状回へのドパミン作動神経を介する報酬予測学習と関連づけられている。ネガティブ情報入力により基底核におけるドパミンが減少し、それが前帯状回の脱抑制を来すことで

同部の神経活動の上昇をもたらし、前頭中心部に最大電位を有する FRN を生じると考えられている。様々な精神・神経疾患で FRN の変化が報告され、衝動性との関連が示唆されている。

我々は若年健常者を対象にギャンブル課題を実施中に FRN を記録し、それが各個人の衝動性を反映するかどうかについて検討を行った⁴⁾。実験では、50円と10円の二つの金額を用意し、いずれかの金額を無作為に獲得する試行と損失する試行をランダムに呈示した。FRN は金額を失った試行に対する誘発電位から、獲得した試行に対する誘発電位を差し引く事により算出した。図1に示すように、FRN はフィードバック刺激後約250 ms 後に最大の振幅を示し、その分布は前頭中心部で最大であり、これまでの報告と一致していた。そしてその振幅は大きな額の損失の方が大であった。しかしその電位の頭皮上分布は金額とは関連

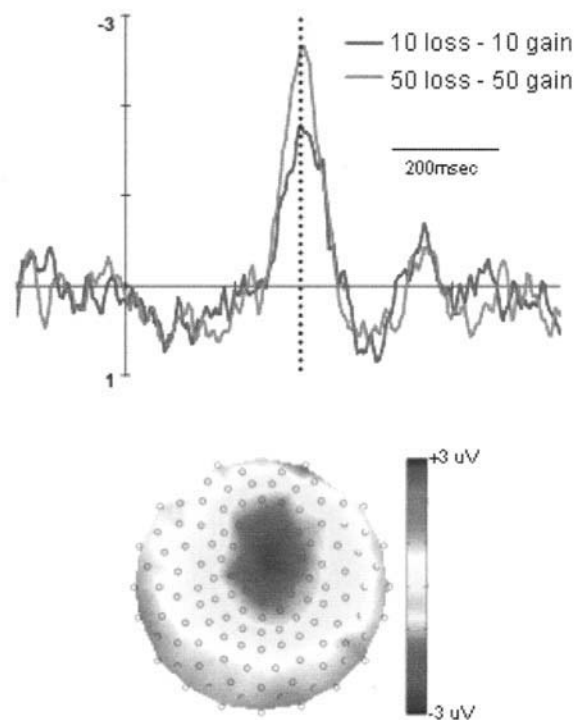


図1 ギャンブル課題におけるフィードバック関連陰性電位とその頭皮上分布 (文献4)

せず一定であった。被験者の衝動性は Barratt Impulsiveness Scale (BIS) の得点を指標とした。BIS では1) 熟慮しない行動, 2) 素早い意志決定, 3) 将来に対する無計画性などを, 質問形式で判定するものである。この BIS 得点と FRN 電位の関連をみたところ, 衝動性の高い被験者ほど FRN の振幅は小さくなった。このことはネガティブな情報のフィードバック情報を十分に処理出来ないために, 意志決定や行動が衝動的になると解釈が可能である。病的な衝動性亢進あるいはアパシーのように動機づけの減弱した場合にどのように変化するかは不明であるが, 将来の臨床応用が期待される。

報酬関連回路は新奇情報の処理や新奇探索行為とも関連することが明らかになりつつある。新奇探索傾向の強い個体と弱い個体で, 報酬強化学習におけるドパミンの関与が異なることが動物実験で報告されている⁵⁾。新奇探索傾向の強いものは, 報酬の手がかり刺激に対して強い関心を持ち, 側坐核でのドパミン神経活動が大きい。これに対し新奇探索傾向の弱い個体は手がかり刺激には関心を示さず, ドパミンの反応は小さい。しかし報酬そのものへの接近行動はいずれも保たれている。この結果は, 手がかりと報酬との関連学習はいずれの個体でも成立しているが, 強化学習におけるドパミンの関与は, 新奇探索傾向を有する個体においてのみ存在することを示している。

ヒトにおける新奇探索傾向は新奇刺激にたいする脳波反応で検討することが可能である。脳血管障害後に出現するアパシーと新奇刺激 P3 の関連について検討した我々の研究結果を紹介する⁶⁾。対象は脳梗塞患者で, すべての例で基底核, 線条体, 放線冠または視床などの皮質下に脳梗塞病巣を有し, 発作から一ヶ月以上経過している。やる

気スコアを用いてアパシーの評価を行い, 16例がアパシー有り, 13例がアパシー無しであった。事象関連電位は, 聴覚刺激による新奇刺激を混入したオッドボール課題を用いて, 新奇刺激 P3 と標的刺激 P3 を頭皮上15カ所から記録した。

長谷川式簡易知能スケールでは, アパシー有り群の方が無し群に比し有意に低値であった。しかしうつに関しては両群間に差を認めず, アパシーとうつは必ずしも併存するものではないことを示している。アパシー有り群はアパシー無し群に比し, 新奇刺激 P3 の電位が前頭部において有意に減少し, その潜時は有意に延長していた。一方, 標的刺激 P3 に関しては電位の減少傾向を認めたが, 潜時は有意差を認めなかった。さらに新奇刺激 P3 の潜時とアパシースケールのスコアの間には正の相関をみとめ, 電位とスコアの間には負の相関を認めた。このことは新奇刺激 P3 がアパシーの病態を鋭敏に反映しており, アパシーのバイオマーカーにもなりうることを示している。

3. 神経疾患とアパシー

a. 脳血管障害とアパシー

脳血管障害後のアパシーは脳卒中患者の20-30%に出現するとされ, うつと並んで頻度の高い情動行動障害の一つである。さらに脳血管障害後のアパシーは, 脳血管性認知症の危険因子であると同時に, 日常生活機能の低下や病態認知能力の低下とも関連している⁷⁾。このことは患者自身よりむしろ介護者にとって負担が大きい症状であることを示している。脳血管障害の発症後期間との関連では, 発症後3-6週間で生ずるアパシーは自然に回復する場合がある一方, 発症後1-2年でもアパシーが出現することもあるとされる。

脳血管障害後のアパシーは, 病変が前頭葉ある

いは基底核に存在すると出現しやすい。脳血管性うつが左前頭葉病変でしばしば認められるのに対し、血管性アパシーは右前頭葉の病変例に頻度が高いとされる。さらに、前頭葉の中でも内側部や前帯状回などの障害がアパシーの出現に重要である。皮質下の部位では、視床前部、視床内側部、尾状核、内包膝部、淡蒼球などの病変が関連する。我々の最近の検討でも、アパシーの出現頻度は基底核に病変があることで有意に増加し、脳血流との関連をみた結果でも基底核部の血流低下がアパシーの出現と関連していた⁸⁾。これらの結果は基底核-前頭葉回路の障害がアパシーの出現に重要であることを示唆している。

b. パーキンソン病とアパシー

パーキンソン病もアパシーが高頻度に出現する神経疾患の一つである。未治療のパーキンソン病では27%にアパシーが認められたと報告され、うつ(37%)と並んで頻度の高い精神症状である⁹⁾。さらに10%の患者ではうつと独立してアパシーが出現するとされる。そしてアパシーを呈する患者では、語想起、類型化、作業記憶などの実行機能が低下しているとされ、前頭葉機能と強い関連性を認めている。パーキンソン病の病理学的基盤が黒質から基底核に投射するドパミン神経回路にあり、運動障害の主因と考えられているが、情動障害については中脳腹側被蓋部から側坐核を含む腹側線条体や辺縁系へのドパミン投射回路の障害を考える必要がある。さらにドパミン以外にアセチルコリンが認知情動障害に関与するとする報告も増加している¹⁰⁾。

c. 認知症疾患とアパシー

認知症疾患、特にアルツハイマー型認知症

(AD)においてもアパシーは重要な症候である。軽度認知障害(MCI)の患者でアパシーを有する場合に、ADに移行する率が高いことが知られている。AD患者での機能的脳画像による検討では、前頭葉皮質と帯状回皮質の血流異常がアパシーの出現に関与する事が報告されている。またMRIによる解剖学的な検討でも、皮質領域では前帯状回、前頭眼窩部および背外側前頭前野、皮質下領域では被殻と尾状核頭部の灰白質容積の減少とアパシーの程度が相関するとされる¹¹⁾。このように認知症疾患における検討からも、アパシーが前頭葉-基底核神経回路の異常と関連する事が強く示唆される。

4. アパシーの治療

a. コリン作動薬

認知症の記憶障害に対するアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の投与がアパシーにも有効であり、本薬剤投与により腹側線条体および前帯状回の血流が増加する事も報告されている。アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症およびレビー小体型認知症に対しては、2009年にまとめられたメタ解析論文によると、1998年以降アセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるいくつかの二重盲検試験が行われている¹²⁾。しかしその殆どがアパシーは副次的なアウトカムで評価され、主要アウトカムとされたのは一つのみである。その結果をみると、9つの試験のうち7つの報告でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬がアパシーに有効であった。有効であった薬剤の種類としてはドネペジル4件、リバスティグミン1件、メトリフォネート(本邦未承認薬)2件であった。そしてNPIによって評価された種々の行動・心理症状(BPSD)のうち、アパシーはもっとも有効性の高い項目であり、

推奨レベルはAとされる。2001年及び2005年のメタ解析でも、それぞれメトリフォネートおよびガラントミンのアパシーに対する有効性が確認されている。

一方、脳血管障害後のアパシーに対しては、592例の血管性認知症患者でガラントミンとプラセボを比較した二重盲検試験の報告がある¹³⁾。これによると、26週間の継続投与でガラントミン投与群において、NPIのアパシースコアが有意に改善している。また急性期脳卒中患者の機能回復に及ぼすコリンエステラーゼ阻害薬の効果を12週間観察した試験で、ドネペジルがガラントミンより機能回復に効果があり、その回復は認知機能変化と関係なく、アパシーの改善と関連していたとされる¹⁴⁾。現時点ではドネペジル、ガラントミンともに脳血管障害後の認知障害には適応はないが、アパシーを含めた検討が望まれる。

b. ドパミン作動薬

ドパミンは中脳辺縁系回路を介して情動機能に重要な役割を果たしている。特に動機づけあるいは報酬に関わる神経回路で中心的な神経伝達物質とされる。ドパミン作動薬はパーキンソン病で使用される薬剤であり、パーキンソン病で頻度の高いアパシーに対する治療薬としても有望である。深部脳刺激療法を行う際にドパミン作動薬の減量が行われるが、その際に遅延性の離断症状としてのアパシーやうつが問題となっている。またアルツハイマー型認知症や頭部外傷後後遺症におけるアパシーに、ドパミン作動薬が有効である事も報告されている。これらの点から、脳血管障害後のアパシーにもドパミン作動薬が有効である可能性は十分に考えられる。アマンタジンはドパミン放出促進作用がありパーキンソン病に使用されてい

るが、脳血管障害後の意欲低下にも有効であるとされ、我が国の脳卒中治療ガイドラインでも記載されている。ドパミン受容体刺激薬のなかで、脳血管障害後のアパシーに有効性が報告されているものとして、プロモクリプチンとロピニロールがある¹⁵⁾。しかし脳血管障害後のアパシーに対しての効果は多数例での今後の検討が必要である。

c. セロトニン作動薬

セロトニン作動薬はうつ症状の改善に有効である。したがってうつに伴ったアパシーにも効果がある可能性がある。一方で、認知症状の中の過敏性や脱抑制に脳内セロトニンレベルの低下が関連するとされ、セロトニン作動薬の有効性が報告されている。このことからセロトニン作動薬の抑制作用により、むしろアパシーを増加させる可能性も考えられる。実際に認知症患者で、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (SSRI) が投与されている患者の方がアパシーの頻度が高い事も報告されている。

d. 中枢神経刺激薬

メチルフェニデートはドパミン再取り込み阻害を有する中枢神経刺激薬で、ナルコレプシーやADHDに使用されている。これがアパシーに有効であることは症例報告のレベルであるが報告されている¹⁶⁾。またモダフィニルはドパミン再取り込み阻害、ノルアドレナリン再取り込み阻害、オレキシン系賦活などの作用を介してナルコレプシーに有効な薬剤であるが、アパシーに有効であることも報告されている。ただしこれら薬剤の使用には規制があり注意が必要である。

e. その他の薬物

これまでにあげた薬剤はアパシーの原因疾患に関係なく使用される事が多い。一方、脳血管障害後に主として使用される薬剤でアパシーに有効であるものがいくつか報告されている。その一つは麦角アルカロイド誘導体のニセルゴリンである。既に「脳梗塞後遺症に伴う慢性脳循環障害による意欲低下の改善」の効能で広く使用されている。岡田らは、やる気スコアを指標として本剤のアパシーに対する効果を検討し、8週間の継続投与により有意な改善を認めている¹⁷⁾。本剤は脳循環改善作用に加え、アセチルコリンやドパミンなどの神経伝達系改善作用もあるとされる。

シロスタゾールは、その血小板凝集阻害作用により脳梗塞の再発予防に使用されている。本剤はさらに、神経保護蛋白の転写を促進し脳内ドパミン濃度を上昇させることも報告されており、アパシーに対する効果が期待される。豊田らは6ヶ月間投与を行い、アパシーに対する効果をアスピリ

ンと比較し有意の改善効果を認めている¹⁸⁾。

f. 非薬物治療

非薬物治療として、作業療法がアルツハイマー型認知症を対象に検討されている¹⁹⁾。作業療法は、音楽療法、絵画療法、精神運動療法を1日に1回50分ずつ行い、3日ごとに繰り返すやり方で4週間行った。自由行動とされたグループに比較して、Dementia Apathy Interview and Rating (DAIR) scale で有意にアパシーの改善が認められている。この効果は中等度までのアパシー患者に認められ、高度の患者では明らかではなかった。最後に、脳血管障害患者に対する基本的なアプローチとして、良好な人間関係の構築によるコミュニケーション促進、生活習慣の確立、リハビリやデイケアを利用した身体活動の増進を図ることなどは、アパシーの予防、改善に効果が期待できる。

文 献

- 1) 山口修平. アパシー (意欲障害) とは—神経内科の立場から—. In: 小林祥泰 (編). 脳疾患によるアパシー (意欲障害) の臨床. 東京: 新興医学出版社 2008; 3-8.
- 2) Robert P, Onyike CU, Leentjens AF, et al. Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *Eur Psychiatry* 24: 98-104, 2009.
- 3) 岡田和悟, 小林祥泰, 青木耕. やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* 20: 318-323, 1996.
- 4) Onoda K, Abe S, Yamaguchi S. Feedback-related negativity is correlated with unplanned impulsivity. *Neuroreport* 21: 736-739, 2010.
- 5) Fligel SB, Clark JJ, Robinson TE, et al. A selective role for dopamine in stimulus-reward learning. *Nature* 469: 53-57, 2011.
- 6) Yamagata S, Yamaguchi S, Kobayashi S. Impaired novelty processing in apathy after subcortical stroke. *Stroke* 35: 1935-1940, 2004.
- 7) Withall A, Brodaty H, Altendorf A, et al. A longitudinal study examining the independence of apathy and depression after stroke: the Sydney Stroke Study. *Int Psychogeriatr* 23: 264-273, 2011.
- 8) Onoda K, Kuroda Y, Yamamoto Y, et al. Post-stroke apathy and hypoperfusion in basal ganglia: SPECT study. *Cerebrovasc Dis* 31: 6-11, 2011.
- 9) Aarsland D, Bronnick K, Alves G, et al. The spectrum of neuropsychiatric symptoms in patients with early untreated Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 80: 928-930, 2009.

- 10) Barone P. Neurotransmission in Parkinson's disease: beyond dopamine. *Eur J Neurol* 17: 364-376, 2010.
- 11) Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, et al. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain* 131: 2455-2463, 2008.
- 12) Drijgers RL, Aalten P, Winogrodzka A, et al. Pharmacological treatment of apathy in neurodegenerative diseases: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 28: 13-22, 2009.
- 13) Erkinjuntti T, Kurz A, Gauthier S, et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomised trial. *Lancet* 359: 1283-1290, 2002.
- 14) Whyte EM, Lenze EJ, Butters M, et al. An open-label pilot study of acetylcholinesterase inhibitors to promote functional recovery in elderly cognitively impaired stroke patients. *Cerebrovasc Dis* 26: 317-321, 2008.
- 15) Kohno N, Abe S, Toyoda G, et al. Successful treatment of post-stroke apathy by the dopamine receptor agonist ropinirole. *J Clin Neurosci* 17: 804-806, 2010.
- 16) Spiegel DR, Kim J, Greene K, et al. Apathy due to cerebrovascular accidents successfully treated with methylphenidate: a case series. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 21: 216-219, 2009.
- 17) 岡田和悟, 梅枝伸行, 山口拓也, et al. ラグナ梗塞に伴う意欲低下に対するニセルゴリンの臨床効果—やる気スコアによる検討—. *Pharma Medica* 24 : 129-134, 2006.
- 18) 豊田元哉, 雑賀玲子, 青山淳夫, et al. 脳梗塞後のアパシーに対するシロスタゾールの効果. *脳卒中* 33 : 182-184, 2011.
- 19) Lavretsky H, Ballmaier M, Pham D, et al. Neuroanatomical characteristics of geriatric apathy and depression: a magnetic resonance imaging study. *Am J Geriatr Psychiatry* 15: 386-394, 2007.