

として彼らの認知的症状をさらに強化してしまう) 危険性を指摘した。それを予防するのが、彷徨の途中に差し挟まれる「精神療法的補完作業」(たとえば、「主役は抗うつ薬ではなく、あくまで受療者自身であること」を繰り返し確認することなど) であると樽味は説いたが、プラセボ効果が精神療法的補完作業を担うと願うことは無理だろうか。いずれにせよ、初診時の処方をめぐる患者との対話において薬物療法が彼らの自尊心をさらに貶めないという処置と確認をしておくことが、その後の薬理的彷徨の弊害を最小限に食い止めるコツかもしれない。すでに薬理的彷徨の末に荒野より立ち現われたような患者の場合はどうするか(大学病院では、その種の紹介患者が少なくない)。その場合は彷徨の終結準備、すなわちとりあえず減薬を提案することができるであろう。しかし同時に、これまでの彷徨の遍歴をただの徒労であったと要約せぬこと、薬理的履歴の調査を患者との共同作業として行うこと、さらに抗うつ薬の減薬・中止に伴う離脱症候群を予防することなどの配慮が必要である(慢性うつ状態に対する薬物療法では、向精神薬の耐性や依存、離脱症状に関する知識を身に付けておきたい)。

気分変調症が異種の病態を背景とした症候群であることは、前述した通りであるが、その推定される病因・病態別の治療的対応はまだ確立していない。著者は、意外と先に述べたAkiskalの生物学的な見解が役立つのではないかと考えている。まずは彼が提唱するsoft bipolar spectrumに該当するような症例の存在に注意しておくが良い。その診断と治療に関しては、これまた図らずも、最近、神田橋(2005)が達人の極意を教示しており、是非参考にされたい。氏によれば、双極性障害の患者は「気分屋的に生きれば、気分は安定する」のであり、自己の感情を言語化するような内省行為は不得手である。

一方、Akiskalのいう気分変調症の中核群へはどう対応したら良いのだろうか。患者は、下田の執着気質やTellenbachのメランコリー親和型性格に通じる極めて堅苦しい頑固さをパー

ソナリティ的特性として表現しており、他人との情緒的な交流が苦手である。しばしば過度の責任感を担い、自責的になる。彼らとの面接は重苦しく、治療者に耐え難い閉塞感をもたらすが、そういう場合は「貧乏性ねえ」とやさしく揶揄して一息つく。しかし対話によって喜びや楽しみの感情を誘発しようとしても成功することはなく、事実、彼らは自身の生活においても休息や娯楽、気分転換に馴染まない。ならば、仕事に没頭させ、他には目もくれず、罪悪感を内向させないですむような厳格な生活スタイルを維持できるように環境を整えることが次善の策ではないかと思う。無私・忘我の生活である。しかし、それでは先々なんらかの心身症(仮面うつ病)を起こしてくるのではないかという懸念もある。dysthymiaからalexithymiaへの移行では洒落にもならない。したがって、理念的にはその中間を狙って、自分の心身の状態よりも仕事そのものの意義や価値を彼らが夢中で語り、かつ体への労わりも忘れないという状態を治療目標に描いてみてはどうだろうか。

中核群の患者がSSRIを服用していると、時に職場でのテンションが高くなりすぎて、周囲の人々との衝突が増えることがある。薬物誘発性の軽躁状態であるが、放っておくと自己の地位や既得権に異様に執着しはじめ、被害的、他罰的な言動が目立つようになるので、牽制する必要が出てくる。患者自身も、大抵はその状態を心地良くはないと感じている。自分が怖いという者もある。自覚的には「躁うつ混合状態」という表現がしっくりとくる様子なのは、SSRIによって心身がバランス悪く駆動されている感覚があるからであろう。これもあらかじめ副作用として生じてくる可能性を言及しておく、予防しうる。

最後に、Akiskalが示唆したように気分変調症は生物学的には内因性感情障害と連続性を有している可能性があるという点を改めて強調しておきたい。したがって、面接の場面でも患者の身体的表現型の評価が重要である。それは、目の輝き、皮膚の色つや、口唇の乾き具合、声の高さ、手掌の発汗、歩き方や立ち居振る舞い

などに現われるので、見逃してはいけない。これらの「生物学的指標」は回復の指標となる。認知的症状や社会的機能の程度ではなく、意識的努力によって変化させがたい指標をもって、病の回復の度合いを測定すべきであると神田橋(1986)も教えている。

謝辞：神庭重信教授（九州大学大学院医学研究院）のご助言とご指導に深謝致します。

文 献

- Akiskal HS (1983) Dysthymic disorder: psychopathology of proposed chronic depressive subtype. *Am J Psychiatry* 140; 11-20.
- Akiskal HS (2001) Dysthymia and cyclothymia in psychiatric practice a century after Kraepelin. *J Affect Disord* 62; 17-31.
- Akiskal HS (2005) The dark side of bipolarity: detecting bipolar depression in its pleomorphic expressions. *J Affect Disord* 84; 107-115.
- Akiskal HS, Bitar AH, Puzantian VR et al (1978) The nosological status of neurotic depression: a prospective three- to four-year follow-up examination in light for the primary-secondary and unipolar-bipolar dichotomies. *Arch Gen Psychiatry* 35; 756-766.
- American Psychiatric Association (1980) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders third edition. American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (1987) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders third edition revision. American Psychiatric Press, Washington DC.
- American Psychiatric Association (1994) Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fourth edition. American Psychiatric Press, Washington DC. (高橋三郎・大野裕・染矢俊幸訳 (1996) DSM-IV精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院)
- Arnold BA, Consantino MJ (2003) Effectiveness of psychotherapy and combination treatment for chronic depression. *J Clin Psychol* 59; 893-905.
- Browne G, Steiner M, Roberts J et al (2002) Sertraline and/or interpersonal psychotherapy for patients with dysthymic disorder in primary care: 6 month comparison with longitudinal 2-year follow-up of effectiveness and costs. *J Affect Disord* 68; 317-330.
- Clements NA, MacKenzie KR, Griffith JL et al (2001) Psychotherapy by psychiatrists in a managed care environment: must it be an oxymoron? *J Psychother Pract Res* 10; 53-62.
- Freeman HL (1994) Historical and nosological aspects of dysthymia. *Acta Psychiatr Scand* 89 (suppl 383); 7-11.
- 古川壽亮 (1998) 気分変調症. (松下正明・浅井昌弘・牛島定信, 他編) 臨床精神医学講座 4 気分障害. pp.257-272, 中山書店.
- 神田橋條治 (1986) うつ病の回復過程の指標. *精神科治療学*, 3; 355-360.
- 神田橋條治 (2005) 双極性障害の診断と治療——臨床医の質問に答える——. *臨床精神医学*, 34(4); 471-486.
- 笠原嘉 (1991) 外来精神医学から. みすず書房.
- 黒木俊秀 (2005) 薬物療法における精神療法的態度の基本——処方 の 礼儀作法——. *臨床精神医学*, 34(12); 1663-1669.
- Markowitz JC, Kocsis JH, Bleiberg KL et al (2005) A comparative trial of psychotherapy and pharmacotherapy for “pure” dysthymic patients. *J Affect Disord* 89; 167-175.
- Niculescu AB, Akiskal HS (2001) Proposed endophenotype of dysthymia: evolutionary, clinical and pharmacological considerations. *Mol Psychiatry* 6; 363-366.
- 佐藤哲哉・成田智拓・平野茂樹, 他 (1998) 気分変調症の精神療法. *臨床精神医学*, 27(6); 653-663.
- Schneider K (1934) *Psychiatrische Vorlesungen für Ärzte*, Georg Thieme Verlag, Leipzig. (西丸四方訳 (1977) 臨床精神病理学序説. みすず書房)
- 樽味伸 (2005) 現代社会が生む“ディスチミア親和型”. *臨床精神医学*, 34(5); 687-694.
- 津田均 (2005) うつとパーソナリティ. *精神神経学雑誌*, 107(12); 1268-1285.
- The WPA Dysthymia Working Group (1995) Dysthymia in clinical practice. *Br J Psychiatry* 166; 174-183.

第102回日本精神神経学会総会

教育講演

第2世代抗精神病薬の基礎薬理と日常臨床のはざま
——認知機能改善作用をめぐる——

黒木 俊秀 (九州大学大学院医学研究院精神病態医学分野)

1. はじめに

今日、「認知」をキーワードに、精神病理学と生物学的精神医学の対話のみならず、認知心理学や神経科学など、臨床精神医学以外の分野の統合失調症研究への参入も困難ではなくなりつつある。例えば、病跡学ではお馴染みの画家、エドヴァルト・ムンクの表現病理（とくに彼が描く人物相貌の均一さ）と統合失調症患者における人物相貌の認知（個々人の識別）に関わる紡錘状回の機能的異常との関連を考察するというような試み¹³⁾も可能であろう。以上のように、統合失調症に関する研究の「風通しが良くなった」状況を、まずは好ましい傾向として歓迎したい。

一方、統合失調症患者の認知機能の改善を目標として、抗精神病薬に代表される身体的な治療と精神療法や社会生活技能訓練などの心理社会的な治療の統合への期待が高まりつつある。1990年代以降、統合失調症の薬物療法は、risperidone, olanzapine, quetiapine, perospirone, および aripiprazole などの第2世代抗精神病薬（非定型ないし新規抗精神病薬）が主流となっている。これらの薬物は、従来の抗精神病薬に比較して錐体外路系副作用の出現頻度が少ないことから、患者の服薬コンプライアンスの改善とQOLの向上に貢献した。さらに近年、抗精神病薬開発の指標として統合失調症の陽性・陰性症状よりも認知障害

に注目が集まっている。

ここでは、第2世代抗精神病薬の認知機能改善作用に関する最近の研究の動向について紹介したい。

2. 統合失調症の認知障害の臨床的意義

1990年代初頭より、統合失調症患者には様々な認知障害が認められることが、神経心理学的な評価法を用いた数多くの研究から示唆されてきた。論争の焦点となったのは、統合失調症では特定の認知機能が選択的に障害されているのか、それとも認知機能全体が一様に障害されているのか、という点であった。前者であれば、機能局在に関連した特定の脳部位の異常が統合失調症の病理として強く疑われよう。Heinrichsら⁸⁾は、広く使用されている22の神経心理学的検査項目について204もの研究報告のメタ解析を行い、健常者の平均値と比較すると、統合失調症ではいずれの認知機能も全般的に障害されていたと報告した。なかでも言語性記憶 (verbal memory)、運動技能 (motor skill)、注意 (attention)、言語の流暢性 (verbal fluency)、遂行機能 (executive function) の障害が目立っていた (約70%以上の患者で障害)。以上のように、統合失調症の認知機能障害は、特定の検査結果にのみ反映されるのではなく、全般性に障害されている (generalized

cognitive deficit) が、うち特定の認知機能領域 (specific cognitive domain) にとくに重度の障害が認められるとする考え方³⁾が、現在では通説となっている。

統合失調症の認知障害は、慢性期の患者のみに認められるものではなくて、発症早期より観察される²²⁾。統合失調症患者の親族内の非発症者にも患者と同様の認知障害が認められることがあるため、疾患の中間表現型とみなす研究者も多い。

近年、統合失調症の認知障害がとくに注目されはじめたのは、Green⁴⁾が、統合失調症の機能的な転帰に最も影響を与える因子は、陽性症状でも陰性症状でもなく、認知障害であると主張して以来である。このことは、言い換えると、統合失調症患者が社会のなかで適切に機能し、自立した生活を営んでゆけるかどうかを決定するものは、認知機能であり、それゆえ心理社会的なりハビリテーションの効果も認知障害の程度により左右されるということになる。事実、記憶や注意、遂行機能の程度が患者の ADL や様々な社会的機能、就労状況、社会的資源の利用、地域社会における自立の可否を予測するという追跡調査の結果が報告されている²⁶⁾。したがって、認知機能の改善は統合失調症の長期的な機能回復のためには極めて重要な治療目標となりうるといえる。

以上のような観点は、日頃、地域社会において統合失調症患者の生活支援にたずさわっている臨床家の多くが理解できるものであろう。すなわち、彼らの本質的な（恐らくは疾病特異的に内在する）不器用さと融通の利かなさが、しばしば社会復帰プログラムの限界となり、彼らの人生を生きにくいものにしていくという所感と重なりあう。しかしながら、注意しておきたいのは、ここでいう認知機能とはあくまで操作的概念であり、各種神経心理学的評価法によって測定されるものを指すという点である。これは、例えば、遂行機能とは Wisconsin Card Sorting Test (WCST) によって、記憶とは Wechsler Memory Scale - Revised (WMS - R) によって、注意や覚醒 (vigilance) は数唱や Trail Making Test A およ

び B によって、それぞれ測定される能力を意味している。検査室において計測される認知機能 (操作的概念) と日常生活や社会的状況における認知的なスキル (理論的概念) の間にはまだまだはるかな隔たりがあることを認識しておきたい。

3. 認知障害に対する第 2 世代抗精神病薬の効果

統合失調症の認知機能に対する第 2 世代抗精神病薬の効果に関しては、最近、無作為二重盲検比較試験の総説がいくつか報告されている^{7,11,18,23,28,29)}。それらによると、プロトタイプである clozapine を筆頭に、一連の第 2 世代抗精神病薬の認知機能改善作用はほぼ確認されているといってよい。なかでも、Harvey ら⁷⁾は 20 の研究のメタ解析を行い、第 2 世代抗精神病薬は認知機能全般を改善するが、とくに言語の流暢性、二次性記憶、および覚醒の各機能の改善効果が大きい (effect size=0.39~0.43) と報告した。他の研究者もほぼ同様の結論である。これらのことを勘案すると、第 2 世代抗精神病薬とは、従来の「錐体外路症状を生じにくい用量によって抗精神病作用を発揮する薬物」という定義から、「抗精神病作用を発揮する用量によって認知機能も改善する薬物」という定義へと変更するのが妥当かも知れない。ただ、第 1 世代抗精神病薬 (定型ないし従来型抗精神病薬) には認知機能改善作用がないということではなく、その再評価も求められる¹⁹⁾。

ところで、臨床家の興味は、個々の第 2 世代抗精神病薬が特定の認知機能の領域 (cognitive domain) へ影響を与えるのか、という点に集まろう。もし、そうであれば、患者の認知機能のプロフィールに合わせた薬物の選択が可能となるからである。このことについて、従来、clozapine や olanzapine は言語の流暢性を改善するのに対して、risperidone はワーキングメモリ (working memory) を改善することが指摘されてきた¹⁸⁾。Bilder ら¹¹⁾は、haloperidol を対照に 3 つの第 2 世代抗精神病薬 (clozapine, olanzapine, risperidone) の認知機能改善作用を比較した結

表1 MATRICSが推奨する認知機能領域評価の検査バッテリー⁶⁾

情報処理速度	Category Fluency Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia-Symbol Coding Trail Making Test A
注意/覚醒	Continuous Performance Test-Identical Pairs
言語性ワーキングメモリ	University of Maryland Letter-Number Span
非言語性ワーキングメモリ	Wechsler Memory Scale-III Spatial Span
言語性学習	Hopkins Verbal Learning Test-Revised
視覚性学習	Brief Visuospatial Memory Test-Revised
推論および問題解決	Neuropsychological Assessment Battery-Mazes
社会的認知	Mayer-Salovey-Caruso Emotional Intelligence Test-Managing Emotions

果, haloperidol に対する反応が乏しい統合失調症患者は, 第2世代抗精神病薬により認知機能が改善する可能性があり, 各薬物による認知改善効果のパターンには違いがあることを示唆した。さらに, Woodwardら²⁹⁾は, メタ解析の結果, 第2世代抗精神病薬は第1世代に比較して認知機能全体の改善作用に優れており (effect size=0.24), とくに学習 (learning) や情報処理速度 (processing speed) を良くすると報告した。各薬物の特定の認知機能領域に対する effect size は, risperidone では遅延再生 (delayed recall) が, olanzapine では学習と遅延再生が, quetiapine では注意と言語の流暢性が, それぞれとくに大きかった。以上のように, 第2世代抗精神病薬の種類によっては, とくに効果的な認知機能領域が存在する可能性がある。なお, 遂行機能の指標である WCST の結果は薬物によってばらつきが大きく, risperidone では改善するのに対して, clozapine では悪化することが報告されている^{23,28)}。治療抵抗性統合失調症に対する clozapine の優れた有効性を考えると意外な気もするが, 認知効能と精神病症状が異なる次元の病態に由来するものであることを示しているのかもしれない。

4. 認知機能改善作用を指標とする 薬物療法の開発

現在, 米国で NIMH の主導下に進められている Measurement and Treatment Research to

Improve Cognitive Schizophrenia (MATRICS)⁶⁾ プロジェクトは, 認知機能改善作用を指標として新しい抗精神病薬の臨床試験を促進するものであり, その産業-学界-規制当局の連携のダイナミズムにはいつものことながら驚かされる。このプロジェクトは, 統合失調症研究に必要な認知機能領域の標準化を目的としており, その対象となる領域とは, ①ワーキング・メモリ (Working Memory), ②注意/覚醒 (Attention/Vigilance), ③言語性学習および記憶 (Verbal Learning and Memory), ④視覚性学習および記憶 (Visual Learning Memory), ⑤推論および問題解決能力 (Reasoning and Problem Solving), ⑥情報処理速度 (Speed of Processing), および⑦社会的認知 (Social Cognition) の7つである。このうち, 社会的認知に関しては, 他の6つの機能領域より構成される総合的な能力と考えられるため, 当初は含まれていなかったが, 最終的に加えられた。表1は, MATRICSが推奨する各認知機能領域の評価を網羅した検査バッテリーの一例である。

もともと, 現在までのところ, 第2世代抗精神病薬の認知機能に対する効果もさほど際立ったものではなく, ほとんどの場合, effect size は0.5以下である。先にも述べたように, ここで議論されている認知機能とは神経心理学的な検査方法によって測定される操作的な概念であるから, 仮に risperidone によって WCST の結果が改善したとしても, ただちに患者の作業能力が上がったり,

状況に応じて臨機応変に行動するスキルが身に付いたりするということではない。所詮、神経心理学的評価法が抗精神病薬の効果をも敏感に反映するからにすぎない。Greenら⁵⁾は、検査室における認知機能の計測と同時に、ロールプレイなどの模擬的な状況や心理社会的リハビリテーションにおける技能獲得、さらには地域社会における生活の状態等、異なる次元において関連する機能を併せて評価してゆくモデルを提唱している。検査室における認知機能評価は個体内の変動を反映し、薬物の認知機能改善作用に感受性が比較的高い。一方、評価が行われる場所が病院・クリニックから地域社会へと広がるにしたがって、個体間の変動を反映するようになり、逆に薬物の作用は反映されにくくなる。神経心理学的検査法を用いた認知機能評価と患者の生活の場における機能評価がベアになって、初めて抗精神病薬の認知機能改善作用を正しく評価できるようになるのであろう。

将来、患者の実際の生活上の機能とよく相関する認知機能の評価法が確立されれば、日常臨床における抗精神病薬の効果判定にも活用できるかも知れない。しかも、評価結果を患者にフィードバックし、面接の話題にすることができれば、そこには精神療法的な意義があろう。既存の方法でも、言語の流暢性（1分間以内に野菜の名前を言う、しりとり）、注意・覚醒（数字逆唱、かなひろい試験）、遅延再生（10分前に見せた5個の物の名前を言う）などの検査は、簡便で日々の診療の際に行うことが可能である。また、臺ら²⁵⁾が開発した簡易精神機能テスト「精神機能地図の三角測量」も、同様の目的にかなっている。これは、落下する物差しをつかむ反応時間、血圧測定時の心拍変動、および乱数生成能力の3つを計測するものであるが、その活用法として①テスト結果を患者に示して治療への参加を促す、②各種治療法の適用選択の資料、③治療効果の評価、④再発予防のためのリスク因子の検出、⑤コメディカルによるリハビリテーションへの応用などがあげられる。

5. 認知機能改善作用の薬理学的基礎

一連の第2世代抗精神病薬は、そのプロトタイプである clozapine の薬理学的プロフィールをモデルとして開発されてきた。なかでも、Meltzerら¹⁷⁾が提唱した「非定型抗精神病薬はドパミン-D₂受容体よりもセロトニン (5-HT)_{2A}受容体に対する結合能が相対的に高いというプロフィールによって決定される」という仮説（セロトニン・ドパミン仮説）は、現実に第2世代抗精神病薬の開発に寄与してきた。1990年代後半にはPETを用いて各第2世代抗精神病薬の脳内D₂受容体および5-HT_{2A}受容体占有率が明らかにされたが、D₂受容体占有率自体は clozapine や quetiapine と risperidone や olanzapine では異なる（後者は haloperidol と同程度に高い）ものの、相対的な各受容体の占有率は基本的に *in vitro* の受容体結合実験の結果と同等であった¹⁴⁾。

しかしながら、現在までのところ、薬理学的にも臨床的にも clozapine と全く同一の性質を有する抗精神病薬が開発されるには至っていない。というのも、clozapine は D₂、5-HT_{2A} 受容体以外にも実に多くの神経伝達物質受容体に比較的高い親和性を有しており、そのいずれかが、clozapine の優れた抗精神病作用（とくに治療抵抗性統合失調症に対する有効性）を決定しているのかが、未だ明らかになっていないからである。Clozapine をモデルとする薬理研究は、次第に clozapine がいかなる受容体にも選択性があるかよりも、むしろいかなる受容体にも選択性を持たないことによる、たくさんの受容体間の相互作用に注目するようになった¹⁴⁾。例えば、Rothら²¹⁾は、clozapine をモデルにして、特定の受容体のみを選択性の高い薬物よりもむしろ意図的に選択性のない薬物 (selectively non-selective drugs) を選別するほうが、より優れた抗精神病薬の開発につながると主張している。その根拠として、大脳皮質のグルタミン酸ニューロンが、複数の受容体によって制御されていることをあげており、認知機能の改善作用と関連付けている。Rothら²¹⁾が提唱する創薬戦略にはなお未知の部分が多いが、

特定の受容体に選択性を持たない clozapine を新規薬物開発のモデルとする限り、これは当然の帰結であろう。

第2世代抗精神病薬の認知機能改善作用に関連した薬理作用として、大脳皮質のドパミン系とアセチルコリン系に対する選択的な作用が注目されている。

①前頭前野ドパミン遊離促進作用

脳内微小透析法を用いた動物実験において、haloperidol の急性投与は、線条体や側坐核では前シナプス性 D_2 自己受容体を遮断するために、神経終末からのドパミン遊離を促進するが、前頭前野皮質ではこの作用は乏しい。一方、clozapine は、皮質下の部位と比較して、前頭前野のドパミン遊離を部位選択的に促進する²⁰⁾。この現象は、clozapine の慢性投与によっても耐性を生じず、前頭前野のドパミン系神経伝達が増強している可能性が示唆される。さらに霊長類の脳においても同様の作用が観察されている³⁰⁾。以後、一連の第2世代抗精神病薬のほとんどが前頭前野や海馬のドパミン遊離を促進することが明らかとなり、同薬クラスに特徴的な薬理作用の一つと考えられている^{14,15)}。このことは、統合失調症患者の hypofrontality に拮抗すると考えられることから、認知障害や陰性症状の改善作用の基礎をなしていると推測される。

第2世代抗精神病薬による前頭前野ドパミン遊離促進作用は、その D_2 、 $5-HT_{2A}$ 、さらには $5-HT_{1A}$ 受容体に対する親和性と関連しているらしい。著者ら¹⁴⁾は、ラットの前頭前野と側坐核におけるドパミン遊離に対する影響を各種抗精神病薬について検討したところ、前頭前野に部位選択的なドパミン遊離作用は、薬物の弱い D_2 受容体結合能と相対的に高い $5-HT_{2A}$ 受容体結合能と相関することを見出し、Meltzer ら¹⁷⁾が提唱した非定型抗精神病薬の受容体プロフィールが寄与することを示唆した。さらに、この作用は $5-HT_{1A}$ 受容体アンタゴニスト、WAY 100,635 の前処置によって拮抗される¹⁰⁾。面白いことに、 $5-$

HT_{1A} 受容体結合能が低い risperidone や olanzapine による前頭前野ドパミン遊離促進作用も WAY 100,635 により拮抗される。同様のことは、最近、 $5-HT_{1A}$ 受容体のノックアウトマウスを用いた実験からも確かめられた²⁾。以上の所見を総括すると、第2世代抗精神病薬の受容体プロフィールに一致した強い $5-HT_{2A}$ 受容体拮抗作用と相対的に弱い D_2 受容体拮抗作用の相互作用の結果、 $5-HT_{1A}$ 受容体の機能的な活性化が生じて、前頭前野ドパミン遊離が促進されると推測される。このような第2世代抗精神病薬による機能的な $5-HT_{1A}$ 受容体の活性化が前頭前野に関連した認知機能の改善作用に寄与する可能性がある。今後、認知機能改善作用における $5-HT_{1A}$ 受容体の関与について臨床的な検討が俟たれる。

②ムスカリン型アセチルコリン (mACh) 受容体の関与

一般に抗精神病薬やしばしば薬剤性パーキンソニズムに対して併用される抗コリン薬の mACh 受容体遮断作用は認知機能をさらに悪化させると考えられている。したがって、錐体外路系副作用の少ない第2世代抗精神病薬に認知機能改善作用があるとなれば、抗コリン薬を併用しないためではないかと推測される。しかしながら、最近、第2世代抗精神病薬自体がアセチルコリン系を活性化する可能性が指摘されている¹²⁾。

まず、mACh 受容体サブタイプは少なくとも5種類が存在するが、risperidone, perospirone, aripiprazole などの薬物は M_1 受容体結合能を欠く。一方、 M_1 受容体結合能の高い clozapine と olanzapine は、 M_4 受容体に対してはパーシャル・アゴニスト活性を有すると報告されている。 M_4 受容体はドパミン系と相互作用があることから、これらの薬物の作用部位である可能性がある。

また、clozapine, olanzapine, および risperidone は、前頭前野と海馬に部位選択的にアセチルコリン遊離を促進するが、第1世代に属する haloperidol, S(-)-sulpiride, および thioridazine にはアセチルコリン遊離促進作用がないこ

とが見出されている⁹⁾。以上から、第2世代抗精神病薬は皮質のアセチルコリン遊離を促進して M_1 受容体を刺激するために、たとえ M_1 受容体遮断作用があっても、その影響は拮抗されることが考えられる。前述したように、第2世代抗精神病薬の前頭前野ドパミン遊離促進作用には、5-HT_{1A} 受容体と 5-HT_{2A} 受容体が関与するが、アセチルコリン遊離促進作用には関与しないようである。

さらに、第2世代の薬物のうち、clozapine の主要な代謝産物である N-desmethyloclozapine は M_1 受容体に対してアロステリック・アゴニストとして働き、 M_1 受容体との相互作用を介して海馬の NMDA 受容体機能を高めることが報告されている²⁴⁾。N-desmethyloclozapine は前頭前野や海馬におけるドパミンおよびアセチルコリンの遊離も促進する¹⁶⁾。したがって、clozapine の認知機能改善作用には、その代謝産物が主要な役割を果たしている可能性が示唆される。事実、統合失調症患者において血清 N-desmethyloclozapine/clozapine 比の高値が、そのいずれかの血清レベルよりも認知機能と QOL の改善の予測因子となりうるという報告がある²⁷⁾。

おわりに

MATRICES プロジェクトが対象にする新規認知機能改善薬の候補リストには、神経性 (α_7) ニコチン受容体アゴニストや D₁ アゴニスト、AMPA 型グルタミン酸受容体アゴニスト、 α_2 アドレナリン受容体アゴニストなどが上位にランクされている。これらの薬物が統合失調症の治療に試みられる日も近いかも知れない。こうした発想は、これまでの精神科臨床にはなかったものである。以上のように、認知機能改善作用へ注目することにより、統合失調症の薬物療法は新しい局面を開きつつある。

文 献

- 1) Bilder, R.M., Goldman, R.S., Volavka, J., et al.: Neurocognitive effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry*, 159; 1018-1028, 2002
- 2) Diaz-Mataix L, Scorza MC, Bortolozzi A, et al.: Involvement of 5-HT_{1A} receptors in prefrontal cortex in the modulation of dopaminergic activity: role in atypical antipsychotic action. *J Neurosci*, 25; 10831-10843, 2005
- 3) Dickinson, D., Iannone, V.N., Wilk, C.M., et al.: General and specific cognitive deficits in schizophrenia. *Biol Psychiatry*, 55; 826-833, 2004
- 4) Green, M.F.: What are the functional consequence of neurocognitive deficits in schizophrenia? *Am J Psychiatry*, 153; 321-330, 1996
- 5) Green, M.F., Kern, R.S., Heaton, R.K.: Longitudinal studies of cognition and functional outcome in schizophrenia: implications for MATRICS. *Schizophr Res*, 72; 41-51, 2004
- 6) Green, M.F., Nuechterlein, K.H., Gold, J.M., et al.: Approaching a consensus cognitive battery for clinical trials in schizophrenia: the NIMH-MATRICES conference to select cognitive domains and test criteria. *Biol Psychiatry*, 56; 301-307, 2004
- 7) Harvey, P.D., Keefe, R.S.: Studies of cognitive change in patients with schizophrenia following novel antipsychotic treatment. *Am J Psychiatry*, 158; 176-184, 2001
- 8) Heinrichs, R.W., Zakzanis, K.: Neurocognitive deficit in schizophrenia: a quantitative review of the evidence. *Neuropsychology*, 12; 426-445, 1998
- 9) Ichikawa, J., Dai, J., O'Laughlin, B.S., et al.: Atypical, but not typical, antipsychotic drugs increase cortical acetylcholine release without an effect in the nucleus accumbens or striatum. *Neuropsychopharmacology*, 26; 325-339, 2002
- 10) Ichikawa, J., Ishii, H., Bonaccorso, S., et al.: 5-HT_{2A} and D₂ receptor blockade increases cortical DA release via 5-HT_{1A} receptor activation: A possible mechanism of atypical antipsychotic-induced cortical dopamine release. *J Neurochem*, 76; 1521-1531, 2001
- 11) Janier, A.K., Campbell, C., Srivastava, S.: Atypical antipsychotic drugs and cognitive deficits in schizophrenia: a review of double-blind randomized trials. *Int Med J*, 10; 243-247, 2003
- 12) 黒木俊秀: 第2世代抗精神病薬による認知情動障

害の治療—アセチルコリン仮説の展開—。パーキンソン病—痴呆の問題— (山本光利編)。中外医学社、東京、p. 174-184, 2005

13) 黒木俊秀：まなごしの精神病理。共視論——母子像の心理学 (北山 修編)。講談社、東京、p.177-202, 2005

14) 黒木俊秀：セロトニン・ドパミン仮説の現在。臨床精神医学, 34 ; 441-451, 2005

15) Kuroki, T., Meltzer, H.Y., Ichikawa, J.: Effects of antipsychotic drugs on extracellular dopamine levels in rat medial prefrontal cortex and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*, 288 ; 774-781, 1999

16) Li, Z., Huang, M., Ichikawa, J., et al.: N-desmethylclozapine, a major metabolite of clozapine, increases cortical acetylcholine and dopamine release in vivo stimulation of M₁ muscarinic receptors. *Neuropsychopharmacology*, 30 ; 1986-1995, 2005

17) Meltzer, H.Y., Matsubara, S., Lee, J.: Classification of typical and atypical antipsychotic drugs on the basis of dopamine D-1, D-2 and serotonin₂ pK_i values. *J Pharmacol Exp Ther*, 251 ; 238-246, 1989

18) Meltzer, H.Y., McGurk, S.R.: The effects of clozapine, risperidone, and olanzapine on cognitive function in schizophrenia. *Schizophr Bull*, 25 ; 233-255, 1999

19) Mishara, A.L., Goldberg, T.E.: A meta-analysis and critical review of the effects of conventional neuroleptic treatment on cognition in schizophrenia: opening a closed box. *Biol Psychiatry*, 55 ; 1013-1022, 2004

20) Moghaddam, B., Bunney, B.S.: Acute effects of typical and atypical antipsychotic drugs on the release of dopamine from prefrontal cortex, nucleus accumbens, and striatum of the rat: An in vivo microdialysis study. *J Neurochem*, 54 ; 1755-1760, 1990

21) Roth, B.L., Scheffler, D.J., Kroeze, W.K.: Magic shotguns versus magic bullets: selectively non-

selective drugs for mood disorders and schizophrenia. *Nature Rev Drug Discov*, 3 ; 353-359, 2004

22) Saykin, A.J., Shtasel, D.L., Gur, R.E., et al.: Neuropsychological deficits in neuroleptic naive patients with first-episode schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry*, 51 ; 124-131, 1994

23) 住吉太幹, 住吉チカ：第2世代抗精神病薬と認知機能。臨床精神医学, 34 ; 427-438, 2005

24) Sur, C., Mallorga, P.J., Wittmann, M., et al.: N-desmethylclozapine, an allosteric agonist at muscarinic 1 receptor, potentiates N-methyl-D-aspartate receptor activity. *Proc Natl Acad Sci USA*, 100 ; 13674-13679, 2003

25) 臺 弘, 三宅由子：日常臨床のための簡易精神生理テスト。精神医学, 39 ; 801-808, 1997

26) Velligan, D.I., Bow-Thomas, C.C., Mahurin, R. K., et al.: Do specific neurocognitive deficits predict specific domains of community function in schizophrenia? *J Nerv Ment Dis*, 188 ; 518-524, 2000

27) Weiner, D.M., Meltzer, H.Y., Veinbergs, I., et al.: The role of M₁ muscarinic receptor agonism of N-desmethylclozapine in the unique clinical effects of clozapine. *Psychopharmacology*, 177 ; 207-216, 2004

28) Weiss, E.M., Bilder, R.M., Fleischhacker, W. W.: The effects of second-generation antipsychotics on cognitive functioning and psychosocial outcome in schizophrenia. *Psychopharmacology*, 162 ; 11-17, 2002

29) Woodward, N.D., Purdon, S.E., Meltzer, H.Y., et al.: A meta-analysis of neuropsychological change to clozapine, olanzapine, quetiapine, and risperidone in schizophrenia. *Int J Neuropsychopharmacol*, 8 ; 457-472, 2005

30) Youngren, K.D., Inglis, F.M., Pivrotto, P.J., et al.: Clozapine preferentially increases dopamine release in the rhesus monkey prefrontal cortex compared with the caudate nucleus. *Neuropsychopharmacology*, 20 ; 403-412, 1999

そんなつもりじゃなかったのに —社会的行動障害と生活

永吉美砂子* 黒木 俊秀*
Misako Nagayoshi Toshihide Kuroki

Key words : 前頭葉, 社会的行動障害, 情動障害

● 精神認知と OT 5 : 376-380, 2006 ●

はじめに

脳外傷や脳卒中などの脳損傷後に生じる高次脳機能障害には、記憶・注意・遂行機能障害のほか、社会的行動障害などがある。中でも、社会的行動障害は他者に多大な影響を及ぼすことから、より深刻で、脳損傷後の変化に、身近な家族・友人は戸惑ってしまう。

ここでいう社会的行動障害とは、行動の障害や情動障害を指す。通常、欲望や欲求は意志の統制下にあり、この統制が適切に行われない場合、行動の異常や情動障害となって現れる¹⁾。その病巣としては、おもに大脳辺縁系や前頭葉が挙げられる。前頭葉は大脳辺縁系と相互に線維連絡をもち、神経回路を形成するため、前頭葉損傷だけではなく、海馬、扁桃核、基底核、視床など、いずれの脳部位の損傷によっても、行動の異常や情動障害は起こりうる。

行政の定義による社会的行動障害

国・厚生労働省は、2001（平成13）年度より2005年度まで行った「高次脳機能障害支援モデル事業」の診断基準ガイドラインの中

で、社会的行動障害を次のように説明している²⁾。

①意欲・発動性の低下

自発的な活動が乏しく、運動障害を原因としていないが、1日中ベッドから離れないなどの無為な生活を送る。

②情動コントロールの障害

最初のイライラした気分が、徐々に過剰な感情的反応や攻撃的行動にエスカレートし、一度始まると患者はこの行動をコントロールすることができない。自己の障害を認めず、訓練を頑固に拒否する。突然興奮して、大声で怒鳴り散らす。看護者に対して暴力や性的行為などの反社会的行為がみられる。

③対人関係の障害

社会的スキルは、認知能力と言語能力の下位機能と考えることができる。高次脳機能障害者における社会的スキルの低下には、急な話題転換、過度に親密で脱抑制的な発言および接近行動、相手の発言の復唱、文字面に従った思考、皮肉・諷刺・抽象的な指示対象の認知が困難、さまざまな話題を生み出すことの困難などが含まれる。面接により社会的交流の頻度、質、成果について評価する。

* 福岡市立心身障がい福祉センター、医師（〒810-0072 福岡市中央区長浜 1-2-8）

0917-0359/06/¥400/論文/ICLS

④ 依存的行動

脳損傷後に人格機能が低下し、退行を示す。この場合には、発動性の低下を同時に呈していることが多い。これらの結果として依存的な生活を送る。

⑤ 固執

遂行機能障害の結果として生活上のあらゆる問題を解決していくうえで、手順が確立している、習慣通りに行動すべしと固執することができ、新たな問題には対応できない。そのような際に、高次脳機能障害者では、認知ないし行動の転換の障害が生じ、従前の行動が再び出現し（保続）、固着する。

以上の①～⑤は、行政的な必要から生じた高次脳機能障害者支援のための用語説明であるが、実際の臨床場面での社会的行動障害について、さらにつけ加えたい。

臨床場面で遭遇する社会的行動障害

前頭葉は損傷される部位により、多彩な症状を呈するといわれている。

外側面が損傷されると、無関心、感情鈍麻、保続、計画性障害が、内側部の損傷では、無動傾向、自発話の減少、前頭葉眼窩面の損傷では、脱抑制、衝動行為、ふざけ症¹⁾、人格変化、被刺激性、社会性・道徳性の欠如、過食症、性欲の異常、過度の運動過剰など³⁾が出現するといわれている。

ここでは、行動障害や情動障害の起こるメカニズムについての詳細は言及せず、筆者が日常の臨床場面で頻回に遭遇する社会的行動障害について具体的に述べる。

脳損傷後の社会的行動障害で、遭遇する頻度の高いものに、① 情動コントロール低下、② 固執、③ 意欲・発動性の低下、④ 対人関係の障害、⑤ 社会性・道徳性の欠如、⑥ うつ状態、⑦ 退行などがある。

① 情動コントロール低下

1. 攻撃性亢進

怒りの情動コントロールが低下すると、攻撃性が強くなり、ほんの些細なことに対して、他者からは理解しがたいほどの激しい怒りをあらわにする。周囲の人は、怒りの原因をつかめないまま、うろたえ、時には怒りをかわすためにその場を離れ、ある時には攻撃から逃げられず、暴力的になることもある。これらは、挿話性脱制御症候群とも呼ばれ、大脳辺縁系を含む側頭葉内側部の障害との関連があるという報告がある^{1,3)}。

攻撃の対象になるのは身近な家族で、配偶者、兄弟、子どもが多い。暴言を吐く、壁を叩く、蹴る、物を投げる、テレビを倒すほか、人を殴ったり、時には刃物を振りかざすこともある。しかし、本人は記憶障害のため、たった今自分が起こした怒りの爆発を覚えていないことが多く、しばらくすると何事もなかったかのように振る舞い、周囲は憔悴しきってしまう。怒りが出現している最中には、その攻撃の対象者は、速やかにその場を離れることが最も良い解決法である。

しかし、地下鉄などの乗り物の中で、逃げることのできない状況で本人の怒りが爆発した場合は、公衆の面前で妻が夫から殴る蹴るといった暴力を受けることもあるが、一駅過ぎる頃には、殴った本人がその状況を覚えていないことが多い。結局、警察に通報される前に暴力は治まるが、殴られた妻の顔は腫脹し、心身ともに傷つく結果に終わる。

また、家族が運転する乗用車の中で、本人の怒りが爆発した場合、家族は運転中であるため、逃げられないばかりか、助手席に本人が乗車している時には、そこでサイドブレーキを突発的に引くこともある。怒りが出やすい患者の家族に対しては、本人をできるだけ助手席に乗せず、後部座席に乗せるように準

備することを勧めている。このように、逃げられない状況が事前に分かっている場合には、家族に対して、本人の怒りを爆発させないように、できるだけ本人を刺激しない接し方を指導している。

また、初対面の相手の対応の仕方や表情に対して怒りが爆発しやすい場合には、攻撃の対象になった人に対して、家族は謝罪する傍ら「脳損傷があり、情動コントロールが低下している」ことを、誠意をもって説明するように家族には勧めている。

一方、ある種の刺激を契機に生じる急激な気分の変動や制御の障害は、前頭前野、前頭葉眼窩面の障害が指摘されている。攻撃する契機となった原因が存在するという点で、前述の挿話性脱制御症候群とは異なる³⁾。

待つことが苦手な事例では、待合室などの公共の場で、他者の面前であっても怒りを容易に爆発させてしまうので、診察室では、あらかじめ何分まで座っていることに耐えられるかを本人に聞き、約束の時間がくると、途中でいったん診療を中止し、次回に続きの診察をすることになっている。しかし、デパートの飲食店や行政の窓口、公共交通機関の券売機での切符購入など、公共の場で順番を待たずに怒りを爆発させた時は、阻止することが困難である。このように、待つことができない場合は、なるべく混雑や待ち時間の長い外出は避けるように勧めている。

2. 脱抑制

異性への欲求を抑えきれず、不適切な態度で接することがある。他者との距離感をつかめず、いきなり相手の電話番号やメールアドレスを尋ねたり、手紙を渡して返事を執拗に求めたり、相手が嫌がっていても執拗にまわりついたりする。急に異性に近づき、相手が嫌がって離れようとしていても気がつかない場合もある。セクシャルハラスメントやス

トーカー行為を行っても、本人にはその自覚がない。これらのような場合は、相手に迷惑をかけていることを、明確に本人に知らせることにしている。

食欲を抑えきれず、異常な食事を摂食しても抑制できない場合がある。家族全員が食べるために炊いた炊飯器のご飯を、自分1人で全部食べてしまうこともあれば、外食で法外な量を注文し、食べてしまった後に気分不良になり、帰宅して嘔吐するといったことを繰り返す場合もある。異常な摂食を家族が阻止するためには、本人が1人になった時に食べても差し支えない量を自宅に用意する、外食の際には、本人に「今日は、注文は2品まで」といった約束を事前にしてもらうことを勧めている。アルコールや喫煙なども摂取量を抑制できないことが多く、1日の摂取量を自分でメモや日記に記載し、コントロールする習慣を身につけるように勧めている。運動量も自分で制限できない場合がある。

2 固執

些細なことにこだわり、周囲を当惑させることがある。家中の電灯を消してまわったり、病棟で、猛暑の時に病室のエアコンを切って同室者に迷惑をかけることなどがあるが、それを注意したり、とがめたりすると、容易に怒りを爆発させる。掃除や入浴に何時間も費やすことがあり、止めたくてもそれを自分で止めることができないという強迫行動もある。公共交通機関を利用して1時間近くかかる場所から歩行し、約束の時間に間に合わないということを繰り返すが、優先順位をつけられず、足指に傷があっても歩くことを止めない。

これらの固執に対して、急にその行為を止めることを指示するのではなく、行為の時間を短縮していく方針を本人と一緒に積み上げていくことにしている。脳損傷者には、失語

症を合併していることも多く、相手の話を理解できないため、間違った認識を修正することが困難なことも多い。

3 意欲・発動性の低下

意欲・発動性の低下には、前部帯状回や前頭葉内側部の損傷が関与しているといわれている。さらに背外側部の障害では、遂行機能や運動のプログラミングが障害されるという報告もある¹⁾。

意欲や発動性が低下すると、日常生活において、逐一指示が必要なことが多く、このことはともすると自尊心を傷つけることがある。丁寧に應對して促すことを、家族には勧めている。

4 対人関係の障害

前頭葉損傷では、その場の雰囲気を感じることが苦手になっているため、不適切な言動をすることがある。葬儀という厳かな場面で声を出して笑ったり、あるいは、他者がくつろいでいる時に苦言を言ったりすることがある。情動コントロール低下と連動していることが多い。

このような場合、本人の言動についてスタッフが一緒に振り返りを行い、行動修正を行う。時間が経つと本人は忘れてしまうので、できるだけその場において、あるいはその直後に本人と一緒に振り返ることにしている。

5 社会性・道徳性の欠如

一般の神経心理学的検査では高いIQを示し、一見、判断能力は高いように見えるが、気まぐれで礼節を失い、無責任な言動を刹那的に繰り返す場合がある³⁾。前頭葉眼窩面の損傷において、しばしばみられる。

金銭にまつわるトラブルでは、うまい手口にだまされて人の保証人になり、借金取りが自宅に来て、保証人になったこと自体を忘れていくことが多い。保証人として押印しているため、「道義上、家族が返済せざるをえな

い」といったことを何度も懲りずに繰り返す。こういった社会性・道徳性の欠如という症状では、成年後見制度を利用できないことが多い。それは、成年後見制度では、本人がその制度の利用を承諾しないと成立しないため、本人に障害認識のない場合は、成年後見が成立しないためである。

結果として、家族が何度も借金払いをするといったことが起こる。また、障害年金や労災保険、損害保険などは本人の通帳に入金されるため、他者からの標的になりやすく、本人は何度だまされてもそのことを忘れてしまうので、同じ手口を使われることも多い。このような症状を呈する例では、ギャンブルング課題でその障害を評価できることがある。

6 うつ状態

脳損傷者の約10%は、受傷1年後にうつを経験するといわれている⁴⁾。脳損傷者は、心理的に不安定になり、夜間不眠を伴うことも多く、昼夜逆転に陥りやすい。それがさらに睡眠障害を助長させ、生活リズムの獲得が困難になる。夜間からゲームや片づけなどを開始し、明け方に眠剤を内服し、午後に起床する、といった生活リズムの乱れが生じやすい。

生活リズムの乱れは、社会参加を大きく阻むため深刻である。1日の生活スケジュールや出来事を日記に記載し、自分で振り返りを行うことで行動変容を促している。

自殺企図も、前頭葉損傷の後遺症としては多い症状である。抑うつ状態になることが多いので、自殺念慮にかられると抑制できず、自殺を遂げることもある。最近では、脳損傷の原因として、練炭自殺、列車飛び込み、飛び降り自殺などが増えてきており、訓練によって認知障害が改善し、自分の障害を認識できるようになると、自殺のリスクはさらに高くなる。治療者側は、その兆しについて最大限の注意を払う必要がある。

自傷行為のある事例では、情動コントロール低下と相まって出現することが多い。身体表面にできた傷などを発見した時には、スタッフは落ち着いた雰囲気の中で、自傷行為について本人と一緒に振り返りを行う。

その後、自傷行為が起らないように、周囲にいるスタッフや家族は連携して注意を払うようにしている。この場合、自傷行為の代償になるもの（サンドバッグや車のタイヤ、枕など）を一緒に考えることも行う。

7 退行

脳損傷後に依存的になったり、自分の子どもと対等にけんかをし、子どもを殴ったりする。

この場合、成長期の子どもの心に及ぼす影響は決して少なくない。男性患者の場合、妻は夫の障害だけでも背負いきれないほどの心の負担を抱えているのに、子どもに危害を及ぼす生活が生じると、妻の精神的苦痛は耐えがたいものになる。

その他、頻度的には多くはないが、社会的行動障害として、幻覚、妄想、不潔行為などがある。

社会的行動障害などの リハビリテーション

これらの社会的行動障害に対して、リハビリテーションを行うことは困難を伴うが、1つひとつの症状や結果に対して、われわれスタッフはそのタイミングを外さず対応することに努めている。怒りの爆発が起こった時の契機や経緯は、本人・家族の認識が異なる場合があるので、両方から別々に話を聞くようにしている。本人は記憶障害を伴っていることが多いので、時間ごとの日誌を毎日書くように指導し、怒りが爆発したらその後内容を記録する練習を行い、般化できるようにする。

契機に特徴があれば、それを回避するように環境設定することもある。たとえば、「作業所でけんかをした相手にばかり固執して攻撃する場合は、通所する曜日を変更する」などである。

なお、社会的行動障害を管理するために、薬物療法を併用する場合がある。特に、興奮や攻撃性が目立つ症例では抗精神病薬が、抑うつや意欲低下の強い症例では抗うつ薬がそれぞれ使用される。これらの抗精神病薬の併用には、接触性が改善されることでスタッフの接近を容易にし、リハビリテーションの効果を高める利点もある。ただし、薬物の反応性には個人差が大きいことから、精神科専門医にコンサルトしながら投与を行うことが望ましい。

以上、いくつか頻度の高い社会的行動障害について述べた。前頭葉の中でも前頭連合野はその機能が解明されつつあり、今後の研究が大いに期待される。

引用文献

- 1) 和田有司：こころの電気信号ネットワーク。こころの科学 100：63-70, 2001
- 2) 厚生労働省：高次脳機能障害者支援モデル事業。第17年度第1回地方拠点機関等連絡協議会資料, 2005
- 3) 本田哲三：行動と感情の障害。本田哲三, 坂門一幸, 高橋久美子 編：高次脳機能障害のリハビリテーション。p. 83-89, 真興交易医書出版部, 2005
- 4) 青柳陽一郎：外傷性脳損傷後の精神・神経症状—抑うつ・易興奮性を中心に。クリニカルリハ 14：638-642, 2005

参考文献

- 1) 先崎 章, 三村 将：高次脳機能障害に対する認知リハビリテーション。精神認知とOT 2：189-195, 2005
- 2) 大東祥孝：高次脳機能障害者の精神症状・行動障害とその対応。精神認知とOT 2：205-210, 2005