

かかりつけ医のための認知症の鑑別診断と疾患別治療に関する研究

アルツハイマー病患者の妄想の脳内基盤に関する研究

研究分担者 数井裕光(大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)
研究協力者 野村慶子(大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

研究要旨:アルツハイマー病(AD)の妄想の脳内基盤を検討した。125 症例に探索的因子分析を行ったところ、妄想は自宅誤認と替え玉妄想と見捨てられ妄想(成分 1)、TV 誤認と被害妄想とファントムボーダー(成分 2)、嫉妬妄想と物盗られ妄想(成分 3)の 3 成分に分類された。その中で single photon emission computed tomography (SPECT) 検査を施行した 38 例で各成分と関連する脳血流低下部位を検討した。その結果、成分 1 は右下側頭葉や眼窩前頭皮質、前部帯状回と関連した。視覚認知や記憶、情動と関連がある脳部位の機能低下で身近な場所や人への既知感が得られず孤独感が増強される事が考えられた。成分 2 は右側頭極や眼窩前頭皮質と関連した。情報が自己に関連するか否かの判別や情緒の情報処理が困難になり、非関連の事も身近に感じ、時にその内容が迫害感に繋がる事が考えられた。成分 3 は右頭頂一側頭一後頭領域と関連し、新規と既知の情報照合に誤りが生じ、その責任を他者へ転嫁する事が考えられた。したがって AD の妄想は異なる脳内基盤が関与する複数の症候であると考えられた。脳内基盤の解明により新たな治療法の確立や介護者教育の向上に繋がる事が期待される。

A. 研究目的

アルツハイマー病では精神行動障害(BPSD)が経過を通して認められるが、その中でも妄想は早期から認められ、発現頻度も高く、認知機能の低下を早めたり、予後を悪くさせる症状である。患者の苦痛や介護者の負担を軽減させること、新たな治療法の確立や介護者教育の向上のためにも脳内基盤を明らかにし、発現機序の検討をする必要があると考えた。そこで AD 患者が呈する様々な妄想を分類し、関連する脳血流変化を検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

[I]対象は 2003 年 2 月から 2009 年 10 月の間に大阪大学医学部付属病院神経精神科を受診した外来患者で NINCDS-ADRDA の probable AD の診断基準を満たし、脳機能に影響を及ぼすような AD 以外の疾患の既往・合併のない患者で Neuropsychiatric Inventory (NPI)で BPSD の評価がされている 125 症例。NPI で被害妄想、物盗られ妄想、嫉妬妄想、ファントムボーダー、替え玉妄想、自宅誤認、見捨てられ妄想、TV 誤認の有無を評価した。そしてこれらの妄想を探索的因子分析により分類した。

[II]125 例の中で ^{123}I -IMP SPECT を施行している 38 症例に対し、各成分に含まれる妄想症状がある群、妄想症状がない群に分けた。Statistical parametric mapping 5 を用い SPECT データを独立 2 群間比較で検定した。

(倫理面への配慮)

本研究は認知症高齢者の臨床データを扱うため、個人情報秘匿には厳重な管理を行うとともに解析はデータを匿名化した後にいった。

C. 研究結果

[I]因子分析の結果、NPI の妄想下位項目は 3 成分に分類された(表 1)。成分 1 に含まれたのは自宅誤認、替え玉妄想、見捨てられ妄想であった。成分 2 に含まれたのは TV 誤認、被害妄想、ファントムボーダーであった。成分 3 に含まれたのは嫉妬妄想と物盗られ妄想であった。

表 1:探索的因子分析により分類された本症例の NPI 妄想の下位項目($n = 125$)

成分	成分 1	成分 2	成分 3
固有値	2.30	1.30	1.24
	自宅誤認 替え玉 見捨てられ	TV 誤認 被害 PBS	嫉妬 物盗られ
自宅誤認	.761		
替え玉	.721		
見捨てられ	.698		
TV 誤認		.773	
被害		.758	
PBS	.463	.497	
嫉妬			.824
物盗られ			.771

Kaiser-Meyer-Olkin の標本妥当性の測度 =.626, $p = .000$

PBS: ファントムボーダー(Phantom Boarder Symptom)

[Ⅱ]成分 1 を認める症例群で有意に血流低下が認められた脳部位は下側頭領域を含む側頭葉、眼窩前頭皮質、前部帯状回、下頭頂小葉であった(図 1)。

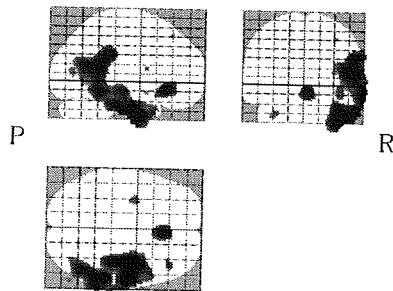


図 1:成分 1 を認める症例群で有意に血流低下が認められた脳部位

成分 2 を認める症例群で有意に血流低下が認められた脳部位は側頭葉前部、前部帯状回、眼窩前頭皮質であった(図 2)。

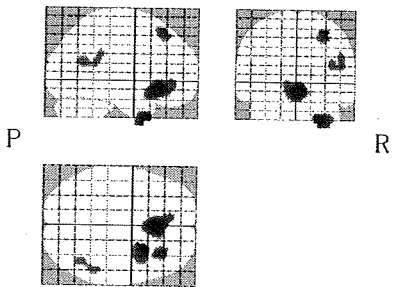


図 2:成分 2 を認める症例群で有意に血流低下が認められた脳部位

成分 3 を認める症例群(ここでは嫉妬妄想を認める症例は該当なく、物盗られ妄想を認める症例のみ)で有意に血流低下が認められた脳部位は側頭-頭頂-後頭領域であった(図 3)。これらの血流低下は全て右半球優位に認められた。

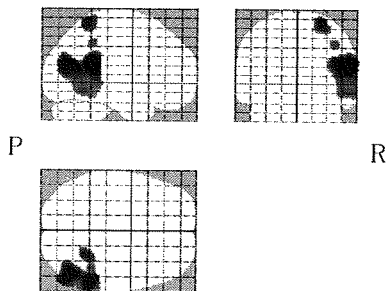


図 3:成分 3 を認める症例群で有意に血流低下が認められた脳部位

D. 考察

成分 1 に分類された自宅誤認、替え玉妄想、見捨てられ妄想では視覚的情報の認識や記憶能力と関連する右下側頭葉や情報の妥当性の判断や反応の制御に関わる眼窩前頭皮

質や下頭頂小葉、情緒のコントロールと関連のある前部帯状回の血流低下と関連していた。身近な場所や人への既知感が得られず孤独感が増強されるために成分 1 の妄想が生じる事が考えられた。成分 2 に分類された TV 誤認、被害妄想、ファントムボーダーでは環境刺激が自己に関連するものか、親しみあるものか否かを判断する機能と関連のある右側頭葉前部や社会的判断や行動抑制の機能の他、情動の制御とも関連のある眼窩前頭皮質や前部帯状回の血流低下と関連していた。成分 2 の妄想の機序として自己に関連しない刺激や情報を適切に排除できず、時にその内容が迫害感に繋がる事が考えられた。成分 3 に分類された物盗られ妄想では知覚情報の整理や評価、実行機能能力と関連する右後頭視覚領域や下頭頂小葉、出来事の結果を道義的に判断する機能のある右角回や右側頭葉後方領域の血流低下と関連していた。誤った知覚情報の入力や既知情報との照合能力の低下で奇異な考えが生じ、その内容の責任を他者に押し付けるような行動に繋がる事が成分 3 (物盗られ妄想)の発現機序として考えられた。

E. 結論

AD の妄想には異なる脳内基盤が関与する事が考えられた。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

数井裕光、武田雅俊. 特発性正常圧水頭症の診断と治療. 老年精神医学雑誌 20 増刊号-Ⅲ, 81-86, 2009

数井裕光、武田雅俊. 認知症の BPSD を考える;AD,DLB,FTD を中心に -BPSD と関連する脳障害部位-. 老年精神医学雑誌 20 増刊号-I, 128-133, 2009

数井裕光、武田雅俊. 健忘症状の診方. 高次脳機能研究 29, 304-311, 2009

数井裕光、武田雅俊. 認知症の症候学 この 10 年とこれから. Clinician 56, 72-76, 2009

数井裕光、武田雅俊. アルツハイマー病の嗅覚障害. Aroma Research 38, 118-122, 2009

2. 学会発表

野村慶子、上甲統子、杉山博通、山本大介、和田民樹、高屋雅彦、木藤友実子、徳永博正、数井裕光、下瀬川恵久、畑澤順、武田雅俊. 「自分の家でない」と訴えるアルツハイマー病患者の脳血流変化の検討. 第 14 回日本神経精神医学会. 仙台. 2009.11.6.

高屋雅彦、池澤浩二、疇地道代、木藤友実子、和田民樹、野村慶子、杉山博通、山本大介、上甲統子、岩瀬真生、石井良平、徳永博正、数井裕光、武田雅俊. 家族性若年性アルツハイマー病患者の臨床経過:線画の認知と記憶に比べて顔の認知と記憶が保たれていた一例. 第 33 回日本神経心理学学会総会. 東京. 2009.9.24

木藤友実子、高屋雅彦、上甲統子、和田民樹、野村慶子、杉山博通、山本大介、徳永博正、数井裕光、武田雅俊. アルツハイマー病患者における自己の記憶障害に対する認識の経時的变化. 第33回日本高次脳機能障害学会学術総会. 札幌. 2009.10.29

和田民樹、木藤友実子、高屋雅彦、上甲統子、野村慶子、杉山博通、山本大介、徳永博正、数井裕光、武田雅俊. 左半側空間無視を認めた Posterior cortical atrophy の1例. 第33回日本高次脳機能障害学会学術総会. 札幌. 2009.10.30

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業「かかりつけ医のための
認知症の鑑別診断と疾患別治療に関する研究」）
分担研究報告書

レビー小体型認知症の精神症状の変動とその治療に関する研究

研究分担者 今村 徹 新潟医療福祉大学大学院医療福祉学研究所教授

研究要旨：レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) の認知機能変動を評定する介護者への構造化インタビューである SFQ の妥当性を検討した。SFQ は、DLB 群とはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 群の分離のみならず、SFQ と独立した行動神経内科医が診断した、認知機能変動「あり」群と変動「なし」群の分離というアウトカムにおいても、十分な感受性と特異性を示した。SFQ はかかりつけ医が DLB を鑑別診断するための有用な臨床ツールとなり得ると考えられる。

A. 研究目的

レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies; DLB) は、欧米ではアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) に次いで多い老年期の変性性認知症性疾患である。DLB International Workshop の臨床診断基準 (McKeith et al, 1996) では、臨床的確診 (probable DLB) と診断するには認知症に加え、認知機能変動、パーキンソン症状、幻視の 3 主徴のうち 2 つが、臨床的疑診 (possible DLB) には 3 主徴のうち 1 つが必要である。DLB の臨床診断についての前向き研究では、認知機能変動の重要性が強調されているが (McKeith et al, 1999), 認知機能変動を操作的に評価する方法は未だ確立されていない。このことが、かかりつけ医が DLB を臨床診断して適切な治療を行うことに大きな困難を生じている。

先行研究として我々は DLB の認知機能変動を介護者への構造化インタビューで評定する MFQ 増補改訂版を作製して検討した (市野ら, 2007)。そして、DLB 患者と AD

患者の判別能の高い 8 項目 (Short Fluctuations Questionnaire ; SFQ) の合計得点が、DLB 患者と AD 患者をある程度の感受性、特異性をもって判別できることを見出した。SFQ はかかりつけ医にも使用できる認知機能変動の評価法として有用である可能性がある。これを受けて本研究の目的は、物忘れ外来を初診した患者家族を対象として施行された SFQ の妥当性を検討し、DLB 患者と AD 患者における認知機能変動の評価法を確立することとした。

B. 研究方法

対象：新潟リハビリテーション病院神経内科を初診し、NINCDS-ADRDA の臨床診断基準で AD と診断された 40 例、および DLB International workshop の臨床診断基準で probable または possible DLB と診断された 18 症例。

方法：全症例の初診時に SFQ を施行すると同時に、SFQ と独立した行動神経内科医が症例を認知機能変動「あり」群と「なし」群に分類した。そして SFQ が①DLB 群と

AD群を分離する感受性と特異性、および②分離す感受性と特異性を検討した。

(倫理面への配慮)

I. 研究の対象となる個人の人権の擁護：本研究のデータ収集と分析は、新潟リハビリテーション病院神経内科担当医でもある研究責任者今村徹の指導・管理のもとに行い、倫理面および個人情報保護に関して十分に配慮した。本研究において扱う患者、および家族の情報は、本研究以外の目的には使用せず、本人や家族が特定できる形で他人に漏れることのないよう管理した。

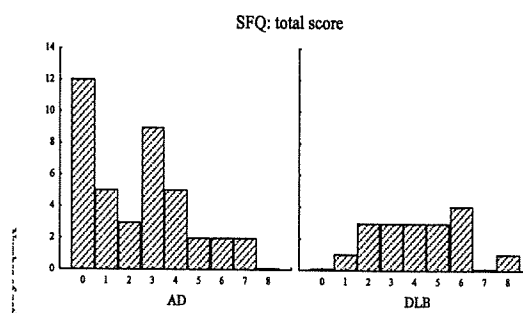
II. 研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法：本研究で扱うデータは、新潟リハビリテーション病院における通常の診療の結果集積されたものである。このようなデータを学術研究に使用することについては、新潟リハビリテーション病院の個人情報取り扱い方針の掲示の中で黙許を得ている。

III. 研究によって生ずる個人への不利益及び危険性に対する配慮：Iでも述べたように個人情報には細心の注意を払い、個人への不利益及び危険性は生じないように配慮した。

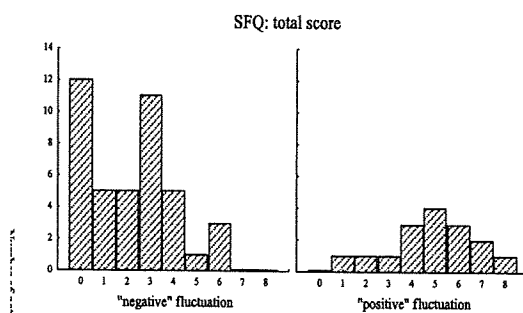
V. その他：新潟リハビリテーション病院に臨床研究計画書を提出し、今回の臨床研究を行うことの許可を得た。

C. 研究結果

DLB群とAD群の比較では、両群間でSFQ得点に有意差がみられた ($U = 189.0, p < .01$). 3点以下/4点以上を認知機能変動の有無の cut-off point とした場合に、DLB群では18例中11例が認知機能変動あり (感受性 61.1%), AD群では40例中29例が認知機能変動なし (特異性 72.5%) と分類された (下図).



変動「あり」群と変動「なし」群の比較でも、両群間でSFQ得点に有意差がみられた ($U = 102.5, p < .01$). 3点以下 / 4点以上を認知機能変動の有無の cut-off point とした場合に、変動「あり」群では16例中13例が認知機能変動あり (感受性 81.3%), 変動「なし」群では42例中33例が認知機能変動なし (特異性 78.6%) と分類された (下図).



D. 考察

本研究では臨床診断が確定していない初診患者を対象としてSFQを検討し、SFQの感受性と特異性を確認した。すなわち、先行研究でも用いたDLB群とAD群の分離という代用アウトカムのみならず、SFQと独立した行動神経内科医が診断した、変動「あり」群と変動「なし」群の分離というアウトカムにおいても、十分な感受性と特異性 (それぞれ 81.3% と 78.6%) を得ることができた。

E. 結論

SFQは専門医の診断する認知機能変動の有無を、80%前後の感受性と特異性をもって

予測することが示された。今後、脳血管性認知症や前頭側頭葉変性症などの他の認知症性疾患における SFQ の妥当性を検討することで、かかりつけ医が DLB を鑑別診断するための有用な臨床ツールを確立することができると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

永島敦子, 市野千恵, 佐藤卓也, 佐藤厚, 今村徹 : Short Fluctuations Questionnaire (SFQ): レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) の認知機能変動を評価する構造化インタビュー. 神経心理学 2009;25:290-297.
Kudo Y, Imamura T, Sato A, Endo N: Risk factors for falls in community-dwelling patients with Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies: Walking with visuocognitive impairment may cause a fall. Dementia and Geriatric Cognitive Disorders 2009;27: 139-146.
松村邦也, 市野千恵, 工藤由理, 立花直子, 今村徹 : レビー小体を伴う痴呆 (Dementia with Lewy bodies: DLB) 患者におけるレム睡眠行動異常症 (REM sleep behavior disorder: RBD) - Short sleep-behavior disorder questionnaire for DLB (SDQ-DLB) の作成と検討. Brain

and Nerve 2009;61:189-195.

丹野安希子, 佐藤卓也, 佐藤厚, 今村徹: レビー小体を伴う認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) の認知機能障害の年次変化: アルツハイマー病との比較検討. 神経心理学 2009;25:162-168.
小林三恵, 佐藤卓也, 佐藤厚, 今村徹: 物忘れ外来 (memory clinic) における超高齢認知症患者 (oldest-old dementia) の検討. Brain and Nerve 2009;61:972-978.

2. 学会発表

三瓶麻衣, 山崎恵莉菜, 佐藤卓也, 佐藤厚, 今村徹 : アルツハイマー病とレビー小体を伴う痴呆 (DLB) における closing-in 現象 : 疾患別およびタイプ別の検討. 第 33 回日本神経心理学会. 東京, 2009.9.24-25.
北村葉子, 今村徹, 笠井明美, 岩橋麻希 : 認知症における行動心理学的症状 (BPSD) の直接観察式評価用紙の開発. 第 33 回日本高次脳機能障害学会. 札幌, 2009.10.29-30.

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

厚生科学研究費補助金
(総括・分担) 研究報告書

かかりつけ医のための認知症の鑑別診断と疾患別治療に関する研究

(分担) 研究者 水上勝義 筑波大学大学院人間総合科学研究科・准教授

研究要旨

認知症の早期診断技術の開発と、認知症のBPSDの薬物療法を中心に研究を進めた。その結果、高炭酸換気応答検査がレビー小体型認知症の早期診断に有用なことを報告した。また認知症のBPSDに対する抗うつ薬や漢方薬の効果を報告した。

A. 研究目的

1. 認知症の早期診断技術の開発および、
2. 認知症の行動・心理症状(BPSD)に対する薬物療法の効果を検証することを目的とした。

B. 研究方法

1. 認知症の早期診断技術の開発

精神科に入院したレビー小体型認知症(DLB)の早期例に対して高炭酸換気応答を測定した。またDLBの初期症状を後方視的に検討すると共に、高齢うつ病で高炭酸換気応答障害例の経過を前方視的に検討した。

2. 認知症のBPSDに対して抗精神病薬の代替治療として、漢方薬(抑肝散)やバルプロ酸の効果を詳細な症例検討や後方視的な検討を通して評価した。

C. 研究結果

1. 高齢うつ病者で高炭酸換気応答が低値を示す例の多くはDLBに移行した。ADに移行した例や認知症に移行しないうつ病例では高炭酸換気応答は正常であった。またDLB例の後方視的な検討では、およそ4割は当初うつ病と診断されていた。はじめからDLBと診断された例はその半数にとどまった。初期症状では、興味の喪失、アパシー、心気症状、希死念慮などの精神症状がしばしば見られた。

2. BPSDの興奮、攻撃、幻覚などの症状に抑肝散が有用であった。またバルプロ酸も興奮や攻撃性に対して効果を認めた。

D. 考察

DLBでは高炭酸換気応答をはじめとする自律神経異常が初期から生じると考えられる。またDLBの初期には多彩な精神症状を認めることが示唆された。

BPSDに対する漢方薬(抑肝散)やバルプロ酸などの有用性が認められた。精神科専門ではないかかりつけ医にとって抗精神病薬の代替治療薬の存在は意義があるといえる。

E. 結論

高炭酸換気応答検査は、DLBの初期診断に有用と考えられた。また精神症状を初期に呈する例も多いため、DLBの初期診断には、自律神経症状や精神症状などの臨床症状に留意することが大切である。さらにBPSDに対代替治療薬の可能性が示唆された。今後更にエビデンスレベルの高い検討が必要である。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

別紙参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得：該当無し。
2. 実用新案登録：該当無し。
3. その他特記すべきこと無し。

意味性認知症の連続例からみた臨床症状発現に関する研究
 研究分担者 福原竜治 愛媛大学附属病院 精神科神経科 講師

研究要旨：多数例の意味性認知症 (SD) の連続例を長期的に観察し、様々な臨床症状が経過のどのような時期に発現するかについて検討した。SD 患者では、最初に特徴的な言語症状が出現し、徐々に人格および行動変化が続き、最終的に日常生活動作の障害が出現することが明らかとなった。右側頭葉優位の萎縮を有する例では、初期から相貌の認知障害と易刺激性や攻撃性が出現しやすいことも示された。臨床経過が明らかになることは、初老期認知症の一つである SD の診断精度を高めるための有益な情報になるだけでなく、今後の経過を予測した関わりが行うことができる点において、医療者だけでなく介護者にとっても有用である。

A. 研究目的

意味性認知症 (semantic dementia:SD) は前頭側頭葉変性症の臨床分類の一つであり、側頭葉前方部の葉性萎縮を特徴とする疾患である。症状としては特徴的な意味記憶障害のほか、脱抑制、無為、固執、常同行動、食行動異常など特有の人格・行動面における障害を呈することが知られている。しかし SD の診断は一般に難しいとされ、アルツハイマー病と誤診されたり、時には統合失調症と診断される例まであるのが実際である。この理由の一つとして SD はアルツハイマー病などと比較してエビデンスのある研究が少なく、症状や臨床病期など診断に関連する情報も少ないことがあげられる。今回、認知症の鑑別診断に関するデータを提供するため、我々は長期間追跡した多数例 SD について、臨床病期分類を念頭に置きながら、その臨床経過を詳細に検討した。

B. 研究方法

対象は平成 8 年 1 月から平成 19 年 5 月までに愛媛大学医学部附属病院精神科神経科の高次機能障害専門外来を受診した連続例 1045 例のうち、SD の診断基準を満たし、1 年以上経過を観察し得た 19 例とした。この 19 例を側頭葉の萎縮の左右差により左優位萎縮群と右優位萎縮群の 2 つのグループに分類した。前頭側頭葉変性症の臨床基準に基づいて 6 個の言語・認知機能症状、9 個の精神症状に関する項目を抽出した。さらに、過去の先行研究に記載されている項目から ADL に関する症状 8 個抽出した。これら全部で 3 個の領域 23 項目の症状を評価の対象とした。発病はこの 23 項目の症状のうちいずれかの症状の出現と定義した。発病から各症状の出現までの期間を調べ、その平均と標準偏差を計算した。さらに左優位萎縮群と右優位萎縮群の 2 つのグループについて各症状の出現時期の比較を行った。(倫理的配慮) 当該研究は観察研究であり研究対象者への侵襲がなく危険性はない。個人情報についても完全に匿名化するなど配慮した。

C. 研究結果

初発症状から換算した全例の平均観察期間は平均 7.1 年だった。言語障害が初発症状であったのは 19 例中 16 例であった。喚語困難、語理

解の障害、錯語、読み書き障害を含むいずれかの言語症状は発症約 3 年後までに全症例に認められた。言語症状の中では健忘失語の出現が最も早く平均 1.3 年で語理解の障害が 2.1 年、その後錯語、読み書き障害が出現していた。常同行動、脱抑制、固執、易刺激性・攻撃性、無為などの精神症状は約 3 年から 5 年の間に多く出現した。精神症状の中では常同行動が最も早く平均 3.1 年で出現しており 18 例で認めた。食行動に関しては、食事の偏りが平均 3.6 年で 19 症例すべてにみられ、過食・体重増加が平均 5.1 年で 13 症例に出現した。4 症例が初発症状から平均 6.6 年で食事介助を要した。着衣の障害は 6 症例、平均 7.1 年で出現し、臥床傾向は 8 症例、平均 7.4 年で出現した。19 例中左優位萎縮群は 14 例で右優位萎縮群は 5 例であり、出現時期の比較では、相貌認知障害と易刺激性・攻撃性で、いずれも右優位萎縮群で有意に早く出現しており、言語症状の出現に関しては差を認めなかった。

D 考察

SD の長期経過を詳細に検討することで、各臨床症状の出現時期を明らかした。鑑別診断に基づく治療・介入についてはようやく様々な角度から検討されるようになったが、SD は進行性の経過をとる疾患であるため、臨床経過の変化を把握することになって各病期に適した治療、介護を行えるようになる。

G. 研究発表

1. 論文発表

Transition of Distinctive Symptoms of Semantic Dementia during Longitudinal Clinical Observation
 Dementia and Geriatric Cognitive Disorders (in printing)

2. 学会発表

Transition of distinctive symptoms of semantic dementia during longitudinal clinical observation
 The 14th Congress of International Psychogeriatric Association, 2009 September 1-5 (September 3), Montreal, Canada.

特発性正常圧水頭症の精神症状・行動異常

分担研究者 森悦朗 東北大学医学系研究科高次機能障害学教授

特発性正常圧水頭症(iNPH)における精神症状・行動異常について Neuropsychiatric Inventory(NPI)を用いて前向きに評価を行った。先行研究で示唆されている傾眠、無気力に加え、本研究では興奮や易刺激性、認知の変動の頻度が高いことが示された。またこれらの症状の重症度は認知機能障害の重症度に関連していた。髄液シャント術後、興奮および認知の変動に有意な改善が認められ、iNPH の精神症状に対する髄液シャント術の有用性が示唆された。

A. 研究目的

iNPH は 3 徴すなわち歩行障害、認知機能障害、排尿障害に加え、しばしば精神症状・行動異常を伴う疾患である。先行研究では、iNPH の 8 割以上に精神症状が認められること、その特徴として焦燥、傾眠、自発性低下などが挙げられることが示唆されている。しかしこれまで iNPH の精神症状を系統的に評価した研究は僅かであり、詳細は未だ不明である。またシャント治療と精神症状の変化との関係が明らかでない、といった問題点が挙げられる。今回我々は iNPH における精神症状について系統的に評価し、(1) 術前の精神症状についてアルツハイマー病(AD)患者と比較すること、(2) シャント術前後での症状の変化について検討することを研究の目的とした。

B. 研究方法

東北大学病院高次脳機能障害科、秋田県立リハビリテーション・精神医療センターリハビリテーション科に入院後、髄液シャント術が施行され、日本正常圧水頭症研究会によるガイドラインの診断基準の Definite iNPH に合致する症例 49 名 (76.4±4.2 歳; 教育歴 10.1±3.4 年; 女性 21 名、男性 28 名)、および年齢、性別、教育歴を一致させた NINCDS-ADRDA probable Alzheimer disease (AD) に合致する患者 49 名(75.7±4.5 歳; 教育歴 10.5±2.7 年; 女性 26 名、男性 23 名)を対象とした。精神症状の評価には Neuropsychiatric Inventory (NPI)に認知の変動の項目を加えた NPI plus を用いた。全般性認知機能の指標として Mini-Mental State Examination (MMSE)を施行した。iNPH のうち 32 名に対しては、術前および術 1 年後に NPI plus および MMSE

を施行した。iNPH と AD 間の有症率の比較には Pearson の χ^2 検定を、重症度の比較には Mann-Whitney 検定を、iNPH の術前後の有症率の比較には McNemar 検定を、重症度の比較には Wilcoxon 検定を用いた (有意水準 $p = 0.05$)。

C. 研究結果

(1) 術前の群間比較

表1. NPI plusの有症率(スコアが1以上)

	iNPH (/49)	AD (/49)	p 値
妄想	22.4%	30.6%	0.360
幻覚	6.1%	2.0%	0.307
興奮	51.0%	30.6%	0.040
うつ	30.6%	32.7%	0.828
不安	24.5%	34.7%	0.269
多幸	0.0%	6.1%	0.079
無為無関心	81.6%	49.0%	0.001
脱抑制	10.2%	14.3%	0.538
易刺激性	40.8%	20.4%	0.028
異常行動	12.2%	16.3%	0.564
認知の変動	36.7%	18.4%	0.042
合計	91.8%	87.8%	0.505

MMSE は iNPH(20.9±4.8)と AD(21.4±4.3)で差はなかった($p=0.609$)。NPI plus で AD に比して iNPH で有症率が高かったのは興奮、無為無関心、易刺激性、認知の変動で(表 1)、重症度スコアは興奮、無為無関心および認知の変動が有意に高かった(図 1)。iNPH の MMSE の得点と、興奮のスコアは正の相関を示した($rs=0.299, p=0.037$)。MMSE と負の相関を示したのは認知の変動($rs=-0.296, p=0.039$)、無為無関心($rs=-0.257, p=0.075$) および

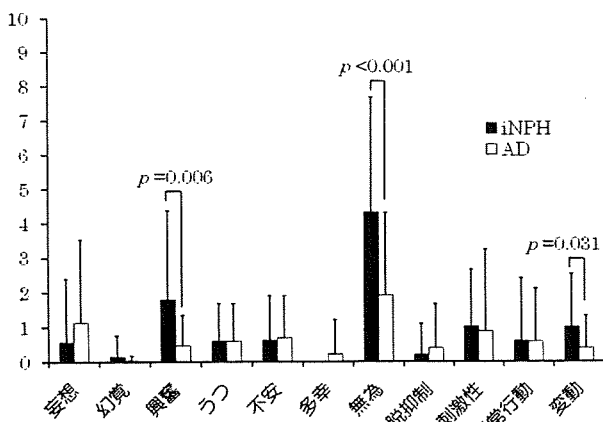


図1. NPI plus 重症度スコア

異常行動(rs=-0.259, p=0.072)であった。

(2) 術前後の比較

シャント術後、MMSE は有意に改善した(術前 21.7±4.4; 術後 23.3±4.4; p=0.013)。NPI plus に関しては、興奮の有症率が有意に改善し(表 2)、重症度スコアの比較では興奮および認知の変動に有意

表2.術前後のNPI plusの有症率)

	術前 (/32)	術後 (/32)	p 値
妄想	12.5%	9.4%	1.000
幻覚	3.1%	0.0%	-
興奮	46.9%	15.6%	0.006
うつ	28.1%	15.6%	0.289
不安	18.8%	15.6%	1.000
多幸	0.0%	0.0%	-
無為無関心	78.1%	68.8%	0.508
脱抑制	9.4%	12.5%	1.000
易刺激性	34.4%	25.0%	0.453
異常行動	6.3%	6.3%	1.000
認知の変動	34.4%	12.5%	0.065
合計	87.5%	78.1%	0.250

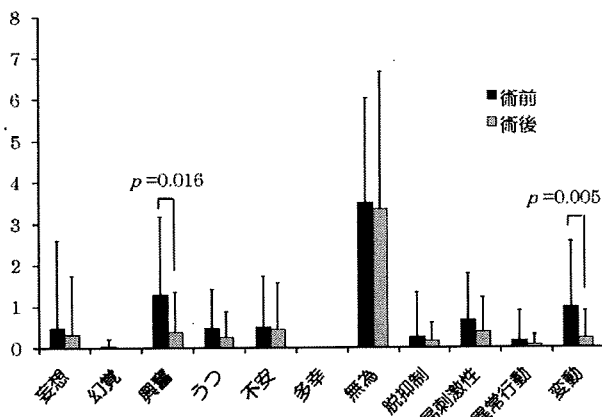


図2. 術前後のNPI plus 重症度スコア

な改善を認めた(図2)。

D. 考察

iNPH の精神症状の特徴として無為無関心、興奮、易刺激性および認知の変動が挙げられ、AD に比して有症率、重症度が高かった。また iNPH における精神症状の重症度は認知機能障害の重症度と関連している可能性が示唆された。シャント術後、MMSE は有意に改善し、NPI plus では興奮および認知の変動に有意な改善を認めた。

E. 結論

iNPH では無為無関心、興奮、易刺激性および認知の変動が特徴的である。これらの精神症状、特に興奮や認知の変動はシャント術によって改善することが期待できることが示唆された。興奮などの精神症状は主介護者への負担となる要因の一つと考えられる。シャント術によってその負担が軽減されることから、iNPH に対しシャント術を行う事の重要性が示唆された。

F. 健康危険情報

G. 研究発表

2. 学会発表

1. Saito M, Nishio Y, Kanno S et al. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *European Journal of Neurology*. 2009. 16 Suppl3. 361-361.
2. Saito M, Nishio Y, Kanno S et al. Neuropsychiatric profiles of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Annals of Neurology*. 2009. 66 Suppl13. S49-S49.

H. 知的財産権の出願・登録情報

認知症で見られる行動・心理学的症候 (BPSD) 評価の重要性
— うつに関する文献的整理 —

(分担) 研究者 博野 信次 神戸学院大学人間心理学科教授

研究要旨

認知症で見られる精神心理学的症候 (BPSD) の中でうつ症状は、幻覚・妄想や興奮・攻撃性のように直接介護の破綻につながることでまれであることから、日常診療において注目されることが比較的少ない。しかしうつはアルツハイマー病患者の20から50%またはそれ以上に認められるなど高頻度に認められる上に、認知機能障害の評価に基づいてはその存在や今後の発症を予測することができないこと、またうつは幻覚と妄想など他の精神症状を増加させ、生活能力や生活の質を低下させ、さらに施設入所や死亡など負の転帰と関連していることが報告されていることから、適切に評価することが必要である。うつで見られる症状は認知症で認められるうつ以外の症候によって引き起こされるものと類似しており、その中でも自発性低下とうつが混同されやすいことが報告されている。このため、うつの中核的特徴を評価することができ、他のBPSDを合わせて系統的に評価できるNeuropsychiatric Inventoryなどの評価尺度を用いて適切に評価していくことが必要である。

神戸学院大学人間心理学科
博野信次

熊本大学医学部神経精神科
池田 学

A. 研究目的

認知症で見られる精神心理学的症候 (BPSD) は、患者本人にとって苦痛であり、また患者の安全を脅かすだけでなく、介護者に多大な負担を与え、患者の施設への入所や虐待などの負

の転帰に関わるとともに、認知機能障害の重症度とは相関しないことが知られていることから、認知機能障害とは独立に、適切に評価することが必要である。BPSDの中でうつ症状は、幻覚・妄想や興奮・攻撃性のように直接

介護の破綻につながることでまれであることから、日常診療において注目されることが比較的少ない。そこで、欧米の文献をレビューすることにより、認知症で見られるうつを評価することの重要性について検討した。

B. うつは高頻度に認められる

うつはアルツハイマー病患者の20から50% (Appleby et al, 2007)、あるいはこれ以上 (Starkstein et al, 2006) と高頻度に認められることが報告されている。他の認知症性疾患に関しては報告が少ないが、Lewy 小体を伴う認知症などではアルツハイマー病よりうつの高頻度が高い可能性があることが指摘されている (McKeith et al, 2005)。ただし、これらの有病率は報告により対象患者や観察期間、さらにはうつの評価方法に違いが認められることに注意が必要である。

C. うつは認知機能障害と関連しない

認知機能とうつとの関連を検討した報告では、認知機能障害が軽いほどうつが多いとする報告 (例えば Steinberg et al, 2006) と、逆に認知機能障害が重いほどうつが多いとする報告 (例えば Zubenko et al, 2003)、そして認知機能障害とは関連しないとする報告 (例えば Landes et al, 2005) があり一定しない。また

Holtzer ら (2005) は、認知機能障害はうつを発症を予測しないことを報告している。このことから、認知症において認知機能障害の評価に基づきうつの存在や今後の発症を予測することはできないと考えられる。

D. うつは他の精神症状、生活、そして予後に多大な影響を与える

うつを認めるアルツハイマー病患者はうつを認めないアルツハイマー病患者に比し幻覚と妄想の有症率が高いことが報告されている (Zubenko et al, 2003)。また抗うつ剤の使用が有意に妄想の発症を予測することが報告されており、うつの存在が、妄想の発症の有意な予測因子であると考えられている (Wilkosz et al, 2006)。

また Lyketsos らは (1997)、大うつを伴うアルツハイマー病患者は身体的日常生活活動 (ADL) に、より介助が必要であることを、de Ronchi らは (2005)、うつを伴うごく早期の認知症患者は伴わない患者よりも手段的日常生活活動 (IADL) が低下していることを示している。加えて Shin らは (2005)、アルツハイマー病患者を対象とした研究で、うつが患者自身および介護者が評価した患者の生活の質 (QOL) と負の相関を示すことを報告している。

さらに Steele ら (1990) はアルツ

ハイマー病患者のナーシングホームの入所に幻覚・妄想に加えて、うつ症状が有意に関連していることを、Suhら(2005)は、うつは年齢、認知機能、罹病期間などを調整してもアルツハイマー病患者の死亡率の増加と関連していることをそれぞれ報告している。

E. 認知症のうつの評価は難しい

DSM-IV-TRの大うつ病エピソードの診断基準のAに記されている9つの症状には、興味や喜びの著しい減退、体重あるいは食欲の増減、不眠や過眠、精神運動性の焦燥または制止、易疲労性または気力の減退、思考力や集中力の減退など認知症で認められるうつ以外の症候によっても引き起こされるものが含まれている。その中でも自発性低下がうつとしてとらえられていることが多いことが指摘されている(田邊, 2007)。Levyらは(1998)、30名のアルツハイマー病、28名の前頭側頭葉変性症、40名のパーキンソン病、34名のハンチントン病、22名の進行性核上性麻痺患者の検討で、無為・自発性低下とうつの程度は相関しないこと、無為・自発性低下は認知機能障害と相関したがうつは相関しなかったことを示し、無為・自発性低下とうつとは独立しておりこの2者を鑑別することが治療に重要であること

を指摘している。このため、Cummingsは今や世界的に用いられているBPSDの評価尺度であるNeuropsychiatric Inventory (NPI)を作成した際に、うつの評価に際しては、うつの中核的特徴である涙もろさや悲哀感、無価値感、希望のなさ、希死念慮などを重視したとしている(Cummings, 1997)。NPIはさらに、無為・自発性低下や焦燥、睡眠障害、食行動や食欲の変化も評価することができ、認知症で見られるBPSDを系統的に評価するには、これらの適切な尺度を用いることが必要であると考えられる。

文献

- Appleby BS et al. *Panminerva Med* 2007;49:139-149
- Cummings JL. *Neurology* 1997;48 (S6) : S10-S16
- Holtzer R et al. *JAGS* 2005 ; 53 : 2083-2089
- Landes AM et al. *J Neuropsychiatry and Clin Neurosci* 2005;17:342-349
- Levy ML et al. *J Neuropsychiatry and Clin Neurosci* 1998;10:314-319
- Lyketsos CG et al. *J Neuropsychiatry and Clin Neurosci* 1997;9:556-561
- McKeith IG et al. *Neurology* 2005;65:1863-1872
- de Ronchi D et al. *Am J Geriatr Psychiatry* 2005;13:672-685

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の 編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版 年	ページ
池田 学	前頭側頭型認知症 の症候学	池田 学	専門医のための精 神科臨床リュミエ ール12 前頭側頭型認知症 の臨床	中山書店	東京	2010	57-63
池田 学	前頭側頭型認知症 の常同行動	池田 学	専門医のための精 神科臨床リュミエ ール12 前頭側頭型認知症 の臨床	中山書店	東京	2010	146-153
池田 学	器質性精神障害 (前頭葉システム 障害を含む)	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2010年版ー私は こう治療している	医学書院	東京	2010	787-788
橋本 衛 , 池田 学	前頭側頭葉変性症 (FTLD)、Lewy 小 体型認知症 (DLB) と注意障害	加藤元一郎 , 鹿島晴雄	専門医のための精 神科臨床リュミエ ール10 注意障害	中山書店	東京	2009	139-150
池田 学	認知症	山内俊雄	プラクティカル精 神医学	中山書店	東京	2009	523-528
池田 学	老年期うつ病ー認 知症との関係を中 心に	神庭重信, 黒木俊秀	現代うつ病の臨床	創元社	大阪	2009	245-256

池田 学	BPSD（行動障害・精神症状）	浦上克哉編，大内尉義	老年医学の基礎と臨床II 認知症学とマネジメント	ワールドプランニング	東京	2009	300-309
池田 学	神経心理学的検査	野村総一郎，樋口輝彦，尾崎紀夫	標準精神医学 第4版	医学書院	東京	2009	100-110
森 悦朗	認知症である場合	上月正博，高橋哲也	リハビリ診療トラブルシューティング	中外医学社	東京	2009	38-54
水上勝義	レビー小体型認知症と老年期うつ病	三村将	老年期のうつ病診療ハンドブック	診断と治療社	東京	2009	101-104
上村直人	認知症高齢者と自動車運転. 特集 高齢者のこころと介護	日本精神衛生会	心と社会 40巻3号	丹水社	東京	2009	15-23
上村直人， 谷勝良子， 井関美咲， 諸隈陽子	運転免許—認知症患者の自動車運転と医師の役割	浦上克哉	老年医学の基礎と臨床II 認知症学とマネジメント	ワールドプランニング社	東京	2009	423-432
上村直人， 井関美咲	前頭側頭型認知症の脱抑制—特に自動車運転について	池田学	専門医のための精神科臨床リュミエール12 前頭側頭型認知症の臨床	中山書店	東京	2010	138-145
品川俊一郎	前頭側頭型認知症の食行動異常	池田学	専門医のための精神科臨床リュミエール12 前頭側頭型認知症の臨床	中山書店	東京	2010	154-162

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suh GH, Wimo A, Gauthier S, O' Connor D, Ikeda M, Homma A, Dominguez J, Yang BM	International Price Comparisons for the Alzheimer's Drugs : A Way to Close the Affordability Gap	Int Psychogeriatr	21	1116-1126	2009
Fushimi T, Komori K, Ikeda M, Lambon Ralph MA, Patterson K	The association between semantic dementia and surface dyslexia in Japanese	Neuropsychologia	47	1061-1068	2009
Shinagawa S, Adachi H, Toyota Y, Mori T, Matsumoto I, Fukuhara R, Ikeda M	Characteristics of eating and swallowing problems in DLB patients	International Psychogeriatrics	21	520-525	2009
Nomura M, Kakimoto K, Kato M, Shiba T, Matsumoto C, Shigenobu K, Ishikawa T, Maysumoto N, Ikeda M	Empowering the elderly with early dementia and family caregivers: A participatory action research study	International Journal of Nursing Studies	46	431-441	2009
寺川智浩, 玉井 顯, 池田 学	認知症高齢者の自動車運転に関するアンケート調査—アルツハイマー病患者の自動車運転に対する家族と患者の認識の乖離に関する研究—	老年精神医学雑誌	20	555-565	2009
清水秀明, 福原竜治, 谷向 知, 池田 学, 石川智久, 銚石和彦	統合失調症における向精神薬の多剤併用からperospironeによる単剤化への経験	愛媛医学	28	90-98	2009

繁信和恵, 池田 学	FTLD患者への対応	BRAIN and NERVE	61	1337-1342	2009
繁信和恵, 池田 学	認知症 1行動療法的アプローチ・環境調整 (精神療法・心理社会療法ガイドライン)	精神科治療学	24 増刊号	329-336	2009
勝屋朗子, 橋本 衛, 池田 学	前頭側頭葉変性症	日本老年医学雑誌	46	846-854	2009
池田 学	若年性認知症の運転免許の問題	精神医学	51	961-966	2009
池田 学, 矢田部裕介	地域認知症ケアで医療に求められるもの	日本老年医学雑誌	46	211-213	2009
橋本 衛, 池田 学	認知症のMRI	精神科	14	329-336	2009
池田 学	臨床の技 (スキル) 認知症	高次脳機能研究	29	222-228	2009
池田 学	日常臨床に必要な認知症症候学	老年精神医学雑誌	20増刊号-I	98-103	2009
本田和揮, 橋本 衛, 池田 学	第二世代抗精神病薬の適応拡大における認知症 (BPS D) への応用	臨床精神薬理	12	671-678	2009
橋本 衛, 池田 学	認知症に対する早期介入のエビデンス	臨床精神薬理	12	435-445	2009
一美奈緒子, 橋本 衛, 池田 学	緩徐進行性失語, 語義失語の特徴とその評価法	老年精神医学雑誌	20	1086-1091	2009
露口敦子, 橋本 衛, 池田 学	前頭側頭葉変性症の症候学	Cognition and Dementia	9	18-28	2010

Hiraoka K, Suzuki K, Hirayama K, <u>Mori E.</u>	Visual agnosia for line drawings and silhouettes without apparent impairment of real-object recognition: A case report.	Behav Neurol	21	187-192	2009
Hosokai Y, Nishio Y, Hirayama K, Takeda A, Ishioka T, Sawada Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, <u>Mori E</u>	Distinct patterns of regional cerebral glucose metabolism in Parkinson's disease with and without mild cognitive impairment.	Mov Disord	24	854-862	2009
Abe N, Fujii T, Hirayama K, Takeda A, Hosokai Y, Ishioka T, Nishio Y, Suzuki K, Itoyama Y, Takahashi S, Fukuda H, <u>Mori E</u>	Do parkinsonian patients have trouble telling lies? The neurobiological basis of deceptive behavior	Brain	132	1386-1395	2009
森 悦朗	特発性正常圧水頭症の臨床	臨床放射線	54	713-721	2009
橋本竜作, 森 悦朗	認知症の知識と看護：病棟で使うアセスメントスケール	Brain Nursing	25	1258-1264	2009
西尾慶之, 平山和美, 内山信, 森悦朗	脳内局所病変および変性疾患における複雑幻視 impairment of real-object recognition: A case report.	精神科	14	393-398	2009
西尾慶之, 森 悦朗	Semantic dementia 多様式的な概念知識の障害	BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩	61	1236-1251	2009
森 悦朗	認知症の症候学総論	老年精神医学雑誌	21	21	2010