

Table 3. Changes in Neuropsychiatric Inventory

	Group A TJ-54 treatment to non-treatment				Group B Non-treatment to TJ-54 treatment			
	n	Mean	s.d.	p value	n	Mean	s.d.	p value
Delusions								
Baseline	26	5.0	3.1		27	6.3	3.6	
Period I	24	2.0	2.5	$p=0.001$	26	5.9	4.7	$p=0.336$
Period II	22	2.0	2.2	$p=0.920$	25	5.0	4.2	$p=0.165$
Hallucinations								
Baseline	15	4.1	1.8		15	5.9	4.1	
Period I	14	2.1	2.3	$p=0.004$	15	4.8	4.6	$p=0.313$
Period II	12	2.0	2.4	$p=1.000$	13	3.6	4.0	$p=0.063$
Agitation/aggression								
Baseline	34	5.3	2.9		36	5.6	3.2	
Period I	31	3.3	3.2	$p<0.001$	35	5.1	3.7	$p=0.087$
Period II	30	3.2	3.2	$p=0.871$	32	3.7	3.2	$p=0.003$
Dysphoria								
Baseline	16	3.4	2.7		22	4.7	3.2	
Period I	14	2.0	2.5	$p=0.149$	22	5.1	4.1	$p=0.481$
Period II	12	1.5	1.2	$p=0.813$	21	3.5	3.0	$p=0.012$
Anxiety								
Baseline	22	5.8	3.3		28	4.4	2.8	
Period I	20	4.0	2.9	$p=0.073$	27	4.0	3.9	$p=0.673$
Period II	18	3.0	3.1	$p=0.406$	24	3.2	3.4	$p=0.039$
Euphoria								
Baseline	5	3.4	2.7		12	2.6	1.8	
Period I	5	3.4	3.0	$p=1.000$	11	2.7	3.6	$p=0.938$
Period II	3	4.7	3.1	n.a.	9	3.4	4.3	$p=1.000$
Apathy								
Baseline	31	6.6	2.8		32	6.8	3.1	
Period I	29	5.9	3.5	$p=0.203$	31	6.2	3.6	$p=0.296$
Period II	29	5.1	3.4	$p=0.076$	29	4.8	3.5	$p=0.065$
Disinhibition								
Baseline	15	6.2	3.4		22	4.6	3.6	
Period I	14	5.5	4.3	$p=0.156$	20	4.4	4.5	$p=0.740$
Period II	13	3.2	3.2	$p=0.094$	16	2.8	3.9	$p=0.063$
Irritability/lability								
Baseline	29	5.6	2.9		32	5.8	3.6	
Period I	27	3.9	3.9	$p=0.004$	31	5.6	3.3	$p=0.692$
Period II	26	3.2	3.2	$p=0.735$	27	4.3	3.3	$p=0.022$
Aberrant motor behaviour								
Baseline	31	7.7	3.4		31	7.0	3.5	
Period I	29	7.2	3.8	$p=0.737$	29	6.4	4.4	$p=0.385$
Period II	28	6.0	4.2	$p=0.016$	25	5.8	4.3	$p=0.683$

baseline level after they stopped taking TJ-54. In addition, one subject had leg oedema. No serious adverse reactions, such as extrapyramidal tract symptoms, anticholinergic symptoms, or delirium were observed.

Discussion

The effect of TJ-54 on BPSD was recently reported by Iwasaki *et al.* (2005b). They conducted a 4-wk, randomized, observer-blinded comparative study in

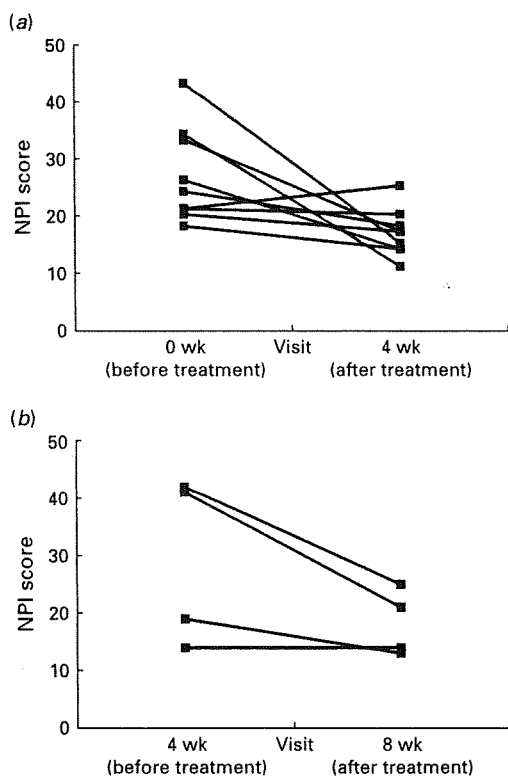


Fig. 3. Changes of Neuropsychiatric Inventory (NPI) score in patients with dementia with Lewy bodies. (a) Period I; (b) period II.

52 elderly patients with BPSD, reporting that TJ-54 significantly alleviated BPSD compared with non-treatment ($p < 0.001$). This finding is consistent with the present randomized cross-over multi-centre study using a larger sample size in which a significant improvement in total NPI score after 4-wk treatment with TJ-54 was demonstrated. It is noteworthy that in this cross-over study, the mean total NPI score in group A did not deteriorate after withdrawal of TJ-54; i.e. there was no rebound-related deterioration observed for at least 4 wk after the last dose of TJ-54. This finding suggests that the effect of TJ-54 may persist over a certain period. The reason for this apparent carry-over effect remains unclear, but one conceivable explanation is that the patient-caregiver relation improved due to alleviation of BPSD, and that this might have contributed, at least in part, to the observed carry-over effect. In addition, a recent study demonstrated that repeated treatment with yokukansan induced down-regulation of 5-HT_{2A} receptor in the mouse prefrontal cortex (Egashira *et al.* 2008). Thus, there is a possibility that this mechanism may also be involved in the carry-over effect. The precise

mechanism involved in the carry-over effect is an issue that requires future clarification. However, since the NPI score was significantly improved by TJ-54 treatment in period II, over and above the improvements present in group A, the present study demonstrated that TJ-54 effectively alleviates BPSD.

The present study, TJ-54 significantly alleviated BPSD in the 90 subjects with AD in both periods I and II. Moreover, in the 13 patients with DLB, statistically significant alleviation was seen in period I, and 11 of these patients showed a decrease in their NPI scores (Fig. 2). Iwasaki and colleagues also reported that hallucinations disappeared in 12/15 DLB patients after TJ-54 treatment (Iwasaki *et al.* 2005a). Both the present study and their study suggest that TJ-54 might be a promising agent in the treatment of BPSD in DLB patients.

In the NPI subscales, TJ-54 was found to alleviate various symptoms, such as delusions, hallucinations, agitation/aggression, depression, anxiety, and irritability/lability. In particular, agitation/aggression and irritability/lability were alleviated by TJ-54 treatment in both periods I and II, suggesting that these symptoms may be the most appropriate symptoms to target with TJ-54. Uncariae Uncis cum Ramaulau (JP Uncaria hook), which is one of the components of TJ-54, acts on 5-HT_{1A} receptors (Kanatani *et al.* 1985). It has been reported that the density of 5-HT_{1A} receptors in the brains of AD patients correlates negatively with aggressive behaviour (Lai *et al.* 2003) and that partial agonists of 5-HT_{1A} have a beneficial effect on agitation and aggression (Cantillon *et al.* 1996; Sato *et al.* 2007). Therefore, it is possible that TJ-54 might have alleviated BPSD through its action on the 5-HT_{1A} receptor. Uncariae Uncis cum Ramaulau also has an activating effect on the acetylcholine neurotransmitter system (Murakami *et al.* 2005). Furthermore, Angelicae radix (Japanese angelica root, another component of TJ-54, reportedly acts on the GABA transmission system (Liao *et al.* 1995). In addition, recent studies have demonstrated that TJ-54 inhibits 5-HT_{2A} receptor activation (Egashira *et al.* 2008) and also modulates excitatory neurotransmitter systems (Takeda *et al.* 2008). It is, therefore, reasonable to suppose that these neurotransmission-regulatory effects of TJ-54 can alleviate various psychological and behavioural symptoms.

Seven adverse events were observed in six patients in this study, and three patients discontinued TJ-54 treatment because of gastrointestinal symptoms. In addition, two patients developed hypokalaemia. However, these symptoms disappeared immediately after discontinuation or completion of treatment, and no serious adverse effects were observed. Furthermore,

no patients showed adverse reactions such as extrapyramidal symptoms, drowsiness, delirium, or hypotension, which are often observed in patients taking antipsychotic agents. The safety profile and the beneficial effects of TJ-54 observed in the present study show great promise for elderly patients with dementia, especially patients with DLB characterized by hypersensitivity to an antipsychotic agent (McKeith et al. 1996). Our results demonstrate that TJ-54 treatment would have no adverse effects on cognitive function and ADL. The study by Iwasaki et al. (2005b) reported improvement of ADL and absence of adverse effects on cognitive function. Thus, together these two studies suggest that TJ-54 would be effective and well tolerated in the treatment of BPSD in elderly patients.

In summary, the results of our preliminary study suggest that TJ-54 would be effective and well tolerated in patients with BPSD and that no rebound-related deterioration would occur after withdrawal of TJ-54. However, our study had several limitations. First, it was not a placebo-controlled study, and the sample size was relatively small. Second, the duration of both the non-treatment and the TJ-54 treatment periods was only 4 wk. In future, a double-blind, placebo-controlled study with a larger sample size will be necessary to confirm the effects and safety of TJ-54 on BPSD.

Acknowledgements

None.

Statement of Interest:

Kyorin University, University of Tsukuba, and Nippon Medical School each receive funding from Tsumura & Co. not exceeding \$10 000 per annum and not related to this study. K. Mizukami, T. Asada, T. Kinoshita, K. Tanaka, K. Sonohara, R. Nakai, K. Yamaguchi, H. Hanyu, K. Kanaya, M. Okada, M. Iwakiri, Y. Kawasaki, K. Shiozaki, T. Suzuki, S. Yamada, Y. Nakamura, and K. Toba have received personal compensation from Tsumura & Co. not exceeding \$10 000 per annum.

References

- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th edn. Washington, D.C.: American Psychiatric Association.
- Beeri MS, Werner P, Davidson M, Noy S (2002). The cost of behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) in community dwelling Alzheimer's disease patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry* 17, 403–408.
- Cantillon M, Brunswick R, Molina D, Bahro M (1996). Bupirone vs. haloperidol: a double-blind trial for agitation in a nursing home population with Alzheimer's disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 4, 263–267.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44, 2308–2314.
- Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Hayakawa K, Okuno R, Abe M, Uchida N, Mishima K, Takasaki K, Nishimura R, Oishi R, Fujiwara M (2008). Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT)_{2A} receptors in the prefrontal cortex. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32, 1516–1520.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). Mini-Mental State: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatry Research* 12, 189–198.
- Herrmann N, Lanctôt KL (2006). Atypical antipsychotics for neuropsychiatric symptoms of dementia: malignant or maligned? *Drug Safety* 29, 833–843.
- Iwasaki K, Kabayashi S, Chimura Y, Taguchi M, Inoue K, Cho S, Akiba T, Arai H, Cyong JC, Sasaki H (2004). A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of the Chinese herbal medicine 'BaWei Di Huang Wan' in the treatment of dementia. *Journal of American Geriatric Society* 52, 1518–1521.
- Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, Furukawa K, Nemoto M, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, Kodama M, Arai H (2005a). Effects of the traditional Chinese medicine *Yi-Gan San* for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 1612–1613.
- Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, Tanji H, Fujiwara H, Seki T, Fujii M, Arai H, Sasaki H (2005b). A randomized, observer-blinded, controlled trial of the traditional Chinese medicine *Yi-Gan San* for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in patients with dementia. *Journal of Clinical Psychiatry* 66, 248–252.
- Jones B, Kenward MG (1989). *Design and Analysis of Cross-over Trials*. London: Chapman & Hall.
- Kanatani H, Kohda H, Yamasaki K, Hotta I, Nakata Y, Segawa T, Yamanaka E, Aimi N, Sakai S (1985). The active principles of the branchlet and hook of *Uncaria sinensis* Oliv. examined with a 5-hydroxytryptamine receptor binding assay. *Journal of Pharmacy and Pharmacology* 37, 401–404.
- Lai MK, Tsang SW, Francis PT, Esiri MM, Keene J, Hope T, Chen CP (2003). Reduced serotonin 5-HT_{1A} receptor binding in the temporal cortex correlates with

- aggressive behavior in Alzheimer's disease. *Brain Research* 974, 82–87.
- Lawlor BA (2004). Behavioral and psychological symptoms in dementia: the role of atypical antipsychotics. *Journal of Clinical Psychiatry* 65 (Suppl. 11), 5–10.
- Lawton MP, Brody EM (1969). Assessment of older people: self-maintaining and instrumental activities of daily living. *Gerontologist* 9, 179–186.
- Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF (1995). Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. *Proceedings of the National Science Council, Republic of China B* 19: 151–158.
- Mahoney FI, Barthel DW (1965). Functional evaluation: the Barthel Index. *Maryland State Medical Journal* 14, 61–65.
- McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, Perry EK, Dickson DW, Hansen LA, Salmon DP, Lowe J, Mirra SS, Byrne EJ, et al. (1996). Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47, 1113–1124.
- McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984). Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of health and human services task force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34, 939–944.
- Murakami Y, Zhao Q, Harada K, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K (2005). Choto-san, a Kampo formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M₁ receptor. *Pharmacology Biochemistry and Behavior* 81, 616–625.
- Sato S, Mizukami K, Asada T (2007). A preliminary open-label study of 5-HT_{1A} partial agonist tandospirone for behavioural and psychological symptoms associated with dementia. *International Journal of Neuropsychopharmacology* 10, 281–283.
- Schneider LS, Dagerman K, Insel PS (2006). Efficacy and adverse effects of atypical antipsychotics for dementia: meta-analysis of randomized, placebo-controlled trials. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 14, 191–210.
- Schneider LS, Dagerman KS, Insel P (2005). Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Journal of the American Medical Association* 294, 1934–1943.
- Steele C, Rovner B, Chase GA, Folstein M (1990). Psychiatric symptoms and nursing home placement of patients with Alzheimer's disease. *American Journal of Psychiatry* 147, 1049–1051.
- Takeda A, Itoh H, Tamano H, Yuzurihara M, Oku N (2008). Suppressive effect of Yokukansan on excessive release of glutamate and aspartate in the hippocampus of zinc-deficient rats. *Nutritional Neuroscience* 11, 41–46.
- Terasawa K, Shimada Y, Kita T (1997). Choto-san in the treatment of vascular dementia: a double-blind, placebo-controlled study. *Phytomedicine* 4, 15–22.
- Verbeke G, Molenberghs G (2000). *Linear Mixed Models for Longitudinal Data*. New York: Springer, p. 68.
- Wang PS, Schneeweiss S, Avorn J, Fischer MA, Mogun H, Solomon DH, Brookhart MA (2005). Risk of death in elderly users of conventional vs. atypical antipsychotic medications. *New England Journal of Medicine* 353, 2335–2341.
- Yamaguchi S, Matsubara M, Kobayashi S (2004). Event-related brain potential changes after Choto-san administration in stroke patients with mild cognitive impairments. *Psychopharmacology* 171, 241–249.

ORIGINAL ARTICLE

Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy

Sho TAKAHASHI, Katsuyoshi MIZUKAMI, Fumihiko YASUNO and Takashi ASADA

Clinical Neuroscience, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, Ibaraki, Japan

Correspondence: Dr Sho Takahashi MD, Clinical Neuroscience, Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba, 1-1-1 Ten-nodai, Tsukuba city, Ibaraki 305-8575, Japan. Email: shotaka72@gmail.com

Received 6 October 2008; accepted 30 December 2008.

This original article was presented by the author in Symposium of the 23rd annual meeting of Japanese Psychogeriatric Society in Kobe, 27–28 June 2008.

Abstract

Background: Dementia with Lewy bodies (DLB) is a common type of dementia. It is difficult to make an initial diagnosis of DLB because of a variety of early symptoms, including psychosis-like and depressive states. In this study, we examined the characteristic depressive symptoms of the prestage of DLB and the efficacy and safety of somatotherapy for depression accompanying DLB.

Methods: Subjects in the study were 167 consecutive clinical cases aged 50 years or more, hospitalized at Tsukuba University Hospital from December 2002 to September 2007. At the time of admission, patients were diagnosed with certain types of mood disorders according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision. For each subject, a series of neuropsychological tests, along with a standard psychiatric and neurological assessment and biological examinations, were conducted. Using the data from these exams, we diagnosed probable and possible DLB according to the criteria for dementia with Lewy bodies established by McKeith *et al.*

- 1 We compared patients' depressive symptoms according to the Hamilton Depression Scale, and distinguished between patients with depression associated with DLB and those with other mood disorders.
- 2 We also examined the efficacy and safety of somatotherapy (electroconvulsive therapy (ECT) and transcranial magnetic stimulation (TMS)) for patients with drug therapy-resistant depression associated with DLB.

Results:

- 1 The characteristic symptoms of patients with DLB were classified into two groups: psychotic and non-psychotic. The former consisted of patients with states such as delusion and agitation, and the latter included patients exhibiting psychomotor retardation, loss of insight and hypochondriasis.
- 2 Eight DLB patients with therapy-resistant depression underwent ECT. After ECT, significant improvement was observed, with no remarkable safety hazards. Six patients with drug therapy-resistant DLB underwent TMS. TMS appears to be an effective, safe remedy for this kind of patient.

Conclusions:

- A total of 13.8% of patients came to be re-diagnosed as having DLB as a consequence of a thorough examination after admission.
- Patients with depression associated with DLB were classified into psychotic and non-psychotic clusters.
- ECT and TMS are effective and safe therapeutic tools for drug therapy-resistant depression observed in DLB patients.

Key words: agitation, apathy, dementia with Lewy bodies, electroconvulsive therapy, therapy refractory depression, transcranial magnetic stimulation.

INTRODUCTION

We sometimes encounter presenile or elderly patients with a mood disorder who subsequently develop dementia. They are often referred to us under the diagnosis of refractory depression also showing a variety of adverse effects related to psychotropics.

Dementia with Lewy bodies (DLB) has been established as one of the three major types of dementia, along with Alzheimer's disease (AD) and vascular dementia. According to the diagnostic criteria for DLB, in principle, the typical clinical symptoms include progressive, reduced cognitive function, variable, visual hallucinations and Parkinsonism.¹ It has been said that more than half of DLB patients are diagnosed with depression during their clinical course. Previous researchers have reported that the association between depression and DLB is stronger than that of other dementia causing illnesses. For example, McKeith *et al.* found that the prevalence of depressive symptoms was higher in patients with DLB than in patients with AD.²

Some patients develop depression as a prodromal, early symptom and subsequently start to show the symptoms that fulfill the DLB criteria. As early as the 1980s, Reding *et al.* reported that patients with depression who also showed some of the following characteristic symptoms were likely to develop dementia in the future: the manifestation of a confused state after the administration of low-dose tricyclic antidepressants and the presence of extrapyramidal signs. This report seems to indicate the relationship between DLB and depression. In addition, a study examining patients with so-called pseudo-dementia reported that five of 16 patients with dementia secondary to depression were subsequently diagnosed with Parkinson's disease plus dementia.³ Therefore, accurate early diagnosis may improve the prognosis for such a patient, as well as their quality of life.

It is well known that DLB patients often show hypersensitivity to psychotropics, including antipsychotics. DLB patients also occasionally develop autonomic nervous system (such as respiratory/circulatory system) dysfunction. Taken together, electroconvulsive therapy (mECT, ECT) and repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) appear to be preferable to pharmacotherapy for patients with DLB. Thus, in this study we also evaluated the efficacy and safety of these treatments.

METHODS

Characteristic depressive symptoms observed in DLB patients

Subjects in the study included 167 consecutive clinical cases aged 50 years or more who were hospitalized in the psychiatric ward of Tsukuba University Hospital between December 2002 and September 2007. They were diagnosed as having mood disorders according to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fourth Edition Text Revision (DSM-IV-TR) at the time of admission, specifically, either major depressive disorder or bipolar I disorder. Our study was confined to a group of patients who completed a series of examinations, as described below. The 'revised criteria for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies'¹ was used to make a diagnosis of probable and possible DLB. We also used the results of the examinations, which included laboratory testing (hematological, serum chemistry), neuroimaging (magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography (SPECT)), neuropsychological testing and an examination of autonomic function including hypercapnic ventilation response (HVR).⁴⁻⁶

There were a number of patients among the target population who met the following conditions: a score of 24 or more on the mini-mental state examination (MMSE) scale, not meeting the criteria of dementia specified in DSM-IV-TR, and satisfying some of the criteria for DLB but falling short the diagnosis of DLB. We defined such patients as suspected DLB with supportive features (hereinafter referred to as 'suspected DLB'). We then classified patients into three types: probable DLB, possible DLB and suspected DLB. We estimated the prevalence of these three types among the 167 patients. We compared depressive symptoms using the Hamilton Depression Scale (HAM-D) between the pooled subjects of the three DLB groups and patients with other types of depression. For the comparison, we made matches regarding the HAM-D score, along with age and gender between the two groups. The Mann-Whitney *U*-test was used for statistical analyses.

Somatotherapy for depression in DLB patients

Eight patients (one male, seven females, with a mean age (\pm SD) of 71.6 (\pm 7.3) years) with a diagnosis of DLB and drug therapy-resistant depression under-

went ECT. Conventionally, therapy-resistant depression has been defined as a pathological condition in which the patient does not respond to more than two antidepressants with different mechanisms of action.³ We also adopted this definition for our study. Three patients were diagnosed with possible DLB and five with probable DLB.

Six patients (three males, three females, with a mean age (\pm SD) of 61.9 (\pm 9.2) years) with DLB underwent TMS. (Five were diagnosed as suspected DLB and one as probable DLB.)

After obtaining informed consent from each patient, ECTs were conducted through electrodes positioned at the standard bifrontotemporal location. For pulse wave stimuli, a Thymatron System IV ECT apparatus (Somatics, Lake Bluff, IL, USA) containing an inbuilt electroencephalography system (Fp1-A 1, Fp2- A2, international 10–20 system) was used. Stimulation dose was calculated using the ‘half age’ method. A LOW 0.5 preset program using 0.5 ms pulse width was selected, adjusting frequency to maximize duration. The criterion for an adequate seizure was an electroencephalographic seizure lasting 20 s. If no electroencephalographic seizure had occurred after 20 s, re-stimulation at a higher stimulus intensity was immediately performed by increasing voltage by 5–10% for pulse wave stimuli, to a maximum of two stimulations/session.⁷ Motor seizures were further monitored in a cuffed arm. Intravenous injection of thiamylal sodium and succinylcholine was performed for patients given pulse wave stimuli. Antidepressants remained unchanged at a minimal dose throughout the course of ECT. Lithium carbonate and sodium valproate were withdrawn before first ECT. A treatment course consisted of six energizations.

We used the Magstim Rapid System (MRS 1000/50) (Magstim Company, Carmarthenshire, UK) as the stimulator for rTMS and selected a 70-mm figure-of-eight coil.⁸ We stimulated the dorsolateral prefrontal cortex area, approximately 5 cm ahead of the site where the maximum exercise-induced reaction could be obtained, on the right and left side. The stimulus intensity was adjusted to 110% motor threshold on the right side and 100% motor threshold on the left side. A course consisted of the following treatments. A train of stimuli (1 Hz \times 140 s (140 pulses)) was administered on the right side at intervals of 30 s three times a day (420 pulses/day). A train of stimuli (10 Hz \times 5 s (50 pulses)) was administered on the left

side at intervals of 25 s 15 times a day (750 pulses/day).^{8,9} These treatments were repeated for 10 days.

We evaluated the patients’ depressive symptoms before and after the ECT and TMS treatment sessions using the HAM-D, and compared the results.

RESULTS

Dementia with Lewy bodies (DLB) and depression

Length of hospitalization, age and gender difference of subjects

The 167 patients were hospitalized for 71 \pm 48 days. Their mean age was 63 \pm 9 years, ranging from 50 to 83 years. According to the above-described diagnostic procedure, 23 patients were classified into the three DLB groups (13.8%), while the remaining 144 patients were classified into the non-DLB group (86.2%). The male-to-female ratio was 26% vs 74% for the DLB group and 36% vs 64% for the non-DLB group. The ratio was higher for females in the two groups. The mean age was 63.5 \pm 9.2 years in the DLB group and 63.2 \pm 9.0 years in the non-DLB group.

In our ward, a tentative psychiatric diagnosis for each patient is made on the consensus of two psychiatrists using the DSM-IV-TR at the time of admission. Applying this procedure to our study, of the 23 DLB patients, 22 were diagnosed with major depressive disorder (95.7%) and one with bipolar I disorder at the time of admission (Table 1).

The results of a series of examinations are shown in Table 2. As shown, 50% of the patients with suspected DLB were positive in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) myocardial scintigraphy. Higher positive findings were also obtained in a reduction in

Table 1 Diagnosis of depressive disorders for each type of DLB

<i>n</i>	Suspected 9	Possible 10	Probable 4
Major depressive disorder	9 100%	10 100%	3 75%
Bipolar disorder	0	0	1 (Bipolar I disorder) 25%
Dysthymic disorder	0	0	0
Mood disorder resulting from general medical condition	0	0	0

DLB, dementia with Lewy bodies.

Table 2. Evaluation in the group of dementia with Lewy bodies (DLB) with the initial episode of mood disorder

	Number of patients who tested positive/number of patients who underwent examination (%)		
	Suspected DLB	Possible	Probable
MIBG	2/4 50%	5/6 83.3%	0/2 0%
SPECT (Reduced r-CBF in occipital lobe)	8/9 88.9%	6/8 75%	3/3 100%
Ventilation response	5/6 83.3%	5/6 83.3%	0/0 -%

DLB, dementia with Lewy bodies; MIBG, 123I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy; r-CBF, regional cerebral blood flow; SPECT, single-photon emission computed tomography.

regional cerebral blood flow revealed by brain perfusion SPECT (88.9%), which is a characteristic finding of neuroimaging for DLB,¹⁰ along with a poor hypercapnic ventilation response (83.3%) (Table 2).

Age, gender and MMSE scores of the patients with the three types of DLB

The group diagnosed as suspected DLB with supportive features consisted of nine patients (one male, eight female) with a mean age of 59.3 ± 10.4 years. The group diagnosed as possible DLB consisted of 10 patients (three male, seven female) with a mean age of 70.1 ± 6.5 years. The group diagnosed as probable DLB included four patients (two male, two female) with a mean age of 69.0 ± 11.3 years. The mean MMSE score was 19.7 ± 3.0 for the possible DLB group, 21.7 ± 1.2 for the probable DLB group and 27.8 ± 1.9 for the suspected DLB group, respectively. The mean score was significantly higher for the suspected DLB group (Table 3).

Characteristic symptoms of depression shown in DLB patients

Our analysis revealed that the scores for several symptoms were higher for the DLB group. They are divided into two clusters: psychotic (agitation, paranoia, depersonalization and derealization) and non-psychotic (psychomotor retardation, loss of insight, hypochondriasis). In general, each patient had either psychotic or non-psychotic symptoms, and the two clusters seldom coexisted in a study subject (Table 4).

Table 3. Three types of DLB with an initial episode of mood disorder

	Suspected	Possible	Probable
n (23/167)	9	10	4
Male/Female (%)	1/8 (11%/89%)	3/7 (30%/70%)	2/2 (50%/50%)
Mean age (\pm SD)	59.3 ± 10.4	$70.1 \pm 6.5^*$	$69.0 \pm 11.3^*$
MMSE	27.8 ± 1.9	19.7 ± 3.0	21.7 ± 1.2

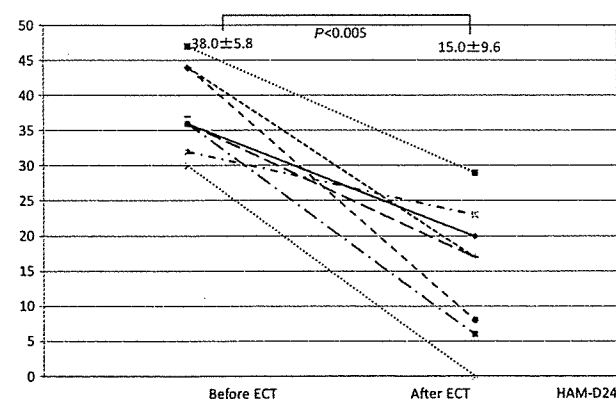
*The patients in the suspected dementia with Lewy bodies (DLB) subgroup were significantly younger than those in the remaining two subgroups ($P < 0.005$). MMSE, mini-mental state examination.

Table 4. Clinical signs of patients with depression accompanying DLB (ratings of depression using the 24-item HAM-D)

Symptoms observed with significant frequency in the three DLB groups were divided into the following two categories:

- (1) Psychotic symptoms
 - Agitation ($P = 0.002$)
 - Paranoid symptoms ($P = 0.001$)
 - Depersonalization and derealization ($P = 0.023$)
- (2) Non-psychotic symptoms
 - Psychomotor retardation ($P = 0.022$)
 - Hypochondriasis ($P = 0.045$)
 - Lack of insight ($P = 0.007$)

Mann-Whitney *U*-test. DLB, dementia with Lewy bodies; HAM-D, Hamilton Depression Scale.

**Figure 1** Changes in Hamilton Depression Scale (HAM-D) scores (electroconvulsive therapy (ECT)).

Somatotherapy

Electroconvulsive therapy (ECT)

As shown in Figure 1, the HAM-D score decreased from 38.0 ± 5.8 before ECT to 15.0 ± 9.6 after ECT, a difference that indicates significant improvement ($P < 0.005$).

Transcranial magnetic stimulation (TMS)

Figure 2 shows that the HAM-D score decreased from 24.0 ± 8.0 before TMS to 11.0 ± 5.9 after TMS, a difference that also indicates significant improvement ($P < 0.005$).

Both ECT and TMS posed no safety hazard to the patients.

DISCUSSION**Dementia with Lewy bodies (DLB) and depression**

As shown in the results section, approximately 14% of the presenile and senile patients who had been diagnosed as having depression or related disorders before or at the time of admission to our ward came to be re-diagnosed as having DLB at the time of their discharge. For the 10 possible and four probable DLB patients, each diagnosis was made according to the revised diagnosis criteria of DLB including a principal condition of presence of dementia. However, the diagnosis of suspected DLB, which is newly defined by us, is principally based on some clinical features listed on the criteria exclusive of the presence of dementia. With the aid of SPECT, HVR and MIBG myocardial scintigraphy data, we were able to make this diagnosis.

Needless to say, we do not mean to imply that patients with suspected DLB must progress to possible or probable DLB in the future. However, we reported elsewhere^{5,6} that no positive findings were observed in SPECT, HVR and scintigraphy data among the healthy elderly. In addition, it has been reported that the mean value for the sensitivity of the

former 'criteria for the clinical diagnosis of DLB'¹¹ was 49%.¹² This value is not so good, but this criteria alone can make a diagnosis of DLB to a certain degree. Because we used the revised version of the criteria,¹ sensitivity is expected to be higher than that for the former. Taken together, we can assume a certain portion of the patients with suspected DLB might convert to possible or probable DLB in the future. In conclusion, on the examination of presenile and senile patients with refractory depression, we must keep in mind the diagnosis of DLB.

Characteristics of depressive symptoms

It is well known that patients with DLB develop psychosis. Kosaka described as follows, 'DLB often starts with psychosis. Before DLB came to be acknowledged as a common pathological condition, not a few patients with DLB had been misdiagnosed as having schizophrenia and received inappropriate treatment, and finally diagnosed as having DLB after autopsy.'¹³ In fact, we found a group of patients with a psychosis-like state who had been occasionally diagnosed as having Cotard syndrome.

Regarding this issue, Aarsland *et al.* examined the psychiatric symptoms associated with Parkinson's disease with dementia (PDD) among 537 patients with PDD using the neuropsychiatric inventory. They classified the symptoms into five clusters: few and mild symptoms (52%), mood (11%), apathy (24%), agitation (5%) and psychosis (8%).

As shown above, we analyzed HAM-D subscale scores and found that the DLB group consisted of the following two subgroups: non-psychotic and psychotic. The former is characterized by apathy and paucity of sadness, the latter by prominent psychosis. According to traditional depression diagnoses, patients of this group can be diagnosed as having Cotard syndrome or agitated depression. Although DLB and PDD are distinguishable clinical entities, the two clusters proposed by Aarsland *et al.* (agitation (high score on agitation and high total neuropsychiatric inventory score); psychosis cluster (high scores on delusions and hallucinations)) might correspond to our psychotic group.¹⁴ Our non-psychotic group might correspond to their mood or apathy clusters. Therefore, we should recall DLB when presenile or senile patients with a depressive state show marked apathy or psychotic features.

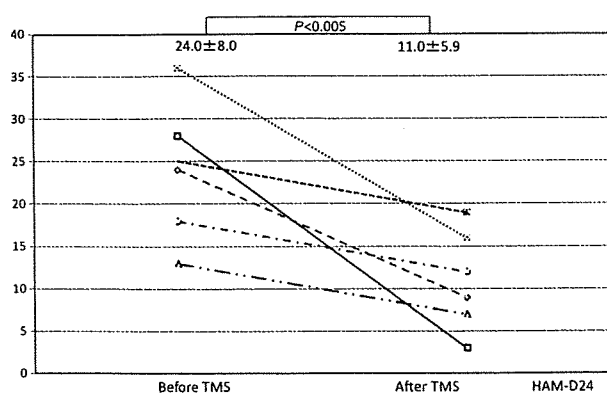


Figure 2 Changes in Hamilton Depression Scale (HAM-D) scores (transcranial magnetic stimulation (TMS)).

Somatotherapy for DLB

Electroconvulsive (ECT) and TMS therapy

We made a comparison between the ECT group and the TMS group with respect to clinical variables. According to the results, it appears that ECT was selected as a last resort for patients with DLB who showed the following characteristics: severe depression, poor response to various treatments, and the requirement of urgent psychiatric and physical intervention. On the contrary, TMS seems to have been employed for the patients with a milder form of depression. Regarding the efficacy, both ECT and TMS appear to be useful therapeutic options for drug therapy-resistant DLB.

Adverse reactions and safety of ECT and TMS

Electroconvulsive (ECT) entails the risks of circulatory and respiratory accidents, as well as headache and defect of memory.¹⁵ As for TMS, it has been said that 10–20% of patients develop headache as an adverse reaction of rTMS.¹⁶ Compared with ECT, rTMS has been reported to entail fewer risks of critical accidents.

Although both ECT and TMS posed no safety hazards in this study, many of the DLB patients had dysfunction of the autonomic nervous system, including the circulatory and respiratory systems. A thorough pretreatment examination is indispensable before the implementation of ECT for DLB patients.

CONCLUSION

- Of the presenile and senile patients who were hospitalized with a diagnosis of mood disorder, 13.8% came to be re-diagnosed as having DLB as a consequence of a thorough examination after admission.
- The patients with depression associated with DLB were classified into the following two clusters: a psychotic cluster characterized by delusion and agitation and a non-psychotic cluster characterized by psychomotor retardation, loss of insight and hypochondriasis.
- ECT and TMS are effective and safe therapeutic tools for drug therapy-resistant depression observed in DLB patients.

REFERENCES

- 1 McKeith IG, Dickson DW, Lowe J *et al.* Diagnosis and Management of dementia with Lewy bodies. *Neurology* 2005; **65**: 1863–1872.
- 2 McKeith IG, Perry RH, Fairbairn AF, Jabeen S, Perry EK. Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT). *Psychol Med* 1992; **22**: 911–922.
- 3 Reding M, Haycox J, Blass J. Depression in patients referred to a dementia clinic: a three-year prospective study. *Arch Neurol* 1985; **42**: 894–896.
- 4 Mizukami K. Diagnostic tool expected in the future. *Jpn J Geriatr Psychiatry* 2008; **19**: 76–81.
- 5 Homma T, Ogawa R, Kikuchi N *et al.* Respiratory chemosensitivity in dementia with Lewy bodies. *J Jpn Res Soc* 2007; **45**: 297–300.
- 6 Mizukami K, Homma T, Aonuma K, Kinoshita T, Kosaka K, Asada T. Impaired chemosensitivity to hypercapnia in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 2009; **65**: 614–617.
- 7 Azuma H, Fujita A, Sato K *et al.* Postictal suppression correlates with therapeutic efficacy for depression in bilateral sine and pulse wave electroconvulsive therapy. *Psychiat Clin Neuros* 2007; **61**: 168–173.
- 8 Nakamura D, Kawanishi Y, Mikami S *et al.* Efficacy and safety of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the patients with mood disorder. *Jpn J Clin Psychiatry* 2006; **35**: 1363–1369.
- 9 Fitzgerald PB, Benitez J, de Castella A, Daskalakis ZJ, Brown TL, Kulkarni J. A randomized, controlled trial of sequential bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression. *Am J Psychiatry (Jpn)* 2006; **163**: 88–94.
- 10 Lobotesis K, Eenwick JD, Phipps A *et al.* Occipital hypoperfusion on SPECT in dementia with Lewy bodies but not AD. *Neurology* 2001; **56**: 643–649.
- 11 McKeith IG, Galasko D, Kosaka K *et al.* Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996; **47**: 1113–1124.
- 12 McKeith IG, Burn DJ, Ballard CG *et al.* Dementia with Lewy bodies. *Semin Clin Neuropsychiatry*, 2003; **8**: 46–57.
- 13 Kosaka K. *Early Stage of Dementia with Lewy Bodies. Prophylactic Approach to Mild Cognitive Impairment (MCI)*. Tokyo: Chugai Igakusha, 2007; 264–267.
- 14 Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U *et al.* Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia: Frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; **78**: 36–42.
- 15 Nakamura D, Hori T, Katano T *et al.* Adverse events resulting from modified electroconvulsive therapy (mECT): evaluation 70 cases. *Jpn J Psychiatr Treatment (Jpn)* 2005; **20**: 727–736.
- 16 Fukuzako H, Takigawa M. [New biological therapeutic approach to psychiatric diseases: Current situation of repetitive transcranial magnetic stimulation in the psychiatric field.] *Jpn J Biol Psychiatry (Jpn)* 2001; **12**: 191–198. (In Japanese.)

II-2

老年症候群の治療薬と薬剤起因性老年症候群

せん妄

水上勝義

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 精神病態医学 准教授

- Point ① せん妄を診断できる。
- Point ② せん妄と鑑別すべき病態について知る。
- Point ③ せん妄の原因を説明できる。
- Point ④ せん妄の原因となる代表的な薬剤を説明できる。
- Point ⑤ せん妄の対応について学ぶ。
- Point ⑥ せん妄に対する薬物療法を学ぶ。

1. せん妄とは

せん妄とは、急性に出現する意識の障害で、注意、認知、知覚の異常を伴う。入院中の高齢患者の10～40%に認め、術後の患者の約半数に認める¹⁾。高齢の入院患者に最も頻繁に認められる精神症状のひとつである。

2. 症例でみるせん妄

症例1 65歳の女性

〔現病歴〕間質性肺炎のため入院後、ステロイドパルス療法を施行し、その後プレドニゾン 40 mgの内服を開始した。肺の所見や呼吸状態は改善したが、プレドニゾン開始7日後ごろから「頭がぼーっとする」などの訴えが出現した。その2日後、不安げな様子となり、夜間不眠で部屋に戻れずうろうろ徘徊し、「部屋に猫がいる」といったり、「病院に命をとられる」などといった興奮状態となった。翌日、日中に興奮はみられなくなったが眠たげな表情で、質問に対する理解が悪く、日時の見当識も障害されていた。また前夜の出来事に対する健忘を残した。

〔せん妄出現時の理学所見ならびに検査所見〕体温 36.8℃、血圧 124/82 mmHg、SpO₂ 96% (room air)、動脈血酸素濃度 103 mmHg、CO₂ 39.9 mmHg、pH 7.429、CRP 0.2 mg/dl。

胸部X線検査：下肺野に軽度の網状影を認める他、肺野に特記すべきことなし (■図1)。

頭部MRI検査：とくに異常所見を認めない (■図2)。

症例2 73歳の女性

〔現病歴〕70歳ごろから、下肢のしびれや歩行困難を訴えるようになり、それとともに不眠がちとなり、次第に抑うつ状態が出現した。72歳時にうつ病で入院。入院時身体所見では、歩行が小刻みでパーキンソン症状を認めた。

〔検査所見〕改訂長谷川式 22/30、MMSE 24/30と軽度の認知機能の低下を認めた。血液・尿検査では異常はみられない。胸腹部X線検査、心電図検査：異常なし

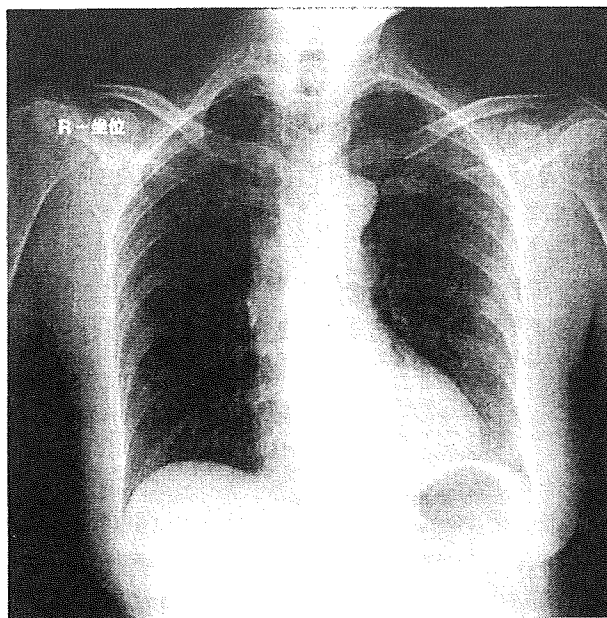


図1 症例1：胸部X線検査

頭部MRI検査：大脳皮質の軽度の萎縮以外著変なし。虚血性変化は目立たず（図3）。

脳SPECT：前頭葉，側頭葉の血流低下に加えて，後頭葉にも軽度の血流低下を認めた（図4）。

〔経過〕従来のパロキセチン 10 mg，アマンタジン 100 mg に加え，パーキンソン症状に対して，抗コリン性の抗パーキンソン薬であるビペリデン 3 mgを追加処方した。3日後の深夜12時ごろ，中途覚醒時，自室をトイレと間違え，ベッドサイドで放尿した。その後も言動はまとまらず，おびえたような表情で意味不明の独語をしたり，なにかを払いのけるような行動がみられた。明け方になり入眠し，翌日の日中は傾眠状態が続いた。昨夜のことを尋ねると「夢を見ているようだった」と答え，自らの言動については健忘を残した。

この2例に共通するのは，夜間急激に見当識障害や幻視を伴う不安，興奮状態が出現した点である。翌日の日中は前夜に比較して落ち着いており，状態の変動が著明である。そして夜間のエピソードについて健忘を残していた。症例1では，2回のパルス療法やプレドニゾンで肺の所見は改善したが，

40 レジデント 2009/12 Vol.2 No.12



図2 症例1：頭部MRI検査

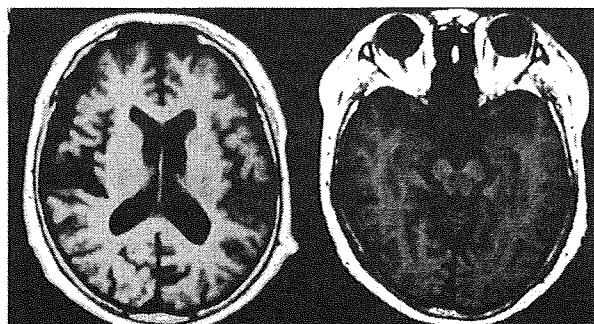


図3 症例2：頭部MRI検査

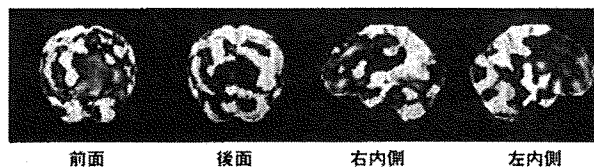


図4 症例2：脳SPECT

プレドニゾン開始1週間後に出現した。症例2ではとくに身体疾患を認めず，ビペリデン開始3日後に出現した。

3. せん妄の診断

DSM-IVのせん妄の診断基準²⁾を³⁾に示す。せん妄の診断の柱は，①基本的な病態は意識障害であること，②認知機能や知覚の障害を認めること，③急激に出現し，短期間のう

【表1】 せん妄の診断基準（文献²⁾より改変）

A. 注意の低下を伴う意識の障害
B. 認知の変化（記憶、見当識、言語の障害など）、または知覚の障害
C. 短期間のうちに出現し（通常数時間～数日）、1日のうちで変動する
D. 病歴、身体診察、臨床検査から、身体的原因と判断される

ちに変動すること、④身体的要因が認められることである。意識障害があると注意の障害が生じ、注意散漫で質問に集中できず、また周囲の状況をきちんと把握できない。また、しばしば一連の出来事に対する健忘を残し、せいぜい断片的な内容しか思い出せないことが多い。認知機能の障害としては、通常、近時記憶や見当識の障害がみられ、病気の治療のために入院していることすら理解できなくなる。知覚の障害としては幻視や錯視が多く、シーツからなにかをつまみ出そうとしたり、宙をつかもうとしたり、あるいはなにかを追いかかおうとするなどの仕草がしばしば観察される。また点滴ラインを鎖と誤認し、体に巻きついている鎖から必死で逃れようとして点滴ラインを引き抜くこともあれば、点滴を毒と誤認し、「毒で殺される」と恐怖におびえることもある。短期間に変動する傾向も特徴的で、しばしば夕方から夜間に悪化して不穏となり、日中は改善傾向を示すか、傾眠状態など活気ない状態を示すことが多い。

4. せん妄の原因

病歴、理学的所見、検査所見などから、せん妄の出現と関連する身体症状の悪化、中毒性物質の摂取、あるいは薬剤の服用など、なんらかの身体的要因を見いだせる。発熱、脱水、貧血、低酸素血症、電解質異常などの身体疾患や、脳梗塞、脳炎などの中枢神経系疾患は、しばしばせん妄の原因となる（表2）。原因はひとつとは限らない。いくつか組み合わせさせてせん妄が生じることも少なくない。可能性のある原因をすべて抽出し、それらに対してひとつひとつ対応することが必要である。

せん妄の原因となる薬剤を表3に示した。抗コリン作用を持った薬剤、鎮静作用のある薬剤、さらには神経細胞の機能の変化をもたらす薬剤は、しばしばせん妄の原因となりうる。せん妄出現の直前に投薬が開始、あるいは増量された薬剤があれば、原因の可能性がある。高齢者では、薬剤の代謝・排泄能の低下、薬剤の感受性の変化、さらには血液脳関門の

【表2】 せん妄の原因疾患（文献¹⁾より一部改変）

分類	疾患
中枢神経疾患	頭部外傷
	髄膜炎
	けいれん発作
	脳血管障害
	変性疾患
代謝疾患	腎不全
	肝不全
	貧血
	低酸素症
	低血糖症
	チアミン欠乏症
	内分泌障害
	体液または電解質不均衡
酸塩基不均衡	
心肺疾患	心筋梗塞
	うっ血性心不全
	不整脈
	ショック
	呼吸不全
全身疾患	感染症
	腫瘍
	重度外傷
	感覚遮断
	体温調節障害
	術後状態
乱用物質	アルコール
	アンフェタミン
	コカイン
	幻覚薬
	有機溶剤
	オピオイド
	鎮静薬、睡眠薬 他
毒物	有機リン系殺虫剤
	一酸化炭素
	揮発性物質 他
医薬品	表3を参照

脆弱性などから中枢神経系の副作用が発現しやすい。また脳の器質的疾患や肝障害、腎障害などの身体疾患があると、せん妄が出現しやすくなる。

症例におけるせん妄の原因は？

症例1では、プレドニゾロン 40 mg/日、症例2では抗コリン性の抗パーキンソン薬ビペリデン 3 mg/日服用開始後

表3 せん妄を引き起こすことのある医薬品¹⁾

1. 麻酔薬
2. 鎮痛薬
3. 抗コリン薬
4. コルチコステロイド薬
5. 抗パーキンソン薬
6. 抗ヒスタミン薬
7. H ₂ 受容体拮抗薬
8. 降圧薬、循環薬（ジギタリス、抗不整脈 他）
9. 喘息治療薬（アミノフィリン、テオフィリン）
10. 向精神薬 1) 三環系抗うつ薬 2) 抗不安薬、睡眠薬 3) 炭酸リチウム
11. その他 インターフェロン、抗がん薬、抗結核薬、甲状腺薬、風邪薬 他

にせん妄が出現している。これらの薬剤はいずれもせん妄の原因となりうる代表的な薬剤である。症例1の間質性肺炎はせん妄出現時には改善しており、また脳MRI所見にも異常はなく、せん妄に関連する身体的要因を見いだせなかった。プレドニゾロンは1日量で30 mg以上になると精神症状が出現しやすくなる。なお、せん妄が出現する以前に、「ぼーっとする」という訴えが聞かれたが、せん妄の前駆状態であったとも考えられる。症例2も、ビペリデンの服用以外にせん妄の出現に関連する身体的要因は認めなかった。

以上より、ここに提示した2例はいずれも薬剤に起因したせん妄と診断される。

5. 鑑別診断

高齢患者に認知機能障害を認めた場合、認知症の可能性を検討する必要がある。認知症も記憶、見当識の障害など認知機能障害を主症状とする。ただし、せん妄が急激に出現するのは異なり、認知症では認知機能障害が緩徐に出現する。また、せん妄は通常比較的短期間で改善するが、認知症は長期間持続する。さらに、せん妄は1日のなかでも大きく状態が変動し、とくに睡眠・覚醒の障害が目立ち、夜間著明に悪化するが、認知症では通常それほど状態の変動はみられない（表4）。ただし、認知症の経過中にせん妄を合併することは少なくないため、せん妄出現以前に認知機能障害や日常生活上の支障を認めなかったか、家族から確認する必要がある。また、レビー小体型認知症では、せん妄がなくとも状態の変動が目立つことがある。

表4 せん妄と認知症の鑑別

	せん妄	認知症
発症の仕方	急激（数時間～数日）	緩徐
変動	夕方から夜間に悪化	目立たず
持続期間	比較的短い	長期間
睡眠・覚醒リズム障害	しばしば逆転	目立たず
直前の誘因	あり ●身体状況の悪化 ●薬剤の影響 ●環境変化	とくになし

6. せん妄の対応

せん妄患者の診療にあたっては、まず原因の検索を行い、原因が見いだされればそれらの除去に努める。同時に環境調整もを行い、せん妄の改善に努める。これらのことを行ってもせん妄の改善が得られない場合、補助的に薬物療法が行われる。

原因の除去

せん妄の原因となった身体状況に対して、その改善に努める。薬剤を追加したことでせん妄が誘発された場合、原則として追加した薬剤を減量、中止する。ステロイド薬のようにすぐに中止することができない薬剤の場合、可能な範囲で減量していく。減量ができない場合、抗精神病薬を用いた対症療法がしばしば必要になる。

患者への関わりと環境調整

せん妄患者は不安や恐怖を感じている場合が多いため、安心させることが大切である。強い口調で説得したり、制止したりしようとするとう興奮が悪化するので注意する。患者の言動に対しては、とりあえず受容する。患者が幻覚や妄想に固執している場合、別のことに注意をそらすよう試みるのも一法である。本人が安心できるよう家族が付き添い、対応することも有効である。また恐怖心が強いときには、多少部屋を明るくするほうがよい場合がある。日中は傾眠状態を呈しやすいので、部屋を明るくし、また話しかけるなどしてできるかぎり覚醒を維持し、睡眠・覚醒リズムの改善に努める。ベッドサイドに時計やカレンダーなどを置き、時間的感覚を改善するのも有効である。

薬物療法

以上のような原因の除去や環境調整を行ってもせん妄が改善せず、興奮が強い場合、抗精神病薬による薬物療法が行われる。症状が軽い場合は、チアプリド 25 mg を就眠前に服用することで効果を得られるが、不安や興奮が強い場合、リスベリドン (0.5～2 mg) をはじめとする非定型抗精神病薬や、ハロペリドール (0.75～2 mg) の経口投与が行われる。リスパダールの内用液は服用しやすいのでしばしば用いられる。ただし抗精神病薬は、高齢者では錐体外路症状などの副作用が発現しやすいため、使用にあたっては必要最低限にとどめる。とくにレビー小体型認知症 (DLB) は、抗精神病薬に対する過敏性があり、副作用が強く発現する。本症が疑われる場合、抗精神病薬の投与はより慎重にすべきである。経口が不可能な場合、ハロペリドール 5 mg の筋注や点滴静注が行われる。

ベンゾジアゼピン系睡眠薬は、せん妄を悪化させることがあるので、せん妄の治療薬としては好ましくはない。興奮が著しく強い場合や、回復困難なせん妄に対して例外的に用いる場合があるが、呼吸抑制に十分な注意が必要である。

家族への説明

せん妄の出現に対して、家族は驚き、不安に陥る。このため、家族の不安を受容しながら現状を説明する必要がある。せん妄については「全身状態の変化に伴い意識が曇った状態（あるいは夢のなかにいるような状態）で、混乱している。通常は全身状態の回復とともに回復する」などと話す。ただし、癌の末期など全身状態が不良の場合は、回復困難な場合があることについてもふれておく。全身麻酔が必要な手術などは、せん妄が発現するリスクが高いことを事前に話しておく。

7. せん妄の経過

せん妄は適切な対応が講じられれば、通常1～2週間で回復する。ただし、高齢者では回復が遅れることが少なくない。また上述したように悪性腫瘍の末期など、回復困難な身体疾患に伴って出現したせん妄の場合、回復は困難である。

本例の経過

症例1は、ステロイドをすぐには減量できなかったため、リスベリドン内用液 1 ml (分1, 就眠前) の内服を開始し、7日後にせん妄は改善した。症例2は、ピペリデンやアマンタジンを中心としたことでせん妄状態は消失した。症例2では軽度の認知機能の低下とパーキンソン症状を認め、SPECTでも後頭葉に血流低下を認めたことから、DLBが疑われる症例であった。アルツハイマー型認知症やDLBは脳内のアセチルコリン伝達系が障害されているため、抗コリン作用のある薬剤でせん妄が起りやすい。そのため、とくに注意が必要である。

参考・引用文献

- 1) 日本精神神経学会 (監訳) : 米国精神医学会治療ガイドライン, せん妄. 医学書院, 2000.
- 2) American Psychiatric Association: *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*. 4th ed. American Psychiatric Association, 1994.

Profile

水上勝義 (みずかみ かつよし)

筑波大学大学院 人間総合科学研究科 精神病態医学 准教授
1984年筑波大学医学専門学群卒業。同年筑波大学附属病院 精神神経科 研修医。1988年東京都立松沢病院 精神科。1990年筑波大学 臨床医学系 精神医学 講師。2002年同 助教授。2004年筑波大学大学院 人間総合科学研究科 精神病態医学 助教授を経て、2007年より現職。

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 —

数井裕光, 武田雅俊

抄録

BPSDの発現には脳の障害が関与している。本稿では、ADの妄想と興奮、DLBの幻視、FTDの無為、常同行動、環境依存行動などに関与する脳領域をまとめた。BPSDの発現に関与する脳領域としては扁桃体を含む側頭葉と前頭葉の障害が重要である。扁桃体の障害により外的な情報に対する情動的な価値判断に誤りが生じる。前頭葉の障害により、情動の抑制機能が低下したり、外的な情報を正しく理解するための論理的な分析ができなくなったりする。DLBの幻視については、解放現象が関与していると考えられる。

Key words : BPSD, 脳内基盤, AD, DLB, FTD

はじめに

Behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD)は認知機能障害と同様に、あるいはそれ以上に認知症患者の生活の質、介護者の介護負担に悪影響を及ぼす重要な症状である。しかしBPSDに対する研究は認知機能障害のそれと比較するといまだ少なく、BPSDの脳局在を明らかにしようとの試みはとくに少数である。

本稿では、これまでの研究報告を総説するかたちでBPSDの責任脳領域について考えたい。

I. BPSD発現に関連する脳回路

感情の発現およびコントロールに関連する脳領域としては扁桃体、眼窩面前頭前野、腹内側前頭前野、背外側前頭前野、前部帯状回およびこれらの線維連絡が挙げられる²⁾。扁桃体は、さまざま

な外的刺激を受容し、その刺激が有益か有害か、すなわち報酬か罰かを判断するのに重要な構造物である。また恐怖などの陰性の感情が発現されている際に扁桃体が活動していることが知られており、情動発現に関しても中心的な働きをする。この扁桃体で発現される情動を自動的、無意識的に抑制、調整している領域が、眼窩面前頭前野、腹内側前頭前野および前部帯状回である。これらの前頭葉領域の機能低下が生じると、さまざまな外的刺激に対して陰性感情が顕在化する閾値が低下し、陰性の感情が表出されやすくなる。加えて背外側前頭前野が障害されると、興奮したり暴力に及んだりすることによって生じる悪い結末を意識的に予測する能力が低下する。

II. BPSDと関連する脳領域

1. アルツハイマー病の妄想

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD)の妄想については、この症状がADにおいてしばしば観察されること、患者の生活の質や介護者の

Hiroaki Kazui Masatoshi Takeda : 大阪大学大学院医学系研究科内科系臨床医学専攻情報統合医学講座精神医学
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘2-2 D3

表1 アルツハイマー病の妄想と関連する脳領域

報告者	前頭葉	側頭葉	頭頂葉	後頭葉
Starksteinら(1994) ¹⁶⁾		両↓		
Kotrlaら(1995) ⁸⁾	両↓			
Hironoら(1998) ⁵⁾		左↑		左↓
Staffら(1999) ¹⁵⁾	右↓			
Fukuharaら(2001) ³⁾			右↓	
Lopezら(2001) ¹⁰⁾	左↓	左↓		
Sultzerら(2003) ¹⁸⁾	右↓			
Nakanoら(2006) ¹³⁾	右↓	右↓	右↓	

↓は低下を表す。
 右；右半球，左；左半球，両；両側性
 肩付き番号は文末の文献番号を示す。

表2 アルツハイマー病の興奮と関連する脳領域

報告者	前頭葉	側頭葉内側	側頭葉外側	頭頂葉	後頭葉
Sultzerら(1995) ¹⁷⁾	両↓		両↓		
Hironoら(2000) ⁶⁾	両↓		左前方部↓	右↓	
Lanctôtら(2004) ⁹⁾		右↓			

↓は低下を表す。
 右；右半球，左；左半球，両；両側性
 肩付き番号は文末の文献番号を示す。

介護負担に大きな影響を及ぼすこと，比較的評価がしやすいことなどから，BPSDのなかではよく研究されている。Bassionyら¹⁾は1990～2001年の論文を総説した結果，ADにおける妄想の有病率は16～70%（中央値：36.5%），早期と末期には少なく中期に多い，妄想は浮動的であるが，一度妄想が生じた症例においては再発率が非常に高い（95%），物盗られ妄想が最も多い，危険因子としては高年齢，女性，低学歴が報告されているが確立されたものではない，などの特徴を明らかにしている。

ADの妄想と関連する脳領域について検討した研究はいくつかあるが，その結果は完全には一致していない（表1）^{3,5,8,10,13,15,16,18)}。これは対象患者の違い，妄想の評価法の違い，画像解析法の違いなどによると考えられる。しかしおおざっぱにまとめると，前頭葉と側頭葉の障害と妄想の発現との関連を示唆する結果が多い。これらの研究では，前頭葉の障害により，外的な情報や刺激を理解す

るための論理的な分析ができなくなり，誤った判断をしてしまう。一方，側頭葉でも扁桃体を中心とした回路の障害により，外的な情報や刺激に対する自動的，無意識的な情動的な価値判断が障害される。この2つの障害により妄想が出現するのではないかと考察している研究が多い。

2. アルツハイマー病の興奮

ADの興奮と関連する脳領域を検討した研究はいまだ非常に少ない（表2）^{6,9,17)}。Sultzerら¹⁷⁾の研究では，21例のADに対して，Neurobehavioral Rating Scaleで精神症状を評価し興奮/脱抑制の程度を表す得点を求めた。一方，FDG-PETで脳の糖代謝を測定し，前頭葉，上および下側頭葉，辺縁系，頭頂葉，後頭葉に複数の関心領域を設定し，それぞれの領域ごとに左右で平均化した。そして両者の関連を検討したところ，前頭葉と上および下側頭葉の血流低下と興奮/脱抑制の得点とが有意に相関した。Hironoら⁶⁾の研究では，ADを多く含む認知症の2群，1群は興奮が顕著で，

表3 幻視の種類と特徴

	後頭葉性	側頭葉性	脳幹性
機序	要素的視覚機能の解体	記憶機能の解体	睡眠機能の解体
内容	光視症, 色彩視, 単純な形態視などの要素的幻視が多い.	複合幻視が多い. 過去のあるシーンであることが多い.	強い感覚性, 客観性をもって体験される. 複合幻視, 要素的幻視の両方が出現する.
患者の意識	清明	夢幻状態が多い	障害あり (白昼夢)
その他	患者の病識あり. 外側面の障害で複合幻視を認め, 病識が障害されることあり.	他の幻覚も伴うことが多い. 前方は側頭極から後方は後頭葉に接し, さらに側頭底面をも含む皮質領域が重要とされている. 右半球のかかわりが優位	幻覚に対して妄想的確信をもたず, むしろ快い気分で傍観者的であることが多い. 幻覚の発現中はこれを信じ, 発作が去れば幻覚と気づく場合が少なくない. 睡眠周期の異常を伴うことが多い.

(大橋博司: 臨床脳病理学. 復刻版, 創造出版, 東京, 1998)

他群は興奮がほとんどない群, の間で統計画像解析法を用いて脳血流を比較した. その結果, 興奮の強い群はこれがほとんどない群よりも, 左側頭葉の前方部, 両側前頭葉背外側部, 右頭頂葉で血流が低下していた. Lanctôtら⁹⁾の研究では, 30例の興奮を呈するADと19例の呈さないADとの間で前頭葉眼窩面, 内側側頭葉中間部 (海馬, 海馬傍回, 扁桃体), 内側側頭葉下部, 視床・視床下部, 前部帯状回に関心領域を設定し脳血流を比較したところ, 興奮を呈するADで両側の内側側頭葉中間部の脳血流がより低下していた. さらに statistical parametric mapping (SPM) で同じ解析をすると, さきの5つの領域のなかでは右内側側頭葉中間部でのみ興奮群で脳血流が低下していた. 以上の3つの研究結果は一致していないが, 前頭葉と側頭葉が興奮に関連する可能性があると解釈できる. 上・下前頭回と扁桃体の障害では, 外的情報に対する情動的な価値判断が障害される. 眼窩面前頭前野の障害により欲動が抑制できなくなる. 背外側前頭前野の障害により, 外的情報を理

性的に判断すること, さらにこの判断に基づいた行動計画を立てることができなくなる. これらの障害により興奮を誘発するのではないかと考えられる.

3. レビー小体型認知症の幻視

幻視の発現機序については古くから興味もたれ, さまざまな検討がなされてきた. 脳腫瘍の局在と幻視の出現とを検討した439例の脳腫瘍患者での研究によると, 前頭葉の脳腫瘍では6%の症例に幻視が生じ, 側頭葉では13%, 頭頂葉では1%, 後頭葉では24%, 間脳・中脳では13%であった¹⁴⁾. すなわち幻視が出現しやすい脳損傷部位としては側頭葉, 後頭葉, 脳幹と考えることができる.

大橋¹⁴⁾はこの3つの部位で生じる幻視の特徴を整理している (表3). レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) の幻視は, 複合幻視が多い. またDLBには認知機能が変動するという特徴があり, 幻視出現中必ずしも意識が清明というわけではない. 睡眠周期の異常を呈する

ことも多い。この表の特徴からだけ考えると、DLBの幻視は脳幹性の特徴と最もよく一致する。

DLBの幻視のメカニズムについては、幻視を有するDLBと有さないDLBで、局所脳ブドウ糖代謝を比較した研究において、幻視の発現には後頭葉の機能低下の存在とより高次の視覚連合野である側頭葉連合野および頭頂葉連合野が比較的保存されていることが必要であると報告されている⁷⁾。この知見はDLBの幻視の発現には解放現象が関与していることを示唆する。脳内の視覚刺激処理システムの維持には一次視覚野などに視覚刺激が入力されることが必要で、もしも視路の障害、あるいは一次視覚野などの低次の視覚野の障害により、より高次の視覚連合野に視覚刺激が入力されない状態が生じると二次視覚野あるいはより高次の視覚連合野が自動的に活動し始めるという現象のことを解放現象と呼ぶ。そして自動的に視覚連合野が活動すると幻視が出現するのである。比較的高次の視覚連合野も障害されていたDLB患者において幻視が出現しなかったのは、自動的に活動し始めるべき視覚連合野の機能が低下し過ぎていたために幻視を呈することができなかったからと解釈できる。

Moriら¹⁰⁾は20例のDLBに対して12週間のドネペジル治療を行った。そして投与前後の精神行動障害をNeuropsychiatric Inventory (NPI)で評価し、かつ脳血流をSPECTで評価した。ドネペジルの投与により幻視が著明に軽減し、かつ両側のブロードマンの18野(BA18)の脳血流が改善した。したがって、両者の関連が推測されるのであるが、これまでの研究結果から一般的に幻視は右半球との関連が強いことが知られているため、この研究でも右半球のBA18の機能の改善のほうが左半球のそれよりも幻視の改善に寄与していると思われる。そしてこの知見は、前述した解放現象でDLBの幻視の出現を解釈する立場を支持すると考えられる。すなわち、BA18は後頭葉に存在する二次視覚野である。二次視覚野の機能回復により低次の視覚野からの視覚情報が、側頭葉や頭

頂葉に位置するより高次の視覚連合野に入力されるようになった。これにより解放現象が生じにくくなり、幻視が軽減したのだと解釈される。

Hardingら¹¹⁾は、DLB, Parkinson's disease with dementia (PDD), Parkinson's disease (PD)を含むLewy body disease (LBD)の患者63例において病理学的異常所見と幻視との関連を検討している。すなわち前頭前野(BA9)、下側頭回(BA20)、頭頂葉(BA39)、後頭葉(BA17, 18)、前部帯状回(BA24)、海馬、海馬傍回、扁桃体に関心領域を設定し、レビー小体と幻視の有無との関連を検討した。その結果、まず頭頂葉、後頭葉にはほとんどレビー小体は認めなかった。そして幻視を有する患者のほうが有しない患者よりも扁桃体と海馬傍回とにレビー小体を多く認めた。さらに早期から幻視を呈していた患者では幻視を有さない患者よりもレビー小体の合計が多く、かつ後期に幻視を有するようになった患者、および幻視を有しなかった患者よりも海馬傍回と下側頭回に多くのレビー小体を有していた。レビー小体の存在とLBDの臨床症状とは必ずしも一致しないことが知られているため、幻視と側頭葉内側部の障害とが直接関連するか否かについてはさらなる検討が必要である。しかし下側頭回は高次の視覚連合野であるため幻視と関連がありうること、扁桃体は感情との関連が指摘されており、幻視の出現に不安などの感情が関与している可能性があることから、これらの領域が幻視に関与している可能性があると思われる。

前述したように、DLBの幻視は脳幹性の幻視の特徴を呈している。しかしこれまでのところ、DLBにおいて脳幹の障害と幻視との関連を明らかにした報告はない。今後は脳幹と幻視の関連も検討する必要がある。

4. 前頭側頭型認知症の精神行動障害

前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)は前頭葉性の精神行動障害が目立ち、BPSDがとくに問題となる認知症である。最後に、FTDの精神行動障害と病巣との関連を検討した

研究を紹介する。McMurtrayら¹²⁾は、74例のFTD (primary progressive aphasiaとsemantic dementiaは除いた)を2年間観察し、症候とSPECTの脳血流低下部位との関係を検討した。その結果、無為には前頭葉機能低下と関連し、軽躁状態は側頭葉の機能低下と関連した。さらに前頭葉については、左半球の障害と衛生意識の低下とが関連し、右半球の障害と病識低下、環境依存行動(被影響性の亢進)が関連した。さらに右前頭葉の低下と手をさする、手を叩く、体を揺する、しかめ面をする、口をすぼめたり音を立てて開けたりするというような単純な常同行動とが関連した。一方、左側頭葉の低下は繰り返し確認、掃除、物の収集、儀式行動のような複雑な強迫的、常同行動と関連した。このように一連の精神行動障害としてとらえられがちなFTDの症状についても障害部位による差が存在する可能性があると思われる。

おわりに

以上、BPSDのうちいくつかについて、症状と脳の障害部位についてまとめてみた。認知症のBPSDの発現には患者の精神状態とともに脳障害も関与していると思われる。とくに脳障害はBPSDが発現しやすくなる基盤となっている可能性が高い。認知症の脳障害には病理学的な障害と機能的な障害があるが、BPSDの発現には両者が関与している可能性がある。したがって機能画像検査はBPSDの存在、あるいはその症状の出現のしやすさを予測できる可能性がある。また薬物などによる治療の効果の客観的な判定指標にもなりうると思われる。BPSDの脳内基盤の解明は重要なテーマであり、今後の発展が期待される。

文 献

- 1) Bassiony MM, Lyketsos CG : Delusions and hallucinations in Alzheimer's disease ; Review of the brain decade. *Psychosomatics*, **44** (5) : 388-401 (2003).
- 2) Davidson RJ, Putnam KM, Larson CL : Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation ; A possible prelude to violence. *Science*, **289** (5479) : 591-594 (2000).
- 3) Fukuhara R, Ikeda M, Nebu A, Kikuchi T, et al. : Alteration of rCBF in Alzheimer's disease patients with delusions of theft. *Neuroreport*, **12** (11) : 2473-2476 (2001).
- 4) Harding AJ, Broe GA, Halliday GM : Visual hallucinations in Lewy body disease relate to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain*, **125** (Pt 2) : 391-403 (2002).
- 5) Hirono N, Mori E, Ishii K, Kitagaki H, et al. : Alteration of regional cerebral glucose utilization with delusions in Alzheimer's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **10** (4) : 433-439 (1998).
- 6) Hirono N, Mega MS, Dinov ID, Mishkin F, et al. : Left frontotemporal hypoperfusion is associated with aggression in patients with dementia. *Arch Neurol*, **57** (6) : 861-866 (2000).
- 7) Imamura T, Ishii K, Hirono N, Hashimoto M, et al. : Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies (DLB). *Neuroreport*, **10** (9) : 1903-1907 (1999).
- 8) Kotrla KJ, Chacko RC, Harper RG, Jhingran S, et al. : SPECT findings on psychosis in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **152** (10) : 1470-1475 (1995).
- 9) Lanctôt KL, Herrmann N, Nadkarni NK, Lebovitch FS, et al. : Medial temporal hypoperfusion and aggression in Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **61** (11) : 1731-1737 (2004).
- 10) Lopez OL, Smith G, Becker JT, Meltzer CC, et al. : The psychotic phenomenon in probable Alzheimer's disease ; A positron emission tomography study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **13** (1) : 50-55 (2001).
- 11) Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, et al. : Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology*, **66** (6) : 935-937 (2006).
- 12) McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, Chow TW, et al. : Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology*, **66** (4) : 517-522 (2006).
- 13) Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, Kodama C, et al. : Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **21** (1) : 16-21 (2006).