

軽度認知機能障害患者のBPSDに関する研究

研究分担者 武田雅俊

大阪大学大学院医学系研究科精神医学 教授

研究要旨

研究目的: 軽度認知機能障害 (MCI) において、認知症の前段階という観点で見ると、様々な BPSD の出現の可能性が考えられる。本研究において、MCI の時点でどのような BPSD が見られるかを検討した。

研究方法: 複数の施設より得られた MCI 患者のデータより、Neuropsychiatric Inventory (NPI) のデータを用いて BPSD を評価した。

結果: 複数の施設より得られた患者データのうち、NPI のデータに抜けがないのが 186 例で、総合点の平均は 8.01 ± 9.35 であった。そのうち、NPI 総得点が 1 以上あったのは 150 例で、8 割近くに何らかの BPSD が認められたことになる。項目としては、無為・無関心が最も多く 104 例で見られ、得点について、無為・無関心が最も大きく (2.20 ± 2.78)、負担度についても、無為・無関心が最も大きかった (0.78 ± 0.95)。認知症に進行したと報告のあった例について、50 例あり、そのうち 47 例がアルツハイマー型認知症で、NPI の総合点の平均は 6.43 ± 6.43 で、得点が最も大きかったのは無為・無関心 (1.94 ± 2.19)、負担度についてはうつ・不快 (0.87 ± 0.99) と易刺激性・不安定性 (0.87 ± 1.23) が大きかった。

まとめ: MCI の時点である程度の BPSD が見られ、無為・無関心が多くの例で見られ、負担の主たる原因となっていることが考えられた。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

吉山颯次・大阪大学精神医学・助教

数井裕光・大阪大学精神医学・講師

吉田哲彦・大阪大学精神医学・医員

野村慶子・大阪大学精神医学・大学院生

清水芳郎・大阪大学精神医学・大学院生

鐘本英樹・大阪大学精神医学・大学院生

の施設より得られたデータから MCI のデータを抽出し、Neuropsychiatric Inventory (NPI) により BPSD を評価し、MCI の時点でどのような BPSD が存在するのかを検討した。

B. 研究方法

大阪大学、熊本大学、愛媛大学それぞれの精神神経科、東北大学高次機能障害学講座、兵庫県立西播磨総合リハビリテーションセンター、財団新居浜病院の計 6 施設の認知症データベースに登録されている患者のうち、2008 年 8 月 1 日から、2013 年 7 月 31 日までの 5 年間に初診となった患者を集めた。そのうちの MCI と診断

A. 研究目的

認知症の前段階という観点から、軽度認知障害 (MCI) の段階からある程度の BPSD が出現している可能性が考えられる。本研究では、複数

された患者データからNPIの12項目がそろって
いるデータを抽出してBPSDを評価した。

(倫理面への配慮)

本研究では、匿名化したデータを各施設より
大阪大学精神科に送ってもらった。そしてその
データを解析した。従って、患者のデータが特
定される危険性はほとんどない

C. 研究結果

複数の施設より得られた患者データ総数は
2447例で、そのうちMCIと診断されたのは266
例であった。この266例のうち、NPIのデータ
に抜けないのが186例で、総得点の平均は
 8.01 ± 9.35 であった。総得点と症例数について
は、図1の通りである。

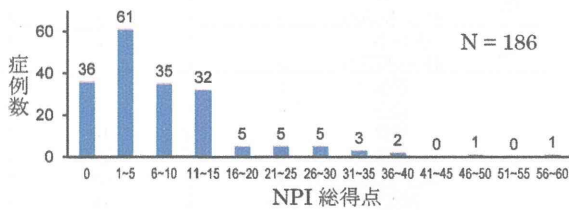


図1 NPI 総得点と症例数 グラフ中の各棒の
上の数字は症例数である。

そのうち、NPI 総得点が1以上あったのは150
例で、8割近くに何らかのBPSDが認められたこ
とになる。図2に、症状の数と症例数を示す。

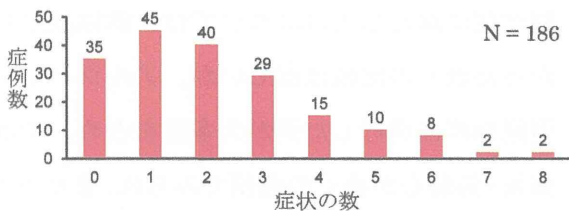


図2 NPI 上の症状の数と症例数 グラフ中の
各棒の上の数字は症例数である。

各項目と症例数について、図3に示す。無為・
無関心が104例にて半分以上の症例で見られる。

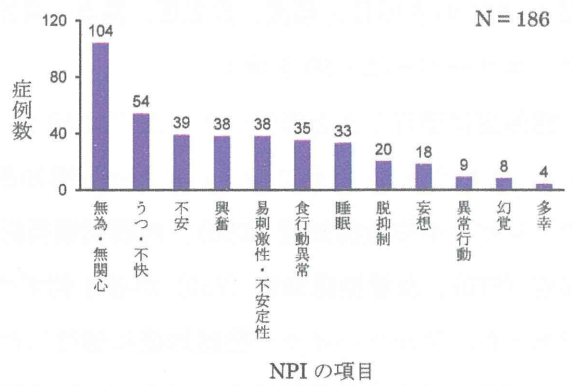


図3 NPIの項目と症例数 グラフ中の各棒の
上の数字は症例数である。

NPIの各項目と頻度、重症度、得点、負担度
について、図4に示す。ここでも無為・無関心
が頻度、重症度および得点で最も大きく、頻度
の平均は 1.67 ± 1.70 、重症度の平均は $0.90 \pm$
 0.74 、得点の平均は 2.20 ± 2.78 であった。負担
度については、あまり大きな差はみられないが、
やはり無為・無関心が最も大きく、平均は 0.78
 ± 0.95 であった。MCIのBPSDにおいて、無為・
無関心が重要な症状と考えられる。

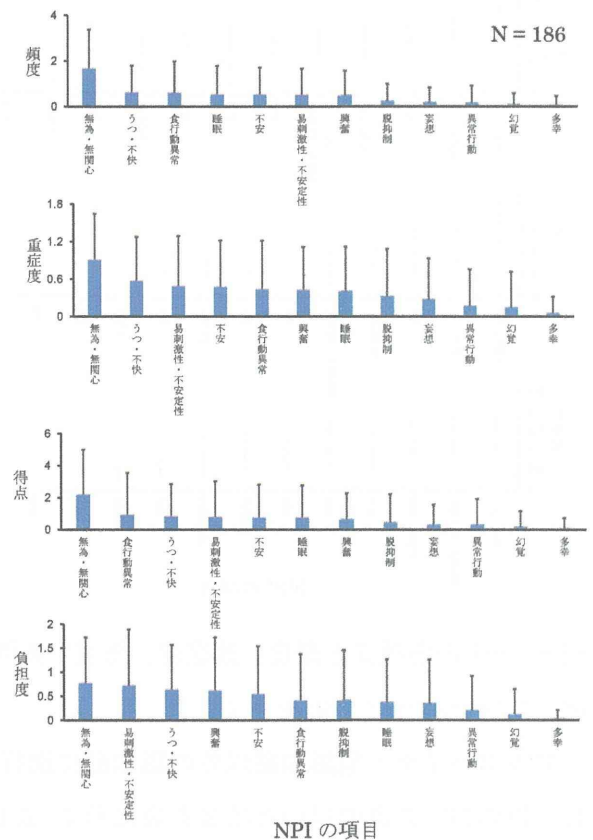


図4 NPIの各項目と頻度、重症度、得点、負担度 エラーバーは1SDを示す。

認知症に進行したと報告のあった例は50例あり、そのうち47例がアルツハイマー型認知症で、レビー小体型認知症(DLB)、前頭側頭型認知症(FTD)、血管性認知症(VaD)が各1例ずつであった。アルツハイマー型認知症に進行した例のNPIの総合点の平均は 6.43 ± 6.43 で、NPIの各項目と頻度、重症度、得点、負担度は図5に示す通りである。頻度、得点が最も大きかったのは無為・無関心で、その頻度の平均は 1.70 ± 1.74 、その得点の平均は 1.94 ± 2.19 あったが、重症度、負担度についてはうつ・不快が最も大きく、その重症度の平均は 0.87 ± 0.80 、その負担度の平均は 0.87 ± 0.99 であった。

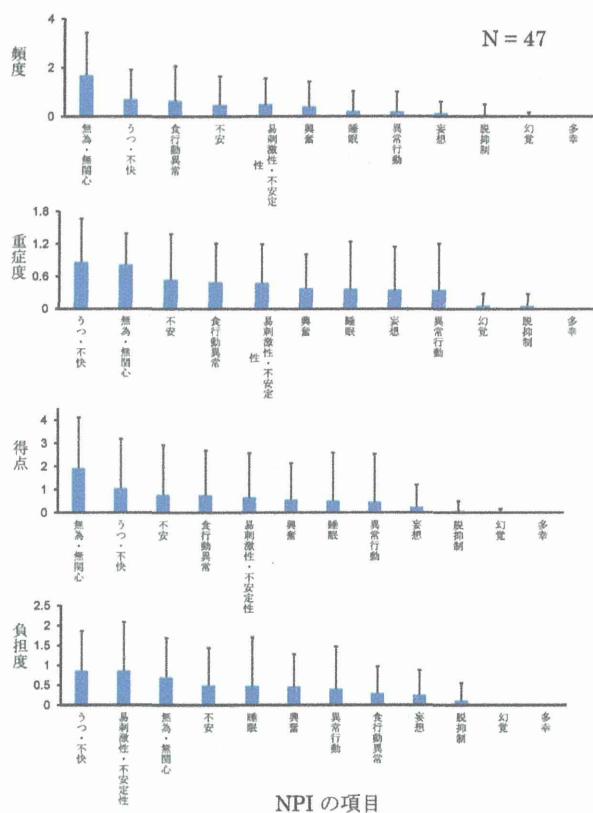


図5 NPIの各項目と頻度、重症度、得点、負担度 エラーバーは1SDを示す。

アルツハイマー型認知症以外の認知症に進行した例のNPIの点の付いた項目を表に示す。DLB

に進行した例はNPIの総合点が6点で、得点は幻覚が最も大きかったが、負担度には点がついていなかった。VaDに進行した例はNPIの総合点が5点で、得点は無為・無関心が最も大きく、負担度も無為・無関心が最も大きかった。FTDに進行した例はNPIの総合点が58点で、得点がかつてもっとも大きかったのは異常行動と脱抑制で、負担度については高かったのが妄想と興奮、不安であった。

表 レビー小体型認知症(DLB)、血管性認知症(VaD)、前頭側頭型認知症(FTD)に進行したMCIのNPIの項目の点数

		頻度	重症度	得点	負担度
DL	幻覚	4	1	4	0
	無為・無関心	2	1	2	0
Va	うつ・不	1	1	1	1
	無為・無関心	4	1	4	2
FTD	妄想	1	1	1	4
	興奮	4	2	8	4
	不安	4	3	12	4
	多幸	2	1	2	1
	無為・無関心	4	2	8	0
	脱抑制	4	3	12	3
	異常行	4	3	12	2
	食行動異	3	1	3	1

D. 考察

MCIの時点である程度のBPSDが見られ、そのうち、無為・無関心が多くの例で見られ、負担の主たる原因となっていることが考えられた。認知症に進行した例については、認知症にできなかった例との比較は難しいが、アルツハイマー型認知症に進行した例が大多数を占め、やはり無為・無関心が多くの症例でみられ、またうつ、不快もある程度見られ、これらの負担度は高かった。これらのことから、無為・無関心に対する治療介入が重要であると考えられる。また、症例は少ないが、FTDに移行するMCIは多彩なBPSDが見られた。しかしながら、MCIレベルでは、介護サービスを拒否する人もある程度存在し、また介護保険も認められないという大きな問題も存在する。

E. 結論

MCI の時点で BPSD は見られ、特に無為・無関心が頻度や重症度、負担度が大きかった。MCI の段階で、BPSD に対する何らかの介入を考える必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

吉山顕次. 軽度認知障害 (MCI) の不安、うつ、アパシーについて. 第 28 回日本老年精神医学会. 大阪. 2013. 6. 4-6

吉山顕次、数井裕光、吉田哲彦、野村慶子、清水芳郎、鐘本英輝、武田雅俊. 軽度認知障害のうつ、不安、アパシーと認知機能について. 第 13 回精神疾患と認知機能研究会. 東京都. 2013. 11. 2

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

認知症患者における嫉妬妄想の発現機序の解明に関する研究

研究分担者 池田 学

熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野 教授

研究要旨

研究目的: 認知症患者における嫉妬妄想の発現機序を解明する

研究方法: 熊本県内 2 か所の認知症専門外来に通院中の認知症患者 328 例を、嫉妬妄想あり群となし群の 2 群に分類し、2 群間で年齢、性別、教育年数、多量飲酒の有無、配偶者以外の同居者の有無、MMSE 得点ならびに原因疾患を比較した。さらに嫉妬妄想を認めた患者に対して、嫉妬妄想の危険因子、嫉妬妄想に合併する精神症状、予後について調査した。

結果: 対象患者 328 中で 19 例に嫉妬妄想が認められ、その有症率は 5.8%（配偶者のいる患者に限定すれば 9.1%）であった。原因疾患によって嫉妬妄想の有症率は異なり、レビー小体型認知症（DLB）において最も高く 26.3%であった。嫉妬妄想の危険因子としては、患者の身体合併症、配偶者の健康と頻回の単独外出が同定された。嫉妬妄想を呈する患者の約 6 割に暴力行為を認めた。治療により、84%の患者において、1 年以内に妄想は消失した。

まとめ: 嫉妬妄想は認知症患者において一定の頻度で認められる症候であり、暴力などの危機的状況にいたりやすい特徴がある。その一方で治療への反応性は良好であることから、早期の発見・介入が重要となる。嫉妬妄想の危険因子として、DLB であること、患者の身体合併症、介護者の健康と頻回の外出が想定され、これらの危険因子を踏まえた治療が望まれる。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

橋本 衛	熊本大学医学部附属病院 神経精神科 講師
田中 響	熊本大学大学院医学教育部 大学院生
畑田 裕	熊本大学大学院医学教育部 大学院生
小山明日香	熊本大学医学部附属病院 神経精神科

A. 研究目的

妄想は認知症患者において高頻度に認められる BPSD であり、介護者にとって最も負担になる BPSD の一つである。その一方で、妄想は薬物治療や非薬物的介入に比較的反応しやすい症状であり、妄想を早期に把握し治療介入を行うことは、患者本人のみならず介護者が質の高い生活を送るためにも重要である。

認知症患者では物盗られ妄想、誤認妄想などのさまざまな妄想が認められるが、本研究では、「配偶者が不貞を働いている」と確信する嫉妬妄想に注目した。認知症患者における嫉妬妄想

害の内容を示すが、DLB 患者では高頻度に幻視を伴い、そのうちの 6 例において、「配偶者が知らない男（女）と性行為をしているところが見える」といった性的な内容の幻視がみられた。また DLB では誤認妄想の頻度も高く、そのうちの 6 例で「配偶者が偽物である」といった人物誤認を伴っていた。暴力行為が 11 例（58%）の患者に認められ（男性 7 例、女性 4 例）、男性に多い傾向があった（ $p = 0.096$ ）。嫉妬妄想の危険因子としては、癌や頸椎症、関節リウマチなどの重度の身体合併症の発症後に嫉妬妄想を認めた患者が 9 例（47%）いた。一方、配偶者の 95% は健康であり、その中の 10 例（53%）において配偶者は単独で頻回に外出を繰り返していた。本研究では配偶者の過去に不貞の事実があるケースは 1 例のみであった（表 3）。

治療介入により 16 例（84%）の患者で 1 年以内に妄想は消失した。難治例 3 例と、再発例 1 例はすべて DLB 症例であった。

図 1. 疾患別嫉妬妄想有症率

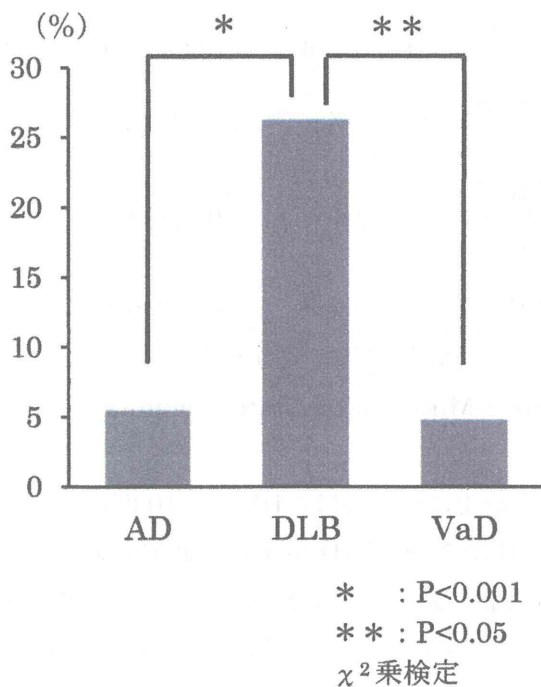


表 2. 他の精神症状、行動障害の合併頻度

	DLB (n=10)	AD (n=7)	その他 (n=2)	合計
幻覚				
幻視	8	0	0	8
幻聴	1	1	0	2
妄想				
誤認妄想	8	0	1	9
盗られ妄想	2	0	0	2
迫害妄想	2	2	0	4
うつ	2	1	1	4
暴力行為	6	5	0	11

DLB：レビー小体型認知症、AD：アルツハイマー病

表 3. 嫉妬妄想の危険因子

	あり
患者の重度の身体合併症	9 (47%)
配偶者が健康である	18 (95%)
配偶者の頻回的外出	10 (53%)
配偶者の過去の不貞	1 (5.3%)

D. 考察

本研究では、配偶者のいる認知症患者の 9.1% において、治療・介入が必要となるほど重度の嫉妬妄想を認めた。さらに嫉妬妄想のある患者の約 6 割に暴力行為を認めた。この結果は、嫉妬妄想が認知症患者の診療、ケアにおいて少なからず経験する症候であるとともに、早期の発見・治療が必要であることを改めて示すものであった。

嫉妬妄想の発現に配偶者への劣等感が重要な役割をはたしていることは以前より繰り返し述べられている。特に精神的、身体的に大きな変化がもたらされる老年期は、夫婦間の格差が生じやすく、その結果配偶者への劣等感が芽生えやすい年代とされている。従って、認知症に伴う認知機能低下や生活障害のために周囲の人に

の頻度は 2.3-15.8%と報告されるなど決してまれな症候ではなく、しばしば暴力へと発展する危険な症候である。しかし認知症患者の嫉妬妄想に関する研究報告はほとんど存在せず、その治療・介入方法についてはこれまでほとんど検討されていない。そこで本研究では、認知症患者の嫉妬妄想に対する有効な治療・介入方法を開発するための第一段階として、嫉妬妄想の臨床特徴を調査し、その発現機序を検討した。

B. 研究方法

(対象者) 2011年9月から2012年8月までの1年間に、研究協力者が担当する熊本県内2か所の認知症専門外来(大学病院ならびに精神科単科病院)を受診した認知症患者連続328例を調査対象とした。

(方法) 全例の診療録を後方視的に調査し、①診療録の中で嫉妬妄想の存在が明確に繰り返して述べられている、②嫉妬妄想のため何らかの治療的介入が必要であった、の両者を満たす患者を「嫉妬妄想あり群」と定義し、それ以外の患者を「嫉妬妄想なし群」として2群に分類した。従って本研究では、一過性に出現した嫉妬の訴えや、治療を必要としない程度の軽微な嫉妬妄想は除外されている。これらの2群間で年齢、性別、教育年数、多量飲酒の有無、配偶者以外の同居者の有無、MMSE得点を比較した。また、アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症(DLB)、血管性認知症(VaD)の3群間において嫉妬妄想の有症率を比較した。さらに嫉妬妄想を認めた患者全例に対して、①嫉妬妄想以外の精神症状(幻覚、他の妄想、うつ、暴力)の有無、②重度の身体合併症の有無、③配偶者の健康状態と頻回の単独外出の有無、④配偶者による過去の不貞の事実、の4項目を患者ならびに主介護者から外来受診時に聴取し、嫉妬妄想の危険因子を分析した。

本研究により得られた知見を用いて、嫉妬妄想の発現機序モデルを作成した。

(倫理面への配慮)

本研究は、熊本大学大学院生命科学研究部倫理委員会の承認を得た上で実施された。

C. 研究結果

対象患者328例中19例(5.8%)(男性9例、女性10例)に嫉妬妄想を認めた。対象を配偶者がいる患者209例に限定すれば、嫉妬妄想の有症率は9.1%であった。「嫉妬妄想あり群」と「嫉妬妄想なし群」の患者背景(以後対象を配偶者がいる患者に限定)を表1に示すが、年齢、性別、教育年数、多量飲酒の有無、配偶者以外の同居者がいる比率、MMSEのいずれにおいても2群間で有意差は認めなかった。しかし嫉妬妄想を認めた19例の患者のうち、11例(58%)はMMSE得点が20点以上の軽症例であった。

表1. 嫉妬妄想の有無と患者背景

	嫉妬妄想あり群 (n=19)	嫉妬妄想なし群 (n=190)	P 値
年齢 (歳)	77.3 ± 5.5	76.9 ± 8.2	0.86
性別 男/女	9/10	95/95	0.83
教育年数 (年)	10.1 ± 2.6	10.9 ± 2.9	0.24
多量飲酒 あり	1 (5.3%)	15 (7.9%)	0.68
配偶者以外 の同居者あり	6 (32%)	92 (48%)	0.16
MMSE	18.9 ± 5.8	17.5 ± 6.8	0.38

数値は、人数もしくは平均±標準偏差

MMSE : Mini-Mental State Examination

原因疾患については、DLBが10例と最も多く、ADが7例、VaDが1例、低酸素脳症による認知症が1例であった。疾患ごとの嫉妬妄想の有症率を図1に示す。DLBにおいて26.3%と最も高く、ADで5.5%、VaDで4.7%であり、DLBとAD間、DLBとVaD間に統計学的有意差が認められた。

表2に嫉妬妄想に合併する精神症状、行動障

迷惑をかけていることを自覚すれことにより、自己の存在価値の低下を感じ、そして嫉妬妄想へと発展することが想定される。しかし認知症による生活障害のみでは、嫉妬妄想に発展するほどの劣等感を引き起こすには不十分であることは、大多数の認知症患者に嫉妬妄想を認めない事実が示している。ここで注目すべきは、本研究において嫉妬妄想を呈した患者の半数近くで、重度の身体合併症を伴っていた点である。身体合併症が加わることにより患者は自宅に閉じこもりがちになり、生活を配偶者に依存しなければならなくなる。加えて身体症状は認知機能障害よりも患者には自覚されやすいため、身体合併症が配偶者への劣等感をさらに強化する。劣等感を引き起こす夫婦間の格差は、患者側の要因だけではなく、配偶者側の要因によっても生じ得る。配偶者が健康であることは相対的に患者に自己の不健康さを自覚させ、患者の劣等感を強化する方向に働くであろう。実際、本研究でも、95%の配偶者が健康的で、活動的な生活を送っていた。

妄想は、「病的に作られた誤った思考内容あるいは判断で、根拠が薄弱なのに強く確信され、論理的に説得しても訂正不可能なもの」と定義されるように、大抵の妄想には患者なりの根拠が存在する。例えば、「物盗られ妄想」には「大切な物が見つからないが自分がしまった覚えはない、だから誰かが盗ったに違いない」のような記憶障害に基づいた根拠があるように、嫉妬妄想にも「配偶者が不貞を働いている」と確信させるための根拠が必要である。もし配偶者が過去に不貞を働いていれば、過去の事実を根拠として妄想に発展することは容易に想像できるが、認知症ではそのようなケースは少数であった。そこで重要となるのは配偶者の外出である。本研究では半数以上の配偶者が仕事や習い事などの目的で頻回に外出していた。患者たちは「配偶者が楽しそうに外出する」という状況を目の当たりにし、そこから「配偶者が外で異性と会っているのではないか」と疑い始め、そして嫉

妬妄想へと発展したとの構図が考えられる。すなわち劣等感に支配された心理状態という土壌に、「配偶者が毎日のように元気に外出している」という種が蒔かれることにより嫉妬妄想は形成されると考えられた。

嫉妬妄想と原因疾患との関連については、本研究では、DLB において有症率が際立って高く、実に 26.3%もの DLB 患者に嫉妬妄想を伴っていた (図 1)。この知見は過去の研究結果とも一致しており、DLB であることは嫉妬妄想の危険因子であると考えて良いであろう。DLB において嫉妬妄想の有症率が高い理由については、①ドパミン神経系の異常が強い、②抗パーキンソン病薬の使用、③DLB では性的な内容の幻覚を伴いやすい、などが考えられた。

一般的に認知症では、認知機能低下が事実の誤認を引き起こし、さらに自己の誤りに対する検証能力も低下するため、妄想が引き起こされやすくなると考えられている。しかし本研究では、嫉妬妄想を認めた患者群の方が MMSE の平均点は高く、その 6 割近くが 20 点以上の軽症例であった。劣等感が嫉妬妄想を引き起こす重要な心理であることは前述したが、劣等感が生じるためには、患者自身が自らの障害を適切に認識する必要がある。しかし、認知症が進行し重度になれば、病識は失われ自らの障害を自覚できなくなるため、配偶者に対する劣等感も自覚されず、嫉妬の感情も消えていくことが考えられる。すなわち、嫉妬妄想の発現には、自らと配偶者との状態を正しく比較できる程度に認知機能が保たれ、配偶者との格差を心の痛みとして感じ取れる精神機能が必要と考えられた。

認知症患者における嫉妬妄想の発現機序のシエマを図 2 に示す。認知症による認知機能低下、身体合併症のため、患者の生活機能は低下し、健康で活動的な配偶者との間に格差が生じる。格差は患者の心に劣等感という痛みを引き起こす。そこで患者は、「配偶者が背徳的で責められるべきもの」と信じることにより心の痛みを解消しようとし、嫉妬妄想が形成される。そ

の根拠として、配偶者の頻回の外出や、性行為の目撃（幻視）などが重視され、さらにドーパミン神経系の異常なども関与する。

これまでの報告では、嫉妬妄想は治療抵抗性の症状であるとされてきたが、本研究では、80%以上の患者において1年以内に嫉妬妄想が消失した。この結果は、認知症に関する限り嫉妬妄想は比較的予後の良い症候であることを示していた。

本研究により明らかにされた発現機序ならびに過去の知見から、認知症患者の嫉妬妄想の治療・対応方法を開発し、その有効性を検証することが今後望まれる。

E. 結論

認知症患者における嫉妬妄想の危険因子として下記の要因が考えられた。

- ①DLB であること
- ②患者の重度の身体合併症
- ③配偶者が健康で頻回に外出すること
- ④患者の役割喪失

これらの危険因子を踏まえた治療方法の開発と、有効性の検証が望まれる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, Matsuo K, Nakagawa M, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators. Long-term safety and efficacy of Donepezil in patients with dementia with Lewy Bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. *Dement Geriatr Cogn Disord* 36(3-4): 229-241, 2013
Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Ikeda M. Efficacy of

increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study. *Psychogeriatrics* 2013; 13(2): 88-93.

Hasegawa N, Hashimoto M, Yuuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M. Prevalence of delirium among outpatients with dementia. *Int Psychogeriatr*; 25(11): 1877-1883, 2013

Ichimi N, Hashimoto M, Matsushita M, Yano H, Yatabe Y, Ikeda M. The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia. *East Asian Arch Psychiatry*; 23(3): 120-125, 2013

Adachi H, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Toyota Y, Kashibayashi T, Ishikawa T, Tachibana N. Comparison of the utility of everyday memory test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive part for evaluation of mild cognitive impairment and very mild Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*; 67(3): 148-153, 2013

Honda K, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Yuki S, Ogawa Y, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Tanaka H, Kashiwagi H, Hasegawa N, Ishikawa T, Ikeda M. The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Int Psychogeriatrics*; 25: 851-858, 2013

橋本 衛, 池田 学. 認知症ガイドライン 1. アルツハイマー病. 画像診断 33(10): 1167-1181, 2013

2. 学会発表

Hashimoto M, Ogawa Y, Yatabe Y, Yuki S, Imamura T, Kazui H, Fukuhara R, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in

dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. 16th International Congress of International psychogeriatrics association, Seoul Korea, October 1-4, 2013

Ikeda M. Symposium: Frontotemporal lobar degeneration in Asia. FTLD in Asia – overview. International Psychiatric Association 16th International Congress, Seoul, Korea, October 1-4, 2013

Ikeda M. Symposium: Dementia care. Community outreach services for dementia: Basic requirements. 7th Congress of Asian Society Against Dementia, Cebu city, Philippines, October 9-12, 2013

池田 学. 「若年性認知症を地域で支えるために」(基調講演). 第16回日本老年行動科学会,

松山, 2013年8月31日

池田 学. 認知症の病態と治療薬の動向(シンポジウム)「レビー小体型認知症と前頭側頭葉変性症の病態と治療」. 第23回日本臨床精神神経薬理学会・第43回日本神経精神薬理学会合同年会, 宜野湾, 2013年10月24-26日

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

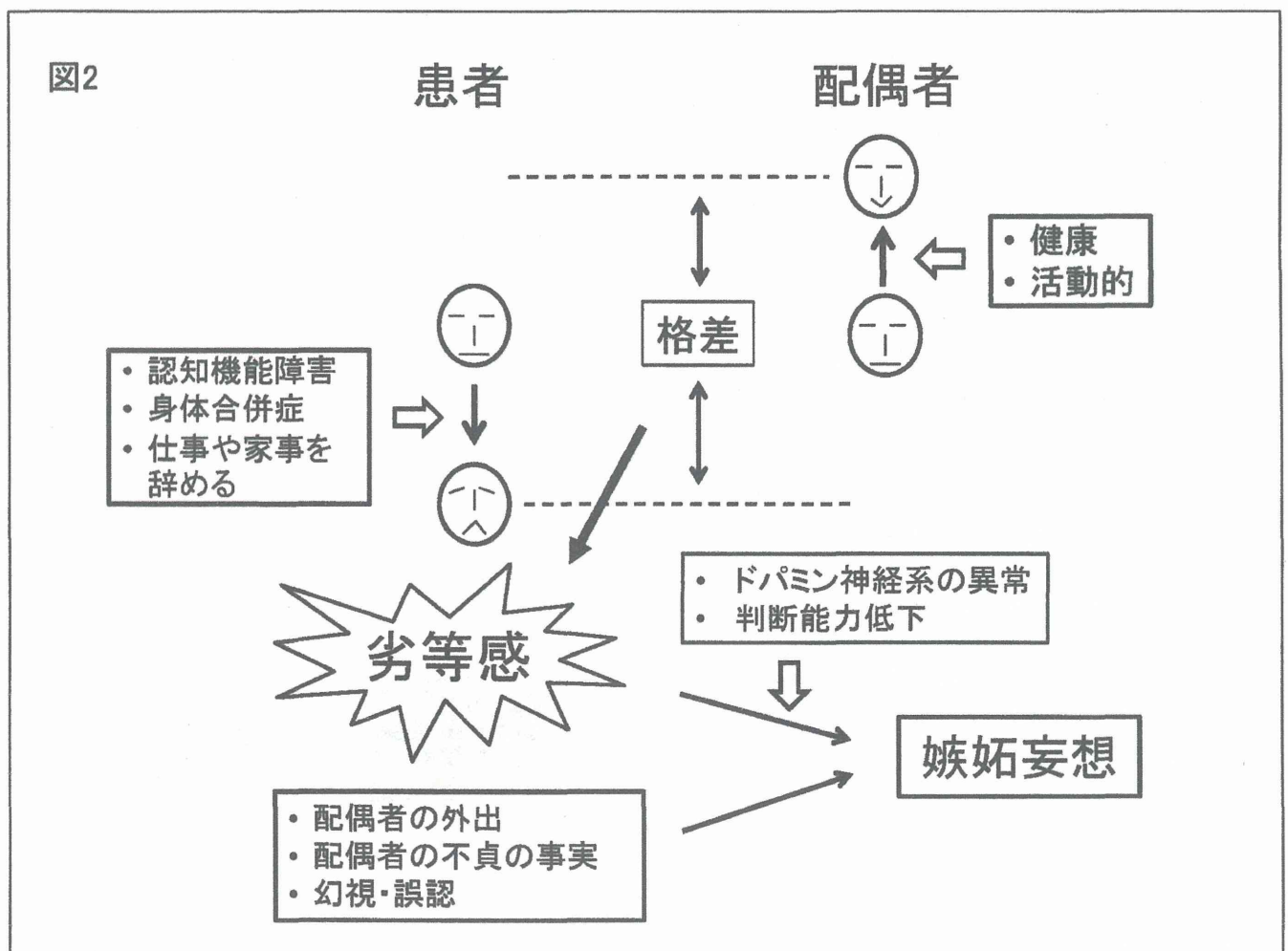
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図2



BPSD の発現機序に基づいた BPSD 治療・対策プロトコルの開発研究

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分野

研究要旨 繰り返し生じる幻視はレビー小体型認知症 (DLB) の中核的な臨床特徴の一つである。幻視は他の変性性認知症性疾患との鑑別に重要な症状である。これまで幻視の症状は介護者への構造化質問法などの間接的な評価法が一般的に使用されてきた。しかしもし患者から直接的に幻視を検出することができれば、鑑別診断や治療の効果の判定に有用であろう。我々は幻視に類似した特徴を持つパレイドリアと呼ばれる錯視を検出・測定する 2 種類のパレイドリアテスト (風景版, ノイズ版) を開発し, DLB, アルツハイマー病 (AD), 健常者に施行した。その結果, 風景版はノイズ版に比して感度が高く, DLB と AD の鑑別精度が高かった。一方ノイズ版は幻視とのより強い関係が示唆され, さらに薬物治療前後の症状の変化の検出力に優れていた。よって両方のテストを組み合わせた評価法を臨床で使用することが, 鑑別診断および幻視の症状評価に有用であると考えられた。

A. 研究目的

繰り返し生じる幻視はレビー小体型認知症 (DLB) の中核的な臨床特徴の一つである。幻視は他の変性性認知症性疾患との鑑別に重要な症状であるが, 短い診察時間の間に診療者が患者が幻視を体験する場面に遭遇することは稀である。幻視の評価法として Neuropsychiatric Inventory (NPI) をはじめとする構造化質問法が一般的に使用されているが, 介護者・同居者の観察や判断に依存するため, しばしば幻視の過小評価につながる事が指摘されている。患者から直接的に幻視を検出することができれば, 鑑別診断や治療の効果の判定に有用であろう。我々は「雲の形がどうしても人の顔に見える」といったような不明瞭な視覚対象から明瞭で具体的な錯視像が作り出されるパレイドリアという現象は幻視に近縁の現象であると仮説を立てた。そこで幻視のサロゲート・マーカーとして 2 種類のパレイドリアテスト (風景版, ノイズ版) を考案し, 幻視の評価法としての価値, 幻視の発現機序の解明, 治療との関係を検討するために, DLB 患者, アルツハイマー病 (AD) 患者, 健常者に施行した。

B. 方法

DLB 患者 34 名, AD 患者 34 名, 健常者 26 名 (風景版は 24 名) に対し, (A) 風景版パレイド

リアテスト, (B) ノイズ版パレイドリアテストの 2 種類を施行した (図 1)。また幻視の評価には介護者に対する構造化質問法である Neuropsychiatric Inventory (NPI) の幻覚の項目を用い, それらの成績とパレイドリアの関連性についても検討した。

また DLB 患者ではアセチルコリンエステラーゼ (AChE) 阻害薬の投与により幻視が改善することが知られている。同様に DLB のパレイドリアも AChE 投与によって現象するか否かを検討するために, 15 名の DLB 患者に対し, 塩酸ドネペジル投与前後の二回, ノイズ版パレイドリアテストを実施し, パレイドリアの変化を検討した。

なお, 本研究は東北大学病院倫理審査委員会の承認を得て, ヘルシンキ宣言に則り実施した。またすべての患者からインフォームド・コンセントを得た。

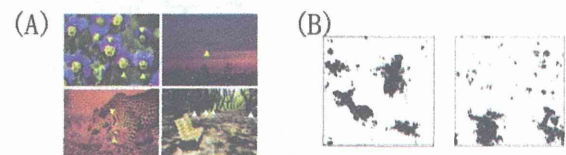


図 1 (A) 風景版パレイドリアテスト, (B) ノイズ版パレイドリアテスト

C. 結果

図2に風景版パレイドリアテストの結果を示す。パレイドリア反応数はAD群やNC群に比してDLB群で有意に多かった。パレイドリア反応数を用いたROC解析の結果、感度100%、特異度88%でDLBとADの鑑別が可能であった。また幻視を伴うDLB患者だけでなく幻視の伴わないDLB患者においてもパレイドリア反応が認められた。

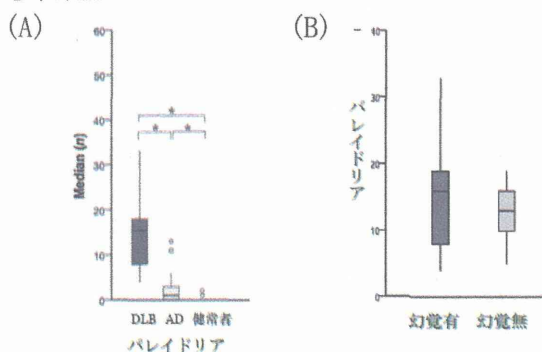


図2 風景版における (A) 各群のパレイドリア反応数, (B) 幻視を伴うDLB群と伴わないDLB群におけるパレイドリア反応数

図3にノイズ版パレイドリアテストの結果を示す。パレイドリア反応数はAD群やNC群に比してDLB群で有意に多かった。パレイドリア反応数を用いたROC解析の結果、感度71%、特異度80%でDLBとADの鑑別が可能であった。また幻視を伴うDLB患者は幻視の伴わない患者に比して多くのパレイドリア反応が認められた。

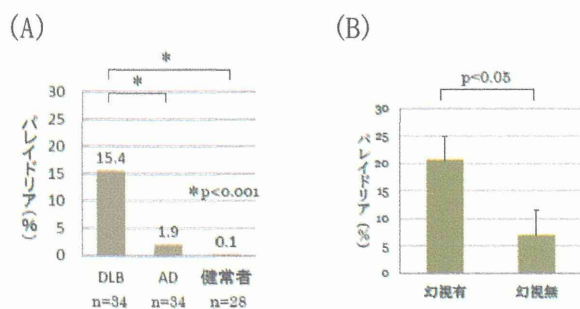


図3 ノイズ版における (A) 各群のパレイドリア反応数, (B) 幻視を伴うDLB群と伴わないDLB群におけるパレイドリア反応数

15名のDLB患者に対し、ドネペジル投与前後の二回、ノイズ版パレイドリアテストを行った。結果、DLBへのAChE阻害薬の投与後にパレイドリアが減少した(図4)。

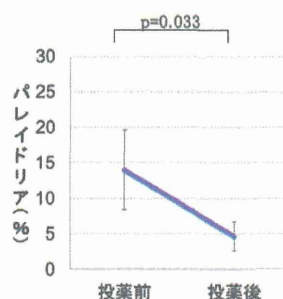


図4 ドネペジル投与前後のノイズ版パレイドリアテストにおけるパレイドリア反応

D. 考察

風景版パレイドリアテストは、ノイズ版パレイドリアテストに比して感度が高く、DLBとADの鑑別精度が高い。またノイズ版パレイドリアテストはDLBの幻視とのより強い関係が示唆された。またノイズ版パレイドリアテストは薬物治療前後の症状の変化の検出力に優れていた。よって両方を組み合わせて使用することが臨床場面において有用であると考えられる。

E. 結論

パレイドリアテストはDLBの幻視のサロゲート・マーカーとして利用できる。風景版パレイドリアテストとノイズ版パレイドリアテストの両方の特性を活かしたテストは臨床場面において有用であると考えられる。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 森悦朗. 認知症の症候学(総論), 池田学編集, 脳とこころのプライマリケア. シナジー, pp172-182, 2013
- 2) 森悦朗. Lewy小体型認知症: ドネペジルによる治療. Brain Medical 25:49-55, 2013
- 3) Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, Matsuo K, Nakagawa M. Long-term safety and efficacy of donepezil in patients with dementia with lewy bodies: results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. Dement Geriatr Cogn Disord 36: 229-241, 2013

2. 学会発表

- 1) 横井香代子, 西尾慶之, 内山信, 下村辰雄, 飯塚統, 森悦朗. レビー小体型認知症の幻視と錯視: パレイドリアテストを用いた検討. 第18回日本神経精神医学会, 吹田, 2013

前頭側頭葉変性症の BPSD の発現機序の解明と治療法の開発に関する研究

研究分担者 谷向 知

愛媛大学大学院医学系研究科精神神経医学講座 准教授

研究要旨

研究目的: 在宅や施設での対応に苦慮する FTLD の BPSD に対する治療-介護ガイドラインを作成するため、進行期の食行動異常を呈する症例に対し、神経心理学的行動分析から BPSD への対処法について検討する。

研究方法: 在宅で介護中の症例と認知症治療病棟に入院中で、ともに口唇傾向にもとづく食行動異常が出現している症例に対し、1) 学習ドリルを用いた誘導、2) 配膳・配食方法の修正により対応を試みた。

結果: 1) 夜間に冷蔵庫の中身を食べ漁る BPSD の出現時に、ドリルを用いた誘導により速やかに再就床に成功した。2) 食事場所、配膳、配食方法を段階的に工夫することで盗食・掻き込み等の危険な食行動を防止し、適応的な食事習慣を獲得できた。

まとめ: 進行期の FTLD の食行動異常に対し、BPSD を誘発する刺激を避け、常同行動やその学習能力の高さを利用した介入方法により、新たな適応的習慣を形成し対応することが可能であった。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

小森憲治郎 財団新居浜病院 臨床心理科長

A. 研究目的

前頭側頭葉変性症(FTLD)は、四大認知症の中で、必ずしも高い頻度で現れる疾患ではないが、比較的若年の発症例が多いことや、BPSD の出現が比較的早期から激しいにもかかわらず、治療法の確立されていないなど、病態の解明と同時に対策が求められている疾患である。目下厚生労働省が推進する地域・在宅における認知症者の見守りを継続する上で、FTLD 例への対応策は喫緊の課題と考えられる。一方 FTLD では、保たれた能力や行動特性に注目し新たな適応的行動の学習能力があることも報告されている(池田ら, 1995; Tanabe et al, 1999)。本研究ではコミュニケーション能力低下と特有の BPSD により、在宅や施設での QOL 低下への対策に苦慮する FTLD 例に対し、神経心理学的特性に基づいた介入法を確立し、QOL の高い在宅生活の継続に向けて、標準的な治療-介護ガイドラインを作成することを目指す。今回生活上、もっとも苦慮することの多い、進行期の口唇傾向への対応法について詳細な検討を試みる。

B. 研究方法

口唇傾向の出現により在宅介護と入院療養中に困難を来したそれぞれの症例に対し介入を試みた。在宅症例では、昼夜覚醒リズム障害と合併し、夜間に食べ漁り傾向のある症例に対し、主介護者による単語学習ドリルを用いた一連の誘導を試みた。一方入院中の集団給食場面で発生した盗食・掻き込みなどの危険な摂食 BPSD に対し、作業療法士が個別で段階的な給仕方法を考案することにより、適応的な食事行動の習得を目指した。

(倫理面への配慮)

患者の匿名性に配慮し、個人情報や患者との言語コミュニケーションを図ることは、困難であるため、主介護者から同意を得て、本研究の趣旨を説明し、インフォームドコンセントを書面により交わし、承諾を得た上で実施した。

C. 研究結果

1) 在宅症例については、主介護者である妻の発案で、病初期より患者本人が熱心に取り組んでいる学習ドリルを利用し、夜間に冷蔵庫の中身を食べ漁る BPSD の出現時に、「着替え→軽食→ドリル→着替え→ベッド誘導」という一連の行為誘導を試みたところ、30 分以内に再就床に成功し、軽食を緑茶に変更しても同様の再就床に導くことができた(小森ら, 第 37 回日本神経心理学学会総会: 札幌, 2013)。
2) 認知症治療病棟に入院中、異食・盗食・掻き込みなどの危険な食行動の BPSD に対し、立ち去り・盗食を誘発する刺激を遠ざけ、配食方法や手順を段階的に修正する方法により、安全で満足度の高い食事行動が獲得され、通常の配膳に戻した後にも、一旦獲得した適応的な食行動が維持された(原ら, in submission)。

D. 考察

FTLD の特性に着目すると、意味記憶障害などに由来するコミュニケーション障害が重度化するに従って、特有の固執的な常同行動が顕著となる。また進行期の FTLD に共通の口唇傾向は、刺激に誘発され激化する傾向があり、制止時に事故や暴力など不適応の契機となり、FTLD の対応困難な BPSD のひとつである。しかし食事場所の設置、配膳形態や給仕方法の修正により、盗食や掻き込みや丼飯づくりを予防し、安全で満足度の高い食事習慣を再獲得することが可能であった。また、病初期から取り組むことのできた学習ドリルは進行期にあっても患者の関心引きつけ、冷蔵庫の食べ漁りといった深夜の BPSD 出現時に有効な抑止効果を持ち、それを利用してベッドへ再誘導を果たした。病初期から学習ドリルに従事することは、認知機能面での廃用を予防するのみならず、進行期の BPSD 出現時に、それを抑止する活動としての機能が期待できる。こうした個別対応により、口唇傾向にもとづく危険度の高い BPSD に対しても、新たな習慣の獲得の可能性が示唆された。

E. 結論

FTLD では、進行期の口唇傾向にもとづく食行動異常に対しても、高い学習能力とその行動特性を利用し、安全で適応的な行動への修正が可能な場合がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

(小森担当分)

1. 谷向 知. 通所サービスやリハビリテーションに関する説明. 「実践認知症診療：認知症の人と家族・介護者を支える説明」, (繁田雅弘編), 医薬ジャーナル社, 大阪, pp65-69, 2013
2. 小森憲治郎, 谷向 知. 認知症によるコミュニケーションの障害に対する評価のポイント、言語治療の組み立て方や技法について教えてください。失語症 Q&A 検査結果のみかたとリハビリテーション (種村 純編), 新興医学出版社, 東京, pp176-179, 2013
3. Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, Ogawa Y, Tanimukai S, Kashibayashi T, Miyanaga K, Yonemura K, Kakuma T, Murotani K, Asada T. A multicenter population-based study on the prevalence of early-onset dementia in Japan: Vascular dementia as its prominent cause. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* (in press),
4. 小森憲治郎, 北村伊津美, 園部直美, 谷向 知. 意味性認知症と語義失語. *Clinical Neuroscience* 31 (7) :791-795, 2013
5. 原 祥治, 小森憲治郎, 坂根真弓, 谷向 知. FTLD の食行動異常に対するルーチン化療法の試み. *高次脳機能研究* 33(1) :127, 2013
6. 小森憲治郎, 原 祥治, 谷向 知, 数井裕光. 意味性認知症の臨床症状:BPSD とその対応を中心に. 特集「前頭側頭葉変性症と類縁疾患の基礎と臨床」. *老年精神医学雑誌* 24 (12) :印刷中

2. 学会発表

1. 北村伊津美, 谷向 知, 福原竜治, 上野修一. 発症後 10 年を経過した進行性非流暢性失語の一例. 第 27 回日本老年精神医学会 2013. 6.4-6 (大阪)
2. 小森憲治郎, 原 祥治, 豊田泰孝, 坂根真弓, 谷向 知. 側頭葉型 Pick 病の常同行動・食行動異常発生のメカニズムとその対応. 第 28 回日本老年精神医学会 シンポジウム 2 BPSD の発現機序の解明と治療法 ; Up to date 2013. 6.4-6 (大阪)
3. 小森憲治郎, 原 祥治, 豊田泰孝, 谷向 知, 北村伊津美, 池田 学. 意味性認知症例に対する語彙学習ドリル: 進行期の在宅介護上での意義. 第 37 回日本神経心理学会総会 2013.9.12-13 (札幌)
4. 小森憲治郎, 豊田泰孝, 谷向 知. 原発性進行性失語 (PPA) の国際分類と FTLD : 進行性非流暢性失語 (PNFA) と意味性認知症 (SD). 第 32 回日本認知症学会学術集会 シンポジウム 9 「前頭側頭葉変性症」 2013.11.8-10 (松本)

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

血管障害亜急性期における精神症状に関する研究

研究分担者 横山 和正

兵庫県立西播磨総合リハビリテーションセンター 病院長

研究要旨

研究目的：脳卒中後亜急性期に出現する精神症状は、入院中の管理を困難にしてリハビリテーションを阻害し、後遺症からの回復を妨げ、認知機能障害の悪化をきたす。特に、無為・無関心やうつ状態は日常生活の活動性低下の原因となり、血管性認知症を引き起こす重要な因子である。発症から在宅に移行する前段階である亜急性期において、精神症状の出現とその障害部位や臨床症状との関連、経過について検討した。

研究方法：当院の回復期病棟に入院した、脳梗塞 48 例、脳出血 35 例、くも膜下出血 10 例の計 93 例を対象として、精神症状、身体麻痺、ADL、意識障害の評価を、入院約 4、8、12 週目の 3 回行った。また全例に対して頭部 MRI または CT を施行し、損傷部位を皮質、基底核、皮質下の障害部位に分けて同定し、精神症状との関連を調べた。

結果：幻覚、妄想、興奮、無為・無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動は意識障害にともなって出現することが多かった。うつは左半球損傷例に多く、さらに左下前頭回、左中心前回、左島、左鉤状束の障害例で多く出現していた。無為・無関心は、右半球例に優位に多く、右中前頭回、右下前頭回、右鉤状束障害例で多く出現していた。ADL の低下と関係していた精神症状は無為・無関心、脱抑制、異常行動であった。3 ヶ月間の経過では興奮、うつ、無為・無関心、易刺激性、異常行動に改善が見られたが、約 60% の頻度でいずれかの精神症状が残存していた。

まとめ：脳卒中発症後、回復期の段階でうつは 23.7% に出現し、退院時には 14.5% が残存していた。無為・無関心は 34.4% に出現し、退院時には 19.7% で残存していた。腹外側辺縁系回路に障害がある例の 8 割でうつ症状が出現し、失語症を呈する部位の障害でも多く見られた。無為・無関心は右前頭葉に障害がある例で多く見られた。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

榎林 哲雄	兵庫県立西播磨総合リハビリ テーションセンター 高次脳診療科 医長
柿木 達也	兵庫県立西播磨総合リハビリ テーションセンター 高次脳診療科 部長
小幡 哲史	大阪大学大学院 医学系研究科 運動制御学講座 特任研究員

研究目的

脳卒中患者は認知症患者と同様に人口の高齢化に伴って増加しており、厚生労働省研究班の調査では 2025 年には有病者数 285 万人、発症者数 34.5 万人に達すると推計されている。要介護者の約 3 割を脳卒中患者が占め、今後は脳卒中後遺症に対して、機能回復を重視したリハビリテーションだ

けでなく、精神症状等の様々な視点からの対応が必要である。また、回復期リハビリテーション病院は脳卒中を発症してから在宅へ移行する前段階となることが多く、この時期に出現しリハビリテーションの阻害因子である精神症状を検討することは重要である。特に、無為・無関心やうつなどの精神症状は日常生活の活動性低下の原因となり、血管性認知症を引き起こす重要な因子とされている。精神症状出現の頻度や特徴をとらえることは、症状の早期発見と対応を行う上で重要な情報となる。

脳卒中後、亜急性期に出現する精神症状は、入院中の管理を困難にするだけでなく、リハビリテーションを阻害して後遺症からの回復を妨げ、認知機能障害の悪化を来す。特に、うつや無為・無関心などの精神症状は日常生活の活動性低下の原因となり、血管性認知症を引き起こす因子であると指摘されている。脳卒中後、在宅や施設に移行する前段階である亜急性期の回復期病棟において、どの部位の脳梗塞、脳出血によりどのような精神症状が出現するかを把握することは、症状の早期発見につながり、早い段階での対応が可能になることから、本研究では、亜急性期の精神症状の出現と障害部位との関連、経過による変化についてうつ、無為・無関心中心に検討した。

研究方法

対象と評価

平成 24 年 11 月 8 日から平成 25 年 8 月 29 日までの間に当院の回復期病棟に入院した、脳梗塞 48 例、脳出血 35 例、くも膜下出血 10 例の計 93 例を対象とした。精神症状の評価は①

Neuropsychiatric Inventory Nursing Home

Version (NPI-NH)、②身体麻痺の評価は

Brunnstrom stage (BRS)、③ADL の評価は

Functional Independence Measure (FIM)、④意

識障害の評価は Delirium Rating

Scale-R-98(DRS-R-98) を用いた。NPI-NH は担当の担当医、看護師、理学療法士(PT)、作業療法士(OT)、言語聴覚士(ST)、心理士、医療ソーシャルワーカーが症状の確認を行った後に担当看護師から聴取した。入院約 4 週目に担当看護師への面接で①④を、また、担当 PT、OT、ST が②③の評価を行った。入院 8 週目と 12 週目に同様に①②③の評価を行った。対象全例に頭部 MRI または CT を施行し皮質、基底核、皮質下別に病変部位を同定した。なお皮質下構造の同定には MRI Atlas of Human White Matter (Johns Hopkins University) を用いた。

研究結果

精神症状の頻度

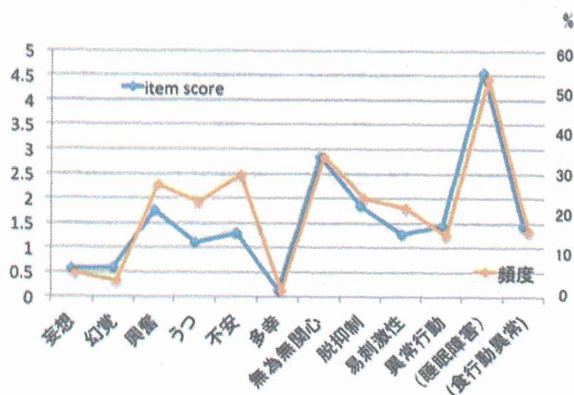
対象患者は 93 例で、血管障害の発症から初回評価までの平均期間は 77.8 日であった。

N	93		
M/F	63/30		
age	66.4±12.2		
education	11.1±3.1		
duration(D)	77.8±23.3		
DRS-R-98	7.8±7.2		
FIM	70±32.6		
上肢BRS			
(I / II / III / IV / V / VI)	2/19/18/20/21/13		
下肢BRS			
(I / II / III / IV / V / VI)	2/6/24/24/23/14		
		脳梗塞	48
		脳出血	35
		SAH	10
		左側	39
		右側	42
		両側	12

脳梗塞が 48 例、脳出血が 35 例、くも膜下出血が 10 例であった。くも膜下出血は全例、脳動脈瘤破裂後、開頭クリッピング術を行った症例であった。障害部位は 39 例が左半球で、42 例が右半球、12 例が両半球であった。下位項目のうち多幸を認めたのは 3 例と少数であった。

	N(93)	症状出現割合(%)	item score	duration(D)
妄想	7	7.53	0.59	96.3±49
幻覚	5	5.38	0.61	88.8±22.1
興奮	26	27.96	1.76	93.7±33.2
うつ	22	23.66	1.12	106.5±28.4
不安	28	30.11	1.31	94.1±29.7
多幸	3	3.23	0.13	121.3±35.6
無為無関心	32	34.41	2.86	92.0±30.5
脱抑制	23	24.73	1.85	91.4±32.5
易刺激性	21	22.58	1.28	91.5±28.6
異常行動	15	16.13	1.44	95.5±37.4
睡眠障害	49	52.69	4.58	96.1±31.8
食行動異常	16	17.2	1.44	83.8±34.1

Item score=重症度×積の平均値



興奮を認めたのは 26 例で、下位項目は、「叫んだり、大きな騒音を出したり、悪態をついたりする」が最も多く 12 例 (46.2%)、「扱いにくくなるような行動をする」が 11 例で (42.3%)、「つねに自分のやり方で物事をしたがる」「非協力的で他からの介護を拒否する」がそれぞれ 9 例 (34.6%) であった。うつを認めたのは 22 例で、「落ち込んでいるような言動がある」が最も多く 15 例 (68.2%) 「涙ぐむ、泣く」が 12 例 (54.6%) 「自分を卑下したり、失敗したりするような気がする」と言う」が 4 例 (18.2%) であった。不安を認めたのは 28 例で、「約束や家族の来訪など、計画された事物に対して心配であるという」が最も多く 21 例 (75%)、「明らかな病気がないのに神経質に胃がむかむかしたり、動悸がしたりすると訴える」が 5 例 (17.9%)、「信頼している人がいなくなると落ち着かなくなったり混乱したりする」が 4 例 (14.3%) であった。無為・無関心を認めたのは 32 例で、「周囲の正解に関心を失って

いる」が最も多く 24 例 (75%) 「予想される情動反応を示さない」、「周囲で起こっていることに注意を示さず黙って座っている」がそれぞれ 18 例 (56.3%)、「会話を始めにくい(会話可能などのみ)」が 14 例 (43.8%)、「今までの興味に対して熱心でなくなっている」が 13 例 (40.6%) であった。脱抑制を認めたのは 23 例で、「結果を考えずに衝動的に行動する」が最も多く 12 例 (52.2%)、「全く見ず知らずの人にあたかも知人であるかのように話しかける」が 7 例 (30.4%)、「粗野なことや不適切な卑わいなことを言ったりする」が 6 例 (26.1%) であった。易刺激性を認めたのは 21 例で、「些細なことで不機嫌になったり、興奮して起こる」と「機嫌が良かったのが一分後には怒っているというような、急激な気分の変化がある」が最も多く、それぞれ 12 例 (57.1%)、「瞬間的に怒る」が 8 例 (38.1%)、「易刺激的」が 7 例 (33.3%)、「計画されたことやその他のことが遅れたり待たされたりすることをうまく処理できず、短気である」が 6 例 (28.6%) であった。異常行動を認めたのは 15 例で、「明らかな理由がなく施設を歩き回ったり、車いすで動き回ったりする」と「繰り返して服を脱いだり着たりする」が最も多く、それぞれ 12 例 (57.1%)、「ボタンをもてあそんだり、つついたり、ひもを巻きとったり、ベッドのシーツを動かすなどの繰り返す行為を行う」が 3 例 (20%) であった。睡眠障害は 47 例と多くの症例に認め、「寝付きに障害がある」が最も多く 37 例 (78.7%)、「夜中に起きる」が 21 例 (44.7%)、「朝あまりにも早く起きる」が 8 例 (17%) であった。食行動異常を認めたのは 16 例で「食欲不振」が最も多く 9 例 (56.3%) 「普段以上に良好な食欲」が 3 例 (18.8%) であった。

それぞれの精神症状が出現した群と出現しなかった群での DRS-98 の比較では興奮、無為・無関