

Frontal Assessment Battery (FAB)			
類似性 (概念化)			
①	「どこが似ていますか？」 a. バナナとミカン b. テーブルと椅子 c. チューリップとバラとヒマワリ 果物、家具、花などカテゴリー回答のみ正解。“両方とも黄色い” とか、“1つはまるくてもう1つは長い”などと答えた場合は0点とする。	3つとも正解	3
		2つ正解	2
		1つ正解	1
		正解なし	0 /3
語の流暢性 (心の柔軟性)			
②	「“あ”で始まる言葉をできるだけ沢山言って下さい。固有名詞はだめです。」 最初の5秒間に回答がない場合、「たとえば、朝」と言う。患者が10秒間黙っていたら、「“あ”で始まる単語なら何でもいいです。」と言って刺激する。朝、朝ごはんなどは1つとして数える。60秒間で終了する。	10以上	3
		6～9	2
		3～5	1
		3未満	0 /3
運動系列 (運動プログラミング)			
③	「私がやることをよく見てください。」検査者は左手でLuriaの系列＝グー、手刀、手のひらを3回繰り返す。 「今度は一緒にやってみましょう。右手でどうぞ。」 「最初はごいっしょに。あとからお1人で。」 検査者はいっしょに3回繰り返す。 「では1人でやってみてください。」	6回単独でできれば	3
		3回単独でできれば	2
		検査者とともに3回以上	1
		検査者とともに3回未満	0 /3
葛藤指示 (干渉刺激に対する敏感さ)			
④	「私が1回拍手したら2回拍手してください。」患者が理解するまで3回1-1-1を反復する。 「私が2回拍手したら1回拍手してください。」患者が理解するまで3回2-2-2を反復する。 検査者は最後に1-1-2-1-2-2-2-1-1-2を行う。	失敗なし	3
		1～2回失敗	2
		3回以上失敗	1
		被検査者が4回以上連続して検査者と同じように拍手する	0 /3
GO-NO-GO 課題 (抑制コントロール)			
⑤	「私が1回拍手したら2回拍手してください。」患者が理解するまで3回1-1-1を反復する。 「私が2回拍手したら、拍手しないでください。」患者が理解するまで3回2-2-2を反復する。 検査者は最後に1-1-2-1-2-2-2-1-1-2を行う。	失敗なし	3
		1～2回までの間違い	2
		3回以上失敗	1
		被検査者が4回以上連続して検査者と同じように拍手する	0 /3
把握行動 (環境に対する非影響性)			
⑥	「私の手をとらないでください。」 検査者は患者の前に座り、患者の手を手のひらを上に向けて膝の上に置かせる。 検査者は何も言わず患者の方を見ないで、検査者は自分の手を患者の手に近づけて患者の両方の手のひらに触れる。 もし患者が手をとろうとすれば、「手をとらないでください。」と伝える。	検査者の手をとらない場合	3
		患者がためらったり、どうすればいいかを聞く	2
		ためらいなく手をとる	1
		忠告しても手をとる	0 /3
			/18

図2 著者らが用いている FAB

参考文献：Dubois B, et al：The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 55: 1621-1626, 2000.
高木理恵子，他：前頭葉簡易機能検査 (FAB) - パーキンソン病患者における検討 - . *脳と神経* 54 : 897-902, 2002
Nakaaki, S, et al : Reliability and validity of the Japanese version of the FAB in patients with the frontal variant of FTD. *Psychiatry Clin Neurosci* : 78-83, 2007.

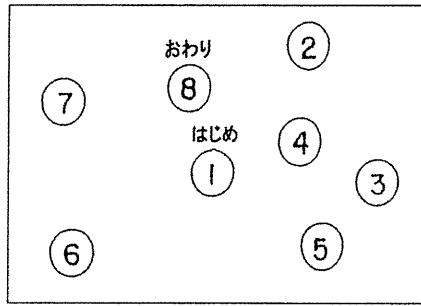


図 3a TMT の練習用紙 (文献 23 より)

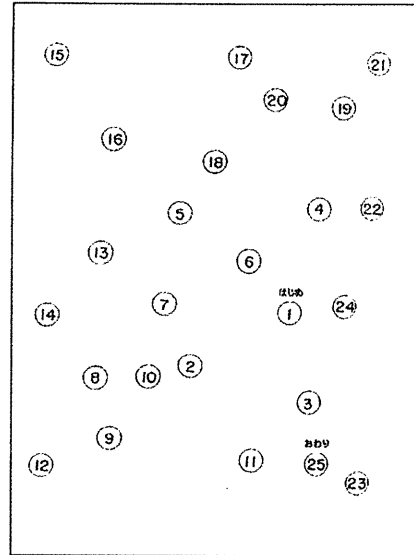


図 3b TMT の本番用紙 (文献 23 より)

これまでの研究から特に TMT-A の有用性が報告されており推奨される。検査用紙を図 3 に示す。まず練習として図 3a の用紙を被験者にみせながら、できるだけ早く数字を順番に、鉛筆を紙から浮かさないように用いて、線で結ぶように教示する。これができなければ中止とし、これができれば、図 3b をみせ、本番といって、同じように線で結ぶように教示し、時間を測定する。なお、結ぶ順番を間違ったときには、間違いを速やかに指摘し、すぐに訂正してもらい、また、鉛筆が浮いてしまったときにもそれを指摘し、すぐに鉛筆を紙に付けてもらうようにする。そして、完成までの時間を測定し、その時間を得点として評価し、また、表 2 を用いて、パーセンタイルを評価する。

D. Wechsler Adult Intelligence Scale- III (WAIS-III)

WAIS- III は標準化されており、データが公表されている検査で、言語性検査と動作性検査の各 7、合計 14 の下位項目からなる²³⁾。その下位検査である、符号課題、記号探し課題は精神運動速度の検査として過去の研究でしばしば用いられている。

E. 日本版リバーミード行動記憶検査 (日本版 RBMT)

RBMT は健忘による日常生活上の障害を鋭敏に捉えることができる日常記憶の検査であり、難易度の同等性が確認されている並行バッテリーが 4 つ用意されているので、練習効果を排除でき、短期間に繰り返して記憶障害の変化を評価することが可能である²⁴⁻²⁶⁾。そのため、特発性正常圧水頭症において、脳脊髄液排除の前後やシャント術前後の記憶障害の評価に用いることができる。また、検査時間の短縮のため、物語再生、絵カードの再認など RBMT の一部の下位検査を使用する方法もあり得る。

F. Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)

記憶機能の総合的な検査であり、記憶機能を詳細に評価するために、WMS (Wechsler Memory Scale) を改訂したものである²⁷⁾。日本版 WMS-R は、英語版を忠実に翻訳されたものであり²⁸⁾ 国際的な比較が可能である。16 歳から 74 歳までの年齢範囲で標準化がなされている。12 の検査項目からなり、言語性記憶指数、視覚性記憶指数、全般性記憶指数、注意 /

集中力指数、遅延再生指数が年齢群ごとに算出される。検査をすべて終えるのには1時間から1時間半ぐらいかかる、負担の大きな検査である。そのうち、

- a. 精神統制：(できるだけ早く間違えないように) 20 から逆に数える、1 に3 を順に加えていく計算、など。
- b. 数唱：数字の順唱と逆唱。
- c. 視覚性記憶範囲：1 枚の紙に書かれた8 個の四角形を順に検者が指してゆき、被検者が同順および逆順に四角形を指す。

の3つの項目から、注意/集中力指数を算出することができ、著者らは、特発性正常圧水頭症の認知障害の特徴を効率よく評価できると考え、評価に用いている。また、これらの項目のうち、数唱が注意とワーキングメモリの評価として用いられることもある²⁹⁾。

G. シャント術やタップテストの効果判定について

MMSE については、上に述べたが、そのほかの検査については、健常者データの1標準偏差以上を改善とすると、FABでは2点以上³⁰⁾、TMT-Aで30%以上³¹⁾、WAIS-IIIの下位検査では評価点が3以上²⁴⁾、RBMTの絵の再認正答数1点以上、RBMTの物語の直後再生数4点以上²⁶⁾となる。

H. 特発性正常圧水頭症とADとの認知障害の比較

ADの認知機能障害と比較することによって特発性正常圧水頭症の認知機能障害を明らかにした、著者らの研究³²⁾を紹介する。なお、本研究において上記で紹介していない Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) というADの経年変化や治療効果を評価することを目的に作られた国際的評価尺度の日本語版³³⁾およびWAIS-IIIの前の版であるWAIS-Rが用いられている。対象は特発性正常圧水頭症患者21例と、年齢、性別、MMSEの得点で特発性正常圧水頭症1例につき2例ずつマッチさせたAD42例であった。特発性正常圧水頭症例は髄液排除試験で症状の改善を確認した症例に限定している。全症例に対してADAS、WMS-R、WAIS-Rを行った。両群の成績を比較したところ、特発性正常圧水頭症ではADよりもADASの見当識、WMS-Rの一般性記憶と遅延再生の成績がよかった。逆に特発性正常圧水頭症はADよりもWMS-Rの注意集中、WAIS-Rの数唱、算数、積木模様、符号の得点が低かった。WMS-Rの注意集中およびWAIS-Rの数唱は注意機能や作動記憶が必要な課題である。算数課題は文章題なので計算能力に加えて、問題解決能力、遂行機能などの前頭葉機能が必要である。符号課題では、精神運動速度、注意機能、作動記憶、思考の柔軟性などが必要とされる。WAIS-Rの積木模様課題とADASの構成課題はともに構成能力を必要とする検査である。しかし本研究ではWAIS-Rの積木模様では両群間に有意差を認めしたが、ADASの構成では有意差を認めなかった。WAIS-Rの積木模様はADASの構成課題と比較すると難易度が高く、この課題を解くには構成能力に加えて、遂行機能、方略形成といった前頭葉機能が必要である³⁴⁾。この前頭葉機能の必要性の多寡の差が、両課題の結果の差となってあらわれたと考えられた。以上より特発性正常圧水頭症ではADよりも記憶、見当識はよいが、注意機能、作動記憶、精神運動速度、遂行機能、思考の柔軟性などの前頭葉機能の障害は強いと考えられた。

さらにこの研究では、認知機能検査が特発性正常圧水頭症とADの鑑別診断に役立つか否かを判別分析で検討した。その結果、WMS-Rの一般性記憶とWAIS-Rの数唱、符号、類似が有意な因子として抽出され、これら4つの検査の成績で、特発性正常圧水頭症とADをと

に85.7%の確率で診断できるという結果が得られた。WAIS-Rの類似課題は意味記憶の課題とも考えられ、有意差は認められなかったが、ADのほうが、特発性正常圧水頭症よりも悪かった。したがって精神運動速度と注意機能の障害は強いがエピソード記憶と意味記憶の障害が軽度であれば特発性正常圧水頭症、逆であればADである確率が高いと考えられた。

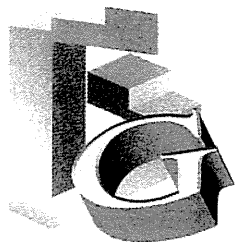
おわりに

介護負担を軽減させることは、認知症診療において大きな課題である。特発性正常圧水頭症においては、三徴いずれかの改善が介護負担を軽減させるが、特に認知障害の改善の寄与が大きいことが明らかになっている³⁵⁾。しかしシャント術による認知障害の改善率は、歩行障害と比べると、低い傾向にある。また特発性正常圧水頭症の認知障害をシャント術で他覚症状がなくなる段階まで改善させるためには、術前の認知障害が軽度であるほうがよい³⁶⁾。これらのことから、特発性正常圧水頭症を可能な限り早期に診断し、認知障害が比較的軽度の段階でシャント術を行うことが重要と考えられる。特発性正常圧水頭症をより早期に診断できる方法の確立が今後の課題である。

【文献】

- 1) Mori K: Management of idiopathic normal-pressure hydrocephalus: multiinstitutional study conducted in Japan. *J Neurosurg* 95 : 970-973. 2001.
- 2) Krauss JK, Regel JP, Vach W, et al : Vascular risk factors and arteriosclerotic disease in idiopathic normal-pressure hydrocephalus of the elderly. *Stroke*. Jan 27 (1) : 24-29. 1996.
- 3) McGirt MJ, Woodworth G, Coon AL, et al : Diagnosis, treatment and analysis of long-term outcomes in idiopathic normal-pressure hydrocephalus (Reprinted from *Neurosurgery*, vol 57, pg 699 - 705, 2005) . *Neurosurgery* 62 : 670-676. 2008.
- 4) Factora R, Luciano M: Normal pressure hydrocephalus: Diagnosis and new approaches to treatment. *Clin Geriatr Med* 22 : 645-657. 2006.
- 5) Hashimoto M, Ishikawa M, Mori E, et al: Diagnosis of idiopathic normal pressure hydrocephalus is supported by MRI-based scheme: a prospective cohort study. *Cerebrospinal Fluid Res* 7 : 18. 2010.
- 6) Saito M, Nishio Y, Kannno S, et al: Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 1 : 202-211. 2011.
- 7) Mataro M, Matarin M, Poca MA, et al: Functional and magnetic resonance imaging correlates of corpus callosum in normal pressure hydrocephalus before and after shunting. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 395-398. 2007.
- 8) Matarin MD, Pueyo R, Poca MA, et al: Post-surgical changes in brain metabolism detected by magnetic resonance spectroscopy in normal pressure hydrocephalus: results of a pilot study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 : 760-763. 2007.
- 9) Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, et al: Striatal D-2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Nucl Med* 48 : 1981-1986. 2007.
- 10) Savolainen S, Laakso MP, Paljärvi L, et al: MR imaging of the hippocampus in normal pressure hydrocephalus: correlations with cortical Alzheimer's disease confirmed by pathologic analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*. 21 : 409-414. 2000.
- 11) Kanno S, Nobuhito A, Saito M, et al : White matter involvement in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a voxel-based diffusion tensor imaging study. *J Neurol* 258 : 1949-1957. 2011.
- 12) Hiraoka K, Yamasaki H, Takagi M, et al: Changes in the volumes of the brain and cerebrospinal fluid spaces after shunt surgery in idiopathic normal-pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci* 296 : 7-10. 2010.
- 13) Yamamoto D, Kazui H, Wada T, et al: Association between Milder Brain Deformation before a Shunt Operation and Improvement in Cognition and Gait in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 35 : 197-207. 2013

- 14) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-Mental State'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12 : 189-198. 1975.
- 15) 森悦朗, 三谷洋子, 山鳥重 : 神経疾患患者における日本語版 Mini-Mental State テストの有用性. *神経心理学* 1 : 82-90. 1985.
- 16) Folstein. MF, Folstein SE, McHugh PR, et al (杉下守弘日本語訳) : 精神状態短時間検査—日本版. 日本文化科学社 ; 2012.
- 17) 日本正常圧水頭症学会 特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会:特発性正常圧水頭症診療ガイドライン. 第2版. 大阪:メディカルレビュー社. 2011.
- 18) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, et al: The FAB: a Frontal Assessment Battery at bedside. *Neurology* 55 : 1621-1626. 2000.
- 19) Kugo A, Terada S, Ata T, et al: Japanese version of the Frontal Assessment Battery for dementia. *Psychiatry Res.* 153 : 69-75. 2007.
- 20) Lezak MD: *Neuropsychological Assessment*, Third ed, Oxford university press, New York : 381-384. 1995.
- 21) Mitrushina M: *Handbook of normative data for neuropsychological assessment*, 2 nd ed, Oxford University Press, New York, 59-98. 2005.
- 22) Davies AD: The influence of age on Trail Making Test performance. *J Clin Psychol* 24 : 96-98. 1968.
- 23) 日本版 WAIS- III刊行委員会 : 日本版 WAIS- III成人知能検査法実施・採点マニュアル. 日本文化科学社. 2006.
- 24) Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, et al: The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. *J Clin Exp Neuropsychol* 11 : 855-870. 1989.
- 25) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留実, 他: 日本版リバーミード行動記憶検査 (RBMT) の有用性の検討. *神経進歩* 46 : 307-318. 2002.
- 26) 綿森淑子, 原寛美, 宮森孝史, 他: 日本版リバーミード行動記憶検査. 千葉テストセンター, 5-25. 2002.
- 27) Wechsler D: A standardized memory scale for clinical use. *L Psychol* 12: 87-95, 1945.
- 28) Wechsler D (著), 杉下守弘 (訳著) : 日本版ウェクスラー記憶検査法 (WMS-R). 日本文化社. 2001.
- 29) Kanno S, Saito M, Hayashi A, et al: Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand* 126 : 279-286. 2012.
- 30) 高木理恵子, 梶本賀義, 神吉しづか, 他: 前頭葉簡易機能検査 (FAB) - パーキンソン病患者における検討-. *脳神経* 54 : 897-902. 2002.
- 31) 安部光代, 鈴木匡子, 岡田和枝, 他: 前頭葉機能検査における中高年健常日本人データの検討. -Trail Making Test, 語列挙, ウィスコンシンカード分類検査 (慶応版) -. *脳神経* 56 : 567-574. 2004.
- 32) Ogino A, Kazui, et al: Cognitive impairment in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21 : 113-119. 2006.
- 33) 山下 光, 博野信次, 池尻義隆, 他: Alzheimer's Disease Assessment Scale 日本語版 (ADAS-J cog.) の有用性の検討. *老年精神医学雑誌* 9 : 187-194. 1998.
- 34) Walsh KW: *Understanding brain damage. A primer of neuropsychological evaluation*, Second edition. Longman Group UK Limited, UK, 1991. (小暮久也監訳, 鈴木匡子訳: 脳損傷の理解 神経心理学的アプローチ. メディカル・サイエンス・インターナショナル. 1993.
- 35) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al: Effect of Shunt Operation on Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus Patients in Reducing Caregiver Burden: Evidence from SINPHONI 31 : 363-370. 2011.
- 36) Kazui H, Mori E, Ohkawa S, et al: Predictors of the disappearance of triad symptoms in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus after surgery. *J Neurol Sci* 328 : 64-69. 2013.



パーキンソン病の認知機能障害

鈴木由希子, 数井裕光, 武田雅俊

抄録

パーキンソン病 (PD) では、遂行機能障害、注意障害、記憶障害、視覚性認知機能障害などの、さまざまな認知機能障害が出現する。障害の程度は、日常生活には支障のないものから認知症と診断されるものまで個人差が大きい。認知機能の全般的な評価に加え、より正確な評価のために、遂行機能や注意など、それぞれの項目についての神経心理学的検査を行う必要がある。PD に伴う認知症に対しては、ドネペジルが有効である。

Key words : パーキンソン病, 認知機能障害, 遂行機能障害, 認知症

老年精神医学雑誌 25 : 1218-1221, 2014

はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) の運動症状に対する治療手段が増え、生命予後が改善したことに伴い、非運動症状、とくに認知機能障害が問題となるケースが増えている。また、PD の初期から認知機能障害がみられることも明らかになってきた。認知機能障害が出現すると、患者および介護者の日常生活に大きな影響を及ぼし、介護負担が大きくなるケースが多い²⁰⁾ことがわかっているが、PD の認知機能障害は、ごく軽度のものから、軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) を伴う PD (PD-MCI) や、認知症を伴う PD (PD with dementia ; PDD) と呼ばれるものまで、症状・重症度ともに個人差が大きい¹⁰⁾。

本稿では、PD に起こりうるさまざまな認知機能障害について、最近の知見を紹介しながら解説

する。

パーキンソン病における認知機能障害の疫学

認知機能障害の定義や検査方法、調査対象の集団の特徴によって頻度は大きく異なるが、認知症を伴わない PD と診断された患者においても、約 20~42% という高い割合で認知機能障害が認められることが報告されている^{6, 20, 29)}。このことから、日常生活には明らかな支障がないようにみえても、PD 発病の早期から認知機能障害は出現していることがわかる。認知機能障害は、高齢、高齢発症の症例、男性、うつ症状の強い症例、運動症状が強い症例、運動障害の進行例に多いため³⁾、これらの項目に該当する患者ではとくに注意する必要がある。PDD を予測する因子としては、高齢、重度の運動障害、PIGD (postural instability and gait disturbance) 型の運動障害、MCI、嗅覚障害、レム睡眠行動異常などが指摘されている^{4, 12, 24, 25)}。

また、PD の診断 12 年後には 60% の患者が認知症になるといった報告³⁾や、20 年後では 80% が

Yukiko Suzuki, Hiroaki Kazui, Masatoshi Takeda : 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 2-2 D3

認知症であったという報告¹⁹⁾がある。

4 パーキンソン病で認められる 認知機能障害とその評価法

全般的な認知機能の評価方法としては、わが国では改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) や Mini-Mental State Examination (MMSE) が用いられることが多い。2012年に Movement Disorder Society (MDS) から発表された PD-MCI の診断基準¹⁷⁾では、日常診療において短時間 (約10分) で施行できる検査として the Montreal Cognitive Assessment (MoCA)²⁰⁾を推奨している。ただし、これらの評価方法では、軽微な障害の検出感度が低いため、異常を拾い上げられないこともある。可能な限り、遂行機能や注意についての神経心理学的検査を追加することが望ましい。

PD患者でみられる認知機能障害は多岐にわたる。今回は、そのなかでも代表的な項目について解説する。

1. 遂行機能障害

遂行機能とは、ある目的を達成するために、目標を設定し、計画を立て、実現のために必要な行動を取捨選択し、目的を実現する能力を指す。

遂行機能の評価するための代表的な神経心理学的検査としては、特定の分類カテゴリーに従ってカードを分類し、検者がカテゴリーを変更した場合の被検者の反応を評価する Wisconsin Card Sorting Test (WCST) や、特定の音で始まる単語や特定のカテゴリーの単語を制限時間内に列挙する Verbal Fluency がある。

PDにおける遂行機能障害の原因としては、背外側前頭前野回路の機能異常が考えられている。すなわち、黒質ドパミン細胞の変性が尾状核の機能低下を引き起こし、結果として背外側前頭前野を含む神経回路に異常が起こるといえるものである。

2. 注意障害

PDでは、注意障害を認めることが多く、また、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ;

DLB) と同様に、注意障害に変動を認めることも多い。日内変動の場合もあるが、数日単位での変動を示すこともある。PDDでも、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) と比べて、注意障害、および注意障害の変動が有意に多いとの報告⁹⁾がある。注意障害の評価には、紙面にばらばらに書かれた数字、または数字と文字を順番に鉛筆で結んでいく Trail Making Test がよく用いられる。ランダムに並んだ数字やひらがなのなかから特定の字のみを抹消する、抹消検査 (cancellation test) が用いられることもある。

3. 記憶障害

PDでは、ADと比べると記憶障害は少ないとされているが、半数以上の患者が記憶障害を自覚しているという報告²¹⁾もある。PDでは、記憶のプロセスのうち、記憶よりも想起の段階の障害が多いとされている⁷⁾。記憶障害を評価するための検査としては、MDSのPD-MCIの診断基準では、検者が短い物語を読んだあとに被検者に物語の内容を即時再生・遅延再生してもらう、ウェクスラー記憶検査改訂版 (Wechsler Memory Scale-Revised ; WMS-R) の論理的記憶、およびリバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test ; RBMT) の物語の再生を挙げている。PDの記憶障害は、遂行機能障害と注意障害による二次的なものであると考えられているが、これですべてを説明することはできないとする説⁷⁾もある。

4. 視覚性認知機能障害

PDDではADよりも視覚性認知機能障害が生じやすい¹⁹⁾。PDでの視覚性認知機能障害の検査としては、複数の図形や線画が重なり合った図を見て、どのような図形や線画が含まれているかを説明する錯綜図が有用であると報告されている¹⁴⁾。また、この報告では大脳皮質後方領域の機能低下が背景にあることが述べられている。

5. 言語障害

PDでは、Verbal Fluencyの低下にみられるような遂行機能障害の影響としての言語の異常は認

められるが、言語機能自体の障害は少なく、程度も軽いと考えられている²⁹⁾。

3 パーキンソン病の認知機能障害の診断の際の留意点

初期のPD患者では、認知機能障害を疑うような訴えは必ずしも多くない。しかし、PD患者において非運動症状が生活の質 (quality of life; QOL) に及ぼす影響を検討した報告では、患者の約半数が、集中力の低下、もの忘れを自覚している¹⁸⁾。

認知機能を評価する場合には、薬の副作用、せん妄、うつ病の合併、全身状態の悪化、代謝異常などの有無を確認する必要がある。とくに、抗コリン薬の投与では、記憶、実行機能の一部が短期間で障害され、投与中止により回復する可能性が示唆されている^{22,27)}。このため、日本神経学会の『パーキンソン病治療ガイドライン2011』では、「抗コリン薬は記憶障害・実行機能障害を惹起することがあり、その改善には投薬は漸減・中止する」(グレードB)、「抗コリン薬は、認知症のある患者および高齢者では使用を控えたほうがよい」(グレードD)と記載されている。また、PDに関連した症状である、運動障害、重度の不安や抑うつ、日中の過眠、精神症状の影響も考慮する必要がある¹⁷⁾。

4 パーキンソン病の認知機能障害に対する治療

PDDの段階まで至っていない認知機能障害については、現時点では有効な薬物治療は確立していない。PDDに対しては、ドネペジル投与により認知機能の有意な改善がみられており^{1,16,26)}、『パーキンソン病治療ガイドライン2011』にも、「パーキンソン病の認知症に対しては、ドネペジンを試みる」(グレードB)と記載されている。リバスチグミンについても、大規模試験にて有効であったと報告されている¹¹⁾。

おわりに

PDでは、軽度の認知機能低下であっても機能的な障害が生じる可能性がある¹⁵⁾。たとえば、運動機能だけではなく、遂行機能、視空間認知機能の低下により、自動車運転能力が低下することが報告されている⁹⁾。認知機能障害のために日常生活で困難なことが増えると、さまざまな精神・神経症状へとつながる場合もある²⁾。QOLの向上を視野にいたったPD治療を行うためには、運動症状のみでなく、認知機能障害を適切に評価し、日常生活への影響を考慮する必要がある。

文 献

- 1) Aarsland D, Laake K, Larsen JP, Janvin C : Donepezil for cognitive impairment in Parkinson's disease ; A randomised controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **72** (6) : 708-712 (2002).
- 2) Aarsland D, Brønnick K, Ehrt U, De Deyn PP, et al.: Neuropsychiatric symptoms in patients with Parkinson's disease and dementia ; Frequency, profile and associated care giver stress. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **78** (1) : 36-42 (2007).
- 3) Aarsland D, Brønnick K, Williams-Gray C, Weintraub D, et al.: Mild cognitive impairment in Parkinson disease ; A multicenter pooled analysis. *Neurology*, **75** (12) : 1062-1069 (2010).
- 4) Baba T, Kikuchi A, Hirayama K, Nishio Y, et al.: Severe olfactory dysfunction is a prodromal symptom of dementia associated with Parkinson's disease ; A 3 year longitudinal study. *Brain*, **135** (Pt 1) : 161-169 (2012).
- 5) Ballard CG, Aarsland D, McKeith I, O'Brien J, et al.: Fluctuations in attention ; PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, **59** (11) : 1714-1720 (2002).
- 6) Barone P, Aarsland D, Burn D, Emre M, et al.: Cognitive impairment in nondemented Parkinson's disease. *Mov Disord*, **26** (14) : 2483-2495 (2011).
- 7) Brønnick K, Alves G, Aarsland D, Tysnes OB, et al.: Verbal memory in drug-naïve, newly diagnosed Parkinson's disease. The retrieval deficit hypothesis revisited. *Neuropsychology*, **25** (1) : 114-124 (2011).
- 8) Buter TC, van den Hout A, Matthews FE, Larsen

□特集

- JP, et al.: Dementia and survival in Parkinson disease ; A 12-year population study. *Neurology*, **70** (13) : 1017-1022 (2008).
- 9) Devos H, Vandenberghe W, Tant M, Akinwuntan AE, et al.: Driving and off-road impairments underlying failure on road testing in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **28** (14) : 1949-1956 (2013).
- 10) Dujardin K, Leentjens AF, Langlois C, Moonen AJ, et al.: The spectrum of cognitive disorders in Parkinson's disease ; A data-driven approach. *Mov Disord*, **28** (2) : 183-189 (2013).
- 11) Emre M, Aarsland D, Albanese A, Byrne EJ, et al.: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med*, **351** (24) : 2509-2518 (2004).
- 12) Emre M, Aarsland D, Brown R, Burn DJ, et al.: Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Mov Disord*, **22** (12) : 1689-1707 (2007).
- 13) Hely MA, Reid WG, Adena MA, Halliday GM, et al.: The Sydney multicenter study of Parkinson's disease ; The inevitability of dementia at 20 years. *Mov Disord*, **23** (6) : 837-844 (2008).
- 14) Ishioka T, Hirayama K, Hosokai Y, Takeda A, et al.: Illusory misidentification and cortical hypometabolism in Parkinson's disease. *Mov Disord*, **26** (5) : 837-843 (2011).
- 15) Klepac N, Trkulja V, Relja M, Babic T : Is quality of life in non-demented Parkinson's disease patients related to cognitive performance? ; A clinic-based cross-sectional study. *Eur J Neurol*, **15** (2) : 128-133 (2008).
- 16) Leroi I, Brandt J, Reich SG, Lyketsos CG, et al.: Randomized placebo-controlled trial of donepezil in cognitive impairment in Parkinson's disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, **19** (1) : 1-8 (2004).
- 17) Litvan I, Goldman JG, Tröster AI, Schmand BA, et al.: Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease ; Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Mov Disord*, **27** (3) : 349-356 (2012).
- 18) Martinez-Martin P, Rodriguez-Blazquez C, Kurtis MM, Chaudhuri KR, et al.: The impact of non-motor symptoms on health-related quality of life of patients with Parkinson's disease. *Mov Disord*, **26** (3) : 399-406 (2011).
- 19) Mosimann UP, Mather G, Wesnes KA, O'Brien JT, et al.: Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, **63** (11) : 2091-2096 (2004).
- 20) Muslimovic D, Post B, Speelman JD, Schmand B : Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease. *Neurology*, **65** (8) : 1239-1245 (2005).
- 21) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, et al.: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA ; A brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc*, **53** (4) : 695-699 (2005).
- 22) Nishiyama K, Sugishita M, Kurisaki H, Sakuta M : Reversible memory disturbance and intelligence impairment induced by long-term anticholinergic therapy. *Intern Méd*, **37** (6) : 514-518 (1998).
- 23) Noe E, Marder K, Bell KL, Jacobs DM, et al.: Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord*, **19** (1) : 60-67 (2004).
- 24) Pedersen KF, Larsen JP, Tysnes OB, Alves G : Prognosis of mild cognitive impairment in early Parkinson disease ; The Norwegian ParkWest study. *JAMA Neurol*, **70** (5) : 580-586 (2013).
- 25) Postuma RB, Bertrand JA, Montplaisir J, Desjardins C, et al.: Rapid eye movement sleep behavior disorder and risk of dementia in Parkinson's disease ; A prospective study. *Mov Disord*, **27** (6) : 720-726 (2012).
- 26) Ravina B, Putt M, Siderowf A, Farrar JT, et al.: Donepezil for dementia in Parkinson's disease ; A randomised, double blind, placebo controlled, crossover study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **76** (7) : 934-939 (2005).
- 27) van Herwaarden G, Berger HJ, Horstink MW : Short-term memory in Parkinson's disease after withdrawal of long-term anticholinergic therapy. *Clin Neuropharmacol*, **16** (5) : 438-443 (1993).
- 28) Weintraub D, Moberg PJ, Duda JE, Katz IR, et al.: Effect of psychiatric and other nonmotor symptoms on disability in Parkinson's disease. *J Am Geriatr Soc*, **52** (5) : 784-788 (2004).
- 29) Yarnall AJ, Breen DP, Duncan GW, Khoo TK, et al.; ICICLE-PD Study Group : Characterizing mild cognitive impairment in incident Parkinson disease ; The ICICLE-PD Study. *Neurology*, **82** (4) : 308-316 (2014).

アルツハイマー病における扁桃体萎縮と症候

数井 裕光 吉山 顕次 武田 雅俊

はじめに

認知症とは、脳の器質的障害によって認知機能に障害が生じ、そのために社会生活を自立して送れなくなった状態のことである。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) は、この認知症の原因として最も多い疾患で、わが国の65歳以上の認知症患者の66.2%を占める (<http://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/2r9852000001kmqo-att/2r9852000001kxx1.pdf>)。初老期、あるいは老年期に物忘れを初発症状として発症し、その後、物忘れが強くなるとともに時間や場所がわからなくなる見当識障害、目的を果たすために必要な複数の手順を段取りよく行えなくなる遂行機能障害が加わる。さらに、見た物の位置関係の把握ができなくなる、言葉の理解が不完全になる、日常的な物品が使用できなくなるなどの症状が加わる。このように症状は緩徐に進行するが、これは脳の神経細胞の変性、脱落が徐々に脳の広い範囲に及んでいく過程に対応する。

一般的にADと診断する際には、臨床的に明らかな記憶障害があること、頭部 magnetic resonance imaging (MRI) で側頭葉内側部に萎縮を認めることが鍵になる。これは、ADにおいて神経細胞の変性、脱落が側頭葉内側領域から始まり、これが頭部MRIでは体積減少、すなわち萎縮としてみられること、側頭葉内側部の中心的構造物である海馬、海馬傍回は記憶の形成に最も重要な領域で、この領域の障害で記憶障害が出現するという2つの知見に基づいている。ADで萎縮する側頭葉内側部には扁桃体も含まれているが、扁桃体萎縮のADの症状形成に対する影響はあまり知られていない。本稿では、このADにおける扁桃体障害についての近年の研究を総説する。

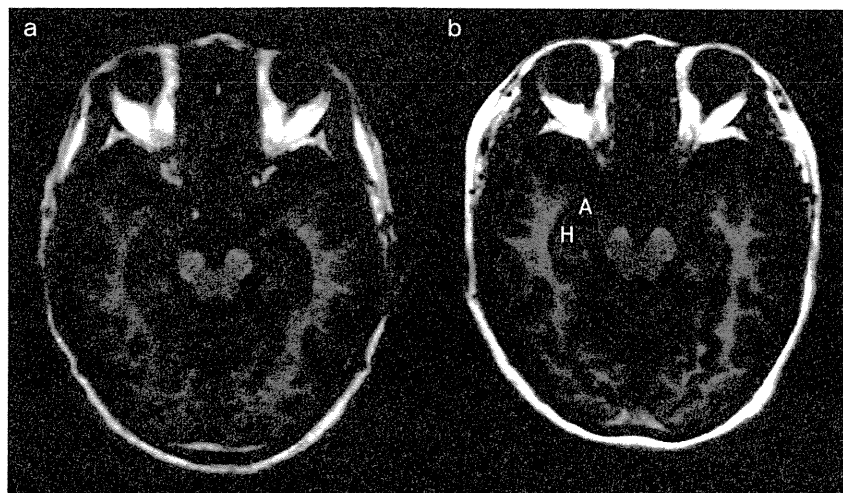
AD患者における扁桃体萎縮

AD患者の頭部MRI画像を図に提示する。ADでかつ認知症のレベルにある患者であれば、頭部MRIで海馬、海馬傍回の萎縮とともに扁桃体の萎縮も視覚的に確認できる。

かずい ひろあき 大阪大学大学院講師/医学系研究科精神医学
よしやま けんじ 同 助教
たけだ まさとし 同 教授

またAD患者の扁桃体の体積を測定し、萎縮を確認した研究も複数ある。平均年齢71±7.5歳、平均Mini Mental State Examination (MMSE) 得点19±3.6点の27例(男:女17:10)のAD患者の扁桃体体積を測定し頭蓋内容積比で表した研究では、この値がAD患者で7.84±1.98であった。年齢に差のない健常高齢者群18例の値は10.03±0.71で、このAD患者では平均値で21.8%減少していた¹⁾。平均年齢76.1±5.7歳、平均MMSE得点13.1±3.8の19例(男:女3:16)のAD患者の扁桃体体積を、年齢に差のない健常高齢者群69例と比較した研究では、ADでは左扁桃体に21%の、右扁桃体に29%の減少を認めている²⁾。また海馬の萎縮と扁桃体の萎縮の程度も比較されている。Washington University Alzheimer's Disease Research Centerの平均年齢77.2±6.7歳、平均MMSE得点24.6±3.9の90例(男:女37:53)と米国で行われた多施設共同研究であるAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)の平均年齢75.5±7.3、平均MMSE得点23.3±2.0の174例(男:女92:82)のAD患者を合わせた群で、認知機能を総合的に評価する検査であるMMSE得点ごとに、また認知症重症度の尺度であるClinical Dementia Rating (CDR)の得点ごとに、海馬と扁桃体の萎縮を比較した³⁾。その結果、認知機能の低下および認知症の進行の両方に伴い海馬と扁桃体の萎縮が進み、かつ両者の萎縮はほぼ同程度であった。CDRについては実際の値が示されているが、CDR 0.5(ごく軽度認知症段階、あるいは認知症疑い段階)の157例では扁桃体の体積が健常者と比較して16.5%減少に対して、海馬の体積は17.2%減少、107例のCDR 1(軽症認知症段階)では扁桃体の体積が23.5%減少に対して、海馬の体積が26.5%減少であった。この研究で認められた、疾患の進行に伴う扁桃体の萎縮は前述の研究¹⁾でも認められている。

アポリポ蛋白遺伝子多型のε4を有することは老年期のADの発症を促進させ、発症年齢を低下させ⁴⁾、さらに海馬の萎縮を促進⁵⁾させることが知られている。ε4と扁桃体萎縮の関連についても検討されている。111例の軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI; 次項参照)の人、115



アルツハイマー病患者と健常高齢者の頭部 MRI T1 強調画像
アルツハイマー病患者(a)では健常高齢者(b)と比較すると海馬、扁桃体が萎縮している。健常高齢者の画像上の A：扁桃体，H：海馬。

例の AD 患者，107 例の年齢をマッチさせた健常高齢者を $\epsilon 4$ を持つ人と持たない人に分けて，海馬，扁桃体の体積を比較したところ，MCI と AD 患者において $\epsilon 4$ を持つ患者の方が扁桃体の体積が小さかった⁶⁾。海馬体積は AD 患者でのみ有意に小さかった。そしてこの $\epsilon 4$ の影響には性差があり，女性の方が扁桃体，海馬の萎縮に対する効果が大きかった。

AD の早期診断における扁桃体体積測定の意義

AD の脳では神経細胞の変性とともに入老人斑，神経原線維変化という 2 つの病理学的異常所見を認める。AD においてどのような原因で神経細胞の変性脱落が生じるかは未だ不明であるが，アミロイドカスケード説で説明されることが多い。すなわち異常なアミロイドが脳内に沈着→神経原線維変化が出現→神経細胞が変性，脱落するのである。そしてこのような病理過程は，臨床的に認知症と呼ばれる状態になるだいぶ前から進行し始めていることが近年明らかになり，AD をより早期に診断しようとの気運が高まっている。このような流れの中で MCI が定義された⁷⁾。MCI とは，記憶低下が年齢相応の低下にとどまるいわゆる健常高齢者の状態と，自立した生活が送れなくなる認知症状態の中間の段階である。すなわち記憶障害は加齢性変化以上に低下しているが，社会生活は自立している状態である。この MCI の人はその後数年の間に，一般高齢者よりも高率に認知症状態に進行する⁸⁾ことが知られているが，全ての MCI の人が認知症になるわけではない。そこで MCI の人の中で後に認知症に移行する人を，MCI の段階で同定する方法の確立研究が積極的に進められてきた。その中で，

海馬の体積減少は有力な指標として報告されている⁹⁾。扁桃体についても検討がなされている。den Heijer ら¹⁰⁾は，認知症のない 60~90 歳の 511 人に対して MRI を施行し，海馬と扁桃体の体積を測定した。そして平均 6 年間追跡したところ 35 人が認知症を発症し，その中の 26 人が AD であった。この認知症への進行の頻度をベースライン時の海馬萎縮の有無で比較したところ，海馬に萎縮がなかった群では 1000 人-年あたり 4.8 人の発症率であったが，重度の萎縮があった群では 1000 人-年あたり 21.6 人であった。年齢，性別，学歴で調整したハザード比は，海馬の体積 1 SD 減少あたり 3.0(95%信頼区間 2.0-4.6)となった。一方，扁桃体に萎縮がなかった群の発症率は 1000 人-年あたり 2.9 人であったが，重度の萎縮を認めた群の発症率は 1000 人-年あたり 19.4 人で，1 SD 減少あたりのハザード比は 2.1(1.5-2.9)となった。この結果より，海馬の方がハザード比は大きいですが，扁桃体も認知症段階に至る前から萎縮しており，かつ扁桃体の萎縮が認知症への移行の指標となり得ることが明らかになった。

AD の扁桃体障害に起因する臨床症状

1. 情動性記憶に関する研究

感情を伴う出来事の記憶は覚えやすいことはわれわれでもよく経験することで，情動による記憶の増強効果と呼ばれている。この情動喚起によるエピソード記憶の増強効果には扁桃体が関与することが知られているが，エピソード記憶が著明に障害される AD においてもこの増強効果が残っていることが複数の研究で明らかになっている^{11,12)}。ただし，この増強効果の程度は患者によって異なり，扁桃

体の萎縮が軽度のAD患者ほど、この増強効果がより維持されている可能性が示唆されている¹³⁾。

2. 精神行動障害に対する影響

AD患者では認知障害とともに精神行動障害を有する。この精神行動障害は認知障害以上にAD患者の生活の質の低下を招き、家族介護者の介護負担を増大させる。AD患者の精神行動障害と扁桃体の機能障害との関連が推測されるが、このことを明らかにした研究はいまだ少ない。

認知症患者の精神行動障害を評価するためにNeuropsychiatric Inventory (NPI)がよく用いられる。Poulinら³⁾は、ADの扁桃体の萎縮がNPIの下位項目にある異常行動と関連すると報告している。NPIの異常行動には、落ち着かずそわそわする行動、うろうろしたり、何かをひっかきまわしたりする行動、徘徊などが含まれる。前頭側頭型認知症患者においては、繰り返される無目的な常同行動と扁桃体との関係が示されており、ADでもこの関係が成立しているのかもしれないと考察している。

Nakatsukaら¹⁴⁾はADの妄想と扁桃体との関連を検討した。27例の妄想を有するAD患者と、この27例とMMSEで認知機能障害の程度をマッチさせた、妄想を有しない27例のADとの間で脳血流を比較し、さらに妄想の内容と局所脳血流との関連を調べた。その結果、右扁桃体の脳血流低下と「(自分の家にいるにもかかわらず)自分の家ではない」と感じる妄想との間に有意な関連を認めた。右扁桃体の機能低下により不安や恐怖が高まり、自分の今いる家が安心できる場所でないと感じる。患者の言う家とは「安心できる場所」の表象であると著者らは解釈している。

扁桃体内の諸核の萎縮

これまでのADに対する扁桃体研究のほとんどは、扁桃体を一つの構造物として扱ってきた。しかし、扁桃体は異なる機能を有する複数の神経核からなる複合的な構造物である。近年、高分解能のMRIが普及し、扁桃体の核レベルで描出できるようになり、ADに対しても核ごとに体積測定がなされるようになってきた。Cavedoら¹⁵⁾は3テスラの高分解能T1強調画像で得られた画像データを用いて、扁桃体を構成する神経核の形態変化について解析した。対象は平均年齢76.1±5.7歳、平均MMSE得点13.1±3.8の19例(男:女3:16)であった。このAD群の扁桃体の体積を、年齢に差のない健康高齢者群69例のデータと比較した。その結果、背側部では内側核と中心核で、腹側部では外側核と基底外側腹内側核で有意な体積減少を認めた。この研究で体積減少が認められた内側核、中心核、基底外

側腹内側核はADの病理学的研究でもアミロイド斑や神経原線維変化をよく認める領域である。内側核は嗅覚系、中心核はコリン作動性回路、外側核と基底外側腹内側核は嗅内皮質や海馬とそれぞれ関係しており、ADの病態を反映していると考えられる。

むすび

扁桃体は様々な領域と線維連絡を持ち、ADの臨床症状の形成にも重要な役割を果たしていると考えられる。今後、画像検査の進歩に伴い、扁桃体内の諸核と臨床症状との関連について明らかにされていくであろう。

謝辞：本稿作成に平成25年度厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業「BPSDの予防法と発現機序に基づいた治療法・対応法の開発研究」で得られた知見を使用した。

文献

- 1) Horinek D, Petrovicky P, Hort J, et al. Amygdalar volume and psychiatric symptoms in Alzheimer's disease: an MRI analysis. *Acta Neurol Scand.* 2006; 113: 40-5.
- 2) Roh JH, Qiu A, Seo SW, et al. Volume reduction in subcortical regions according to severity of Alzheimer's disease. *J Neurol.* 2011; 258: 1013-20.
- 3) Poulin SP, Dautoff R, Morris JC, et al. Amygdala atrophy is prominent in early Alzheimer's disease and relates to symptom severity. *Psychiatry Res.* 2011; 194: 7-13.
- 4) Corder EH, Saunders AM, Strittmatter WJ, et al. Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science.* 1993; 261: 921-3.
- 5) Hashimoto M, Yasuda M, Tanimukai S, et al. Apolipoprotein E epsilon 4 and the pattern of regional brain atrophy in Alzheimer's disease. *Neurology.* 2001; 57: 1461-6.
- 6) Liu Y, Paajanen T, Zhang Y, et al. Analysis of regional MRI volumes and thicknesses as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging.* 2010; 31: 1375-85.
- 7) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol.* 1999; 56: 303-8.
- 8) Bruscoli M, Lovestone S. Is MCI really just early dementia? A systematic review of conversion studies. *Int Psychogeriatr.* 2004; 16: 129-40.
- 9) Devanand DP, Pradhaban G, Liu X, et al. Hippocampal and entorhinal atrophy in mild cognitive impairment: prediction of Alzheimer disease. *Neurology.* 2007; 68: 828-36.
- 10) den Heijer T, Geerlings MI, Hoebek FE, et al. Use of hippocampal and amygdalar volumes on magnetic resonance imaging to predict dementia in cognitively intact elderly people. *Arch Gen Psychiatry.* 2006; 63: 57-62.
- 11) Ikeda M, Mori E, Hirono N, et al. Amnesic people with Alzheimer's disease who remembered the Kobe earthquake. *Br J Psychiatry.* 1998; 172: 425-8.
- 12) Kazui H, Mori E, Hashimoto M, et al. Impact of emotion on memory. Controlled study of the influence of emotionally charged material on declarative memory in Alzheimer's disease. *Br J Psychiatry.* 2000; 177: 343-7.
- 13) Mori E, Ikeda M, Hirono N, et al. Amygdalar volume and emotional memory in Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry.* 1999; 156: 216-22.
- 14) Nakatsuka M, Meguro K, Tsuboi H, et al. Content of delusional thoughts in Alzheimer's disease and assessment of content-specific brain dysfunctions with BEHAVE-AD-FW and SPECT. *Int Psychogeriatr.* 2013; 25: 939-48.
- 15) Cavedo E, Boccardi M, Ganzola R, et al. Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease. *Neurology.* 2011; 76: 727-33.

第 44 回 (2014) 新潟神経学夏期セミナー
 ～脳と心の基礎科学から臨床まで最前線の研究者、臨床家に触れて体感しよう～

期日：7月31日(木)～8月2日(土)
 場所：新潟大学脳研究所 統合脳機能研究センター(6F)セミナーホール

主催：新潟大学脳研究所 新潟脳神経研究会
 プログラム

7月31日(木)見学・体験実習コース(共同利用・共同研究拠点プログラム*)

①基礎神経科学履修コース

- A. フラビン蛋白蛍光イメージング実習(新学術領域「メゾ神経回路」との共催)(7/29～31)(8名)
- B. 遺伝子改変マウス作製の実際(7/30～31)(4名)
- C. 神経細胞の培養と遺伝子導入(7/31のみ)(6名)

②脳研レジデント(臨床)体験コース(7/31のみ)(10～20名)

脳外科, 神経内科, 病理(Brain Cutting, CPC), 3T-MRI など脳研の臨床を一日で体験できるコース

8月1日(金)セミナーⅠ. 個性化する神経細胞の分子基盤と脳機能

10:00～10:40 神経細胞の個性を要する感覚連合
 吉武講平(新潟大・脳研)

10:40～12:00 神経細胞の個性を決める分子機構
 八木 健(阪大・生命機能)

13:00～14:00 大脳皮質の神経結合特異性
 吉村由美子(生理研)

Ⅱ. 遺伝子改変動物：次世代のモデル動物

14:00～15:00 遺伝子改変マウスモデル
 佐々木えりか(実中研)

15:00～16:00 自閉症ヒト型マウスモデル
 内匠 透(理研 BSI)

16:00～ ポスター発表(脳研究所の研究紹介)

18:00～ 懇親会(講師・研究者、臨床家と語ろう!)

8月2日(土)Ⅲ. 神経疾患とバイオマーカー：われわれは神経

疾患の予後を予測できるか?

9:30～10:05 総論：次世代のバイオマーカーに求められるもの
 池内 健(新潟大・脳研)

10:05～10:40 神経変性疾患をバイオマーカーで診断?
 徳田隆彦(京府医大)

10:40～11:15 ALSの予後・進行予測マーカー
 熱田直樹・祖父江 元(名大・医)

11:15～11:50 脳梗塞と血液バイオマーカー
 吾郷哲朗(九大・医)

11:50～12:25 胚細胞腫の高感度 PLAP 測定法の確立
 渡辺伸一郎(東京女子医大)

13:15～13:50 統合失調症の原因解明に挑む
 糸川昌成(都医学研)

13:50～14:25 免疫性脳炎：自己抗体によるシナプス機能異常
 深田正紀(生理研)

14:30～15:00 多発性硬化症のバイオマーカーとその臨床応用
 河内 泉(新潟大・脳研)

*共同利用・共同研究拠点プログラム(旅費支給あり)に応募される方は下記 HP をご覧ください。

申込み：受講料を郵便振替(口座番号：00520-1-45943, 加入者名：新潟脳神経研究会)でお送りください。通信欄に所属、連絡先、1日目の希望コースをご記入下さい。

問い合わせ先：951-8585 新潟市旭町 新潟大学脳研究所 神経学夏期セミナー事務局・佐藤

TEL 025-227-0606; FAX 025-227-0814

E-mail: blib@bri.niigata-u.ac.jp

URL: http://www.bri.niigata-u.ac.jp

受講料(懇親会費無料)：学生・大学院生 無料；その他一般 5,000円

本セミナーは日本脳神経外科学会生涯教育クレジット、日本神経学会認定医更新取得単位の対象です。

第 6 回 ISMSJ(Integrated Sleep Medicine Society Japan)(日本臨床睡眠医学会)学術集会

日 時：8月1日(金)～8月3日(日)

会 場：神戸ファッションマート(神戸市 六甲アイランド)

テーマ：「これからの睡眠」を社会と個人の視点から問う

特別講演 「The Vital Role of Sleep for Safety, Health and Performance.」
 Mark R. Rosekind, PhD

組織委員長講演 「職場は目覚めた脳を求めている」

教育プログラム (1)「眠れない」の基礎 (2)1時間でわかる医療用医薬品のマーケティング～製薬会社は何を考慮どう動いているのか?～

ワークショップ 「睡眠時間の見立て」(1)医師が睡眠に問題ありと疑うとき(全員向き) (2A)睡眠症例検討会(医師向き)

(2B)脳波計があれば睡眠がわかる(技師向き)

サテライトシンポジウム 社会と個人のために「これからの睡眠」を医療に広げるには?

ポスターセッション

問い合わせ先：〒532-0004 大阪市淀川区西宮原1-8-29

テラサキ第2ビル8F

株式会社コネット内 第6回 ISMSJ 学術集会 運営事務局

Tel: 06-6398-5745 FAX: 06-6398-5746

E-mail: ismsj@conet-cap.jp

詳しくはホームページ(<http://www.conet-cap.jp/ismsj6th/>)をご覧ください。

はじめに

近年、一般市民に対する認知症の啓発が進み、早期診断と早期からの治療的介入がなされるようになってきた。これにより認知症であっても、よい状態を長く維持できるようになり、認知症患者が長期的に在宅生活を送ることも稀ではなくなってきた。今後我が国では、認知症患者の増加が見込まれているため、認知症患者の在宅療養生活を支援する医療、介護の仕組みが今以上に必要となる。この仕組みの一つとして地域連携パスの利用が提案され、実際に使用されつつある。しかし、認知症患者の在宅生活支援におけるパスの使用に際しては、検討すべき点も多い。本稿では、これまでに筆者らが行ってきた認知症診療におけるクリニカルパス使用の経験を紹介しつつ、認知症患者の在宅生活支援におけるパスの有用性と留意すべき点について筆者の考えを述べる。

(1) クリニカルパスとは

クリニカルパスとは、特定の治療や検査の標準的な手順を時系列順にまとめたものである。通常は最も左の列に医師や看護師などの担当者を記入し、最も上の行に左から右に向かって時間軸をとり、目的の医療行為を円滑に達成するために、誰がいつどんな手順を踏むのかを2次元的に配置したパス表であらわされる。病院内では内視鏡検査や白内障手術など頻度が多く、かつ手順が決まっている医療行為に使用され、これにより手順ごとの指示出しや医療者間の連絡手配などの細かい業務を繰り返しおこなわなくてもよくなる。このクリニカルパスを利用しやすい医療行為の条件は表1のようにまとめられる。

表1: クリニカルパスを利用しやすい医療行為の条件

1. 標準的な決まった手順が確立されている。
2. 比較的短期間で終わる。
3. 関わる人が比較的少ない。
4. 関わる人がその医療行為に必要な知識を有している。

(2) 認知症診療におけるクリニカルパス

認知症診療においてもクリニカルパスは有用であるが、その第一の効果は、認知症の標準的診療・ケアの手順をまとめ、パス表で視覚化することにより認知症患者に携わる医療者、ケアマネジャー、介護サービス職員、家族介護者の理解を促進することである。認知症患者に対する診療手順は現在でも広く共有されているとはいいがたい。そこで、パス表の中に正しい診療手順を組み込むことで、望ましい診療が自然に実践できるようにするのである。例えば、「認知症患者の診療は原因疾患の診断から始まる」という重要な基本方針を実現するために、パス表の最初の段階に「鑑別診断を行う」という手順を設けるのである。また医療者、ケアマネジャー、介護サービス職員、家族介護者などの役割分担を明確化する効果もある。さらにパス表を広く一般に公開することにより、国民に認知症診療の手順を知ってもらうことも出来る。認知症は高齢者ならば誰でもなりうる高頻度の疾患である。身近な人がなったり自分になったりすることもある。特発性正常圧水頭症のような治る認知症があるという事実や完治困難な認知症であっても早期からの治療や介護サービスの利用が予後をよくするなどの知見が周知されれば、早期の受診につながると思われる。

認知症診療は大きく「気づき～診断まで」、「日常診療」、「一時的な専門診療」の3つの過程に分類され

る。「気づき～診断まで」は認知症診療の最初の段階で、認知症が疑われてから認知症の診断を受けて治療が開始されるまでの過程である。通常、認知症専門医が担当し、診断に必要な検査や診療内容もほぼ決まっていることなどからクリニカルパスとの相性はよい。筆者らは、認知症の診断、治療方針の決定、介護者教育までの一連の初期診療を入院で行うクリニカルパスを、筆者の一人が以前勤務していた兵庫県立高齢者脳機能研究センターで作成したことがある(文献1)。そしてこのパスを用いることによって、医療者自身と家族介護者が認知症診療の流れを理解しやすくなったと感じた。また家族介護者は、自分たちの役割がよくわかるようになった、スケジュールを立てやすくなった、退院準備を早くからできるようになった、ケアプランを立てる相談をケアマネジャーとしやすくなったなどの効果を感じた。さらに入院中の在院日数が短縮され、医療費が削減される効果も認められた(文献2)。

「気づき～診断まで」の過程を終了した患者は、自宅に戻り、かかりつけ医のところで継続的に認知症の診療を受けながら、介護サービスをうけるという「日常診療」の過程に入る。認知症患者の療養生活においては、この「日常診療」の期間が最も長く重要であるが、この過程は通常のクリニカルパスだけでは対応しにくい。それは、①この過程が病院内の診療行為ではなく地域での診療やケアが主体となるため、非専門の人も含んだ多くの人がかかわること、また家族介護者(患者が独居の場合は民生委員なども)の役割が大きいこと、②特別な検査や特別な治療が少なく、平穩に過ごすことが目標となること、③使用期間が非常に長いことなどの理由のためである。そこで我々は、この過程のパス表は大枠を示すにとどめ(文献3)、実際の診療介護連携は情報共有ノート(手帳型パス)でおこなうという仕組みが適当であると考えた。近年、我が国に於いて、情報共有ノートは数多くつくられており、それぞれの地域で使用されはじめている。

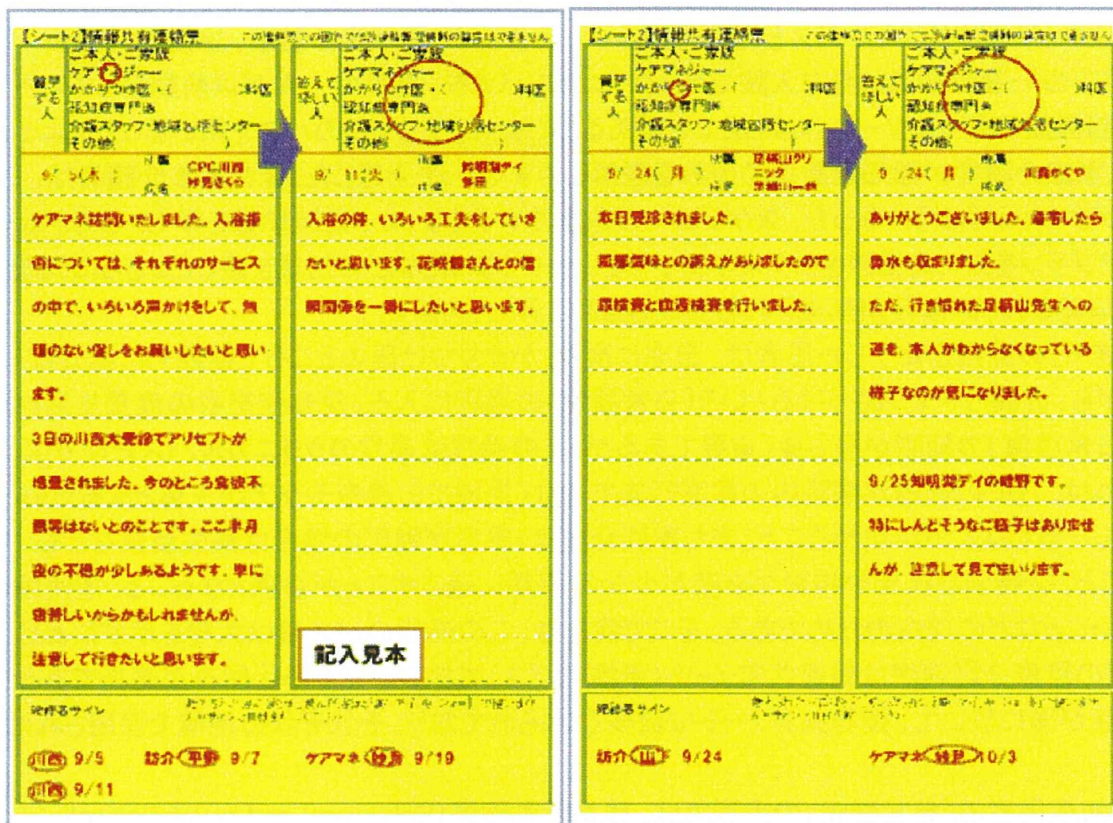
長きにわたる認知症患者の「日常診療」の過程では、精神行動障害(Behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD)が悪化したり、身体疾患に罹患したりして専門病院での治療が必要になることがある。このような「一時的な専門診療」の過程にもすでにパスが使用されている(文献1)。

(3) 情報共有ツールを用いた認知症地域連携システム

認知症患者の「日常診療」を支えるために、我々が提案した情報共有ノートは、認知症の診断を受けたときにその医療機関で作成され、天寿を全うするまで使用することを想定している。ノートは大きく分けると2つの部分からなり、ひとつは「母子手帳」をイメージした患者に関する情報をまとめる部分である。診断、これまでの経過の概略、かかりつけ医、ケアマネジャー、利用しているケア施設、主介護者、要介護度などの情報がまとめられる。もう一つは「交換日記」をイメージした情報共有のための部分である。家族介護者も含めた患者に関わる人達が、日常的に観察したこと、行った治療やケアについてお互いに記載しあう。さらにその中に黄色い紙を用いたページを設定し、ここには特に皆で共有しておくべき情報を記載したり、お互いに質問、回答しあったりする(図1)。この黄色いページでは、誰から誰に連絡する、あるいは質問するのかを明確にするために、相手を指名することになっている。指名された人は「わからない」でもよいので、何らかの回答をする。さらにこのページは最も重要なページと考えているため、患者に関わるすべての人が、たとえ忙しくてもここだけは必ず読む約束としている。そして読んだ時に、その日付とともにサインをすることになっている。ノートはファイル形式としたため、患者の基本的な情報をまとめたペー

ジは普段ノートからはずして自宅に置いておくという使用法も選択できる。

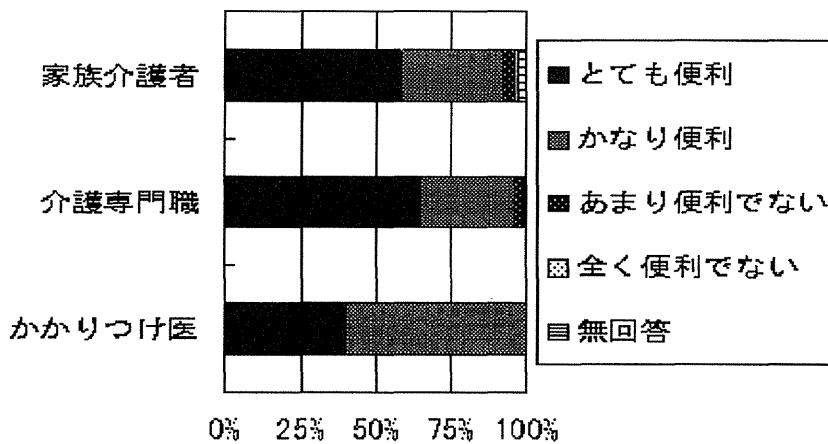
図1: 情報共有ノートの黄色いページ



このような情報共有ノートを実際に作成する前に、大阪府在住の認知症患者の家族介護者、介護専門職の人、かかりつけ医に対して平成 21-22 年度にこのノートの概念を提示し有用だと思うかどうかについて調査した。その結果、多くの方の賛同を得たため（文献 4）（図 2）、情報共有ノートの作成にふみきった。また当時でも認知症患者の BPSD などの症状に対する対応マニュアル本は数多く書店に並んでいた。しかし我々が H21 年度に行った調査では、家族介護者の 33%、ケア職員の 29%、かかりつけ医の 7% しかこのようなマニュアル本を使用していなかった。使用しない理由をさらに調査したところ、情報量が多すぎて自分が担当している患者に有用な情報が見つからないという回答が多かった。そこで、「認知症患者の BPSD に対する対応法は、原因疾患、あるいは原因疾患によって障害されやすい部位やそれらの症状が出現する機序を元に考える」との筆者らの考えを具現化した「疾患別・重症度別治療・ケアガイドブック」を作成した。総論、アルツハイマー病 (AD) (初期、中期、後期に分けて 3 種類)、レビー小体型認知症 (DLB) (初期、中期、後期に分けて 3 種類)、前頭側頭型認知症 (FTD) (初期・中期と後期に分けて 2 種類)、血管性認知症 (VaD) の合計 10 種類からなり、それぞれの疾患のそれぞれの重症度に出現しやすい BPSD を解説し、かつその対応法の案を列挙した。疾患別、重症度別に分冊化することで一冊の分量が減り、当該患者に必要な情報だけが届くことになるという意図もあった。

我々は次に、情報共有ノートと疾患別・重症度別治療・ケアガイドブックを実臨床で使用しその効果を検証しようと考えた。その際に、情報共有ノートの使用法を参加者に理解してもらう必要があると思った。また実際に使用してみるとうまくいかない点が見つかったり、逆によりよい使用法が提案されたりする可能性もあると考えた。そこで連絡会という、ノートを使用している家族介護者、場合によっては本人、ケアマネジャー、介護サービス事業所職員、行政職員、かかりつけ医、認知症専門医などが集い、ノートの運用法、記載法について議論する場を設けた。

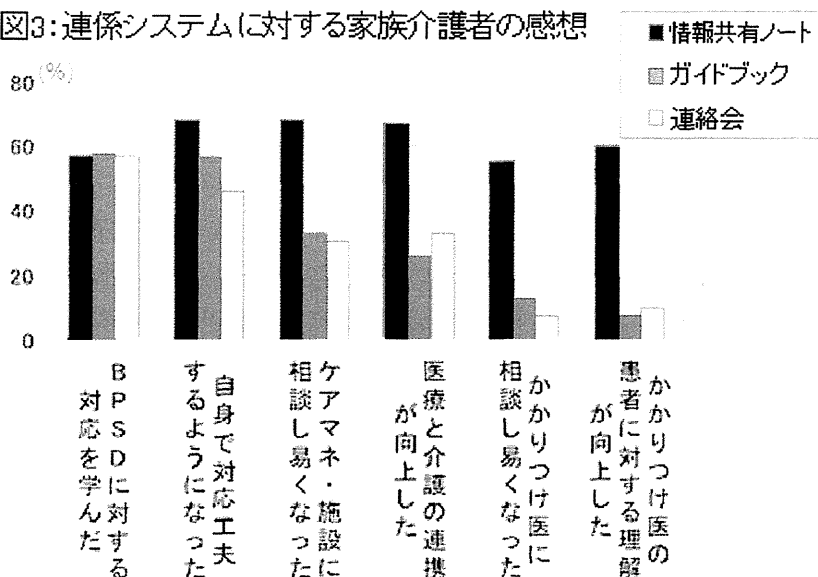
図2:情報共有ノートの有用性について



(4) 情報共有ノートを用いた認知症地域連携システムの有用性検証事業

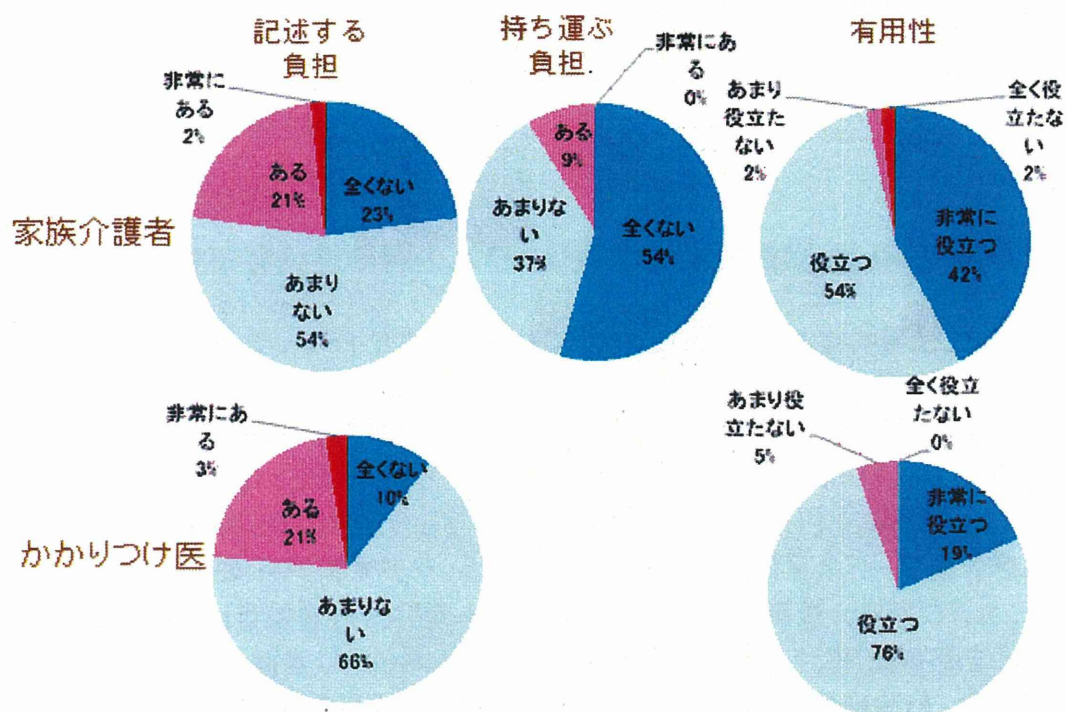
前ページ(PAGE2)で紹介した情報共有ノート、疾患別・重症別治療・ケアガイドブック、連絡会の3つの仕組みを利用した認知症地域連携システムを平成23年2月より6ヶ月間、大阪大学病院の位置する大阪府北摂地域で運用した(文献5)。参加者は、在宅生活をしている認知症患者58例(男/女:19/39、平均年齢:79.0±6.7歳、平均Mini Mental State Examination(MMSE)得点:13.6±9.1、原因疾患の内訳はAD47例、DLB5例、FTD4例、VaD2例)とその家族介護者で、これらの患者に対して情報共有ノートを作成した。また本事業には介護サービス事業所84施設、医師75名、ケアマネジャー48名が協力してくれ、これらの人達と患者、および家族介護者の中で情報共有ノートを運用した。参加者には疾患別・重症度別治療・ケアガイドブックを配布し、毎月1回、連絡会を開催した。連絡会には家族介護者とケア職員、かかりつけ医、認知症専門医、行政職員、患者自身などが毎回約70~100名参加した。事業終了時に家族介護者に対して本事業の効果をアンケート調査したところ図3のような結果が得られた。情報共有ノート、ガイドブック、連絡会別に効果を調査したが、連携に対しては、やはり情報共有ノートの効果が最も高かった。

図3: 関係システムに対する家族介護者の感想



BPSD に対する対応法を学んだ、自身で対応工夫するようになったという教育的効果も認められた。また事業開始前後でいくつかの評価を行い前後で比較したところ、かかりつけ医が患者の様子や状況をよりよく把握するようになった、家族介護者の認知症、および認知症介護に関する知識が増えた、家族介護者の介護負担感が軽減したという効果も認められた。一方、約 25%の家族介護者やかかりつけ医がノートに記述する負担を感じ、約 10%の家族介護者が持ち運ぶ負担を感じたが、そのような負担にもかかわらず、95%の人が情報共有ノートは有用だと感じた(図 4)。

図4: ノート使用の負担感と有用性



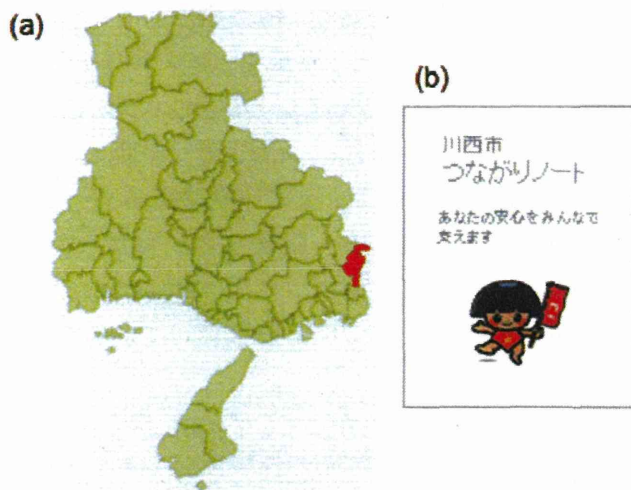
本事業で、このような情報共有ノートを運用する上で留意すべき点が明らかになったので以下にまとめる。①情報共有ノートは作成し、配布するだけでは有効に使えない。皆が知りたい情報を短時間で読める程度の量にまとめることができはじめて、忙しい日常診療やケアの中でノートが円滑に使用されるのであるが、これにはある程度の学習が必要である。連絡会のような場で観察ポイント、皆で共有すべき情報が何であるかなどを使用者間で共有する必要があった。②家族介護者やケア職員がかかりつけ医などの医師に質問したり依頼したりすることには大きな抵抗があった。従って医師が「色んなことを書いてきて欲しい」、「書いてきてくれてありがとう」などノートの使用を促進する声かけをすることが重要である。③ノートの運用可能範囲を参加者に周知することが重要であった。家族がノートを持って行った施設が本事業に参加していない場合はノートを使用してくれないということを理解してもらう必要があった。④軽症の患者はノートの記載内容に興味を持ち内容を読もうとすることがあった。患者も内容を読むという前提でノートを運用するのか読まないことを前提で運用するのかについては、家族介護者、ケア職員、かかりつけ医などその患者の診療、ケアを担当する人達の中で、どちらの方法がより有用であるかを相談して決めるという方針にしていた。本事業では患者は読まないことを前提として使用することが多かった。ただし患者が気にならないようにノートを袋に入れて家族介護者が持ち運んだり、診察前に家族が医師に提出したりした患者もいた。医師はあらかじめノートを読んでから診察にのぞみ、診察後に患者に気づかれないように返却するという配慮を行うことも少なくなかった。⑤認知症患者の在宅療養生活を支援するためには、患者と最も長く過ごす家族介護者に対する教育、指導が必要であった。特に BPSD は家族介護者

の患者への対応の仕方によって軽減したり悪化したりする。情報共有ノートは、患者の BPSD などに対する対応法について各専門家が各々の立場から記載してくれるので、個々の患者に対する実践的な介護マニュアルとなる。そしてその効果は家族介護者だけでなく、そのノートを読み書きしあう全ての人に及ぶ。すなわち情報共有ノートは「認知症の患者と家族から学んで、現場に活かす」ことができる教育的ツールでもある。

(5) 情報共有ノートを用いた認知症地域連携システムの全市的導入

大阪大学病院の周辺地域での運用後、さらに多くの患者に対して情報共有ノートを使用してもらいたいと我々は思ったが、その一方で、この事業のために要した事務作業量はかなりのもので、我々の研究室でさらに多くの患者に対する対応を長期的に行うことは困難だと思った。そこで市町村、医師会などでこのシステムに興味を持ってもらえるところを探していたところ、人口約 16 万人、高齢化率 25.7% の兵庫県川西市(図 5(a))と川西市医師会が応じてくれた。川西市には、以前より川西市認知症地域資源ネットワーク構築事業推進会議(川西市役所健康福祉部、地域包括支援センター、川西市医師会・歯科医師会・薬剤師会、老人を抱える家族の会川西、社会福祉協議会、介護支援専門員協会、介護保険サービス協会、福祉・NPO 法人市民ネット、民生委員児童委員協議会、認知症ネットワーク関係機関代表者会議などの代表からなる)が機能しており、地域連携の素地があった。そして平成 25 年 2 月 1 日より川西市で前述の認知症地域連携システムを導入することになった。

図5: 兵庫県川西市とつながりノート



まず川西市で新たに情報共有ノートを作成し、川西市版「つながりノート」(図 5(b))と名付けた。そして川西市民に本事業を周知してもらうために川西市医師会会員、ケアマネジャー、地域包括支援センター、サービス提供事業所、川西市民に対する説明会を繰り返し開催した。またチラシ、ポスター(図 6 (a))、ステッカー(図 6 (b))をそれぞれ 8000 枚、200 枚、900 枚作成し、市内公共施設、医療機関、介護施設に配置した。さらに啓発用ビデオも作成し、色々な催し物の際に使用した。また川西市の広報誌や川西市医師会だよりでも本事業開始に関する記事を掲載した。さらに我々の疾患別・重症度別ガイドブックを元に出版した「認知症.知って安心!症状別対応ガイド」(文献 6)を川西市医師会会員と本事業の中心メンバーに配布し、家族介護者や介護従事者を指導する際に利用してもらうこととした。

図6: 啓発ポスターとステッカー



川西市における本事業の対象候補者は、介護保険の要介護認定で要支援2以上と判定され、かつ在宅生活を送っている川西市民とした。運用範囲は川西市内の医療機関、介護サービス事業を基本とした。ただし近隣の医療機関で診療を受けている患者もいたため、近隣の医師会や主たる医療機関にも、本事業開始に関する報告と協力依頼をおこなった。川西市のデータベースで候補者が 3073 名いることが明らかになったため、この対象候補者の中から、つながりノート作成希望者を、担当のケアマネジャーを通して募った。そして希望者に対してつながりノートを作成し配布したところ、平成 25 年 2 月 1 日の開始時点で 506 名となった。この 506 名の中で川西市以外の医療機関に通院している患者については個別に本事業について説明と協力依頼を行った。また事業開始と同時に 1 ヶ月に 3 回、曜日を変えて、川西市の各地域で連絡会を開催した。連絡会には本事業に参加している家族介護者、介護従事者、ケアマネジャー、かかりつけ医やその他の医師、川西市役所や地域包括支援センター職員などが参加した。毎回、大阪大学精神科の認知症専門医による約 40 分間のミニレクチャーで開始した。その後、つながりノートのよりよい使用法について議論した。さらに認知症やその介護のことについて日頃困っていることなどを質問し合い、お互いに回答しあった。

使用開始約半年が経過した平成 25 年 10 月からは、それまでに要望があがっていたつながりノートのいくつかの部分の修正作業を開始した。また認知症や介護に関するより網羅的な知識を参加者に持ってもらう段階になったと思ったこともあり、連絡会で、認知症専門医が解説を加えながら「認知症.知って安心!症状別対応ガイド」を抄読するという連続講義を開始した。そしてこの連続講義を毎回ビデオ撮影している。今後、連絡会に登録した人にはこのビデオを随時見られるようにする予定である。