

# 仁明会精神医学研究 2017

*Journal of Jinmeikai Research  
Institute for Mental Health*



一般財団法人 仁明会

## 目 次

巻頭言	森村 安史	1
特別寄稿論文		
石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (Diffuse neurofibrillary tangles with calcification) について	黒田 重利	3
特集Ⅰ：精神医学の諸問題		
レビー小体病の幻視について——症状、機序、治療	三好 功峰	13
認知症治療薬の投与はいつまで続けるか	江原 嵩 河上 靖登	29
男性におけるプロラクチン値についての検討	武田 敏伸	41
認知症の身体拘束を考える	大塚 恒子	50
認知症予防のメカニズムおよび認知症予防に向けた取り組みの現状と課題	梶田 博之、前田 潔	63
特集Ⅱ：症例研究		
医療機関受診が困難となっていた強迫症に対して入院治療が奏功した一症例	宮内 雅弘、林田 和久、日下部 新、橋本 彩、 橋本 卓也、岸野 恵、松永 寿人	71
強迫症に併存する身体醜形症 ～その異種性に関する多角的検討～	橋本 彩、林田 和久、向井馨一郎、日下部 新、 宮内 雅弘、前林 憲誠、松永 寿人	75
慢性化した抜毛症に topiramate とマインドフルネスが奏功した一例	川谷 冴子、山田 恒、吉田 賀一、松永 寿人	80
自身の不貞行為を契機に発症した全生活史健忘の1例	日下部 新、林田 和久、宮内 雅弘、橋本 彩、 中嶋 章浩、向井馨一郎、前林 憲誠、松永 寿人	84
著しい精神病症状を伴い治療に苦慮した双極Ⅰ型障害の一例	橋本 卓也、藤瀬 敬喜、湖海 正尋、松永 寿人	89
糖代謝異常を来した統合失調症のアリピプラゾールへの切り替え	光井磨喜子、湖海 正尋	92
治療抵抗性統合失調症に対しクロザピンが有効であった一例	都井 渚、西井 理恵、山田 恒、松永 寿人	96
2016年度 仁明会精神衛生研究所 業績記録		100
編集後記		105
仁明会精神医学研究・執筆規定		106



## 巻頭言

## 高齢になるということ

一般財団法人仁明会 理事長 森村 安史

私自身が今年 65 歳になり高齢者の仲間に入れてもらえることになった。この歳になって振り返ってみると、大学を卒業した頃から今日まで老年精神医学を中心にして学んできたつもりであったが、実は勝手に想像（空想）して頭の中で高齢者像を構築してきただけでしかなかったことに改めて気づかされてしまうのである。2・30 歳代の頃には生理学的にと、心理学的にとか理論武装された高齢者の姿しか見えてこず、患者や家族の思いにも自分勝手な共感しかできていなかったのではないかと反省するのである。歳を重ねるにつれて時間の経過も早くなる。60 歳の人にとっての一年は、20 歳の人一年の 3 分の 1 の長さになっているのであるから、10 年ひと昔という言葉も 20 代の人にとってはまさに言葉通りの過去になるのだが、60 の人にとっては 10 年前なんて「ついこの前」と言った感覚になってしまうのである。このような感覚も自分自身がこの歳になったからこそ理解できることであって、20 代の私には滑稽に感じたこともあったのである。

この時間感覚のズレと同様に、自分の体の変化についても誤差が大きくなっていく。体力や知力が知らぬ間に低下しているにもかかわらず、自分の感覚の中では 10 年前の時間で生きているのである。その時間がつい最近のこととして感じられているからである。また他人から見られる自身の姿と、自分自身の持っている自己像との間にも乖離が生じてくる。自分では未だに一人前になれない若造であると思っていたにもかかわらず、いつの間にか

最上席に座らせられて「大御所」などと大層な言葉で呼ばれているのである。この他者から見た自己と、自己の持つイメージの差もまた心の違和感の原因にもなる。このような自己と自己、自己と他者が持つ像の乖離感覚が大きくなると、そこに不全感が生じて色々な身体的な愁訴が生まれてくる背景ともなりうるのではなかろうかと思うのである。そしてこのように年を重ねるという過程の中で生じてくる各種の心理的な乖離を解決することで、一部の抑うつや神経症的な症状は改善するのではなかろうかと想像するのである。今では若い頃に行っていた高齢者への対応と、現在の対応が変化している自分にも気づかされている。それは自分自身で経験してきた老化を今度は本当に共感できるようになってきたからである。介護の負担感も自分自身が多少とも経験したから家族の思いがより理解できるようになったのである。

この雑誌もすでに多くの読者にも支持される紙面へと発展した。若い人々にも論文を書く習慣をつけていただけるようにとの思いも伝わってきている。高齢になるということは何かを若い人々に伝える伝道師や語り部としての役割をも持たねばならないのである。老年精神医学を学び少なくともその専門医の端くれに名前を連ねているのではあるが、自身が何もできぬままに今日まで馬齢を重ねてきた。せめてこのような紙面を通じてでもこれから医学を学ぼうとする人々に「高齢になるとは」ということの何かを伝えることができればと思うのである。若い人々に対して説教

---

じみたことを言うようになるのも高齢者の特徴かもしれない。残念ながら人は実際に自分で経験してみないと何も理解できない仕組みになっているようである。いくら先輩から言われても想像と実際の乖離に気がつくのは、その立場になったものにしかわからないのである。いろいろな経験を積んできた私も、未だに幻覚や妄想の恐ろしさは想像するしかない。薬物中毒者の離脱の苦しみも経験したことがないので、これも想像の中で話をするだけでしかない。このように精神医学はどこかで想像の中で他者に共感するという難題を要求するものである。多くの患者や家族の話を糧にしてこの想像する力を増やしていくことが臨床医として重要な課題なのである。ここに記した高齢者の愚痴も、これから精神医学を学ぼうとする人々にとって、少しでも想像力を広げることの一助になればと思うのである。

## 特別寄稿論文

# 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (Diffuse neurofibrillary tangles with calcification) について

(公益財団法人) 慈圭病院 黒田 重利

## 【はじめに】

石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC)) は、孤発性の認知症の一つである。発症年代は初老期が多いが、近年では80歳前の例も見られている。側・前頭葉に限局性の萎縮を示し、大脳皮質にびまん性に無数の神経原線維変化 (NFT) や neuropil threads (NTs) が出現する。しかし老人斑はないか、ごくわずかである。そして Fahr 病様の石灰沈着を認める。これら症例群に対して、1992年、小阪)<sup>28)</sup> は「石灰沈着を伴う瀰漫性皮質性神経原線維変化病 (diffuse cortical neurofibrillary tangle disease with calcification)」といい、Shibayama et al.<sup>46)</sup> は同じ1992年に「non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome」といった。その2年後の1994年に Kosaka<sup>29)</sup> が「diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC)」と提唱した。今日ではこのDNTCの呼称がよく用いられ、Kosaka-Shibayama diseaseとも呼ばれる。

DNTCは1965年の安藤ら<sup>1)</sup>の報告が初めてである。その時は側頭葉萎縮が目立つことからピック病との異同が議論になった。その後同様の症例報告があり、アルツハイマー病?、ピック病?、分類不能などと報告されてきた。文献上わが国では26例の剖検例が確認されている。我々も2001年<sup>52)</sup>、2010年<sup>32)</sup>にしているが、最近(2016年)本病についての総説が Ukai & Kosaka<sup>59)</sup>、寺田<sup>55)</sup>によって述べられ

ている。本稿でもDNTCの自験例と既剖検報告例をもとにその臨床病理学的特徴、生化学的特徴についてのべる。なお、石津例、武田例では新たな情報を得たので、本稿で追加している。

## 症例提示

症例: 死亡時75歳、女性。既往歴: 高血圧。

認知症の家族歴はない。

58歳ごろから記憶力障害がみられ、60歳時の頭部CT検査で脳萎縮と基底核、小脳の石灰沈着を指摘された。62歳時に夫への暴力が原因で入院となった。疎通は良いが、多幸的で、同じ質問を繰り返した。場所、人物の見当識障害、保続、作話がみられた。神経学的兆候は認めず、失行、失認もなかった。64歳時の頭部CT検査では、側頭葉>前頭葉の大脳萎縮と大脳基底核と小脳歯状核に石灰沈着を見た。65歳時、深部腱反射の亢進、振顫と固縮がみられた。66歳頃から普段は機嫌が良いが、気に入らないことがあると怒りっぽくなり、気分が変化しやすくなった。徘徊が目立ち、徐々に発語量が減った。70歳時には食事に介助を必要とし、72歳時には臥床状態となり、75歳肺炎で死亡した。経過17年。臨床診断はアルツハイマー病としたが、脳内の石灰沈着からDNTCを疑っていた。病理所見では脳重は850g。大脳は萎縮していたが、両側の側頭葉の萎縮が目立った。脳底の動脈は中等度の硬化を示していた。光顕所見では、大脳皮質の神経細胞は変性、脱落していた。扁桃核、海馬と側頭葉には強度の、そして前頭葉白質

には中等度のグリオシスをみた。無数の神経原線維変化が大脳皮質全体に出現していた。少数の老人斑が側頭葉皮質にみられたが、そのほかの部位にはなかった。黒質と青斑核の神経細胞内に神経原線維変化をみた。淡蒼球、被殻と小脳の顆粒層と歯状核に石灰化をみた。

### 【頻度、死亡時年齢、発症年齢】

詳細な DNTC の出現頻度の報告はない。かなり以前（2001 年）であるが、私たちがおこなった岡山県内の認知症患者の調査では、3053 人（男性 1054 例、女性 1999 例）中 4 例の DNTC 症例を認めた。4 例は全例女性で、認知症患者に占める割合は 0.13% であった。今後、他の地域、多数例での検討が求められる。剖検報告例はほとんどがわが国からであり、表 1 に示した。海外では 2 例のみ<sup>33,53)</sup>である。剖検例数は 26 例で、性別では男性 7 例（27%）、

女性 19 例（73%）で女性に多い。死亡時年齢（図 1）は 48 ～ 87 歳平均 66.5 歳で、発症年齢（図 2）は 42 ～ 77 歳で平均 54.7 歳で 40 ～ 50 歳代が多かった。罹病期間（図 3）は 2 ～ 30 年、平均 11.1 年であり、経過はアルツハイマー型認知症より長い。家族発症の報告はない。

### 【臨床症状】

表 1 に剖検で確認された DNTC 症例の初発および早期症状を示した。初発症状は記憶力低下、見当識障害が最も多く、経過の早い時期に 26 例中 18 例（69%）で認められた。進行は緩徐である。初期は情緒的接触性が保たれて、神経症状も乏しくアルツハイマー病と診断された例とイライラ、攻撃性、人格変化、発動性の低下などピック病と診断された症例がほぼ半数ずつである。なお初期に認知症が明らかでなかった例<sup>2)</sup>が 1 例、前傾姿勢、歩行障害など運動症状が早期から出現した例<sup>45)</sup>がある。臨床診断名をみると、アルツハイマー病が 6 例、ピック病が 5 例、DNTC が 2 例である。しかし、それ以上に非定型認知症ないし分類不能例が 7 例と最多であった。その他に老人性精神病が 2 例、4 例は記載がなかった。この臨床診断名のデータが示すように、DNTC は、症例によってアルツハイマー病、ピック病、その他の症状がさまざまな割合で組み合わさっている。幻覚、妄想などの精神病症状を認めた例は 7/26 例（27%）であった。この数値は無視してよい値ではもちろんない。しかし、妄想といっても内容は被害、嫉妬、心気である。

神経症状は初期には認めないが中期以降になると約半数の例でパーキンソン症状などの錐体外路症状や錐体路症状の神経症状や失行・失認を認める。更に進行すると嚥下障害、原

図 1 我が国の DNTC 剖検例の死亡時年齢

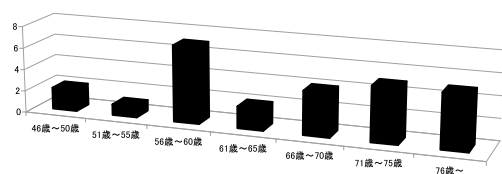


図 2 我が国の DNTC 剖検例の発症年齢

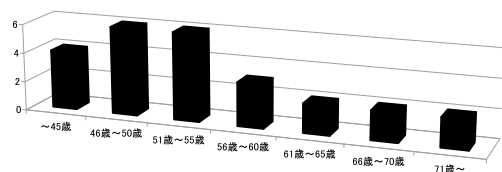


図 3 我が国の DNTC 剖検例の罹病期間

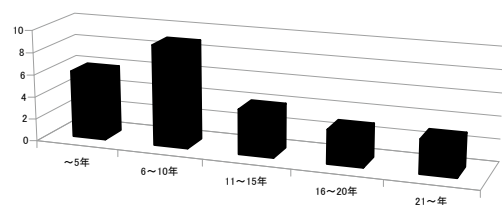


表1 我が国のDNTC剖検例の初期、早期の症状。著者名の横の数字は引用文献番号

患者	著者	死亡年齢	性別	発病年齢	罹病期間(年)	初期・早期の症状	臨床診断	脳重
1	安藤ら 1)	59	F	48	11	注意、理解、記銘、記憶など低下、見当識不良	ピック病	1100
2	小阪ら 27)	54	F	46	7	易怒、無断で飛び出し、徘徊、焼身自殺企図	初老期認知症分類不能	1170
3	三好ら 38)	57	M	53	4	会社自宅ではんやり、物忘れ、道順分からず	アルツハイマー病	1030
4	黒田ら 31)	48	F	45	3	家事不能、味付けわるい、夫が代わる	アルツハイマー病	1000
5	石野ら 16)	56	M	47	10	物忘れ、農業できず、早退、失見当、	ピック病	1040
6	石野ら 17)	49	M	42	7	配達先を間違う、物覚えわるく仕事せず、徘徊	ピック病	1090
7	碁盤ら 6)	79	F	68	11	落ち着かない、記憶障害、独語、保続、語健忘	非定型老年認知症 + 多発性脳梗塞	720
8	Shibayama et al. 45)	59	F	51	8	記憶障害、いらいら、自発性低下、	初老期認知症分類不能	1140
9	Shibayama et al. 45)	57	F	50	8	記憶障害、妄想、奇妙な行動、いらいら	アルツハイマー病	1050
10	Shibayama et al. 45)	56	M	52	4	前傾姿勢、構音障害、人格変化、いらいら	ピック病	1260
11	牧野ら 34)	79	F	55	24	行方不明、物忘れ、話まとなりわるい	非定型初老期認知症	920
12	岩井ら 21)	64	F	56	8	人格変化、金銭執着、記憶障害、健忘失語	非定型認知症、Fahr 症候群	1000
13	徐ら 23)	72	F	64	8	金銭紛失、物忘れ、人格変化、	ピック病	970
14	中山ら 39)	67	F	47	20	記憶障害、一過性歩行障害・片麻痺、動作緩慢	非定型認知症	915
15	牧野ら 35)	68	F	46	22	トラブル、幻聴妄想、記憶障害、性格変化	非定型初老期認知症	850
16	新井ら 2)	70	F	64	6	心臓苦しい、不安発作、軽度記憶障害	老人性精神病	1265
17	石津ら 18)	59	F	45	14	お金置き忘れ、健忘、仕事できず、被害妄想	アルツハイマー病	940
18	氏平ら 57)	65	F	55	10	話が通じない、帰れず、警察保護	アルツハイマー病	850
19	竹内ら 50)	73	M	59	14	記銘力低下、性格変化、失行、嚥下障害	DNTC	1030
20	Tanabe et al. 51)	75	F	58	17	記憶障害、失見当、多幸、いらいら、攻撃	アルツハイマー病	850
21	大関ら 44)	72	F	42	30	好褥、無為、無関心、独語、盗食	記載なし	1015
22	池村ら 14)	81	F	76	5	物忘れ、	記載なし	1016
23	Iwasaki et al. 22)	70	M	66	4	人格変化(攻撃、いらいら)、記憶障害、不眠、錯乱	老人性精神病	1100
24	松山ら 37)	87	F	/	/	八百屋を解雇される、家人とトラブル	記載なし	955
25	武田ら 60)	75	F	55	20	ふらつく、物忘れ、失見当	統合失調 → DNTC	900
26	西田ら 42)	79	M	77	2	動作緩慢、歩行困難、軽度認知障害	記載なし	/

始反射が現れ、四肢は屈曲拘縮位、寝たきりとなり、最終的には失外套状態となる。

臨床例の報告は Ukai & Kosaka<sup>59)</sup>によると21例で、そして寺田<sup>55)</sup>は3例を追加している。しかし、この臨床報告の症例数は明らかに少ない。これは悪性症候群<sup>49)</sup>、小脳失調<sup>4)</sup>、多発性骨髄腫<sup>19)</sup>など特徴がある、あるいは非定型の症状を呈した報告例<sup>12,25,26)</sup>であり、逆にいえばそういう特徴を示したから学会報告や、論文に採択されており、症例数はもっと多いと思われる。行動障害が強く医療保護入院となった2例の報告<sup>30)</sup>もある。私たちが生前高齢発症ではあるものの臨床像、画像所見からDNTCを疑っていた。しかし、剖検病理所見はアルツハイマー型認知症とレビー型認知症の所見を併せ持った例<sup>62)</sup>を経験しており、本病の臨床診断の困難さ・限界を示しているものといえる。今後は精神病症状があるときに、頭部検査で形態だけでなく脳の血流や代謝の

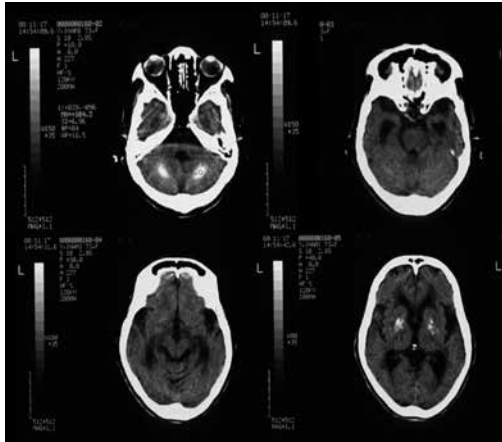
検討が行われることを期待したい。

### DNTC と Fahr 病・症候群

DNTCは臨床では認知症、人格変化で始まり途中からパーキンソン症状を始め錐体外路症状や錐体路症状が出現する。脳画像では側頭葉 > 前頭葉の萎縮を見るが、それとともに基底核、小脳歯状核にFahr病型の石灰沈着があり、診断上中核である。ただし、石灰化の分布、程度にはばらつきがあり、また進展しないとされる。Fahr病は報告者によりその定義、概念が違っており、言い換えれば曖昧である<sup>36)</sup>。症状として最も多いのは運動障害で半数以上はパーキンソン症状で残りは舞踏病やジストニアなどである。認知症は2番目である。このFahr病・症候群と当初診断されていた中で、遅れて側頭葉萎縮を来した症例報告がある<sup>3,25,26,43)</sup>。これらの症例は果たしてFahr病なのかそれともDNTCなのか病理所見がないので確定できないが、DNTCが疑われる。



図4 DNTCの頭部CT像：大脳基底核と小脳歯状核の石灰化と大脳萎縮、とくに側頭葉



### 【検査所見】

一般検査・内分泌検査では血清カルシウム、リンなどの代謝異常はみられない。

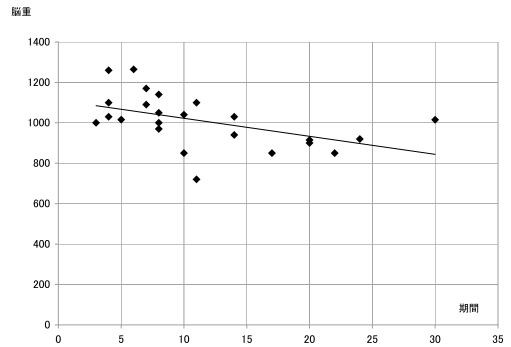
#### 頭部CT検査（図4）

脳萎縮は側頭葉優位の前・側頭葉の限局性萎縮が典型的で、左右差は認めないことが多い。萎縮は側頭極、前頭葉眼窩面に強調される。進行につれて、両側の側脳室の拡大と下角の開大が顕著になってくる。CTスキャンで側脳室周囲の低吸収域 periventricular lucency (PVL)、MRIで periventricular hyperintensity (PVH) を認める<sup>40,41,47</sup>。脳内石灰化が初期から認められる。石灰化の分布と程度は基底核から小脳歯状核、大脳白質にわたって広範囲に石灰化が認められるものから生理的な範囲とばらつきがある。大脳の萎縮が進行するのに対して、石灰化の変化はほとんど認められない。

#### SPECT、PET

脳血流が側頭葉や前頭葉で低下している<sup>12,13,19,20,24,25,30,48</sup>。頭頂葉も低下した報告がある<sup>13,24,48</sup>。大脳基底核では低下していたとする報告<sup>25,41</sup>がある一方で低下していなかった報告

図5 我が国のDNTC剖検例の罹病期間と脳重



もある。小脳についても同様である。PETによる糖代謝は大脳では低下していたが、大脳基底核と小脳では正常であった<sup>20,40</sup>。

### 【神経病理学的所見】

#### 脳萎縮

脳重は720～1265gで平均1009.2gである。罹病期間と脳重（図5）の関連をみると罹病期間が10年を越えると多くの例で脳重は1,000g以下に減少していたが、中には最も軽かった720g例は経過が11年で、一方経過30年の例では脳重が1015gという例もあった。前頭・側頭葉（側頭葉優位）に限局性の萎縮と側脳室下角の開大がある。側頭葉では側頭極で最も萎縮が強く、後方に行くにつれて軽くなる。しかし萎縮は扁桃核、海馬、上側頭回、島回にも及ぶ例もあり、ピック病よりも広い病巣を示す。組織学的には皮質の全層にわたって神経細胞の強い脱落と海綿状態を示し、特に側頭葉白質の著明なグリオーシスを認める。

#### 神経原線維変化

DNTCはその名称のように神経原線維変化が高度に出現することが特徴である。海馬、海馬傍回に無数に、そしてその他の大脳皮質にも広範に多数みられる<sup>56,58</sup>。その他、扁桃核、マイネルト核、視床下部、脳幹部にも多数認められるが、石灰化のある基底核や小脳では

見ないか少数である<sup>58)</sup>。細胞外 NFT (ghost tangle) も多数みられる。免疫組織学的には多数の NFT と NTs は種々の抗タウ抗体で強陽性である<sup>51)</sup>。NFT の電顕観察では paired helical filament と straight tubules が混在しておりアルツハイマー型認知症の NFT と区別できない<sup>45,51,57)</sup>。

アミロイドβ蛋白 (Aβ) の沈着はないか、みられても極わずかである。Aβ蛋白免疫染色での検討でも老人斑は認められず、ghost tangle がわずかに Aβ40 で認識された。

#### 石灰沈着

DNTC では淡蒼球や小脳歯状核を中心として、その周囲の小血管壁に石灰化が認められ、症例によっては大脳、小脳の皮質・白質にも散在する。タンパク質の沈着した偽性石灰で、真の石灰化は二次的に一部で起こる。この分布様式は Fahr 病と一致している。石灰沈着部位の元素分析では、カルシウムと鉄が含まれている<sup>57)</sup>。私たちの分析では、これら以外に鉛の沈着があり、鉛の沈着を有意と考えた<sup>8,9)</sup>が、否定する見解もある<sup>15)</sup>。

#### 変性タウ蛋白

タウ蛋白は、exon-2,3,10 の有無により 6 本のアイソフォームがある。この中で exon-10 を持つものが 4-repeat タウ、exon-10 を欠くものが 3-repeat タウである。アルツハイマー型認知症では 6 本のアイソフォーム全て、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症では 4-repeat タウ、嗜銀球をもつピック病では 3-repeat タウが認められる<sup>5)</sup>。ウエスタンプロットでの観察では、60.64.68kDa の major band と 72 kDa の minor band が認識された。脱リン酸化後のサルコシル不溶性タウのウエスタンプロットでは 6 本のタウアイソフォームが認められた。電顕観察では、多数の直径 8 ~ 20nm で約 80nm 周期の paired helical

filaments (PHFs) と少量の直細管が認められた。このように DNTC の原繊維変化と変性タウはアルツハイマー型認知症で見られる像と同様である<sup>51)</sup>。

#### α-シヌクレイン、TDP-43

α-シヌクレインがニューロン内、神経突起そしてアストロサイトにも高頻度に見られる<sup>7,11,61)</sup>。共焦点顕微鏡による観察で同一ニューロン内に共存している像がしばしば観察された<sup>61)</sup>。TDP-43 (TAR DNA binding protein of 43kDa) もニューロン内に高頻度 (90%) で出現している<sup>7)</sup>。

#### グリア病変

グリアの原繊維変化についても thorn-shaped astrocyte、tuft-shaped astrocyte、や coiled body が特に病変の強い側頭葉と辺縁系に出現する<sup>10,18)</sup>。

#### 血管病変

剖検報告例 17 例中 9 例において、梗塞や動脈の硝子様変化などの血管病変があり血管病変と DNTC との関連を示唆した<sup>2)</sup>。われわれも DNTC のみに出現する、血管を取り巻く異常構造物 (plaque-like structure) を見だし、高血圧によらない大脳白質の細動脈硬化の可能性を考えている<sup>54)</sup>。

#### タウ病理と石灰化

この関連について以下に疑問形でいくつかを取り上げ、問いかけたい。

1. DNTC と Fahr 病は同格か? 名称にあるが、石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病をことば通りに解釈すればタウ病理が主体で石灰沈着は副である。その通りなのかそれとも同格か?
2. タウ病理と症状はよく対応している。石灰化はどの症状に関与している?
3. 両者は関連した病態? それとも独立した別個の病態? なのか。タウ病理は大脳皮質や

---

辺縁系のニューロン、グリアの変性である。Fahr型の石灰沈着は淡蒼球と小脳歯状核の小血管、近接の実質へのカルシウムなどの沈着で、病態としては代謝あるいは炎症であろう。タウ病変部位に石灰沈着はない。他方、石灰沈着部位の淡蒼球と小脳歯状核にはNFTは無いが、まれである。両者の病理機序、傷害部位が異なることは、両者は別個独立した病態と考える。Itoら、Nandaらも画像所見から同意見を述べている<sup>20,41)</sup>。

4. 相関、独立はさておいて、病理発現はどちらが先行する？タウが先行、カルシウムが先行それとも同時？
5. さらに両者の病態を引き起こす未知の物質があるのか？

#### おわりに

DNTCの最初の剖検報告から50年以上、疾患概念の提唱から25年が経った。しかし、現在まで臨床・剖検併せての報告数は50例余りと少数である。珍しい、まれな病気であるのか？それよりも、とくに海外でよく認知、注目されていない可能性のほうが高いと思われる。Ukai & Kosaka<sup>50)</sup>が診断基準を提唱しているが、このような一定の基準を用いながら認知症診療での症例の発見、増加が望まれる。臨床検査研究では脳画像、髄液の詳しい検討を、また基礎研究ではタウの病理、病態は少し〜かなりなされてきたが、その他の領域はまだまだである。臨床基礎両面の業績の蓄積がなされ、ひいては治療法の開発がなされることを期待する。

#### 文献

- 1) 安藤 烝, 岡庭 武, 橋 勝也: Pick病の1剖検例. 神経進歩 9,181-182, 1965

- 2) 新井哲明, 黒木規臣, 新里和弘ほか: 多発性脳梗塞および小細動脈の硝子様変化を伴った, 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病の1剖検例. 脳神経 48,69-76,1996
- 3) Avrahami E, Cohn DF, Feibel M, et al. : MRI demonstration and CT correlation of the brain in patients with idiopathic intracerebral calcification. J Neurol 241,381-384,1994
- 4) 小豆澤毅, 三間清明, 重藤紀和: 小脳性失調症と記銘力障害で発症したDNTC(diffuse neurofibrillary tangles with calcification)が疑われる1症例. 精神科治療学 29,675-678,2014
- 5) Buée L, Bussièrre T, Buée-Scherrer V, et al. : Tau protein isoforms, phosphorylation and role in neurodegenerative disorders. Brain Res Brain Res Rev 33,95-130,2000
- 6) 碁盤芳久, 山之内 博, 東儀英夫ほか: 多発性脳梗塞と広汎な類石灰化を伴った非定型老年痴呆の1剖検例. 神経内科 20,148-156,1984
- 7) Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi H, et al. : Clinicopathological study of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. With special reference to TDP-43 proteinopathy and alpha-synucleinopathy. J Neurol Sci 301,77-85,2011
- 8) Haraguchi T, Ishizu H, Kawai K et al. : Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (a form of dementia) : X-ray spectrometric evidence of lead accumulation in calcified regions. Neuroreport 12,1257-1260, 2001
- 9) Haraguchi T, Ishizu H, Takehisa Y et al. : Lead content of brain tissue in diffuse neurofibrillary tangles with calcification

- (DNTC) : the possibility of lead neurotoxicity. *Neuroreport* 12,3887-3890,2001
- 10) Hashimoto N, Takeuchi T, Ishihara R, et al. : Glial fibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Acta Neuropathol* 106,150-156,2003
- 11) Hishikawa N, Hashizume Y, Ujihira N et al. :  $\alpha$  -synuclein-positive structures in association with diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Neuropathol Appl Neurobiol* 29,280-287,2003
- 12) 五十嵐武士、佐藤 厚、今村 徹 : Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC) 類似の臨床症状を呈するが基底核の石灰沈着が軽微な変性疾患性痴呆の一例。高次脳機能研究 27,309-319,2007
- 13) 池田 学, 田辺敬貴, 森 隆志ほか : 特異な初老期痴呆症の1例—Alzheimer病・Pick病との比較検討—。脳神経 46,175-181,1994
- 14) 池村雅子、斎藤祐子、新井富男ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) の2剖検例。Neuropathology 27 (Suppl.) ,130,2007
- 15) 石原良子、入谷修司、水野 裕ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病の脳内における金属原子の検討。Neuropathology 25 (Suppl.) ,126,2005
- 16) 石野博志、森定 諦 : 無数の神経原線維変化を伴ったPick病の1例。臨床神経 19,197-203,1979
- 17) 石野博志、須藤浩一郎、今岡信夫ほか : 感覚性失語を来し、神経原線維変化を伴ったPick病の1例。精神医学 23,277-283,1981
- 18) 石津秀樹、黒田重利、石野博志ほか : 石灰沈着、瀰漫性神経原線維変化を示す初老期痴呆症におけるグリア内封入体の検討。Neuropathology 16 (Suppl.) ,124,1996
- 19) Isoe K, Urakami K, Shoji M, et al.: Intracranial calcification with IgG  $\lambda$  M-proteinaemia: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 64,561-563,1998
- 20) Ito Y. Kato T, Suzuki T et al.: Neuroradiologic and clinical abnormalities in dementia of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease) . *J Neurol Sci* 209,105-109,2003
- 21) 岩井 清、岩瀬正次、小林 宏ほか : Farr症候群を伴う非定型痴呆の1例。Neuropathology 11 (Suppl.) ,401-402,1990
- 22) Iwasaki Y, Ito M, Mori K, et al. : An autopsy case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification: Early stage pathologic findings. *Neuropathology* 29,697-703,2009
- 23) 徐 沐群、柴山漠人ら : Fahr症候群を伴う非定型痴呆の一例。精神神経誌 94,99,1992
- 24) 北林百合之介、上田英樹、柏由紀子ほか : 多彩な精神症状を呈した初期のDiffuse neurofibrillary tangles with calcificationが疑われる1臨床例。精神医学 47,897-900,2005
- 25) 小林清樹、斎藤正樹、館農 勝ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) が疑われた1例 : 最新の画像診断技術を用いた機能画像所見を含めて。精神科 18,223-233,2011
- 26) 小林清樹、館農 勝、内海久美子ほか : 石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) が疑われた1例。老年精神医学雑誌 24 (増刊II) 215,2013

- 
- 27) 小阪憲司、柴山漠人、小林 宏ほか:分類困難な初老期痴呆症の1剖検例. 精神経誌 75,18-35,1973
- 28) 小阪憲司:アルツハイマー病、ピック病、Fahr病の特徴を有する初老期痴呆症:「石灰沈着を伴う瀰漫性皮質性神経原線維変化病」の提唱. 老年精神医学雑誌 3,743-750,1992
- 29) Kosaka K.: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a new presenile dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 57,594-596,1994
- 30) 厚東知成、新里和弘、新井哲明ほか:石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(DNTC)の二例. 老年精神医学雑誌 25 (増刊II) 167,2014
- 31) 黒田重利、庄盛敦子、立石 潤:非定型なAlzheimer病の1剖検例. 脳神経 28,389-395,1976
- 32) Kuroda S, Ishizu H, Terada S, et al.: Diffuse Neurofibrillary Tangles with Calcification. In: Neuropsychiatric Disorders (eds. Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K.). pp.271-278. Springer 2010
- 33) Langlois NE, Grieve JH, Best PV: Changes of diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC) in a woman without evidence of dementia. J Neurol Neurosurg Psychiatry 59,103,1995
- 34) 牧野 裕、水上勝義、小林一成ほか:側頭葉萎縮、神経原線維変化、Fahr病変の認められた非定型初老期痴呆の1剖検例. 臨床精神医学 19,529-534,1990
- 35) 牧野 裕、藤嶋敏一、加瀬光一ほか:側頭葉萎縮、神経原線維変化、石灰沈着を認めた非定型初老期痴呆の1剖検例. 臨床精神医学 22,1023-1029,1993
- 36) Manyam BV.: What is and what is not 'Fahr's disease. Parkinsonism Related Disorders 11,73-80,2005
- 37) 松山善次郎、赤津裕康、堀 映ほか:パーキンソン病を合併した石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病の一例. Neuropathology 29 (Suppl.), 183,2009
- 38) 三好功峰、神谷重徳:多数の神経原線維変化とPick病様の限局性脳萎縮をみた初老期痴呆の1例. 臨床神経 15,827-833, 1975
- 39) 中山 宏、上杉秀二、安藤 烝ほか:多数の神経原線維変化と高度の石灰沈着を示した非定型痴呆の1剖検例. Neuropathology 12 (Suppl.), 221,1992
- 40) Nanda S, Bhatt SP, Pamula J et al.: Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC): Kosaka-Shibayama disease in America. Am J Alzheimer's Dis Other Dement 22,535-537,2008
- 41) Narita K, Murata T, Ito T et al.: A case of diffuse neurofibrillary tangles with calcification. Psychiatry Clin Neurosci 56,117-120,2002
- 42) 西田尚樹、畑 由紀子: Diffuse neurofibrillary tangle with calcificationと考えられた1剖検例. 日本病理学会会誌 100,397,2011
- 43) 野本 信篤、杉本 英樹、井口 裕章、ほか:びまん性神経原線維変化病の経過を示したFahr病の1例. 臨床神経 42,745-749,2002
- 44) 大関 守、柴山漠人、水野 裕ほか: Diffuse neurofibrillary tangle with calcification (DNTC) が疑われ、さらにアミロイドアンギオパチーを伴っている1剖検例. Neuropathology 21 (Suppl.), 68,2001
- 45) Shibayama H, Kobayashi H, Iwase S. et
-

- al. : Unusual cases of presenile dementia with Fahr's syndrome. *Jap J Psychiatr Neurol* 40,85-100, 1986
- 46) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, et al. : Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. *Clin Neuropathol* 11,237-250,1992
- 47) Suda S,Ueda M,Sakurazawa M et al.: Clinical and neuroradiological progression in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *J Clin Neurosci* 16,1112-1114,2009
- 48) 竹田礼子、井関栄三、小阪憲司ほか：幻覚・妄想を伴う「石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病」の疑われる1臨床例。精神医学 39,67-72,1997
- 49) Takeuchi D, Ono T, Wada Y :Case of neuroleptic malignant syndrome with diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Psychiatry Clin Neurosci* 69:383-384,2015
- 50) 竹内 徹, 柴山漢人, 石原良子ほか：特異な白質所見を伴う非定型痴呆の1剖検例。*Neuropathology* 17 (Suppl.) ,277,1997
- 51) Tanabe Y, Ishizu H, Ishiguro K, et al. :Tau pathology in diffuse neurofibrillary tangles with calcification (DNTC) : biochemical and immunohistochemical investigation. *Neuroreport* 11,2473-2477,2000
- 52) 田辺康之、黒田重利：石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) 。*Dementia Japan* 15,8-15,2001
- 53) Tariska I : Circumscribed Cerebral Atrophy in Alzheimer's Disease : A pathological study. In: *Alzheimer's Disease and Related Conditions* (eds. Wolstenholme GEW & O'Connor M ) . pp. 51-73 J. & A. Churchill 1970
- 54) Terada S, Ishizu H, Tanabe Y et al. : Plaque-like structures and arteriosclerotic changes in "diffuse neurofibrillary tangles with calcification" (DNTC) . *Acta Neuropathol* 102,597-603,2001
- 55) 寺田整司：石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病 (DNTC) 。老年精神医学雑誌 27,67-74,2016
- 56) Tsuchiya K, Nakayama H, Haga C et al. : Distribution of cerebral cortical lesions in diffuse neurofibrillary tangles with calcification: a clinicopathological study of four autopsy cases showing prominent parietal lobe involvement. *Acta Neuropathol* 110,57-68,2005
- 57) 氏平伸子, 橋詰良夫, 高木維治ほか：著明な側頭葉萎縮と神経原線維変化出現, 石灰沈着を特徴とし, 老人斑をほとんど認めない非定型初老期痴呆症の1剖検例。臨床神経 37,292-299, 1997
- 58) Ukai K, Shibayama H, Ishihara R et al. : Distribution of neurofibrillary tangles in diffuse neurofibrillary tangles with calcification. *Psychiatry Clin Neurosci* 63,646-651,2009
- 59) Ukai K, Kosaka K : Diffuse neurofibrillary tangles with calcification (Kosaka-Shibayama disease) in Japan. *Psychiatry Clin Neurosci* 70,131-140,2016
- 60) 武田直也、石津秀樹、池田研二ほか：石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病の一例。*Neuropathology* 30 (Suppl.) ,108,2010
- 61) Yokota O, Terada S, Ishizu H et al. : NACP/alpha-synuclein immunoreactivity in diffuse neurofibrillary tangles with

---

calcification (DNFC) . *Acta Neuropathol*  
104,333-341,2002

- 62) 吉田英統、石津秀樹、池田研二ほか: 基底核と小脳に高度の石灰沈着を認めた、アルツハイマー病変を伴う新皮質型レビー小体型認知症の一例 . *Neuropathology* 29 (Suppl.) , 137,2009

## 特集Ⅰ：精神医学の諸問題

## レビー小体病の幻視について——症状、機序、治療

(一般財団法人) 仁明会精神衛生研究所 三好 功峰

## Ⅰ. はじめに

レビー小体病という疾患名は、狭義のパーキンソン病、パーキンソン病認知症、レビー小体型認知症（レビー小体を伴う認知症）を含めた神経変性疾患を包括的に呼ぶときに用いられるものであり、脳病変としてレビー小体の出現を見ることが共通の特徴である。パーキンソン病認知症、レビー小体型認知症では、大脳においてレビー小体が発現し、認知症とパーキンソニズム（運動症状）のほかに、しばしば幻視と浮動性の意識障害が認められる。

幻視の出現する原因については、さまざまな仮説が提唱されているものの、今日、なお十分に明らかにされているとは言えない状況である。ここでは、本症においてみられる幻視体験や、これまで報告されてきた神経生物学的基盤について述べ、治療の基本的なありかたについて考察するものとする。

## Ⅱ. レビー小体病とは？

長い間、レビー小体は、パーキンソン病において、脳幹などに限局して出現するものと考えられていて、大脳皮質においても認められることに気づかれたのは、比較的近年のことであった。Okazaki Hら（1984）<sup>(1)</sup>は、パーキンソン症状のない認知症の老年者で、大脳皮質の広範な領域にレビー小体が発現した2症例を報告した。1987年には、Kosaka Kら<sup>(2,3,4)</sup>がアルツハイマー型脳病変に加えて大脳皮質に広範なレビー小体のみられた症例を報告し、びまん性レビー小体病 diffuse type of Lewy body disease と名付けた。その後、このよう

な症例についての本格的な研究が始まったが、ほとんどの場合、アルツハイマー病病変を合併していたので、「アルツハイマー病のレビー小体型 Lewy Body Variant of Alzheimer's Disease (Hansen LA ら (1990) <sup>(5)</sup>) と呼ばれることもあった。McKeith ら<sup>(6,7)</sup>は、このような病態に関わる多数の研究者の意見を集約する形で、「レビー小体を伴う認知症 Dementia with Lewy Bodies, DLB」(“レビー小体型認知症”と訳されている)と呼ぶことを提唱した。

しかし、レビー小体型認知症と、パーキンソン病における認知症（パーキンソン病認知症 Parkinson's Disease Dementia）とは、運動症状（パーキンソニズム）の出現から認知症が発現するまでの時間的な違いがあるのみで、本質的な差異はないと考えられるようになって、今日では、パーキンソン病、レビー小体型認知症、パーキンソン病認知症の3病型は、連続した病態であると考えられている<sup>(7,8)</sup>。この3病型を呼ぶための包括的名称 umbrella term として、「レビー小体病 Lewy Body Disease (LBD)」<sup>(8)</sup>、あるいは、レビー小体の構成タンパクの  $\alpha$ -シヌクレインに基づく名称である「シヌクレオパチー Synucleopathy」(レビー小体病と多系統萎縮症を含む)などが用いられる。

しかし、一方では、国際パーキンソン病・運動疾患学会 International Parkinson and Movement Disorder Society (MDS) では、3病型の包括的名称として、「パーキンソン病」という病名を残し、レビー小体型認知症は、



---

亜型 subtype として「パーキンソン病のレビー小体型認知症型 --PD (DLB subtype) --」とすることを提案している<sup>(9)</sup>。実際のところ、パーキンソン病という名称は、アルツハイマー病と同様、神経学、精神医学においてのみでなく、一般的な医学の領域において歴史的な重みのあるものであって、仮に、新しく病型が加わるなどの概念の拡大が行われても、なお由緒ある疾患名は残したいとする考えがあることも理解できる。

今日、レビー小体病と呼ばれるものは、以下のように要約することができる。

- 1) 狭義のパーキンソン病 Parkinson Disease (PD)；運動症状（パーキンソニズムつまり、筋固縮、振戦、姿勢反射異常など）が主症状である。通常は、非運動症状（認知症、意識浮動性、幻視など）は見られない。病変は脳幹、辺縁系に局限し、大脳皮質にはレビー小体は認められない。L-ドパ治療は運動症状に有効である。
- 2) レビー小体型認知症 Lewy body dementia, LBD（レビー小体を伴う認知症 Dementia with Lewy Bodies, DLB）；運動症状（パーキンソニズム）が出現してから、比較的早い時期（1年以内）に非運動症状（認知症、意識浮動性、幻覚など）が現れるものをこのように呼ぶ。非運動症状が先行することもある。レビー小体が大脳皮質に認められることは必須の病理所見<sup>(10,11,12)</sup>であるが、辺縁系、黒質稠密帯にもレビー小体は出現する。また、加えて、 $\beta$ アミロイドの蓄積（ときにタウ蓄積が合併）などアルツハイマー型病変を伴う。非運動症状には、コリンエステラーゼ阻害薬が有効である。

診断基準<sup>(6,7)</sup>としては、認知症がみられ、「中核症状」（浮動的に変化する意識障害、繰り返される幻視、パーキンソニズム）のうち2項目が認められれば probable DLB, 1項目であれば possible DLB とされる。さらに本症を「示唆する症状」として、レム睡眠期の行動障害、神経遮断薬に対する過敏性、基底核のドパミン伝達物質の減少（SPECT, PET）など、「支持する症状」としては、繰り返される転倒と卒倒、一過性の意識喪失、自律神経症状（起立性低血圧、尿失禁など、あらゆる形の幻覚、系統的妄想、うつ、画像で内側側頭葉が比較的保持されている、MIBG 心筋シンチグラムでの低値、PET・SPECT での後頭部での活動低下、脳波の徐波がみられるなどがあげられる。

- 3) パーキンソン病認知症 Parkinson Disease Dementia, PDD；パーキンソン病（運動症状などのパーキンソニズム）で始まり、この状態が長く（1年以上）続いたのちに、非運動症状（認知症、幻視、浮動性意識障害など）が出現した場合にこのように呼ぶ。臨床症状については、レビー小体型認知症と差異はない。レビー小体は、脳幹、辺縁系、大脳皮質などにおいて出現するが、それに加えて、 $\beta$ アミロイド蓄積（ときにタウ蓄積を伴う）アルツハイマー型病変が認められる。

これらの病型における臨床症状と脳病変の互いの関係は図1に示した通りである。

近年、免疫組織化学的な方法により  $\alpha$  シヌクレイン（レビー小体）の分布の検索が容易になったこともあって、パーキンソン病（レビー小体病）の病変についての理解は劇的に変わった。パーキンソン病における神経細胞

図1 レビー小体病の病型

病型	レビー小体病 (シヌクレオパチー、広義のパーキンソン病)			アルツハイマー病 (AD)
	パーキンソン病 (PD)	パーキンソン病認知症 (PDD)	レビー小体型認知症 (DLB)	
病変部位	脳幹	レビー小体 (脳幹、大脳), βアミロイド (大脳)		βアミロイド、タウ
レビー小体 (脳幹)				
レビー小体 (大脳皮質)				
βアミロイド (大脳皮質)				
パーキンソニズム (運動症状)				
幻視				
意識障害				
妄想性誤認症候群				
うつ				
認知症				

脱落やレビー小体の出現は、かつて信じられていたように黒質稠密帯、迷走神経核やマイネルト基底神経核などに限定されるものではなく、病変は、嗅神経や延髄などから、黒質、扁桃核、辺縁系さらには大脳底面から穹窿部へ、連続的に浸潤するように広がることが明らかになってきた。Braak H<sup>(13,14)</sup>は、疾患の経過を6期に分けた。つまり、延髄、橋被蓋、嗅神経 (第1~2期)、中脳、前頭皮質 (第3~4期)、新皮質 (第5~6期)と病変は広がってゆく。パーキンソニズムが出現するのは、第3期になってからであり、さらに病変が大脳に広がるにしたがって、非運動症状としての精神症状 (認知症、幻覚、意識障害) が出現するものとされている。

αシヌクレインは、元来、アルツハイマー病において蓄積するアミロイド成分 (βアミロイド以外の成分) として見つけれられたもの

であるが、レビー小体のフィラメントの主成分となっている<sup>(15,16)</sup>。このαシヌクレインは、プリオンやβアミロイドと同じように、脳内で、“seeds”の役割をして、本来、生理的に存在する正常のシヌクレインを異常なシヌクレインに変換してゆくことが知られている<sup>(17,18)</sup>。パーキンソン病において、脳内にこれらのたんぱくが形成されるきっかけとして、さまざまな原因が想定されている<sup>(19,20,21,22,23)</sup>ものの、なお十分に明らかにされていない。

### Ⅲ. レビー小体病で出現する幻視

#### 1. パーキンソン病の幻視

今日、認知症における幻視は、レビー小体型認知症の特徴的な臨床症状として注目されているが、実は、すでに1970年代から、長期間にわたってL-ドパ治療を受けたパーキンソン病において出現することが知られていた

---

(24,25,26,27, 28,29,30,31,32)。そのうち、ドパミン系を賦活することを目的とした治療薬であるアマンタジン、プロモクリプチン、セレジリンなどでも幻視がみられることが明らかになった。

著者らが、かつて第11回国際神経学会（アムステルダム,1977年）に報告した「L-ドパとアマンタジン治療によるパーキンソン病での幻視と錯視」<sup>(30)</sup>の抄録を和訳すると以下の通りである。

L-ドパおよびアマンタジン治療により精神症状の出現した10症例を報告する。幻視は、L-ドパ（あるいはアマンタジンを併用）治療中にみられ、治療を中止すると幻視は消失する。特異な臨床症状として幻視がみられるが、幻視は、ひとの姿、小動物、情景などであり、多くの場合に錯視を伴う。ときに、知覚変容（変形視、遠方視、逆転視など）がみられる。うつ気分や妄想もしばしば認められる。繰り返される幻視や錯視は通常は夜間にみられ、入眠時や出眠時に現れる。昼間にみられることはすくない。これらの幻視は、振戦せん妄や幻覚剤による幻視、ナルコレプシーの入眠時・出眠時幻覚と類似点がある。神経病理学的には、L-ドパ治療により特別な病変が加わった証拠は認められなかった（Miyoshi et.al 1977）。

L-ドパ治療におけるパーキンソン病の幻視は、以上のように「幻視は複雑幻視であること、錯視を伴うこと、さらに意識障害によると思われる知覚変容がみられること、入眠時、出眠時にしばしばみられる」ことなど、今日注目されているレビー小体病における幻視ときわめて類似点の多いものである。

このような幻視は、L-ドパ治療が行われるようになる以前のパーキンソン病の症例においても報告<sup>(33,34)</sup>があるが、特に注目されるようになったのは、1970年代以降であり、当時始められるようになったL-ドパ治療と関連あるものと考えられた。

レビー小体型認知症において、高頻度で幻視がみられることが明らかとなった今日では、

当時の症例において、L-ドパ治療が幻視を引き起こす要因として必須のものであったか否かは、あらためて検討し直す必要がある。しかし、L-ドパ治療を中止すると幻視は消退するなどの事実から、依然として、L-ドパ治療がパーキンソン病において幻視の誘因となる可能性は否定することはできない。

パーキンソン病において長期のL-ドパ治療によって引き起こされる持続性のドパミン過剰の状態は、コリンドパミン平衡によって、アセチルコリンの活性低下の原因となり、その結果生ずる意識障害が幻視の原因となる可能性はある。

今日でも、レビー小体病の運動症状に対して治療が必要となった場合に、L-ドパ治療が幻視の誘因となる可能性を念頭におき、慎重に治療することが必要であると考ええる。

## 2. レビー小体型認知症とパーキンソン病認知症における幻視

McKeithらの診断基準<sup>(6)</sup>では、幻視についてつぎのように述べられている。

幻視は、しばしば繰り返され、複合的で、細部も明らかである<sup>(35,36,37,38)</sup>。幻聴はみられることがあるが、稀である。しばしば妄想性誤認症候群 misidentification syndrome や視覚失認 visual agnosia を伴う。人や動物が家に入り込んでくるという。しかし動かない物体や、壁や天井にかかれたもののような抽象的なものが見られることもある。幻視としてみられるものは、細かいところまで明らかである。患者の幻視に対する感情的な反応は、恐れたり、面白がったり、無関心であったりとさまざまで、実在しないものであることはわかっていることが多い。感情的な反応のために用いられる抗精神病薬は、症状を悪化させることがある。幻視は特に意識が減弱しているときにみられる。視覚障害（感覚遮断の結果として）によって増強される。問診したり、集団生活に帰るといった形で周囲の刺激が増えれば一時的に改善される。

DLBにおける幻視は全身疾患によるせん妄や、抗コリン作動性薬物による幻視と同様である。LSDなどの幻覚薬による幻覚とは異なる。幻覚が持続することは、他の認知症性疾患や、全身疾患によって一時的に出現するせん妄によるものと鑑別する手がかりとなる。ただ、抗パーキンソン病薬治療がDLBにおけるせん妄や幻覚症状の発症のきっかけとなったり、持続させる要因となるかどうかについては組織立てて調べられているわけではない。抗パーキンソン病薬を中止して、せん妄が消退しなかったり、きわめてゆっくりしか改善されない場合には、後に認知障害が進行したり、認知症となったりする前触れであるかも知れない。(McKeithほか1996より)

また、2005年に改定された診断基準<sup>(7)</sup>では、幻視の記述は次の通りである。

繰り返し出現する複雑幻視は、依然として最も有用なDLBの臨床診断の手がかりである。以前の診断基準<sup>(6)</sup>に述べられている特徴を示すもので、たいていは、初期から認められる。陳述者から情報を得るNPIのような検査は、幻覚の有無を大まかに調べたり、重篤さや、頻度を知るのに役に立つが、幻視以外の幻覚かどうかについては、いつでもはっきりと区別できるわけではない。介護者は、幻視を少なめに報告することが多い。軽度あるいは中等度の認知障害のある患者では幻覚の有無やその内容について役に立つ情報を述べることができる。幻視のあるDLB患者では、幻視のない患者に比べて、より重篤な視覚障害がみられることが多い。前・下側頭葉や扁桃核におけるレビー小体の出現が多いときに、幻視がみられたり、早く見られたりするので、これらの領域は複雑幻視の発現に関連があるとされる。脳血流イメージングでは、後頭部、ことに一次、二次視覚野において減少することが明らかにされている。幻視は、皮質のアセチルコリンの減少が関連していることが知られているので、このような変化がみられるときには、コリン作動性薬物による治療が有効であることが予測される。(McKeithほか2006より)

以上を要約すると、以下の通りである。

レビー小体型認知症における幻視は、しばしば繰り返され、複合的で、細部も明らかで

あり、稀に幻聴を伴う。幻視として体験されるものは、実在しないものであると、知っていることが多い。ときに、妄想性誤認症候群や視覚失認を伴う。抗精神病薬は、(パーキンソン)症状を悪化させることがある。意識が減弱や視覚障害によって増強される。周囲の刺激が増えれば一時的に改善される。重篤な視覚障害がみられることが多い。前・下側頭葉や扁桃核におけるレビー小体の出現と関連づけて考えられるが、しばしば、脳血流イメージングは、後頭部、ことに一次、二次視覚野において減少している。皮質のアセチルコリンの減少が関連しているとされ、コリン作動性薬物による治療が有効である。

#### IV. レビー小体病の幻視症候群

パーキンソン病やレビー小体病における幻視に関する総説はいくつか発表されている<sup>(39,40,41)</sup>。パーキンソン病において、L-ドパ(あるいはドパミン・アゴニスト)を誘因とする幻視と、レビー小体型認知症(あるいはパーキンソン病認知症)において特徴的な症状とされる幻視は、きわめて類似したものである。

これらの幻視の特徴をまとめると次の通りである。

1. 幻視は、単独で出現することもあるが、多くは、錯視、知覚の変容、さらには、ひとのいる気配を感じたりするという複合的な体験を伴う。これらは切り離せない一連の体験であり、幻視症候群 visual hallucination syndrome とでもいうべきものである。
2. 幻視は、複雑幻視 complex hallucination である。ひとの姿、顔、小動物(イヌ、ネコなど)、昆虫などが、実際に存在する状態(自宅の部屋、病室のなかなど)のなかに見える。稀には、ひとの姿が小さく見えるこ

ともある（こびと幻視）。幾何学模様（後頭葉障害）、レンガ壁が見える、植物の葉のような模様が見える（シャルル・ボネ症候群でしばしば伴う）といったような単純幻視ではない。

3. 幻視そのものではないが、確かにひとがいるといった気配 *unseen presence* を感じることがある。家の外にひとがいて、家のなかを窺っているという感覚は、“実体意識性”（Jaspers K.）として知られている感覚であるが、英語圏では、存在幻覚 *presence hallucination* と呼ばれている。同じように自分の横を何かがサッと通りすぎるという通過幻覚 *passage hallucination* もパーキンソン病における体験として知られている<sup>(39)</sup>。

4. 幻視体験は、繰り返して出現し、長期間持続する。幻視があっても、それは実際には存在しないものであると感じることが少なくない。

5. 幻覚は、昼間にも体験されることがあるが、夕方から夜間にかけて出現することが多い。夜間の睡眠覚醒時に出現したり（出眠時幻覚 *hypnopompic hallucination*）、入眠時に出現する（入眠時幻覚 *hypnagogic hallucination*）<sup>(27,30)</sup>。

6. 幻視体験のあるとき、意識障害が目立たず、体験の詳細を記憶し、あとで詳しく述べることが可能である場合（幻覚症型 *hallucinosis type*）と、意識が混濁し、行動が混乱し、幻視体験についての想起が断片的なものにとどまるとき（せん妄型 *delirious type*）とがある<sup>(29)</sup>。

7. しばしば、錯視を伴う。とくに「せん妄型」で目立つ。目の前に存在する物体が、違うもの、例えば、ひと、小動物、昆虫などとして認識される。天井や壁の汚れが怪物のように見えてきて、動きだす（パレイドリア）

体験もある。

8. 視覚の変容 *visual distortion* が見られることがある<sup>(27,30)</sup>。対象物が変形して見える（変形視 *metamorphopsia*）、物が小さく見える（*micropsia*）、大きく見える（*macropsia*）、遠方のものが近くに見えたり（*teleopsia*）、近くのものが見えたり（*pelopsia*）する。窓枠や家具の輪郭が極端に鮮明に見え、輪郭線が動き始めるなどのこともある。物体が傾いて見えたり、天井と床が逆転して見えたりする（逆転視 *inverted vision*）こともある。この体験も「せん妄型」において、しばしば見られる。

9. ときには、幻視や存在幻覚、さらには錯視などが、妄想性誤認症候群の形成に関わるように見えることがある。

## V. レビー小体病の幻視の出現機序について

### A. 脳病変の部位に関連した仮説

#### 1. 幻視と脳病変

側頭葉<sup>(11,42)</sup>や後頭葉<sup>(42)</sup>において、レビー小体の分布の密度が高いときに幻視が出現するとする報告がある。また、レビー小体病において合併するアルツハイマー型病変の特徴とされる $\beta$ アミロイド沈着が著しく、タウ蓄積が乏しく（あるいは認められない）という傾向の明らかな場合ほど、幻視が出現しやすいとされている<sup>(11)</sup>。

#### 2. 幻視と局所的な低灌流および低代謝

レビー小体病における脳の局所的な低灌流については多数の報告がある。もっとも早くから注目されてきたのは、後頭部の変化<sup>(44,45,46,47)</sup>である。それに加えて、その他の部位、例えば頭頂葉<sup>(48)</sup>、前頭葉<sup>(49)</sup>、頭頂葉、側頭葉など<sup>(50)</sup>における低灌流が報告されている。

幻視の見られる症例では、両側の後頭・頭頂葉皮質など大脳の後方の部位、ことに視覚連合野の変化に加えて、前頭前野<sup>(51)</sup>、両側の中前頭回や後帯状回などの大脳の前方の変化もみられる<sup>(46)</sup>とされている。また、左右差も注目されており、辺縁系の左前帯状回、左眼窩前頭回それに後頭葉の左楔状回に低灌流<sup>(52)</sup>があるとするものもある。また、Nagahamaら<sup>(53)</sup>は幻視のみられるレビー小体型認知症において、両側の頭頂部（ことに両側角回、右上縁回）および、左右の前後頭回に加えて両側の中前頭回、両側の後帯状回の低灌流を報告している。

このように当初注目された後頭葉の変化のみでなく、他の脳葉にも変化がみられることが次第に明らかになっている。これらの部位は、後頭葉の視覚野から下側頭皮質に向かう「腹側皮質視覚路」や、後頭頂皮質に向かう「背側皮質視覚路」と一致すると考えられている。

このような低灌流や、低代謝の局在性が、どのような機序で、幻視と関連するのかは必ずしも明らかでない。経磁気刺激（TMS）でこのような部位を刺激することで幻視によく似た体験がみられるとする報告<sup>(54)</sup>がある。

片頭痛のアウラにおいてみられる幻視との類似も注目されている。アウラでは、多くは単色の幾何学模様のものであり、視野の中心から周辺にむかって広がってゆくが、長くとも30分から1時間程度しか持続しない。しかしまれに、複雑幻視のかたちをとることもある。fMRIによる研究によると、アウラでは、後頭葉視覚野の低還流が生じ、そのあとに引き続いて出現する一過性の還流増加が幻視の原因となる<sup>(55)</sup>とされている。同様の現象がレビー小体型後頭葉視覚野の低灌流に引き続いて生ずるとする考えがある。

### 3. 局所の脳病変が原因となる幻視からの類推

幻視は、脳病変の部位との関連において理解しようとするとは以前から行われていた。ことに脳幹幻覚症では、脳幹ことに網様体の損傷によるとされる。このような脳幹幻覚症は、複雑幻視が、病変の部位に関連して出現する可能性を示しており、レビー小体病においても脳病変との関係において理解しようとする考えの根拠となっている。

局所性の脳病変、ことに側頭葉、後頭葉の脳腫瘍において幻視が出現することが報告されている。側頭葉の腫瘍<sup>(56)</sup>では、複雑幻視がみられるが、後頭葉腫瘍による幻視<sup>(57)</sup>の多くは、幾何学模様の単純幻視である。レビー小体病では、後頭葉に低灌流がみられることから、後頭葉の機能障害はとくに注目されている。

### 4. 感覚遮断による幻視

シャルル・ボネ症候群は、老年期における複雑幻視であるが、視力障害による感覚遮断状態が幻視の原因となるとされている<sup>(58)</sup>。感覚入力障害のために、本来、適切に統御されている感覚が、幻覚のかたちで解放（release）される脱抑制現象 disinhibition phenomena は、感覚遮断の状態における幻覚の機序と考えられている。

レビー小体病においては、網膜のドパミン作動性細胞の活動低下、後頭葉の1次視覚野・2次視覚野、さらには、そこから後頭・頭頂皮質へ向かう背側皮質視覚路、下側頭皮質に向かう腹側皮質視覚路の障害があると考えられており、このために生ずる視力障害が、それまで抑制されていた橋—膝状体—後頭葉系から自動的に生ずる視覚系の心像 image の解放、つまり幻覚の出現に関連していると説明されている<sup>(40)</sup>。

さらには、病変の部位と幻視の形には関連があるとする研究者もあり、視覚野 V1, V2, V3 は比較的単純な幻視（レンガ壁や植物模様など）、視覚野 V4 は、色彩のある幻視、視覚野 V5 は動く幻視、前腹側・側頭葉は、状景幻視、上側頭回は、顔の幻視や変形視、楔部・前楔部は、視覚イメージの反復や持続などと関係があるとされている<sup>(40,59,60,61)</sup>。

最近では、レビー小体病の各部位の障害は、すべてが、全体として関連しながら幻視に関係するとする考えがある。つまり、1) 視覚障害、2) 1次視覚野の機能減退、3) 視覚連合野や前頭葉の過剰な機能亢進、4) 橋—膝状体—後頭葉を経て自動的に形成される心像を抑制する機能の低下、5) 覚醒時に挿入される夢、6) 脳幹のフィルター能力の障害、さらには、7) 中脳辺縁系の過活動、などがすべて幻視の出現に関わっているとするものである。これは、「幻視の統合モデル Integrative model」<sup>(40)</sup> と呼ばれている。

## B. アセチルコリンの変化による意識障害

精神医学においては、アルコール離脱における「振戦せん妄」の幻視の例をあげるまでもなく、幻視が、意識障害を基盤として出現することは古くから知られていた。

レビー小体型認知症の中核症状として、幻視とともに、意識の浮動性があげられていることを考えると、当然、幻視と意識障害（せん妄）との間に深い関連があることが想定される。

抗コリン作用をもつ薬物は、しばしば幻視を引き起こすが、その幻視はレビー小体型認知症のそれときわめて類似したものであることも、コリン系の活性低下による意識障害が関連しているとする根拠のひとつとなっている。

パーキンソン病において、病変が黒質線条体ドパミン作動系に限局している場合には、線条体のコリン作動性神経系への抑制が弱まり、コリン系の亢進が引き起こされるとされている。そのために、古くから抗コリン作用をもつ薬物（トリヘキシフェニジル、ピペリデンなど）でパーキンソン病の治療が行なわれている。

一方、大脳病変が出現する段階であるレビー小体型認知症においては、頭頂側頭葉<sup>(62)</sup>や線条体、それに橋から視床にいたるコリン作動性の投射の低下<sup>(63)</sup>や、大脳皮質全域のコリン系活性の低下<sup>(64)</sup>、さらには、後頭、頭頂、側頭、前頭などにおけるアセチルコリンエステラーゼ結合能力の減退<sup>(65)</sup>、などが知られている。

また、アセチルコリン類似のリガンドに用いた PET 研究によれば、レビー小体病において、アセチルコリンの最も低下する部位は、後頭葉皮質、下側頭回、上辺縁回、後帯状回などである<sup>(64)</sup>。これは、視覚野から扁桃核に至る神経路に相当する幻視に関係のある部位に重なるとして注目されている<sup>(66)</sup>。

皮質コリン系の低下は、アルツハイマー病と比較すると、レビー小体病において際立っており、注意障害、意識の浮動性、幻視などが出現しやすいのは、そのことが原因である<sup>(67,68,69,70)</sup>とされている。

## C. その他の仮説

### 1. レム睡眠の異常

睡眠に関わる複雑幻視としての入眠時幻覚と出眠時幻覚は、しばしば夢幻様で奇異なものである。これらは、ナルコレプシーと関連するものと考えられてきたが、その頻度は健常者においても高く、入眠時幻覚 37%、出眠時幻覚 12.5%<sup>(71)</sup>とナルコレプシーの頻度 (0.4%) と比較するときわめて高い。むしろ健

表1 レビー小体病の臨床症状と治療薬の選択

臨床症状	コリンドパミンバランスの状態	ドパミン作動性薬物 レドバ、アマンタジン、セレジリンなど	ドパミン遮断薬（抗精神病薬） ハロペリドール リスペリドンなど	コリンエステラーゼ阻害薬 ドネペジル、リバスチグミン、ガランタミンなど	抗コリン薬 トリフェキシフェニールなど	抗うつ薬 SSRIs, SNRI 抗コリン作用あり
幻視	コリン低下	幻視を誘発する？	効果あり？	主たる治療薬	幻視を誘発する	幻視を誘発する
意識障害	コリン低下	意識障害を誘発		主たる治療薬	意識障害を誘発	意識障害を誘発
認知症	コリン低下			主たる治療薬	一過性に悪化	
妄想性誤認症候群	コリン低下		効果あり？			
パーキンソニズム	ドパミン低下	主たる治療薬	悪化する		効果あり	
うつ						効果あり
自律神経症状	コリン上昇				効果あり	
幻視に対する治療方針		幻視があるとき、必要に応じて慎重に投与する	幻覚・妄想には効果が期待できるが、レビー小体病では使用しない	幻視、意識障害、認知症に対しては使用が勧められる	幻視があるときは使用しない。運動症状には効果	抑うつには効果があるが、抗コリン作用で幻視が出現することがある

常者においてもしばしばみられる幻覚である。レビー小体病においては、しばしば入眠時幻覚、出眠時幻覚のかたちをとるが、入眠時や出眠時に、幻視が出現しやすいのは、レム睡眠が活発になるためとされている<sup>(72)</sup>。

レビー小体病においては、しばしば睡眠障害が見られる。ことに、レム期の運動障害RBD (REM-behavioral disorder) は、特徴的な症状として注目されている。幻視はこのRBDと関係が深いとする報告<sup>(73,74,75,76,77)</sup>があり、覚醒時に夢の断片が溢れる (overflowing of dream) の性格<sup>(78)</sup>をもつとされ、REM時の運動障害と関連が深いと考えられている。

2. 知覚注意欠損モデル

反復する複雑幻視において、実際にある風景のなかに、幻視が出現することは、知覚・注意の欠損が基礎にあるため、幻覚が訂正されることなく取り込まれるためであるとする仮説「知覚注意欠損モデル Perception and Attention Deficit model」<sup>(79)</sup>がある。レビー小体病では、このような注意障害は、外側前

頭葉皮質と腹側皮質視覚路の変化に関連したものと考えられている。

VI. レビー小体病における幻視の治療

レビー小体病の経過の時期により、ドパミン作動性薬物、ドパミン遮断薬、コリン作動性薬物、抗コリン薬などの運動症状、非運動症状などへの影響を考慮しながら、治療が行われる必要がある。表1では、これらの薬物の作用機序と症状に対する効果、副作用などを示した。

1. 運動症状に対する1- ドパ治療は、幻視を誘発させる可能性がある。

パーキンソン病の運動症状に対しては、1-ドパや、その他のドパミン作動性薬物が用いられるが、長期間のドパミン作動性薬物は、幻視を誘発させる可能性がある。もし、パーキンソン病において幻視がみられる場合には、いったんドパミン作動性薬物による治療を中止あるいは減薬することが望ましい。

2. 抗コリン作用のある薬物は要注意である。



---

抗コリン作用のある抗パーキンソン病薬、例えば、トリヘキジフェニジル、ビペリジン、プロフェナミンなどの使用があれば、幻視を誘発する可能性があり、中止すべきである。また抗コリン作用をもつ抗うつ薬も幻視の誘因となるので、慎重に投与する。

3. 幻視に対しては、コリンエステラーゼ阻害薬が推奨される。

今日、レビー小体病における幻視、意識障害にはコリン作動性薬物（コリンエステラーゼ阻害薬）による治療が推奨されている<sup>(80,81,82)</sup>。コリン活性の低下によると思われる意識障害の改善を図るためである。

4. ドパミン遮断薬は、パーキンソニズムを悪化させる。

ドパミン遮断作用をもつ抗精神病薬を用いると、パーキンソン病の運動症状は、しばしば顕在化するか、あるいは一過性に悪化する可能性がある。抗精神病薬に対する過敏性はレビー小体型認知症、パーキンソン病認知症に特徴的であるとされている。とくに、妄想性誤認症候群を合併しているときには、行動障害を伴いやすく、抗精神病薬（ドパミン遮断薬）を用いる治療を選択することが必要と感ぜられることもあるが、できれば避けるべきである。ただ、どうしても抗精神病薬による治療が必要となった場合には、ドパミンシステムスタビライザー Dopamine System Stabilizer , DSS) を使用することも考慮しても良いかも知れない。

## 要約

「レビー小体病」は、狭義のパーキンソン病、パーキンソン病認知症、レビー小体型認知症（レビー小体を伴う認知症）を含めた包括的な

病名である。全体を「パーキンソン病」とし、それぞれの病型は、その亜型とするとの提案もなされている（国際パーキンソン病・運動障害学会）。大脳にレビー小体が出現する段階（パーキンソン病認知症、レビー小体型認知症）では、しばしば幻視がみられるが、その症状は、かつてL-ドパ治療を受けたパーキンソン病で報告された幻視体験と同質のものである。幻視体験の出現したレビー小体病で報告された所見は、主に、後頭葉の視覚野と、そこから投射される腹側皮質視覚路や、背側皮質視覚路に関連した部位において認められたものであって、それらの部位の障害による感覚遮断が関わっていると考えられている。そのほか睡眠障害、注意障害などと深い関連が想定されているが、さらに、アセチルコリン減少による意識障害によって幻視が出現するという考えは、今日のコリンエステラーゼ阻害薬による治療の有用性を理解する上でも有力な仮説である。

今日、レビー小体病における幻視、意識障害にはコリン作動性薬物（コリンエステラーゼ阻害薬）による治療が推奨されているが、レビー小体病の経過の時期により、ドパミン作動性薬物、ドパミン遮断薬、コリン作動性薬物、抗コリン薬などの運動症状、非運動症状などへの影響を考慮しながら、治療が行われる必要がある。

## 文献

- 1.Okazaki H, Lipkin LE, Aronson SM : Diffuse intracytoplasmic ganglionic inclusions (Lewy type) associated with progressive dementia and quadriplegia in flexion. J Neuropath exp Neurol 20,237-244,1961
- 2.Kosaka K,Oyanagi S,Matsushita M,et al. :

- Presenile dementia with Alzheimer-, Pick- and Lewy body changes. *Acta neuropath* 36,221-233,1976
3. Kosaka K : Lewy bodies in cerebral cortex : report of three cases. *Acta neuropath* 42,127-134,1978
  4. Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, et al. : Diffuse type of Lewy body disease. Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 3,185-192,1984
  5. Hansen LA, Salmon D, Galasko D, et al. : The Lewy body variant of Alzheimer's disease. A clinical and pathologic entity. *Neurology* 40,1-8,1990
  6. 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* 47,1113-1124,1996
  7. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Third report of the DLB consortium. *Neurology* 65,1863-1872,2005
  8. Lippa CF, Duda JE, Crossman M, et al. : DLB and PDD boundary issues. Diagnosis, treatment, molecular pathology, and biomarkers. *Neurology* 68,812-819,2007
  9. Berg D, Postuma RB, Bloem B, et al. : Time to redefine PD? Introductory statement of the MDS Task Force on the definition of Parkinson's disease. *Mov Disord* 29,454-462,2014
  10. Ballard CG, Holmes C, McKeith I, et al. : Psychiatric morbidity in dementia with Lewy bodies. A prospective clinical and neuropathological comparative study with Alzheimer's disease. *Am J Psychiat*. 156,1039-1045,1999
  11. Ballard CG, Jacoby R, Del Ser T, et al. : Neuropathological substrates of psychiatric symptoms in prospectively studied patients with autopsy-confirmed dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiat* 161,843-849,2004
  12. Jellinger KA : Alpha-synuclein pathology in Parkinson's and Alzheimer's disease brain. Incidence and topographic distribution—a pilot study. *Acta neuropath* 106,191-201,2003
  13. Braak H, Del Tredici K, Rueb U, et al. : Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiol Aging* 24,197-211,2003
  14. Braak H, Mueller CM, Rueb U, et al. : Pathology associated with sporadic Parkinson's disease—where does it end? *J Neural Transm (suppl)* .7 0.89-97,2006
  15. Baba M, Nakajo S, Tu PH, et al. : Aggregation of alpha-synuclein in Lewy bodies of sporadic Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Path* 152,879-884,1998
  16. Iwatsubo T, Yamaguchi H, Fujimuro M et al. : Purification and characterization of Lewy bodies from the brains of patients with diffuse Lewy body disease. *Am J Path* 148,15-17,1996
  17. Kottbauer PT, Cairns NG, Campbell MC, et al. Pathologic accumulation of  $\alpha$ -synuclein and  $A\beta$  in Parkinson disease patients with dementia. *Arch Neurol*

- 
- 69,1326-1331,2012
18. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, et al. : Prion-like spreading of pathological  $\alpha$ -synuclein in brain. *Brain* 139,1128-1138,2013
19. Jang H, Boltz D, Sturm-Ramirez K, et al. : Highly pathogenic H5N1 influenza virus can enter the central nervous system and induce neuroinflammation and neurodegeneration. *PNAS* 106,14063-14068,2009
20. Hawkes CH, Tredici KD, Braak H : Review. Parkinson's disease. A dual-hit hypothesis. *Neuropathol & appl Neurobiol* 33,599-614,2007
21. Jucker M, Walker LC : Pathogenic protein seeding in Alzheimer's disease and other neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 70,532-540,2011
22. Mukaetova-Ladinska EB, Xuereb JH, Garcia-Sierra F, et al. : Lewy body variant of Alzheimer's disease. Selective neurocortical loss of t-SNARE proteins and loss of MAP2 and  $\alpha$ -synuclein in medial temporal lobe. *Scien World J.* 9,1463-1475,2009
23. Ejlertskov P, Hultberg JG, Wang JY, et al. : Lack of neuronal IFN- $\beta$ -IFNAR causes Lewy body- and Parkinson's disease-like dementia. *Cell* 163,324-339,2015
24. Celesia GG, Barr AN : Psychosis and other psychiatric manifestations of levodopa therapy. *Arch Neurol* 23,193-197,1970
25. Goodwin FK : Psychiatric side effect of levodopa in man. *JAMA* 218,1915-1917, 1971
26. Mindham RHS : Psychiatric symptoms in Parkinsonism. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 33,189-1973
27. 三好功峰、守田嘉男、西谷裕ほか : L-DOPA, Amantadine 療法中にみられたパーキンソン病および近縁疾患における精神症状について。精神薬療基金研究年報 5,195-200,1973
28. 三好功峰、林 三郎、守田嘉男ほか : L-DOPA, Amantadine 治療中に精神症状をみた Parkinson 病の神経病理学的検討。精神薬療基金研究年報 6,20-26,1974
29. 永野 修、高内 茂、西谷 裕ほか : パーキンソン病治療中にみられる幻覚症状について。臨床神経学 26,464-469,1986
30. Miyoshi K, Morita Y, Nishitani H, et al. : Visual hallucination and illusion in parkinsonian patients under L-dopa and amantadine treatment. *Excerpta Medica International Congress Series.* 427, 11th World Congress of Neurology pp.602,1977
31. Miyoshi K, Ueki A, Nagano O : Management of psychiatric symptoms of Parkinson's disease. *Eur Neurol* 36(suppl) 49-54,1996
32. 三好功峰、松岡龍典 : 神経疾患の精神症状。医学書院 1980
33. de Ajuriaguerra J : Etude psychopathologique des parkinsoniens. In : de Ajuriaguerra J, Gauthier G, editors. *Monoamines, noyaux gris centraux et syndrome de Parkinson.* Geneve. Masson. p327-55,1971
34. Rondot P, de Recondo J, Coignet A, et al. : Mental disorders in Parkinson's disease after treatment with L-DOPA. *Adv Neurol* 40,259-269,1984
-

35. Perry RH, Irving D, Blessed G, et al. : Senile dementia of Lewy body type. A clinically and neuropathologically distinct type of Lewy body dementia in the elderly. *J Neurol Sci* 95,119-139,1990
36. Byrne EJ, Lennox G, Godwin Austen RB, et al. : Diagnostic criteria for dementia associated with cortical Lewy bodies. *Dementia* 2,283-284,1991
37. McKeith IG, Fairbairn AF, Perry RH, et al. : Operational criteria for senile dementia of Lewy body type (SDLT) . *Psychol Med* 22,011-922,1992
38. Klatka LA, Louis ED, Schiffer RB : Psychiatric features in diffuse Lewy body disease. *Neurology*,47,1148-1152,1996
39. Fenelon G, Mahieux F, Huon R, et al. : Hallucinations in Parkinson's disease. Revalence, phenomenology and risk factors. *Brain* 123,733-745,2000
40. Onofrj M, Taylor JP, Monaco D, et al. : Visual hallucinations in PD and Lewy body dementias. old and new hypotheses. *Behavioural Neurol* 27,479-481,2013
41. Onofrj M, Thomas A, Bonanni L : New approaches to understanding hallucinations in Parkinson's disease. phenomenology and possible origins. *Exper Rev Neurotherapeutics* 7,1731-1750,2007
42. Harding AJ, Broe GA, Halliday GM : Visusal hallucinations in Lewy body disease related to Lewy bodies in the temporal lobe. *Brain* 125,391-403,2002
43. Imamura T, Ishii K, Hirono N, et al. : Visual hallucinations and regional cerebral metabolism in dementia with Lewy bodies DLB. *Neuroreport* 10,1903-1907,1999
44. Imamura T, Ishii K, Hirono N, et al. : Occipital glucose metabolism in dementia with Lewy bodies with and without parkinsonism. A study using positron emission tomography. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12,194-197,2001
45. Pasquier J, Michel BF, Brenot-Rossi I, et al. : Vale of (9m) Tc-ECD SpET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 29,1342-1348,2002
46. Fong TG, Inouye SK, Dai W, et al. : Association cortex hypoperfusion in mild dementia with Lewy bodies. A potential indicator of cholinergic dysfunction ? *Brain Imaging Behav.*5,25-35,2011
47. Sato T, Hanyu H, Hirao K, et al. : Deep gray matter hyperperfusion with occipital hypoperfusion in dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol* 14,1299-1301,2007
48. Colloby SJ, Fenwick JD, Williams ED, et al : A comparison of (99m) Tc-HMPAO SPET changes in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using statistical parameteric mapping. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*,29,615-622,2002
49. Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B, et al. : Frontal and associative visual areas related to visual hallucinations in dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia. *Mov Disord* 25,615-622,2010
50. Ishii K, Imamura T, Sasaki S, et al. : Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and

- 
- Alzheimer's disease .  
Neurology,51,125-130,1998
- 51.Perneczky R,Drzezga A,Boecker H,et al. :  
Cerebral metabolic dysfunction in patients  
with dementia with Lewy bodies and  
visual hallucinations. *Dement Geriatr  
Cogn Disord* 25,531-538,2008
- 52.Heitz C,Nobler V,Cretin B,et al. : Neural  
correlates of visual hallucinations in  
dementia with Lewy bodies. *Alzheimer'  
Res & Ther* 7.1-8,2015
- 53.Nagahama T,Okina T,Suzuki N,et al. :  
Neural correlates of psychotic symptoms  
in dementia with Lewy bodies. *Brain*  
133,557-567,2010
- 54.Taylor JP,Firbank MJ,He J, et al. :  
Visual cortex in dementia with Lewy  
bodies. *Magnetic resonance imaging study.  
Br J Psychiat* 200,491-498,2012
- 55.Hadjikhani N,Sanchez del Rio M,Wu O,et  
al. : Mechanism of migraine aura revealed  
by functional MRI in human visual cortex.  
*Proc Natl Acad Sci USA*,98,4687-  
4692,2001
- 56.Cushing H : Distortions of the visual field  
in cases of brain tumor. The field defects  
produced by temporal lobe lesions. *Brain*  
44,341-396,1922
- 57.Horrax G,Putnam TJ : Distortions of  
visual fields in cases of brain tumour. The  
field defects and hallucinations produced  
by tumours of the occipital lobe.*Brain*  
55,499-523,1932
- 58.Jacob A,Prasad S,Boggild M,et al. :  
Charles Bonnet syndrome-elderly people  
and visual hallucinations. *BMJ* 328,1552-  
1554,2004
- 59.Ffytche DH,Howard RJ : The perceptual  
consequences of visual loss." Positive"  
pathologies of vision. *Brain* ,122,1247-  
1260,1999
- 60.Ffytche DH,Blom JD,Catani M :  
Disorders of visual perception. *J Neurol  
Neurosurg Psychiat* 81,1280-1287,2010
- 61.Ffytche DH,Howard RJ,Brammer MJ,et  
al. : The anatomy of conscious vision. An  
fMRI study of visual hallucination. *Nat  
Neurosci* 1,738-743,1998
- 62.Tiraboschi P, Hansen LA,Alford M,et al. :  
Early and widespread cholinergic losses  
differentiate dementia with Lewy bodies  
from Alzheimer's disease.*Arch Gen  
Psychiat* 59,946-951,2002
- 63.Francis PT,Perry EK : Cholinergic and  
other neurotransmitter mechanisms in  
Parkinson's disease,Parkinson's disease  
dementia, and dementia with Lewy bodies.  
*Mov Disord* 22,suppl 17,S251-357,2007
- 64.Shimada H,Hirano S,Shintoh H,et al. :  
Mapping of brain acetylcholinesterase  
alterations in Lewy body disease by PET.  
*Neurology* 73,273-278,2009
- 65.Klein JC,Eggers C,Kalbe E,et al. :  
Neurotransmitter changes in dementia  
with Lewy bodies and Parkinson disease  
dementia in vivo. *Neurology*74, 885-  
892,2010
- 66.Reimers K,Emmert N,Shah H,et al. :  
Capgras-like visual decomposition in Lewy  
body dementia with therapeutic response  
to donepezil. *Neurol Clin Pract* 4. 467-  
469,2014
- 67.Perry EK,McKeith I,Thompson P,et al. :  
Topography, extent, and clinical relevance
-

- of neurochemical deficits in dementia of Lewy body type, Parkinson's disease and Alzheimer's disease. *Ann NY Acad Sci* 640,197-201,1991
68. Perry EK, Perry RH : Acetylcholine and hallucination. Disease-related compared to drug-induced alterations in human consciousness. *Brain Cogn* 28,240-258,1995
69. Ballard C, Piggott M, Johnson M, et al. : Delusions associated with elevated muscarinic binding in dementia with Lewy bodies. *Ann Neurol* 48,868-876,2000
70. O'Brien JT, Firbank MJ, Mosimann UP, et al. : Change in perfusion, hallucinations and fluctuations in consciousness in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Res* 139,79-88,2005
71. Ohayon MM, Priest RG, Caulet M, et al. : Hypnagogic and hypnopompic hallucinations. Pathological phenomena? *Br J Psychiat* 169,459-467,1996
72. Diederich NJ, Goetz CG, Stebbins GT, et al. : Repeated visual hallucinations in Parkinson's disease as disturbed external/internal perceptions. Focused review and a new integrative model. *Mov Disord* 20,130-140,2005
73. Papapetropoulos S, McCorquodale DS, Gonzalez J, et al. : Cortical and amygdalar Lewy body burden in Parkinson's disease patients with visual hallucinations. *Parkinsonism Relat Disord* 12,253-256,2006
74. Gallagher DA, Parkkinen L, O'Sullivan DD, et al. : Testing an aetiological model of visual hallucinations in Parkinson's disease. *Brain* 134,3299-3309,2011
75. Comella CL, Tanner CM, Ristanovic RK : Polysomnographic sleep measures in Parkinson's disease patients with treatment induced hallucinations. *Ann Neurol* 34,710-714,1993
76. Pacchetti C, Manni R, Zangaglia R, et al. : Relationship between hallucinations, delusions, and rapid eye movement sleep behavior disorder in Parkinson's disease. *Mov Disord* 20,1439-1448,2005
77. Onofrij M, Thomas A, D'Andreamatteo G, et al. : Incidence of RBD and hallucination in patients affected by Parkinson's disease. 8-year follow-up. *Neurological Sci* 23 (suppl 2) S91-94,2002
78. Pappert EH, Goetz CG, Niderman FG, et al. : Hallucinations, sleep fragmentation, and altered dream phenomena in Parkinson's disease. *Mov Disord* 14,117-121,1999
79. Collerton D, Perry E, McKeith I : Why people see things that are not there. A novel perception and attention deficit model for recurrent complex visual hallucinations. *Behav Brain Sci* 28,737-757,2005
80. Sinton C, McKeith I, Taylor JP, et al. : Pharmacological management of Lewy Body Dementia. A systematic review and meta-analysis. *Am J Psychiat* 172,731-742,2015
81. McKeith I, Del Ser T, Spano PF, et al. : Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies. A randomised, double-blind, placebo-controlled international study. *Lancet* 356,2031-2039,2000

---

82.Mori E,Ikeda M,Kosaka K,et al. :  
Donepezil for dementia with Lewy bodies.  
A randomized , placebo-controlled trial.  
Ann Neurol 72,41-52,2012

## 特集 I : 精神医学の諸問題

## 認知症治療薬の投与はいつまで続けるか

(一般財団法人) 仁明会 精神衛生研究所 江原 嵩

(医療法人) 甲風会 河上 靖登

## I はじめに

本邦においては、ドネペジル塩酸塩（商品名 アリセプト、以下ドネペジルと略記）が1999年にアルツハイマー病による認知症（アルツハイマー型認知症）の治療に導入されてから約18年間が経過した。この間にもガランタミン（レミニール）・リバスチグミン（イクセロン、リバスタッチ）・メマンチン（メマリー）がアルツハイマー型認知症治療薬として発売され、また、細粒剤・錠剤・口腔内崩壊錠・液剤・ゼリー剤・貼付剤などの剤型も豊富になると共に、アルツハイマー型認知症の重症度に応じた使い分けも検討されてきた<sup>1)2)</sup>。しかるに、アルツハイマー型認知症は進行性重症化の経過をとる疾患であり、その末期～ごく末期においては、重症化した記憶障害や認知機能障害に因るのみならず、脳神経細胞の脱落などによって発症する錐体外路症状や前頭葉性失行などに由来する摂食嚥下機能や全身性の運動機能が極度に障害された臥褥状態に陥り、また無動性無言症などによって意思の疎通性は全く不可能となり、さらには続発性の身体合併症により死亡するのが一般的経過である<sup>3)4)</sup>。

そこで、本展望では、このような経過をとるアルツハイマー型認知症の「どの時期、どの程度の重症度までが認知症治療薬の適応であるのか」について、発売後期間が長く、多彩な医学論文が発表されているドネペジルを中心として考察する。

## II アルツハイマー型認知症の経過と各病期における臨床症状

アルツハイマー型認知症のDSM-Vにおける定義と臨床診断は、「アルツハイマー病による記憶障害あるいは／および認知機能障害により、日常生活や社会生活に障害を来している状態」とされている<sup>5)6)</sup>。すなわち、基本症状（中核症状）である記憶障害と認知機能障害は、全経過を通して持続し、進行に伴って重症化していく。加えて、抑うつ状態・妄想性同定錯誤症候群・無気力（自発的活動性の減退）・行動過多性行動異常などの認知症に伴う行動と心理症状 Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD) も、進行性重症化の経過の一時期に発症する<sup>3)4)</sup>。さらに、大脳局所や大脳広範囲の機能低下と神経細胞脱落による高次脳機能障害・前頭葉性や頭頂葉性の失行と失認・錐体外路症状・ミオクロース・全身痙攣・摂食嚥下障害なども、重症化に伴って末期に出現する（表1、図1）<sup>3)4)</sup>。

表1 アルツハイマー病による認知症の病期と対応

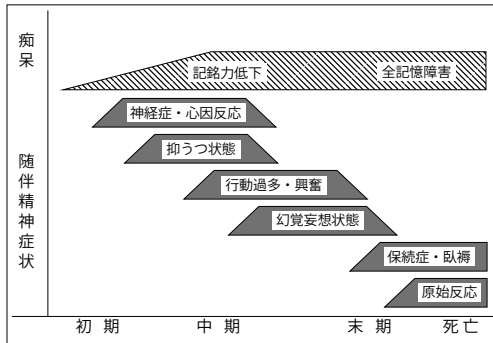
	障 害	対 応
初期	即時記憶、近接記憶、 時間の見当識	早期診断、 早期介入
中期	遠隔記憶、錯記憶、 場所の見当識、健忘失語、 多動、歩行障害、BPSD	BPSDの 治療と介護
末期	全健忘、全見当識の障害、 寡動、錐体外路症状、 虚弱症候群※	全面介助と 身体合併症 への対応

文献3)より一部改変して引用  
BPSD: 認知症に伴う行動と心理症状  
※虚弱症候群 frailty



図1 アルツハイマー病による認知症の経過

文献3) 4) より引用



しかるに、アルツハイマー型認知症の重症度分類では、長谷川式簡易知能評価（HDS-R）検査やMini-Mental State Examination（MMSE）検査などの知的検査に加えて、中期以降に出現するBPSD・高次脳機能障害・錐体外路症状・歩行障害・摂食嚥下障害などの神経精神症状や日常生活動作などの臨床症状

を組み合わせた総合評価が一般的である。ちなみに、本邦で汎用されているHDS-R検査の得点による重症度評価では、非認知症>21点>軽度症>15点>中等度症>6点>重度症とされており、MMSE検査では非認知症>26点>軽度症>21点>中等度症>16点>高度症>10点>重度症とされている。また、本邦や諸外国での認知症治療薬の発売前臨床試験などでは、日常生活動作に重きを置いた評価尺度であるFunctional Assessment Staging Test（FAST）が用いられる場合も多い（表2）<sup>7) 8)</sup>。

このような発症後経過をとるアルツハイマー型認知症に対しては、認知症治療薬が一般的に投与されているが、その臨床症状と日常生活動作は、発症後経過期間による分類である初期（軽度認知機能障害、軽度症認知症）、中期（中等度症認知症）、末期（高度症認知症、重度症認知症）において著しく異なっている

表2 FASTによるアルツハイマー病による認知症の日常生活動作障害の推移

段階	レベル	特徴	MMS
1	健常	主観的にも客観的にも機能障害なし	24点以上
2	加齢性変化	置き忘れ、忘れ物、仕事上の支障、喚語困難の自覚	24点以上
3	境界レベル	複雑な仕事ができない。熟練を要する業務では機能低下が同僚に指摘される。新しい場所への旅行は困難	24点以上
4	軽度AD	パーティーの段取り・買い物・金銭管理などの日常生活での複雑な仕事ができない	20点前後
5	中等度AD	適切な衣服が選べない、入浴に説得が必要な場合がある	15点前後
6b		衣服を正しい順序で着られない	
6b		入浴に介助が必要、入浴を嫌がる	
6c	やや高度AD	トイレの水の流し忘れ、排泄後の拭き忘れ	0～10点
6d		尿失禁	
6e		便失禁	
7a		最大約6個に限定された言語機能への低下	
7b		使用し得る言語機能は「ハイ」など1単語となる	
7c		頻回の転倒、歩行困難、歩行能力の喪失	
7d	高度AD	座位保持機能の喪失、臥褥状態、経口摂取困難	0～10点
7e		笑顔の喪失、無表情、無反応	
7f		無動性無言症、最終的には意識喪失（昏迷、昏睡）	

文献7) 8) より一部改変して引用

FAST: Functional Assessment Staging of Alzheimer's disease

AD: アルツハイマー病による型認知症

(表2、図1)<sup>4) 7) 8)</sup>。それゆえ、認知症に対する治療の目的、認知症治療薬を含む薬物療法の目的、本人および介護者などに対する生活指導、本人の意志の尊重などは、知的機能の重症度や日常生活動作の障害程度に応じて異なってくる。なお、同居する介護者などが認知症治療薬による改善を期待する臨床症状は、記憶障害と認知機能障害もさることながら、認知症者の日常生活動作の向上と介護負担の軽減である。換言するならば、認知症治療薬の増量・継続・減量・中止の判断には、日常生活動作への有効性に対する介護者の印象が重要視されるとも言える。

### Ⅲ 認知症治療薬の種類と治療効果および副作用

#### 1. アルツハイマー型認知症治療薬の種類と適応

表3 本邦で保険適応となっているアルツハイマー病による認知症の治療薬

アセチルコリンエステラーゼ阻害薬	
ドネペジル (商品名:アリセプトなど)	
剤型	細粒 (0.5%),錠剤,口腔内崩壊錠,内服ゼリー (3mg, 5mg, 10mg)
適応	軽度~高度症,認知症の進行抑制
投与量	3~10mg/日,1回/日
ガラントミン (レミニール)	
剤型	錠剤,口腔内崩壊錠 (4mg,8mg,12mg),液剤 (4mg/ml)
適応	軽度~中等度症,認知症の進行抑制
投与量	4~24mg/日,1~2回/日
リバスチグミン (イクセロン,リバスタッチ)	
剤型	経皮吸収型製剤貼付剤 (4.5mg,9mg,13.5mg,18mg)
適応	軽度~中等度症,認知症の進行抑制
投与量	4.5~18mg/日,1回/日
NMDA受容体拮抗薬	
メマンチン (メマリー)	
剤型	錠剤 (5mg,10mg,20mg)
適応	中等度~高度症,認知症の進行抑制
投与量	5~20mg,1回/日,他剤併用可能

NMDA:N-methyl-D-aspartate

平成29年1月1日現在

文献2)より一部改編して引用

本邦においては、ドネペジル・ガラントミン・リバスチグミンの3種類のアセチルコリン分解酵素阻害薬 acetylcholinesterase inhibitor (AChE-I) と、N-methyl-D-aspartate (NMDA) 受容体拮抗薬であるメマンチンが、認知症治療薬として保険適応を受けている (表3)<sup>2)</sup>。認知症治療薬の使い分け、すなわち主な投与目的は、①記憶障害と認知機能障害の改善および進行性重症化の抑制、②自発的活動性減退 (無気力、意欲低下、無関心) の改善および進行性重症化の抑制、③BPSDの改善であり、認知症治療薬の重症度別選択は各薬剤により異なっており、軽度症から高度症まで、軽度症から中等度症まで、あるいは、中等度症および高度症と規定されている (表3)<sup>2)</sup>。

#### 2. 認知症治療薬の日常生活動作に対する有効性

##### (1) 軽度症と中等度症のアルツハイマー型認知症に対する認知症治療薬の有効性

軽度症および中等度症の認知症に対する認知症治療薬の有効性は、多くの発売前臨床試験により確立されており、各薬剤ともに記憶障害・認知機能障害・自発的活動性減退・BPSDの改善、および認知症の進行性重症化の抑制を目的として投与される。ドネペジル

表4 ドネペジルの日常生活での効果の例

- ・置き忘れが減った。
- ・会話の疎通性が良くなった。
- ・簡単な食事の準備をするようになった。
- ・買い物に行っても帰れるようになった。
- ・時間や日付が言えるようになった。
- ・思い出すまでの時間が短くなった。
- ・家族を他人と間違えることが減った。
- ・食べた物を言えるようになった。
- ・自分から散歩や買い物に行けるようになった。
- ・自分から気付いて草取りをするようになった。
- ・トイレの電気を消すようになった。
- ・風呂から出てガスを消すようになった。
- ・ベルが鳴ると受話器をとるようになった。

文献9)より一部改変して引用

の発売初期に、認知症者の介護者を対象として行われた「介護者の日常生活動作に対する具体的有効性の印象」についてのアンケート調査の結果を表4に示した(表4)<sup>9)</sup>。

(2) 高度症のアルツハイマー型認知症に対するドネペジルの有効性

アルツハイマー型認知症に対する認知症治療薬の投与目的は、記憶障害・認知機能障害・BPSD・家庭のおよび社会的な生活障害の改善と言えるが、FAST 5～7dの中等度認知症～やや高度認知症(表2)<sup>7)8)</sup>、すなわち、衣服を正しい順番で着衣できない・入浴に介助が必要・トイレの水の流し忘れ・排泄後の拭き忘れ・尿失禁・会話機能の減退などの日常生活動作の障害、および自発的活動性減退において、明らかな改善が認められており、加えて、認知機能障害の軽度改善が推計学的結果にみられている<sup>10)11)12)</sup>。なお、FAST 7c以上の高度認知症、すなわち、頻回の転倒・歩行困難・歩行能力の喪失・座位保持機能の喪失・臥床状態・経口摂食困難の状態にある認知症者に対する認知症治療薬の顕著な臨床効果については、症例報告として提示される程度のごく僅かな有効率である<sup>10)11)</sup>。すなわち、ドネペジルの10mgの最高量までの増量により、記憶障害や認知機能障害における推計学的優位差のある治療効果が発売前臨床試験により示されているが、その改善程度は低く、その機序には活動性の向上と無気力の改善が強く関与している可能性が否定できない<sup>10)11)12)</sup>。なお、有効性の判断には、認知症者に常時接している介護者が受ける「家庭のおよび社会的な生活障害における改善の印象」が重要な意味を持っているが、とりわけ高度症認知症においては、個々の症例における日常生活動作の具体的有用性の印象が、認知症治療薬の増量・継続・減量・中止の判断を決定する要因とな

る場合が多い(表5)<sup>11)</sup>。

表5 中等度症以上でのドネペジル増量による効果の介護者の印象

改善

- ・自発性低下と無為の改善, ごろ寝の減少, 自ら散歩に行く。
- ・会話量の増加。脈絡のある発語の増加。関連のない話の減少。
- ・温和になった。
- ・家族(嫁)を正しく認識。
- ・総合的な反応性の改善。

進行, 増悪

- ・傾眠, 易怒性, 失禁, 会話の形骸化など。

文献11)より一部改変して引用

### 3. 認知症治療薬により増悪する可能性がある臨床症状

前述のように軽度症から末期症の一部をふくむ高度症のアルツハイマー型認知症における認知症治療薬の有用性を提示したが、その判定は記憶障害と認知機能障害の基本的症状のみならず、自発的活動性の減退・感情の低下・不穏・興奮・攻撃などのBPSDにおける推計学的根拠に基づいている<sup>11)13)</sup>。しかし一方では、投与開始時や増量に伴って増悪あるいは重症化する可能性のある臨床症状もあり、発症頻度は高くはないが傾眠・易怒性・失禁・会話の形骸化などや<sup>11)</sup>、興奮・易怒・幻覚・多動(行動過多)などの発症と重症化も報告されている<sup>1)14)15)16)17)</sup>。また、凍死などにより死亡した行方不明認知症者、および生存帰宅ができた行方不明認知症者の解析では、軽度認知機能障害からFASTA 6～7の高度認知症の全重症度においても行方不明は発症しており、日常生活動作評価の結果が高得点なほど自発的活動性が高いことを意味するBarthel Indexの合計点が高得点の認知症者ほど行方不明者数が多くなっている<sup>18)</sup>。なお、本報告には、

認知症治療薬と行方不明の関連性についての記載はないが、自発的活動性減退を改善する臨床作用を持つ認知症治療薬は、FASTA 6～7の高度認知症者においても、非社会性・不統合性・失見当識性によって惹起された行動量を増加させ、行方不明者になる行動異常を発症する危険性を推測させる。

それ故、認知症治療薬の治療中に発症した行動過多性BPSDは、薬剤起因性の焦燥やアカシジアなどに由来する場合や、既存の活動性減退が認知症治療薬によって改善された延長線上の臨床症状の場合もあり、また、環境や状況により誘発されている場合も多いために、行動過多性行動異常と認知症治療薬との関連性を発症早期に発見・検討したうえで、投与量の調整をする必要がある<sup>14)</sup>。加えて、長期投与中や認知症の重症化に伴って錐体外路症状などの神経症候が発症する場合もあり、認知症治療薬の副作用として記載されている<sup>11) 13)</sup>。

#### IV 認知症治療薬はいつまで投与すべきか

以上のような認知症の臨床症状・重症度・認知症治療薬の臨床的作用をふまえ、進行性重症化の経過をとるアルツハイマー型認知症の臨床症状・日常生活動作・重症度などとの関連において、認知症治療薬投与の増量・継続・減量・中止についての報告を以下に提示する(表6、7、8)<sup>19) 20) 21)</sup>。なお、ドネペジルの多くの臨床研究においては、「認知機能障害の進行を2年間あるいは約5年間抑制する」と総括されているように<sup>9) 22) 23)</sup>、また、継続中止により認知症の多くの臨床症状が悪化する症例があることより、長期継続を推奨する論文が多い<sup>15) 22)</sup>。また、AChE-I系認知症治療薬の治療初期から、および、高容量への増量に

より有効性がみられた症例では、生命予後が約2.5年間長いとの報告もある<sup>24) 25)</sup>。

表6 認知症治療薬はいつまで投与すべきか

1. 通院可能な限り投与を継続する。自己決定能力の温存や介護負担の軽減を治療目的にできる。
2. 介護保険施設への入所後も治療効果が期待できる。施設では治療費抑制のために内服を中止する場合もあるが、医学的判断ではないために薦められない。
3. 寝たきり(重度症認知症)になると、誤嚥の恐れがあるので内服の中止を検討する。寝たきりの状態では「どのような症状に有効なのか?」の検討が不十分である。
4. 心臓のブロックやパーキンソンニスムなどの副作用の場合は減量や中止を検討する。
5. 食事全介助の状態(BPSD以外の要因により自分で食事を摂取しようとししない。食事を口に運ばない。嚥下しようとししない)になったら中止を検討する。

文献19)より一部改変して引用

表7 認知症治療薬はいつまで継続すべきですか

1. 高度認知症でも、投与量を増やすと有効な症例がある。
2. 病理学的(ラット)研究において、海馬萎縮に抑制効果がある。
3. 組織病理学的と臨床的に進行増悪を抑制している可能性がある。
4. それゆえ、高度症認知症になっても投与を中止すべきではない
5. 経口的食事摂取ができていない間は内服を続ける。

文献20)より一部改変して引用

表8 認知症治療薬はいつまで投与できますか。やめるときの留意点は

1. 家族の思い・医師の信念・社会的背景などを総合的に検討して決定する。
2. 家族の希望が第一であり、家族の同意なく中止するのは好ましくない。
3. 家族が判断するために必要な情報を、認知症の経過の各段階において提供する。

文献21)より一部改変して引用

## V 考察

アルツハイマー型認知症に対する認知症治療薬による治療においては、一部の臨床症状の改善に関する報告も多いが、基本症状である記憶障害と認知機能障害の進行性重症化を抑制する一方法として認知症治療薬を薦める報告が多く、概ね2年間あるいは5年間弱の進行抑制効果が報告されている<sup>9) 22) 23)</sup>。すなわち、アルツハイマー型認知症は進行性重症化する中枢神経系の変性疾患であるゆえに、初期－中期－末期の経時的経過と相関して、軽度症（軽度認知機能障害）－中等度症－重度症（高度症）－ごく末期の臨床的経過をとるが<sup>3) 5) 6) 7)</sup>、重度症～ごく末期の認知症に対する認知症治療薬の症状改善効果は期待できるのであろうか。否、高度かつ広範囲の脳組織病理学的退行変化に起因して重症化している記憶障害・認知機能障害・神経症候・高次脳機能障害などの諸症状に対しては、推計学的有効性の判断根拠となっている評価点上の改善程度は軽微であり、臨床的期待に応える程度の症状改善効果も軽微である<sup>3)</sup>。逆に、副作用の発現頻度と重症度が増強される可能性も否定できない。それ故、重度症～ごく末期の認知症においては、認知症治療薬の継続・減量・中止・終了を検討する時期にあると考えられ、①なぜ内服するのか、②発症後経過期間と現在の病期・重症度における治療効果はどの程度か、③末期～ごく末期の脳組織病理学的退行変化によって発症している臨床症状に奏功するのか、④有効性はいつまで持続するのか、あるいは進行抑制効果はいつまで持続するのか、⑤特定の臨床症状からみた投与中止などについて、十分な理解をしておく必要がある。

### 1. 認知症治療薬をなぜ内服するのか

認知症治療薬の増量・継続・減量・中止を判断するための一要素として、「なぜ投薬するのか？なぜ内服するのか？」を認知症者の立場に立って考えることが重要であるが、その意義はきわめて難解である。すなわち、第一に、医師は「臨床試験の推計学的根拠に基づいて『認知機能と記憶機能の低下を改善し、進行を抑制する』効果があります」と、医学的根拠に基づいた返答を即座にするであろう。しかし、個々の症例に推計学的根拠が当てはまるとは言い難い。医師がその答えを出すためには、個々の症例において治療目標を設定し、投薬後に各種の評価尺度を用いた効果判定を行い、設定目標との差異を検討せねばならない。しかし、医師や介護者の主観的評価に基づいて判定されている場合が一般的であり、推計学的有効性と主観的有効性の一致をみない症例も多いであろう<sup>26) 27) 28)</sup>。第二に、認知症治療薬の社会心理的意義についてはさらに難解である。すなわち、軽度認知機能障害の段階から認知症治療薬を継続内服していたが中等度認知症に重症化した場合には、認知症者が内服当初のような「自分は認知症治療薬を内服する必要がある」との意識（病識）を持っているとは思えない<sup>29)</sup>。さらに、「認知症にあっても、過ぎゆく時間を自分のために生きるためです」のような、抽象的・哲学的・宗教的な説明が理解できるのであろうか。すなわち、認知症治療薬による薬物療法がアドヒアランス adherence に基づいて行われているとは言い難い。ただし、記憶力低下が自覚できる軽度症で持続している症例の一部では、病識に基づいた「内服をする必要がある」との意識があるために、副作用などにより中止せざるを得ない場合を除けば、医師や介護者が増量・継続・減量・中止を検討する必要はないであろう。

## 2. 発症後経過期間と現在の病期・重症度からみた認知症治療薬の有用性はどの程度か

アルツハイマー型認知症の重症度評価においては、HDS-RやMMSEの認知症評価尺度や日常生活動作を指標としたFAST(表2)が有用であり、認知症治療薬の投与開始前のみならず、増量・継続・減量・中止の判断をするための一指標としても重要である。

軽度認知機能障害や軽度症認知症における認知症治療薬の投与量増量は、病状の進行に伴う記憶障害と認知機能障害の重症化に基づいて判断する場合が一般的である。一方、軽度症～中等度症の認知症における認知症治療薬の継続・減量・中止・終了は、副作用の発症が契機となる場合が大多数である。そして、経時的臨床経過や身体疾患などを契機として重症化した中等度症～高度症の認知症におけるドネペジルの最高量10mgへの増量による臨床効果については、記憶機能・生活機能(日常生活動作)・言語機能・視空間機能などの改善と、自発的活動性低下・感情の低下・不穏・興奮性・攻撃性・行動過剰性などのBPSDの改善が報告されている<sup>11) 13)</sup>。なお、ドネペジルの高容量への増量による治療効果は、認知症の中等度症～高度症の程度にかかわらず認められることから、重症化に伴った投与量の増量を薦める論文もある<sup>11) 12)</sup>。くわえて、ドネペジル10mg内服4.5年後のHDS-R7点の時に社会的理由により投与が中止された77歳の女性症例では、重度の無気力となり、FAST A6からHDS-R検査が施行不能なFAST 7b～cに重症化している。そして、2ヵ月後の再投与により笑顔をみせて挨拶をする状態には回復したが、中断前の状態には回復しなかった経過が報告されている<sup>30)</sup>。すなわち、ドネペジル中断により、記憶機能と認知機能が不可逆的に低下する可能性を示唆している。し

かし、1例報告であるゆえに、本症例が特異な症例である可能性も否定できず、同様症例の集積に期待される。

## 3. 認知症治療薬は末期～ごく末期の脳組織病理学的退行変化に由来する臨床症状に奏功するか

アルツハイマー型認知症の末期～ごく末期の頭部画像検査においては、脳幹と小脳は概ね生理的(加齢性)変化内で保持されているが、白質と灰白質は全脳的、とりわけ前頭葉全域・側頭葉下部・頭頂葉でごく高度に萎縮しており、側脳室全域とシルビウス裂は極度に拡大している<sup>3)</sup>。加えて、神経細胞の脱落に至ると考えられている低吸収域leukoaraiosisが、認知症発症の初期から側脳室周囲白質にみられ、広範囲への経時的拡大が認められる症例もある<sup>31) 32)</sup>。それゆえ、かかる全脳的な灰白質と白質の高度萎縮にある末期～ごく末期の認知症では、現在の医療技術では組織病理学的修復は期待できず、認知症治療薬の記憶機能と認知機能の障害などに対する有効性もごく軽微であり、逆に、副作用を発症させる可能性も高いと考えられる。

## 4. 認知症治療薬の有効性はいつまで続くか、進行抑制効果があるか

認知症治療薬であるAChE-I系およびNMDA受容体拮抗薬による治療は、脱落した神経細胞の再生や新生を促す根治療法ではなく、退行過程にある神経伝達機能を向上させる対症療法であるとされている。すなわち、臨床的には、2年間あるいは5年間弱の進行抑制効果が期待できることより<sup>1) 22) 23)</sup>、FAST 7bの高度認知症までが有効限界と考えられる。

しかるに、ラットでのin vivoやin vitro研究における認知症治療薬の中樞薬理作用につ

いては、①グルタミン酸の神経毒性からの保護作用、② $\alpha 1$ 受容体への親和性作用、③中枢神経の新生作用、④海馬における神経細胞の脱落抑制作用、⑤ $\beta$ アミロイドの産生抑制作用などが報告されている<sup>33) 34) 35) 36)</sup>。すなわち、神経細胞脱落による知的機能の進行性重症化に対して神経保護作用と臨床的予防効果の可能性があり、かつ、動物研究においては神経細胞新生に期待ができるために、重度症のアルツハイマー型認知症においても長期服用が推奨されている<sup>15) 22)</sup>。また、副作用以外の理由でドネペジル投与が中止された結果、自発的活動性が顕著に低下したアルツハイマー型認知症の症例において、再投与による治療効果が認められた臨床的経験より<sup>30)</sup>、再投与による経過観察も推奨されている。なお、ヒトの脳組織病理研究においては、神経細胞の再生・新生の結果は報告されていない。

## 5. 特定の臨床症状からみた認知症治療薬の中止

認知症治療薬の増量・継続・減量・中止の判断指標の一つとして、摂食嚥下障害があげられている<sup>19) 21)</sup>。しかるに、摂食嚥下障害は、アルツハイマー型認知症の軽度症（初期）から重度症（末期）のいずれの時期においても発症する可能性がある<sup>3) 4) 6) 37)</sup>。すなわち、摂食嚥下障害の発症機序には、①軽度認知機能障害や認知症の初期から発症するBPSDとしての抑うつ・無気力・無関心などによる自発的活動性減退、②摂食量減退の症例や誤嚥性肺炎の反復発症の症例における経管栄養の早期からの導入による口腔と咽頭の廃用性機能低下、③中等度症における失認・集中困難・焦燥・拒絶・攻撃などのBPSD、④中等度症以降に発症するアルツハイマー型認知症の神経症候としての錐体外路症状<sup>3) 4) 6) 8)</sup>、⑤認知症治療薬や抗精神病薬などによる錐体外路症

状などをあげることができる<sup>3) 8) 17) 37)</sup>。

それゆえ、①自発的活動性減退と②廃用性機能低下に対しては、アクティビティーケアや摂食嚥下機能リハビリテーション、および認知症治療薬の増量による活動性向上を目的とした積極的な治療が不可欠である<sup>3) 4) 6) 8)</sup>。次に、③行動過多性BPSDによる摂食嚥下障害に対しては、認知症治療薬の増量による有効性が認められる症例もあるが、その有効率は低いために、抗不安効果や鎮静効果を目的として非定型抗精神病薬や抑肝散が認知症治療薬との併用あるいは単独で投与される場合が一般的である<sup>2) 6) 9) 13) 26) 38)</sup>。④錐体外路症状を発症している症例では、頭部画像検査において基底核の萎縮を示唆する側脳室の前角と体部の拡大がみられ、摂食嚥下障害のみならず歩行障害・転倒・発語障害なども発症している場合が多い<sup>3) 4) 6) 39)</sup>。それゆえ、臨床効果の発現が早い点滴静脈注射によるドパミン補充療法によるパーキンソン症候群への治療効果を確認した後に<sup>3) 6)</sup>、認知症治療薬の増量・継続・減量・中止を検討すべきである。⑤認知症治療薬や抗精神病薬が持つドパミン作動性神経伝達抑制作用により発症する錐体外路症状は、血清プロラクチン値の上昇とせん妄やBPSDの重症化を伴い、不可逆的経過をとる症例もある副作用であり<sup>3) 17) 30)</sup>、原因薬剤の速急な中止が必要である。このように、摂食嚥下障害では認知症治療薬の中止が不可避な症例もあるが、摂食嚥下障害の発症には種々の発症機序が関与しているために、その原因確定と積極的治療によるBPSDや錐体外路症状などの経過観察後に、認知症治療薬の増量・継続・減量・中止を検討することになる。

次に、認知症治療薬の増量・継続・減量・中止の判断指標の一つとして、「通院できる限りは認知症治療薬を投与する」との報告があ

る<sup>19)</sup>。換言すると「外来通院ができなくなった時期には認知症治療薬を中止する」と解釈できるが、外来通院不可能な状態とは、行動過多性BPSDによる介護困難、重度の錐体外路症状による座位・起立・立位・姿勢保持・歩行・寝返りの不能などの運動機能障害、無動性無言症による臥褥状態などのごく重度症や末期の状態である<sup>2) 3) 4) 5)</sup>。このような末期～ごく末期のアルツハイマー型認知症に対する認知症治療薬の推計学的結果の報告はなく、認知症治療薬の臨床効果の検討よりも、認知症そのものへの医学的対応の目的や意義などについて再考した上での増量・継続・減量・中止の判断が必要となる<sup>2) 5)</sup>。なお、脳の組織病理学的退行変化由来や薬剤起因性に錐体外路症状を発症している中等度症あるいはFAST 7c以上の高度アルツハイマー型認知症では、AChE-I系認知症治療薬を中止し、NMDA受容体拮抗薬系認知症治療薬であるメマンチンへの変更を試みるのも一策である。また、錐体外路症状を伴っている認知症においては、無表情・会話の減退・摂食障害・自発的活動性減退・運動緩慢・臥褥などの抑うつ状態が先行、あるいは同時発症する機会が多いため、認知症のBPSDとして発症している抑うつ状態との鑑別が必須である。しかし、かかる状態にあっては自己の能力と状況についての自己評価ができず、また自己表現も十分にできない症例が多いため、鑑別診断が困難な場合もある。

## VI まとめ

アルツハイマー型認知症は、糖尿病・動脈硬化症・脳微小脳血管症（Binswanger病）などと同様に、中枢神経系の早期老化を招く進行性の疾患であり、その原発性病巣が脳であることは言うまでもない。そして、アルツ

ハイマー型認知症の治療方法は多岐に亘るが、認知症治療薬による薬物療法においては3種類のアセチルコリン分解酵素阻害薬（AChE-I）と1種類のN-メチル-D-アスパルテイト受容体拮抗薬が保健適応を受けている。しかるに、認知症治療薬療法は対症療法であるために、進行性重症化の経過をとる神経精神症候を含む全身的臨床症状の経過を指標とし、頭部画像検査などを含む臨床検査所見より脳の組織病理学的変化を確認・推測しつつ、現時点における治療目標に合わせた認知症治療薬の種類と投与量を設定することになる。

認知症治療薬の投与目的は、①記憶障害と認知機能障害の改善、②日常生活動作の向上、③進行性重症化の抑制、④認知症に伴う行動と心理症状（BPSD）の改善などにより、認知症者においては残された時間を有意義に生きて尊厳ある終焉を迎えることであり、介護者においては日常生活介護の負担軽減により認知症者に疎外感を与えないことであろう。このような目的における認知症治療薬療法は長期継続が原則であるが、やむを得ず中止を決定せねばならない症例もある。すなわち、外来通院不能・摂食嚥下障害・行動過多性BPSD・錐体外路症状・無動性無言症・臥褥状態などの臨床症状や、Functional Assessment Ataging of Alzheimer's Diseaseにみられるような認知症の重症度と日常生活動作の障害程度、および神経精神症候の急激な重症化などが、継続・増量・減量・中止の判断指標になる。それゆえ、軽度認知機能障害～軽度認知症に診られる場合が多い抑うつや無気力は、アクティビティーケアへの導入と継続の阻害要因であり、かつ、認知症の進行性重症化の要因でもあるために、低活動性の臨床症状への治療効果が高い認知症治療薬の発症早期からの投薬と長期継続が必要である。そして、中



等度症～やや高度症に診られる場合が多い日常生活動作や会話の遂行障害、行動過多性や低活動性のBPSD、薬剤起因性を含む錐体外路症状に起因する運動機能や摂食嚥下機能の低下は、認知症治療薬の継続・増量・減量・中止の検討を必要とする臨床症状である。さらに進行した重度症～末期における錐体外路症状・摂食嚥下不能・無動性無言症・臥褥状態などの臨床症状は、認知症治療薬の有用性が不明確であり、錐体外路症状を誘発・増悪する可能性のあるAChE-I系認知症治療薬の減量・中止を決定する臨床症状である。一方、中等度症においても、自発的活動性が向上したゆえに焦燥・興奮・拒絶・攻撃・徘徊などの行動過多性BPSDが発症した場合や、行方不明の既往歴のある症例では、認知症治療薬の投与量増加を薦める報告もあるが、減量・中止の決定が優先されるべきである。また、中等度症～やや高度症の段階から大脳の組織病理学的退行性変化に由来する錐体外路症状を認知症治療薬が増悪し、不可逆的経過をとる場合もあるために、神経学的検索とAChE-I系認知症治療薬の減量・中止の決定が優先されるべきであろう。当然のことではあるが、認知症治療薬が有効と判定されている高度症～末期の症例に錐体外路症状・運動機能障害・摂食嚥下障害が発症した場合には、経静脈投与や経管投与によるドパミン補充療法や抗コリン性抗パーキンソン薬療法などの併用を試行し、消極的あるいは無作為的な対応に基づいた認知症治療薬の減量・中止を控えねばならない。

なお、いかなる重症度の認知症においても、認知症治療薬の減量・中止は家族の意向に基づいて行うべきであり、その判断材料となるアルツハイマー型認知症の一般的経過と、現時点および近将来における認知症治療薬の功

罪についての十分な説明が不可欠である。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

## 文 献

- 1) 中村重信：認知症治療薬－来し方、行く末－。老年精神医学雑誌 24 増刊号 - I ,24-31,2013
- 2) 本間 昭：認知症の薬物療法。Dementia Japan 24/2,177-183,2010
- 3) 江原 嵩：アルツハイマー病による認知症のごく末期における医学的対応。仁明会精神医学研究 13/1,42-62,2016
- 4) 江原 嵩：認知症。大塚恒子 総集編，高齢患者の特徴を踏まえてケースに臨む。P57-98, 精神看護出版，東京，2013
- 5) 三好功峰，森村安史：神経認知障害 Neurocognitive Disorder (DSM-5) について。仁明会精神医学研究 11/1,24-31,2014
- 6) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition (DSM-5) . APP, Arlington VA, P783-786,2013. (日本精神神経学会日本語版用語 監修，高橋三郎，大野 裕 監訳，染矢俊幸ほか 訳：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル。医学書院，東京，2014)
- 7) Reisberg B: Functional Assessment Staging (FAST) . Psychopharmacol Bull 24/4,653-659,1988
- 8) 数井裕光，和田民樹，野村慶子ほか：進行期認知症の臨床症状－原因疾患による相違と対応方法－。老年精神医学雑誌 22/12,1376-1383,2011
- 9) 本間 昭：アルツハイマー型痴呆の治療とその実際。(アルツハイマー型痴呆診断・治療マニュアル作成委員会 編)，アルツハイ

- マー型痴呆診断・治療マニュアル。P129-163, 日本老年精神医学会, 東京, 2001
- 10) 長尾毅彦: 高度ADの治療になにを期待するか—ドネペジル増量に伴う消化器症状などの考え方を含めて—。老年精神医学雑誌 20増刊号 - I, 119-122, 2009
- 11) 福井俊哉: ドネペジル増量時に期待する治療効果—10mg増量にて得られるものは?—。老年精神医学雑誌 20増刊号 - I, 123-127, 2009
- 12) Feldman H, Gauthier S, Hecker J, et al: Donepezil of MSAD Study Investigators Group: Efficacy and safety of donepezil in patients with more severe Alzheimer's disease: A subgroup analysis from a randomized, placebo-controlled trial. *Int J Geriatr Psychiatry* 20/4, 559-569, 2005
- 13) 水上勝義: アルツハイマー病のBPSDの治療と対応。老年精神医学雑誌 21/8, 872-878, 2010
- 14) 水野 裕: BPSDへの対応の現状と課題。老年精神医学雑誌 21/1, 36-43, 2010
- 15) 野澤宗史, 一宮洋介: アルツハイマー病におけるドネペジルの使用経験。老年精神医学雑誌 23/9, 1045-1047, 2012
- 16) 増元康紀, 柿本達也, 前田 潔: ドネペジル服用開始後に出現した異常行動。老年精神医学雑誌 12/1, 65-70, 2001
- 17) 渡邊友弥, 品川俊一郎, 三宮正久ほか: Donepezilとsulpirideの投与により急激な錐体外路症状とせん妄を発症した1例。精神医学 52/4, 405-408, 2010
- 18) 菊池和則, 伊集院睦雄, 栗田主一ほか: 認知症の徘徊による行方不明者の実態調査。老年精神医学雑誌 27/3, 323-332, 2016
- 19) 中村 祐: アルツハイマー病治療薬はいつまで投与すべきか? 精神神経学雑誌 111/1, 43-48, 2009
- 20) 河野和彦: 抗認知症薬はいつまで投与できますか。やめるときの留意点は。CLINICIAN 548, 341-343, 2006
- 21) 柿本達也: 認知症の薬物療法はいつまで継続すべきですか。CLINICIAN 563, 1099-1115, 2007
- 22) Rogers SL, Doody RS, Pratt RD, et al: Long term efficacy and safety of donepezil in the treatment of Alzheimer's disease: Final analysis of US multicenter open-label study. *Eur Neuropsychopharmacol* 10/2, 195-203, 2000
- 23) Homma A, Takeda M, Imai Y, et al: Clinical efficacy and safety of donepezil on cognitive and global function in patients with Alzheimer's disease: Results from a 24-week, double-blind, placebo-controlled, randomized trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 11/2, 299-313, 2000
- 24) Wattmo C, Londos E, Minthon L: Longitudinal associations between survival in Alzheimer's disease and cholinesterase inhibitor use, progression, and community-based services. *Dement Geriatr Cogn Disord* 40/5-6, 297-310, 2015
- 25) 梅垣宏行, 葛谷雅文: 認知症患者の生命予後。老年精神医学雑誌 27/2, 146-151, 2016
- 26) 八森 淳: 認知症とQOL。老年精神医学雑誌 27/2, 152-159, 2016
- 27) 八森 淳, 安田朝子, 本間 昭ほか: 認知症医療によるアルツハイマー型認知症の本人および介護者の包括的健康関連QOL指標の変化。老年精神医学雑誌 20/9, 1009-1021, 2009
- 28) 木之下 徹: 認知症における「薬物治療」の意義を再考する。老年精神医学雑誌 24増

- 
- 刊号 - I ,103-112,2013
- 29) 羽生春夫: 認知症と病識。Dementia Japan 21/3,205-214,2007
- 30) 福井俊哉: ドネペジルを中断・休薬する際の注意点。老年精神医学雑誌 23/9,1042-1044,2012
- 31) 猪原匡史: 再注目される脳小血管病による認知症。Dementia Japan 28/1,57-67,2014
- 32) 村山繁雄, 初田弘幸, 足立 正ほか: 大脳白質病変の再評価。老年精神医学雑誌 21 増刊号 - I ,29-35,2010
- 33) Ihalainen J, Sarajavi T, Rasmusson D, et al: Effects of memantine and donepezil on cortical and hippocampal acetylcholine levels and object recognition memory in rats. Neuropharmacol 61/7,891-899,2011
- 34) 工藤 喬: 認知症薬物療法の実際。日本生物学的精神医学会誌 25/1,3-6,2014
- 35) Nordberg A, Darreh-Shori T, Peskind E, et al: Different cholinesterase inhibitor effect on CSF cholinesterase in Alzheimer patients. Curr Alzheimer Res 6/1,4-14,2009
- 36) 下濱 俊: 認知症治療薬の新たな作用と今後の治療。老年精神医学雑誌 21 増刊号 - I ,130-135,2010
- 37) 甲斐恭子, 橋本 衛, 天野浩一郎ほか: アルツハイマー病における重症度別の摂食嚥下障害。老年精神医学雑誌 27/3,259-264,2016
- 38) 田中 響, 橋本 衛, 池田 学: アルツハイマー病のBPSDとその対策。老年精神医学雑誌 26/11,1222-1228,2015
- 39) Portet F, Searmeas N, Cosentino S, et al: Extrapyrarnidal signs before and after diagnosis of incident Alzheimer disease in a prospective population study. Arch Neurol 66/9,1120-1126,2009
-

## 特集 I：精神医学の諸問題

## 男性におけるプロラクチン値についての検討

## 一薬剤性高プロラクチン血症との関連一

(一般財団法人) 仁明会クリニック 武田 敏伸

## 1. はじめに

プロラクチンは脳下垂体から放出される刺激ホルモンで、乳汁分作用と性腺抑制作用をもつ、199個のアミノ酸のペプチドホルモンである。女性の統合失調症患者において薬物治療を行う際に、月経の遅れや無月経、あるいは乳汁分泌の訴えを耳にすることが多く抗精神病薬の副作用を疑い、血中のプロラクチン値を測定することはよくある一方、男性統合失調症患者においては、まれに性機能障害が疑われて測定することがあるが、看過していることが多いように思われる。第1世代抗精神病薬やスルピリド、あるいは第2世代の抗精神病薬においてもリスペリドンやパリペリドンといった薬剤においては高プロラクチン血症という副作用はよく知られており当院通院中の男性の統合失調症圏等のリスペリドンやパリペリドンで治療をしている患者の中で、どの程度高プロラクチン血症が存在するのかを検討してみた。また、同時期に、かつて高プロラクチン血症がみられ、リスペリドン系薬剤から変薬した男性患者においても数名プロラクチン値を測定しており、比較検討したい。

## 2. 当院通院中の男性患者の血漿プロラクチン値について

プロラクチン分泌では、24時間に4個から14個の分泌パルスが出現している。男性においても、運動、食後ストレス、レム睡眠により増加することが知られており、厳密には起

床後2時間以上かつ安静保持30分以上の条件下に採血した方が望ましいが、朝食を抜いていただき、来院時の診察前後に測定した。

1例だけ午後の受診であるが、普段から午前には就寝しており、起床後食事抜きで測定している。

リスペリドンやパリペリドンを投与中の患者は13名であり、その他の患者は4名であり、計17名の男性患者に血漿プロラクチン値を測定した(表1)。なお、表中にはリスペリドン系薬剤については、血漿中動態からみたリスペリドンと同等の力価となる用量をリスペリドン換算量として記載した。つまりリスペリドン1mgに対してパリペリドン錠2mg、パリペリドン注射製剤25mgが同等とし計算した。14名が統合失調症圏の診断であり、3名が自閉症スペクトラム障害の患者であった。血漿プロラクチン値の正常値は4.3ng/ml～13.7ng/mlである。高プロラクチン血症の定義は男性の場合は、15ng/ml以上であるが、文献によっては20ng/mlとされる場合もある。その基準に対して、女性はおおむね5ng/ml高い。

検査値の正常上限が13.7ng/mlであることから当論文では15ng/ml以上を高プロラクチン血症とする。パリペリドン、またはリスペリドン投与例において13名全員が高プロラクチン血症に該当した。定義をさらに厳しくすると、2名が該当しなくなるが、その2名においては、共にリスペリドンの投与量が1mlとごく少量であった。

40ng/ml以上の症例は3例あった。それぞ

表 1 男性プロラクチン値

症例	年齢	結婚状態	PRL 値	▼	リスベリドン系薬剤	剤型	用量	換算量	その他の抗精神病薬	診断名	4.3 ~ 13.7
症例 1	45	独身	49.6	↑	リスベリドン	錠剤 + 液剤	6 mg	6		統合失調症	(正常値)
症例 2	63	独身	49.1	↑	リスベリドン	液剤	4ml	4		統合失調感情障害	
症例 3	49	独身	41.6	↑	リスベリドン	錠剤	6 mg	6		自閉症スペクトラム障害	
症例 4	62	独身	33.3	↑	パリベリドン	持効性注射剤	100 mg	4		統合失調症	
症例 5	66	独身	30.7	↑	パリベリドン	持効性注射剤	75 mg	3		統合失調症	
症例 6	51	独身	29.9	↑	リスベリドン	液剤	6 mg	6	オランザピン	統合失調症	
症例 7	39	独身	26.2	↑	パリベリドン	OROS 製剤	12 mg	6		統合失調症	
症例 8	39	既婚	25.7	↑	リスベリドン	錠剤	2 mg	2		統合失調症	
症例 9	38	独身	24.6	↑	パリベリドン	OROS 製剤	6 mg	3		統合失調症	
症例 10	53	独身	22.3	↑	リスベリドン	液剤	1.5ml	1.5		統合失調症	
症例 11	58	独身	21.6	↑	パリベリドン	持効性注射剤	100 mg	4		統合失調症	
症例 12	46	独身	16.7	↑	リスベリドン	錠剤	1 mg	1	オランザピン、 コントミン	自閉症スペクトラム障害	
症例 13	47	独身	15.6	↑	リスベリドン	錠剤	1 mg	1	クエチアピン	統合失調症	
症例 14	27	独身	13.2			錠剤			オランザピン、 クエチアピン	自閉症スペクトラム障害	
症例 15	38	独身	3.4	↓		錠剤			アリピプラゾール	統合失調感情障害	
症例 16	48	独身	2	↓		錠剤			アリピプラゾール、 オランザピン	統合失調症	
症例 17	49	独身	0.9	↓		錠剤 + 注射			アリピプラゾール、 オランザピン	統合失調症	

れ、リスベリドン 6 mg、リスベリドン液 4ml、リスベリドン錠+リスベリドン液計 6mgであった。

リスベリドン液は、吸収が早く、血中濃度の急激な上昇が起こる可能性があるが、血漿プロラクチン値との関連は不明である。リスベリドン 6 mg 投与群は共に 40 歳代であるが、リスベリドン液 4ml の症例は 60 歳代であり、年齢による代謝の低下が、プロラクチン高値と関連している可能性がある。いずれにせよ、用量依存的に血漿プロラクチン値が上昇しているように思われる。パリベリドンは、リスベリドンの活性代謝産物であり、9 ハイドロキシリスベリドンである。パリベリドンは既存の抗精神病薬と異なり、肝代謝酵素による影響をほとんど受けない特徴をもっている。このため、肝代謝酵素の阻害や誘導作用のある他の薬と併用した場合においても血漿中のパ

リベリドン濃度が上昇することによる副作用のリスクや、逆に濃度が低下することによる症状再燃のリスクを抑制することが期待できる。また剤型は、OROS 技術による徐放製剤化されたものと持効性注射製剤がある。ともに血中濃度におけるピークトラフが少なく、変動をなくすることによって副作用の出現の軽減と血中濃度の安定化が図れる。パリベリドン自体は通常の錠剤であれば約 1 時間で最高血中濃度に到達するが、パリベリドン徐放錠は OROS を利用することで約 24 時間かけて最高血中濃度に到達する特徴をもつ。パリベリドンは既存の抗精神病薬と異なり、肝代謝酵素による影響をほとんど受けない特徴をもっている。このため、肝代謝酵素の阻害や誘導作用のある他の薬と併用した場合においても血漿中のパリベリドン濃度が上昇することによる副作用のリスクや、逆に濃度が低下

することによる症状再燃のリスクを抑制することが期待できる。元々統合失調症自体に個々人の特性があるが、代謝における個人差の影響が少なくなることは薬物治療の面でメリットは大きいと考えられる。ちなみに OROS とは Osmotic controlling Release Oral delivery System の略であり、浸透圧放出システムを意味する。徐放性製剤を用いた例は 2 例であり、1 例は 12 mg、もう 1 名は 6 mg であり、前者は 30 歳代で 26.2 ng/ml、後者は 40 歳代で 24.6 ng/ml であった。

またパリペリドン持効性注射製剤を用いた症例は 3 名である。各々、50 代男性、21.6 ng/ml 投与量 100 mg 60 代男性、30.7 ng/ml 投与量 75 mg 60 代男性 33.3 ng/ml 投与量 100 mg である。

症例数が少なく、パリペリドンとリスペリドンの血中プロラクチン値の比較は難しいが、いずれにせよ用量依存的に数値が上昇していると思われる。また、40 ng/ml 以上の症例が、すべてリスペリドン例であったことを考慮すると、パリペリドンに比べ、高用量のリスペリドンは高値を示す可能性があると思われる。

両薬剤を使用していない 3 名のうち、2 名は正常値よりも低値であったが、両名ともアリピプラゾールを使用していた。

なお結果を説明したのち、薬の減量を希望したものが 1 名あり減量している、変薬や中止した例が 2 名あった。症例 12 においては多剤併用の関連もあり 1 mg の少量であったこともあり中止している。中止後、プロラクチン値は正常化した。パリペリドン注射製剤を使用している 3 名とも、過去に何度も怠薬をして病状悪化し入院を繰り返している例である。アリピプラゾール持効性注射製剤に切り替える場合、一旦経口剤を併用する必要があり、この時期に怠薬する可能性があるため変薬に

は踏み切れないでいる。パリペリドン徐放剤を使用している症例 7 は 12 mg を使用していたが、問診すると性功能低下の訴えもあり、アリピプラゾールに切り替えを図るため、両薬剤を漸増漸減していきプロラクチン濃度は 4.1 ng/ml と正常化した。しかし、精神症状の悪化がみられた。そのためパリペリドンを再増量し、現在は、パリペリドン 6 mg、アリピプラゾール 3 mg と両薬剤を併用する形で経過をみている。

また症例 6 は、治療経過においてリスペリドン液を持効性注射製剤 (50 mg) に切り替えた。しかし切り替えた後、むしろ精神状態が不安定になり、エビリファイ液の屯用を使用した。結局毎日屯用としてエビリファイを使用している状況下でプロラクチン値を測定したところ 5.1 ng/ml に低下した。

### 3. プロラクチンについて

プロラクチンは、アミノ酸 199 残基から構成される単純タンパク性ホルモンであり、下垂体前葉のラクトロフ細胞から分泌される。

プロラクチンの最も重要な作用は、乳汁産生促進（催乳作用）である。プロラクチンは乳腺上皮細胞の増殖を促進するとともに、乳汁成分であるカゼイン、ラクトアルブミン、ラクトグロブリンの乳汁蛋白、乳糖、および脂肪酸などの産生を促進する。主要な作用だけを取り出すと女性にしか必要のないホルモンとイメージしがちになるが、実際は 300 以上の生理的活性と関係している。性腺ではステロイド産生および卵胞成長の促進、黄体維持作用がある。免疫系では、T リンパ球の機能及びインターロイキンの作用の発現に必要である。脳では授乳行動及び性行動の発現を促進する。

プロラクチンは、魚類では海水生活と淡水

---

生活の間での浸透圧調節に関与し、鳥類では巣作り行動や渡り行動に関与する。また、プロラクチンは分子構造だけでなく受容体、作用機構、分泌調節など多くの点で成長ホルモンと類似する。プロラクチンの産生、分泌は、エストロゲンおよび甲状腺ホルモンのプロラクチン産生細胞への直接作用によって影響を受けるが、大部分は視床下部ホルモンであるドーパミン dopamine とプロラクチン放出因子 prolactin-releasing factor (PRF) によって、それぞれ抑制性、促進性に調節されている。つまり、プロラクチンの分泌調節はプロラクチン分泌促進因子 (prolactin releasing factor: PRF) とプロラクチン分泌抑制因子 (prolactin inhibition factor: PIF) によってなされる。

PRF の主なものとしてはエストロゲン、血管作動性ペプチド (vasoactive intestinal peptide: VIP) 甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン (thyroid stimulating hormone: TRH) セロトニンなどであり、PIF の主要なものは GABA ( $\gamma$ -aminobutyric acid) やドーパミンである。

下垂体茎を切断するとプロラクチン値が上昇することから PIF は PRF に比してより優位であるが、最も強い影響力を持っているのがドーパミンである。

#### 4. プロラクチンとドーパミンの関係

プロラクチン分泌に対しては、特にドーパミンによる調節は重要である。ドーパミンは強力な緊張性抑制作用を及ぼしているため、下垂体前葉ホルモンの中では唯一プロラクチンだけが視床下部の影響を除去した時に分泌が亢進し、他のホルモンの分泌は低下する。灰白隆起漏斗路のニューロンによって産生されたドーパミンは正中隆起で軸索末端から放出され、門脈下垂体循環を経てラクトトロフ

細胞上の  $D_2$  受容体に結合する。

ドーパミンが  $D_2$  受容体と結合した後、アデニル酸シクラーゼを抑制することによってサイクリック AMP 産生を抑える。このドーパミンの抑制作用は、細胞内のサイクリック AMP 濃度の基礎レベルだけではなく血管作動性腸管ポリペプチド vasoactive intestinal polypeptide (VIP) あるいは甲状腺刺激ホルモン放出ホルモン thyrotropin-releasing hormone (TRH) によって誘発されるサイクリック AMP 上昇も抑制する。ドーパミンのプロラクチン産生細胞に対する抑制作用の一部は、この作用機構による。

またドーパミンは、細胞内カルシウム (Ca) 濃度の基礎レベル及び TRH 誘発レベルを低下させ、Ca イオノフォアによるプロラクチン分泌も抑制する。このため細胞内 Ca 動員のレベルを、あるいは Ca 流入のレベルを、ドーパミンが抑制することも考えられる。ちなみにイオノフォアとは、生体膜において、特定のイオンの透過性を増加させる能力を持つ脂溶性分子のことをいう。

#### 5. 抗精神病薬とドーパミンについて

統合失調症の陽性症状は幻覚妄想による思路の障害など脳内の中脳辺縁系のドーパミン系の過活動によるものであり、これらを遮断することで、陽性症状が抑えられると考えられる。そういった意味では、統合失調症の  $D_2$ 、 $D_3$  受容体などの異常が仮定され、それを阻害していくことが抗精神病薬としての主要な作用機序である。

第1世代抗精神病薬は全てドーパミン受容体に親和性の高いフルアンタゴニストであり、プロラクチン値の上昇がみられる。さらにドーパミン受容体の親和性と選択性が高いブチロフェノン系はフェノチアジン系に比して上昇

しやすい。しかも高用量で上昇しやすい。

第2世代抗精神病薬は、D<sub>2</sub>受容体の親和性、BBBの透過性に加え、受容体活性、薬剤の半減期など、薬理学的な特徴の違いがあるため、さまざまである。

D<sub>2</sub>受容体への親和性が強いリスペリドンはこれら第2世代抗精神病薬のなかで最もプロラクチン値を上昇させやすい薬剤で、第1世代抗精神病薬と同等またはそれ以上である。

またパリペリドンもリスペリドンの活性化代謝産物であるが故に、程度の差はあるかもしれないが、基本的には副作用のプロファイルは類似しており、自験例含めてプロラクチンの上昇をきたすことが多い。

D<sub>2</sub>レセプターに対する親和性の低いクエチアピンやクロザピンはプロラクチンの影響は少ないといわれている。

ブロナンセリンやオランザピンは中等度の上昇が認められるとの報告がある。

ところがアリピプラゾールは、ドーパミン部分作動薬 (dopamin partial agonist) であり、プロラクチン値を低下させる。それは、下垂体においてアゴニストの作用をしていると考えられるからである。自験例においてもアリピプラゾールを使用した2名は正常値以下の血漿プロラクチン濃度を呈した。

## 6. リスペリドン及びパリペリドンにおける高プロラクチン血症のメカニズムと血液脳関門 (blood brain barrier:BBB) 透過性の問題

D<sub>2</sub>受容体への親和性が強いリスペリドンは第2世代抗精神病薬の中では最もプロラクチンを上昇させやすい薬剤で、第1世代抗精神病薬同等またはそれ以上である。

また脳内におけるドーパミンニューロンは以下の4つの経路がある。

中脳辺縁系ドーパミンニューロンが、陽性症状の出現に関与し、黒質線条体系ドーパミンニューロンは錐体外路系障害に関与する。

また視床下部下垂体系ドーパミンニューロンは前述のごとく下垂体ホルモン放出に関与する。そして中脳皮質系ドーパミンニューロンは陰性症状の発現に関与する。第2世代抗精神病薬は錐体外路系副作用が高頻度で発現する問題があった。選択的なセロトニン5-HT<sub>2A</sub>受容体拮抗作用を持つケタンセリンと従来薬を併用したところ、これらの問題が改善され、副作用が弱まったことから、単一化合物で錐体外路系の副作用が少なく、陰性症状に対しても有効な新薬として合成されたのがリスペリドンである。ドーパミンよりセロトニンに強く働きかける特徴をもつことから第1世代抗精神病薬に比べ錐体外路系の副作用が少ないという特徴がある。

下垂体自体は血液脳関門 (blood brain barrier:BBB) の外側にあり、血液脳関門 (blood brain barrier:BBB) の透過性と抗精神病薬によるプロラクチン上昇作用との関連が報告されている。BBB透過性のよい薬物は薬剤が下垂体にとどまらず脳に移行するためプロラクチン値が上昇しにくく、透過性が悪い薬剤は下垂体のドーパミン受容体を遮断するためプロラクチン値が上昇しやすい。特にリスペリドンやスルピリドはBBBの透過性が悪いため高プロラクチン血症をきたしやすい。

また下垂体におけるD<sub>2</sub>受容体占拠率と血漿プロラクチン濃度は正の相関にあるという報告もあり、高用量のリスペリドンを使用する場合、D<sub>2</sub>受容体占拠率が上がり血清プロラクチン値も上昇する。またリスペリドン6mg/dayのレセプター占拠率は57%～85%を占めるといわれている。自験例においても用量依存的に血漿プロラクチン濃度が上昇したこと



---

は下垂体における D<sub>2</sub> レセプター占拠率と関連しているかもしれない。

## 7. 高プロラクチン血症が身体にもたらす影響について

### ①月経異常

リスペリドン服用女性患者のうち 48% に月経異常（無月経、希発月経、月経過多）が認められたという報告がある。

臨床現場においても、第 1 世代抗精神病薬やリスペリドン、スルピリドを服用している患者によくみられる。しかし月経異常を有した患者が診察室にて必ずしも自ら訴えるとは限らない。医師側から問診したことで 2 年以上も月経が発来していないことがわかり、検査により高プロラクチン血症が判明した例もある。

### ②乳腺障害

男性に女性化乳房が起こることが知られており、女性においては乳房の肥大がある。男性にも女性にも乳汁漏出症を引き起こされる。

### ③性機能障害

54% の男性と 30% の女性に性機能障害が認められた。精神障害者ではプロラクチン値と勃起機能やオルガスムスの質に有意な負の相関が認められた。性機能障害としては、リビドーの減少、勃起不全、部分的あるいは完全インポテンツ、オルガスムスの遅延、射精障害、射精時痛、無オルガスムス症がある。特に性機能障害は、治療中断のリスクにつながり、長期的な薬物治療のアウトカムを決定する重要因子となる。

### ④不妊症

月経周期異常があると不妊になりやすい、周期異常がなくとも無排卵性であるリスクが高い。男性においても性機能障害のため、

インポテンツやリビドーの喪失を引き起こし、配偶者が不妊になる可能性がある。また性機能障害がなくても、男性の精子の産生や運動性を低下させることで男性不妊の原因となる。造精機能に関しては、視床下部-下垂体-精巣の各部位においてホルモンの調節を受ける。視床下部より遊離された gonadotropin releasing hormone (GnRH) は下垂体門脈系を介して下垂体に至る。

GnRH は下垂体前葉における 2 種類のゴナドトロピンすなわち黄体ホルモン (LH)

卵胞刺激ホルモン (FSH) の分泌を促進させる。

LH は精巣内 Leydig 細胞の細胞膜上受容体と結合しテストステロンを生合成する。

また FSH は精巣内 Sertori 細胞の細胞膜上受容体と結合しアンドロゲン結合蛋白の生合成を促進させることでともに造精に寄与する。プロラクチンは視床下部、精巣に作用し GnRH、テストステロンの生合成を阻害する。

### ⑤骨粗鬆症

女性では、エストロゲン値の低下により、骨密度の減少リスクが増すことが示唆される。男性では高プロラクチン血症による性腺機能低下は骨の大きさの減少と関連すると報告されている。長期に精神病薬を服用している患者の男性 57%、女性の 32% に骨密度の低下を示した。男性の方が骨密度に与える影響が大きい可能性がある。また骨密度低下による大腿骨骨折のリスクの上昇もあり、統合失調症では OR (odds ratio) 1.73 でありプロラクチン上昇作用のある抗精神病薬の服用においては OR 2.6 という報告がある。統合失調症者では、日光浴や運動が不足しがちであったり、栄養の偏りも生じやすいこともあり、ビタミン D の不

活化や摂取不足、カルシウムの摂取不足なども原因となりうる。

#### ⑥発がん性の問題

ドーパミンアンタゴニストと長期服用した患者群は対照群と比べて16%乳がんのリスクが上昇するといった報告がある。また文献的には子宮内膜がんや下垂体腫瘍のリスクについても記載されている。

### 8. プロラクチンと陰性症状との関連

統合失調症の陰性症状とプロラクチンレベルおよび遊離テストステロンは強い相関が認められたという報告がある。陰性症状のある統合失調症グループとあまり目立たないグループとの比較を行い、抗精神病薬の投薬量がほぼ等しいにもかかわらず、前者の方が、プロラクチン値が高い傾向にあり、視床下部下垂体性ホルモン軸は陰性症状と関係が認められる可能性がある。

またJ.J.H.Nandeeshaらは、抗精神病薬を内服していない男性統合失調症患者群は、正常対照との比較において、血漿プロラクチン値の有意の上昇を示しており、陰性症状との関連を示唆している。

男性統合失調症患者における無為自閉感情鈍麻といった陰性症状においては、異性への関心の低下やリビドの低下があり性欲の減退が起こりうる可能性がある。陰性症状に関連する中脳皮質系ドーパミンニューロンにおけるドーパミンの減少の結果により、2次的に視床下部下垂体ドーパミンニューロンにおけるドーパミンの活動性の結果につながるかもしれない。

### 9. 高プロラクチン血症への対処法

抗精神病薬による高プロラクチン血症に対しては、薬剤の減量や高プロラクチン血症の

生じにくい薬剤への変更、またはプロモクリプチンなどのドーパミン作動薬の追加投与が考えられる。

プロモクリプチンを追加する場合、文献的には高用量(37.5 mg)で用いた場合は、精神症状が悪化するとあるが、それ以下の場合、プロモクリプチン投与で例えば無月経などが改善しない例もある。また同剤では起立性低血圧や胃腸障害のリスクがあるといわれている。

抗精神病薬の中では唯一の部分ドーパミン作動薬であるアリピプラゾールの追加投与によっても高プロラクチン血症を緩和させるという報告もある。また自験例でも、アリピプラゾール服用2例は正常値以下のなっており、経験上、プロモクリプチンよりもアリピプラゾールの方が確実にプロラクチン値を下げる印象がある。

統合失調症治療において本来は抗精神病薬を単剤で治療していくのが望ましいが、前述の症例のごとく切り替えていく際に症状の悪化がみられることもあり、もしリスペリドン系の薬剤が合っていて治療効果が上がっているとすれば、例えばアリピプラゾール3 mg、6 mgの少量上乗せが有効な例も臨床現場では多々あることだと考える。

近年、アリピプラゾールは持効性注射製剤も発売されており、リスペリドンやパリペリドンの持効性注射製剤からの切り替えも可能である。自験例においても、リスペリドンやパリペリドンの持効性注射製剤を使用し、一時、アリピプラゾールを経口で上乗せを行い、その後アリピプラゾール持効性注射製剤に切り替え、その後就労に至った症例を経験している。残念ながら、同じパターンで持効性注射製剤を用いながらも入院に至った例もあり、切り替えを慎重に行っていく必要があると思われる。

---

## 10. まとめ

プロラクチンは乳汁分泌ホルモンと和訳されることがあり、どうも女性特有のホルモンというイメージがある。精神科通院中の女性患者においては、生理不順や無月経を訴える場合、プロラクチンを測定するが、男性患者においては女性化乳房や乳汁分泌でも起こらない限りプロラクチンを測定することはなかった。実際、協力をいただいた症例については、自ら性機能障害の訴えたケースは存在しなかった。しかし、リスペリドンやパリペリドンを服用している患者、全例において高プロラクチン血症を呈したことに驚きを隠せない。今後も症例を増やし、パリペリドンとリスペリドンの違い、用量、CP換算値や剤型での違いなどについても検討できればと思っている。

性機能障害以外にも骨粗しょう症などの発生リスクも高いことから、薬剤の減量や高プロラクチン血症の生じにくい薬剤への変更、またはプロモクリプチンなどのドーパミン作動薬の追加投与やアリピプラゾールの併用が必要となることが考えられる。変薬、減量、併用が困難な症例においても、食事指導を行い、カルシウム不足やビタミンDの摂取を促し、日光浴や運動などを指導していくことが、将来の骨折を防いでいくためには必要なことだと考える。

### 参考文献

- 1) Akhondzadeh S, Rezaei F, Larijani B, et al.:Correlation between testosterone gonadotropins and prolactin and severity of negative symptoms in male patients with chronic schizophrenia Schizophrenia research 84:405-410 2006
- 2) Arakawa R, Okumura M, Ito H, et.al.: Positron Emission Tomography Measurement of Dopamine D2 Receptor Occupancy in the Pituitary and Cerebral Cortex:Relation to Antipsychotic-Induced Hyperprolactinemia J Clin Psychiatry 71:9,September 2010
- 3) Fitzgerald P, Dinan TG:Prolactin and Dopamine:What is the connection? A review Article Journal of Psychopharmacology 22 (2) Supplement:12-19 2008
- 4) 古郡規雄:高プロラクチン血症の臨床的意義精神科 10 (1) 39-44 2007
- 5) Hallreich U, Kinon BJ, Gilmore JA, et.al.: Elevated prolactin levels in patients with schizophrenia: mechanisms and related adverse effects Psychoneuroendocrinology 28:53-67 2003
- 6) Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, et al.:Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone Psychoneuroendocrinology 28:55-68 2003
- 7) 岸本泰士郎:抗精神病薬の使用と高プロラクチン血症 Mebio 32:10:56 - 59 2015
- 8) 岸本泰士郎:高プロラクチン血症による長期有害事象精神科治療学第 22 巻増刊号 116 - 119 2007
- 9) Lee BH, Kim YK, Park SH:Using aripiprazole to resolve antipsychotic-induced symptomatic hyperprolactinemia: A pilot study Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 30:714-717 2006
- 10) Leucht S, Cipriani A, Spineli L, et al.: Compratative efficacy and tolerability of

- 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis [www.lancet.com](http://www.lancet.com) 382:951-962 September 14 2013
- 11) Lu ML, Shen WW, Chen CH: Time course of the changes in antipsychotic-induced hyperprolactinemia following the switch to aripiprazole. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 32:1978-1981 2008
- 12) Matusoka I, Nakai T, Miyake M, et al.: Effects of Bromocriptine on Neuroleptic-Induced Amenorrhea, Gactorrhea and Impotence The Japanese Journal of Psychiatry and Neuology Vol .40, No.4, 639-646, 1986
- 13) Montalvo I, Gutiérrez-Zotes A, Creus M: Increased Prolactin Levels Are Associated with Impaired Processing Speed in Subjects with Early Psychosis *Plos one* (9) 2:e89428 February 2014
- 14) Montejo AL: Prolactin awareness. An essential consideration for physical health in schizophrenia *European neuropsychopharmacology* 18,108-115 2008
- 15) Jose J, Nandeesh H, Kattimani S, et al.: Association between prolactin and thyroid hormones with severity of psychopathology and suicide risk in drug free male schizophrenia *Clinica Chimica Acta* 444:78-80 2015
- 16) 小川聡 佐藤裕 花房信照: 内分泌疾患、代謝栄養疾患 37-39 第8版 2013
- 17) 大島久智 富澤治 鑑江 真二郎ら: 薬剤性高プロラクチン血症性排卵障害に対するブロモクリプチンの効果 薬理と治療 (21) 1219-1213 1993
- 18) 太田共夫: 性欲減退 (高プロラクチン血症による) 勃起障害、射精障害 *精神科治療学* 第22巻増刊号 138 - 141 2007
- 19) 小澤清詞 福田康一郎: 下垂体ホルモン標準生理学 医学書院 938-940 第8版 2014
- 20) Rajkumar RP: Prolactin and Psychopathology in Schizophrenia: A Literature Review and Reappraisal *Schizophrenia Research and Treatment* article ID 175360:1-11 2014
- 21) Shim JC, Shin JGK, Kelly DL, et al.: Adjunctive Treatment with a Dopamine Partial Agonist, Aripiprazole, for Antipsychotic-induced Hyperprolactinemia: A Placebo-Controlled Trial *Am J Psychiatry* 164:1404-1410 2007
- 22) Zhang XY, Zhou DF, Cao LY, et al.: Prolactin levels in male schizophrenic patients treated with risperidone and haloperidol : a double-blind and randomized study *Psychopharmacology* 178:35-40 2005
- 23) Zhang XY, Zhou DF, Yuan CL, et al.: Risperidone-induced increase in serum prolactin is correlated with positive symptom improvement in chronic schizophrenia *Psychiatry Research* 109:297-302 2002
- 24) Zhao J, Song X, Ai X, et al.: Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-induced Hyperprolactinemia: An 8-week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial *Plos one* DOI:10.1371/journal.pone.0139717 2015

# 認知症の身体拘束を考える

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所 大塚 恒子

## はじめに

精神科に入院が必要となる認知症は、多彩な周辺症状を有し、精神疾患と同様に隔離や拘束の行動制限を行う場面が少なくない。その目的は、激しい周辺症状による患者本人、他患者や医療スタッフの安全性への配慮、進行した中核症状や運動機能低下に伴う転落・転倒への予防、身体合併症治療中の点滴や経鼻チューブの抜去予防や安静保持などである。拘束に該当しないと考えられ、病院間で考え方が異なる行為が、ファスナー式拘束衣（つなぎ服）、患者の意思で外せない車椅子に設置したテーブル、ミトン型手袋の使用、ベッド柵の設置、点滴・鼻注など医療行為のための短時間の抑制である<sup>1)</sup>。

精神科病院においては、精神保健及び精神障害者福祉に関する法律（精神保健福祉法）に基づき精神保健指定医が診察し、必要性を判断し、適切な手順に則って行動制限を行うことは、対象者が認知症であっても何ら問題とはならない。しかし、認知症への行動制限

には様々な問題が発生しており、患者の QOL の観点だけでなく、生命予後への影響が懸念され、安易に行動制限を行うことは危険である。また、介護保健施設においては、厚生労働省が身体拘束ゼロの手引きを「身体拘束ゼロ作戦推進会議」で示しており（表 1）、原則身体拘束は行わないとされている。一般診療科では、身体疾患を有する認知症患者に対するケアの評価として、2016 年より診療報酬で「認知症ケア加算 1・2」が設置され、身体拘束を行うと所定点数の 100 分の 60 に減算とされている（表 2）。この際の身体拘束とは、「抑制帯など患者の身体又は衣服に触れる何らかの用具を使用して、一時的に該当者の運動を抑制する行動」と定義され<sup>2)</sup>、つなぎ服やミトン型手袋、椅子の安全ベルトの使用、ライン抜去予防のシーネ装着や上肢拘束を、わずかな時間行っても身体拘束とみなされる。このように、認知症患者の身体拘束は、医療機関や介護施設によって対応が異なるが、安易に行ってはならない行為であるという原則は共

表 1

身体拘束禁止の対象となる具体的な行為
<p>介護保険指定基準において禁止の対象となっている行為は、「身体的拘束その他入所者（利用者）の行動を制限する行為」で、具体的には次のような行為。</p> <p>①徘徊しないように、車いすやイス、ベッドに体幹や四肢をひも等で縛る。                  ②転落しないように、ベッドに体幹や四肢をひも等で縛る。                  ③自分で降りられないように、ベッドを柵（サイドレール）で囲む。                  ④点滴・経管栄養等のチューブを抜かないように、四肢をひも等で縛る。                  ⑤点滴・経管栄養等のチューブを抜かないように、または皮膚をかきむしらないように、手指の機能を制限するミトン型の手袋等をつける。                  ⑥車いすやイスからずり落ちたり、立ち上がったりにくいように、Y字型拘束帯や 腰ベルト、車いすテーブルをつける。                  ⑦立ち上がる能力のある人の立ち上がり方を妨げるようなイスを使用する。                  ⑧脱衣やおむつはずしを制限するために、介護衣（つなぎ服）を着せる。                  ⑨他人への迷惑行為を防ぐために、ベッドなどに体幹や四肢をひも等で縛る。                  ⑩行動を落ち着かせるために、向精神薬を過剰に服用させる。                  ⑪自分の意思で開けることのできない居室等に隔離する。</p>

「身体拘束ゼロへの手引き」（平成13年3月 厚生労働省「身体拘束ゼロ作戦推進会議」）

表 2

認知症患者への適切な医療の評価①
<p>身体疾患を有する認知症患者に対するケアの評価</p> <p>身体疾患のために入院した認知症患者に対する病棟でのケアや多職種チームの介入について評価する。</p> <p>（新） 認知症ケア加算1 14日以内の期間 150点（1日につき）                  □ 15日以上以内の期間 30点（1日につき）                  認知症ケア加算2 イ 14日以内の期間 30点（1日につき）                  □ 15日以上以内の期間 10点（1日につき）</p> <p>・身体疾患を実施した日は、所定点数の10分の90に相当する点数により算定。                  ・対象者は、「認知症高齢者の日常生活自立度判定基準」におけるランクⅡ以上に該当する者。</p> <p>【算定要件】                  (1) 認知症ケアチームと連携して認知症症状を考慮した看護計画を作成し、当該計画を実施するとともに、定期的にその評価を行う。                  (2) 看護計画作成の段階から、医師に必要に応じて、患者の意思を考慮して実施する。                  (3) 認知症ケアチームは、①適任医師がケアに責任を負うこと、②当該医療機関の職員を対象とし、認知症患者のケアに関する定期的な研修を実施する。</p> <p>認知症ケア加算                  病棟において、認知症症状を考慮した看護計画を作成し、当該計画を実施するとともに、定期的にその評価を行う。</p> <p>【施設基準】                  ① 以下から構成される認知症ケアチームが設置されていること。                  ア 認知症患者の診療について十分な経験を有する医師（精神科・神経内科の経験が5年以上又は適切な研修を修了）                  イ 認知症患者の看護に専任した経験が5年以上ある、適切な研修（400時間以上）を修了した専任の常勤看護職員                  ウ 認知症患者等の認知症ケアの経験のある専任の薬剤師（社会福祉士又は常勤精神保健福祉士）                  エ 身体疾患の発生を予防するための認知症ケアに関する手引きを作成し、当該医療機関内に配布・活用すること。                  ② 認知症ケア加算                  ① 認知症患者が入院する病棟に、認知症患者のアセスメントや看護方法等について研修の時間以上を受けたい看護職員を確保配置すること。                  ② 身体拘束の実施基準を含めた認知症ケアに関する手引きを作成し、当該医療機関内に配布・活用すること。</p>

通であり、可能な限り回避する努力が求められる。

そこで、身体拘束が認知症患者におよぼす影響や危険性、回避するケアについて説明する。

## I. 身体拘束の定義と留意点

### 1. 身体拘束の定義

身体拘束とは、「衣類または綿入り帯などを使用して一時的に患者の身体を拘束し、その運動を抑制する行動の制限」と厚生労働省告示第129号で定義されている<sup>3)</sup>。精神科医療では、厚生労働省告示第130号に基づき、代替え方法が見いだされるまでの間のやむを得ない処置として行われる行動の制限であり、できる限り早期に他の方法に切り替えるように努めている<sup>3)</sup>。「やむを得ない」とは、本人や他者の生命または身体が危険にさらされる可能性が著しく高いという切迫性があり、身体拘束その他の行動制限を行う以外に代替えする方法がなく、身体拘束など行動制限が一時的、という3つの要件が求められる場合である<sup>3)</sup>。したがって、その対象となるのは①自殺企図または自傷行為が著しく切迫し、②多動又は不穏が顕著であり、③そのまま放置すれば患者の生命にまで危険がおよぶおそれがある患者である<sup>3)</sup>。一般診療科における対象患者は、①認知症の中核症状によって理解や協力が得られず、治療に必要な点滴やドレーンなどのライン、酸素マスクなどを抜去し、安静が保持できず、治療や看護の継続が不可能な場合、②興奮や拒絶などの激しい周辺症状により、混乱や不安が軽減できず、治療や看護の実施が不可能で、放置すれば患者の生命に危険がおよぶ場合と言える<sup>4)</sup>。

### 2. 身体拘束と人権

精神科医療では精神保健福祉法に基づき、

精神保健指定医の判断で行い、身体拘束を行う理由を患者や家族に告知して、開始と解除の日時を診療録に記載し、定期的な医師の診察と看護者による観察が義務づけられている<sup>3)</sup>。日本医療評価機構の病院評価マニュアルでは、1時間4回以上の観察が必要とされている<sup>3)</sup>。身体拘束は人権上の問題が大きく、大きなストレスを伴うので、必要な処置であっても最小限に抑える努力が必要である。

## II. 認知症患者に行動制限の問題が発生する背景

### 1. さまざまな病棟に認知症患者が混在している

精神科病院では認知症治療病棟だけでなく、精神科救急病棟、精神科急性期治療病棟、一般精神科病棟、療養病棟などで対応している。認知症治療病棟以外の精神疾患への治療や看護を提供している環境では、徘徊や暴言・暴力など他患者への迷惑となる周辺症状は、精神疾患患者の治療環境が保てないという問題が発生するので、車椅子やベッドへの身体拘束を入院初期から行う現状がある。介護施設においては、介護を受ける健常高齢者や脳血管障害の後遺症を有する利用者などと同じフロアで生活している。一般診療科では、身体疾患の専門病棟、ICU、CCU、HCU、地域包括病棟、回復期リハビリテーション病棟などで治療を受けており、認知症患者のみを集合して治療を受ける場面はみられない。介護施設や一般診療科でも、周辺症状を他患者の迷惑行為と判断され、個室への入室や身体拘束が行われている。

### 2. 認知症の中核症状と周辺症状による対応困難が混同されている

認知症者は中核症状の記憶障害やから何度も同じことを聞き、一人でベッドから降りな

---

いよう説明してもナースコールを押さずにベッド柵を乗り越えて降りようとし、ラインや酸素マスクなどを抜かないように注意を促してもすぐに触れてしまう。見当識障害から部屋やトイレを間違えたり、夜間に「家族が迎えに来ているので帰ります」と大声を出して他患者を起こしてしまったり、無目的に歩き回って徘徊が生じる。また、実行機能障害や失行から洗面や歯磨き、更衣が困難となり、トイレの使い方が分からず失禁をしてしまう。焦燥が強くと「オシッコがしたい」と頻りに尿意を訴えるなどの行動異常がみられる。

認知症を理解していない医療スタッフは、このような認知症患者の行動に対し、「問題行動」と捉えた対応策をとってしまう。つまり、現状を丁寧に説明し、理解を得て不安を軽減させようと働きかけである。「何回説明したら分かってくれるのですか。あなたが苦しくなるから酸素マスクは外さないで下さいと言っているのですよ」「先ほどトイレに行ったばかりですすぐにおしっこは出ませんよ」「夜中の2時ですから家族が迎えに来られるはずはないでしょう。朝になったらご家族に連絡しましょう。今は寝てくださいね」などと、現状を伝えて納得させようと働きかける。しかし、記憶障害や見当識障害から「ここはどこか、何をされているのか」が理解できず、説明内容が保持できないので、説明や修正によってさらに焦燥や不安を増強させ、大声を発し介護抵抗の状況を招いてしまう。このような患者に不利益をもたらさないために、ベッドからの転落や徘徊による転倒を予防するために体幹や四肢拘束、ライン抜去の予防にミトン型手袋の使用やシーネ固定を行い、夜間に他患者を起こさないよう睡眠薬を服用させ、失禁には安易にオムツを使用してしまう。すると、認知症患者は不快な刺激と受け止め、

妄想、幻覚、抑うつ、不眠、不安などの心理症状や、身体的攻撃、不穏、焦燥、泣き叫ぶ、介護抵抗などの行動異常、つまり周辺症状を悪化させ、更なる身体拘束を行わざるを得なくなり悪循環に陥ってしまう。

### 3. 過度に事故のリスクを回避しようとする

認知症患者は、脳の老化や加齢に伴う筋力低下、筋固縮、関節可動域障害、バランス機能障害などに加え、認知症の進行によってさまざまな事故のリスクが高くなる。改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）が30点満点中14点以下になると転倒のリスクが高くなり、8点以下では大半が転倒するとされている<sup>9)</sup>。最も多い事故は、転倒・転落による外傷で、大腿骨頸部骨折をはじめとした各部位の骨折、打撲による皮膚損傷、頭部強打による脳挫傷や頭蓋内出血など手術を要し、生命に関わることもある。そのため転倒・転落のリスクを避け安全性を配慮して身体拘束を行う。また、廃用性嚥下障害や仮性球麻痺による誤嚥や窒息を回避するために点滴や経鼻経管栄養を開始すると、点滴や経鼻カテーテルなどのライン抜去を予防するために、ミトン型手袋やつなぎ服の使用、上肢抑制などの拘束が行われる。このようにリスクを徹底的に排除し、医療事故防止に力を注ぐと、転倒リスクやライン抜去のリスクが高い患者に対して、身体拘束の実施は迅速に決まり、解除の判断は慎重になる。

## Ⅲ. 行動制限を行うことの影響

### 1. 認知症患者への影響

認知症患者は行動制限の目的が理解できないため、行動制限が不快な刺激となり、周辺症状を悪化させ大声、興奮、暴力などの攻撃性の高い周辺症状がさらに激しくなり、対応

はさらに困難となって、攻撃性の高い周辺症状の治療のため抗精神病薬の投与が選択される。認知症患者は脳神経細胞が脱落し脳萎縮が生じているために薬剤感受性が亢進し、加齢に伴う肝機能や腎機能の低下から薬剤代謝やクリアランスが低下し、用量以上の作用と副作用が出現しやすい。その結果、認知症の中核症状は進行し、薬剤性パーキンソン症候群を惹起し、廃用性症候群が顕著になる。廃用性症候群によりADLは低下し、嚥下障害、誤嚥性肺炎など身体合併症を発症し、死亡に至るケースもみられる。また、行動制限を続けることで退院調整が困難となり、在院日数が長期化する。また、高齢者は脳機能の老化と身体機能の衰退は相互に関連するために、身体拘束によって中核症状が進行すれば、身体疾患の回復や予後に影響を与える。

## 2. 看護者への影響

精神科病院では、行動制限が継続した状況では精神保健福祉法に基づく記録や身体合併症の観察、行動制限に伴う処置に追われ業務量が増える。オムツ交換、入浴や食事介助などのルーティン業務に加え、行動制限に伴う看護業務によって、認知症患者への重要なケアとなる周辺症状の改善、認知症進行の遅延や概日リズムを改善するためのアクティビティ・ケアに取り組みず、患者個々のケアができなくなる。すると看護者は、認知症看護にやりがいを見いだすことができずバーンアウトしてしまう。

一方、行動制限を行わなければ、激しい周辺症状は比較的短期間で鎮静化する。また、激しい周辺症状に対し少量の抗精神病薬が必要となる場合もあるが、看護介入によって周辺症状が改善すれば抗精神病薬は減量できる。このように看護者は、周辺症状の改善に向け

た関わりの工夫や、認知症原因疾患の特徴を踏まえた認知症看護が展開できるようになり、モチベーションを回復し、やりがいを持って働くことができるようになる。退院先となる介護施設は行動制限ができないため、行動制限を行っている患者の受け入れは困難であり、行動制限を行わないケアによって施設への退院を可能にする。

一般診療科では、身体拘束を行うことにより、1時間以上の処置、観察、アセスメントなどの看護提供度が増え、身体疾患のケアに加えた多様な対応が求められる。また、周辺症状によって困難さを感じているのは、ラインの自己抜去、つじつまの合わない言動、落ち着きのない行動、幻視・幻聴・幻覚・妄想、転落転倒につながる危険性のある行動、失禁、無関心・無気力・うつなどへの介入と報告されているが<sup>6)</sup>、これらの看護介入が軽減することで、看護提供に余裕が生まれる。さらに、廃用性筋力低下やADLの衰退を予防することに繋がり、退院調整が円滑となり住み慣れた地域へ戻ることができ、認知症末期への移行を緩徐にし、認知症のQOLを維持できる。

## 3. 病院への影響

精神科病院では、激しい周辺症状を呈する認知症患者は精神科救急病棟、精神科急性期治療病棟で受け入れることが多く、認知症患者への行動制限による周辺症状の悪影響を理解していても、行動制限を行っている病院も多い。激しい周辺症状を短期集中的に専門医療とケアを提供し、軽減した後は、認知症の専門的な治療やケアを提供する環境に移動することが必要であるが、専門的な治療やケアを行う病棟を設置されていない病院も少なくない。統合失調症やうつ病などの急性期治療対象者と混在して入院を継続すると、大脳皮



---

質特に前頭葉機能が低下している認知症患者の治療的環境が整わないために、いつまでたっても情動、行動ともに安定しない。したがって、認知症を受け入れる精神科病院は、専門的な認知症看護が提供できる体制を強化することが必要である。この体制がとれないと、認知症患者の在院日数は長期化し、看護者は認知症看護のモチベーションをなくし、離職につながる。また、医療事故を起こさないことに最善を尽くそうとして、行動制限を看護ケアの1つとして捉え、精神保健福祉に基づいて安易に施行する文化が改善されない。

一般診療科では、身体疾患の早期回復に向けた治療や看護の継続、入院中の骨折や肺炎などの身体合併症を予防するために身体拘束の処置をとる場面が多いが、ジレンマを抱く看護者もみられる。ミトン型手袋やつなぎ服の使用を一時でも解除しようと試みても、リスクマネジメント委員会で決定した内容を覆すことは容易ではなく、「マニュアルに即さず事故が起こった場合に責任がとれるか」と問われ、医師の指示に従わざるを得ない。また、スタンダードの治療によって認知症を進行させると感じて、認知症の理解や対応が不十分なためにチームカンファレンスが持てないこともある。例えば、術後安静が5日間必要とされ、身体拘束を実施し安静が解除された時には認知症の進行から歩行が不可能になることを実感していても議論ができない。身体的治療が優先されるICUやHCUにおいて、身体拘束により周辺症状を発症・悪化させ、認知症を進行させていることに何ら違和感を抱かないスタッフや、回復リハビリテーション病棟で「中核症状があるからリハビリテーションの動機づけは無理。このような患者をなぜ受け入れたのか」など、チームの方向性が一致しない場面がある。このような状況下

では、看護者は不全感を抱いて離職につながり、人的資源管理が困難となる。また、在院日数が長期化すれば病院経営にも影響を生じる。

#### 4. 家族への影響

家族は、認知症の進行に伴い転倒や転落、誤嚥などの事故が発生することを認識していても、「入院しているから起こらない」と過剰な期待をする。すると医療スタッフは、「絶対起こしてはならない」という使命感を持つが、いくら身体拘束を行っても事故を減らすことには繋がらない。一般診療科では、ライン抜去予防や迷惑行為などに家族の付き添いや、個室の使用を求めてしまう。事故のリスクを家族と共有し、事故防止を行動制限で対応すると、認知症の進行を速め、周辺症状の悪化につながるため、できる限り行動制限しないケアを行うことについて、家族の理解と協力を得るコンセンサスが重要である。

### IV. 身体拘束を予防するためのケア

#### 1. 認知症の学習会を開催し、適切な対応方法を理解して身体拘束を減らす

##### 1) 認知症の原因疾患による患者の言動の違いを知る

##### 【アルツハイマー型認知症】

アルツハイマー型認知症は記憶障害を発症し、初期、中期、末期と進行していく。初期は新しく経験した事柄や情報を記憶することが困難となる近時記憶障害がみられる<sup>7)</sup>。言語的な障害が目立たず、意思と情報の伝達は可能のようにみえるが、実際には記憶障害によって言語能力の保持に支障をきたす。したがって、同じことを繰り返し聞き、出来事が思い出せないために話がくい違い、ある特定の言語が思い出せずに話の脈絡がなくなる。また、

理解力や判断力の低下も加わり、間違えた聞き取りや、会話に一貫性やまとまりがなくなつて内容が変化してしまう。時間の見当識障害から日時や季節が間違つて捉える。臨床の現場では、安静の保持やライン抜去をしないことの説明、治療食や服薬の説明に対して、「分かった」と答えるので理解を得たと認識しても、保持できずに起き上がりラインを抜去し、治療食以外にまんじゅうを食べて高血糖になり、配薬したのに全く服薬していない状況がみられる。また、段取りが立てられなくなる実行機能障害、トイレや電化製品の使い方、服の着脱、物品を目的にふさわしく使えないという失行や、見ている・聞こえているものが何かわからない、熟知した建物や風景が分からなくなり道に迷うという失認の症状もみられる<sup>7)</sup>。そのために、トイレの前まで来たのにトイレに入って下着を下して、後始末をしてトイレを流し、下着を上げるという行為ができなくなり廊下で尿失禁をしてしまうこともある。

中期になると言葉の意味と数を失っていくので、説明に対して混乱し、言語化できないので大声を発して暴力に発展する。また、周辺症状の発症頻度が高く、自発性の低下やうつ状態になり会話が成立しなくなり、多動や徘徊、妄想などによって適切な言語を発することが困難となる<sup>7)</sup>。

末期に移行すると脳萎縮が進行して大脳機能が全廃するために、運動機能が喪失し寝たきりとなり、脳幹と基底核の機能低下から仮性球麻痺を呈して嚥下することが困難となる。また、言葉の数と意味を全く失い言語的な疎通ができなくなる<sup>7)</sup>。

#### 【レビー小体型認知症】

三大特徴の認知機能の変動、現実的な幻視や妄想、パーキンソン症候群がみられる<sup>7)</sup>。認

知機能の変動によって、意外としっかり記憶している時と記憶障害の強い時があり、会話が可能で時と不可能な時がある。この変動時に、時間・場所・人物を認識する見当識の障害や、強度の恐怖心から大声を発し拒絶的な言語がみられる。この認知機能の変動を見極めずに、オムツ交換、入浴や食事などのセルフケアを行うと、大声を発し、叩く、嘔む、ひっかくなどの拒否を受ける。詳細で現実的な幻視や妄想があり、例えば「犬が30匹も来て怖い」などの幻視に、「家の中に犬が入ってくるはずがないでしょう」と否定すると、「バカにしているのか」と信頼関係をなくすこともある。パーキンソン症候群によって歩行障害から転倒が起こり、嚥下障害から誤嚥や窒息などのリスクが高い。その他の症状として、言語の理解はあるが言語的表現の障害がみられ、記憶機能は初期には保たれているが進行とともに記憶障害は明らかになる<sup>7)</sup>。情緒面や感情面は末期まで保持される。初期からうつ状態が高頻度にみられ、高齢化うつ病と混同され抗うつ薬が投与されるが、抗うつ薬の効果は乏しく、逆にパーキンソン症候群の誘発の一因となる<sup>7)</sup>。

#### 【血管性認知症】

脳内出血や脳梗塞の発作後に急激に認知症症状が出現する場合もあれば、小梗塞の再発を繰り返し徐々に進行する場合もある。脳血管障害が発症する場所によって症状はさまざままで、麻痺や失語症などの局所症状を呈する<sup>7)</sup>。症状のよい時と悪い時ははっきりし、一時的に軽快する。記憶機能は保持されているが、実行機能障害が目立ち認知症が重度のようにみえ、うつ状態も強い<sup>7)</sup>。そのために、「何か御用ですか? どうしたいのですか? はっきりしてください」などの対応をすると、感情障害が強く易怒的で衝動的であるために、暴力

---

や介護拒否がみられ人間関係も破綻する。脳血管障害の再発の予防とリハビリテーションの継続によって、一定の生活と知的レベルを保つことができる<sup>7)</sup>。

#### 【前頭側頭型認知症】

前頭葉や側頭葉に局限した病変がみられ、人格変化、脱抑制、常同症や無気力といった前頭葉症状を主徴とした周辺症状を示し、その治療と対応は非常に難しい<sup>7)</sup>。人格の変化は社会的な態度の変化を呈し、自己中心的で異常なほど朗らかで冗談をいったり、非協力的で投げやりな態度ででたらめな回答をしたり、衝動のコントロールができずに反社会的行動やふざけ症などの無分別な行動がみられる<sup>7)</sup>。周囲の人の動作や言葉などを躊躇なく真似る被影響性の亢進があり、悪ふざけや悪乗りがみられる。これらのことから他患者へのトラブルも多くなり、「そんな人が嫌がることをして、謝ってください」などの対応は、前頭葉の高等感情の低下や衝動行為に基づくので、かえって混乱を招く<sup>7)</sup>。常同症はワンパターンな生活様式となり、毎日同じ行動を反復し、座ったかと思うとすぐに立ち上り興味の引いた方に行ってしまう立ち去り行動がみられる<sup>7)</sup>。「食事ですから座っててください」と強要し、椅子にベルトで固定し立ち去りを防ぐことは、自分の意志とは関係ない行動のため強制的に制止することは困難で暴力行為を誘発させる。自発語が初期から失われ、話しかけられた文書を繰り返す反響言語や反復言語、滯続言語がみられる。初期に記憶障害が強いという印象があるが、中期まで記憶、見当識、計算力は保たれており、人格変化や常同症から対人関係や社会活動に適切な態度がとれなくなり、思考、判断、抽象的表現ができない実行機能障害や、自発語の消失などが関与している<sup>7)</sup>。また、特定の物ばかり食べる固執性

の食行動の異常や、何でも口に入れ、せっけんやビニールなどを食べる異食を示す<sup>7)</sup>が、安全面からミトン型手袋を使用し上肢抑制をすると、患者は恐怖心を持ち暴力行為を誘発する。

- 2) 認知症の原因疾患別の対応方法を習得し、患者を混乱させない

#### 【アルツハイマー型認知症の対応方法】

- ①現状を分からせて不安を軽減し、協力を得るための理論的な説得はしない

記憶障害から「なくなった。盗られた」に対しては、「あなたが置き忘れたのでしょ

う」と訂正や説得はせずに、「一緒に探しましょう」と現状を提示して気分転換を図り、身体を動かす。失敗しても責めず、手助けしながら一緒にして誉める。また、ラインやオムツを外そうとする行動に、「何度もお伝えしていますでしょう。必要な処置なので触らないでください」と、必要性を理解させようと是正する働きかけは混乱を招くので、「いやなことをしてすみません。不快ですよ」と謝る態度や共感的な姿勢で対応する。また、不潔にならないよう配慮して点滴の固定絆創膏に「点滴ですよ」、ベッドサイドに「ナースオールを押して下さい」などと、すぐに記憶から脱落していく言語的刺激は避け、再確認できる視覚的刺激を活用し、必要なことを紙に書いて確認できるようにする。場所や日時を記載し、一緒に読み返して、記憶の再生や見当識障害の改善をはかる。また、記憶障害に加え判断力や理解力が低下しているので、相手が伝えたい言語や内容を予測して言語化して伝え、確認や説明を繰り返す。短い文章ではっきりと伝達し、会話が途切れる場合は話の最後部の言葉を繰り返し復唱し、毎回使う

基本的な文章や単語のパターンを決めチームで共有する。「そんなことは聞かされていない。看護師が教えてくれなかった」などのとっさの言い訳にネガティブな感情を抱いてしまうが、「何度もお伝えしているじゃないですか」などの正当化や、叱責・説得した会話は避ける。

### ②概日リズム（生体リズム、生活リズム、昼夜のリズム）を崩さない

認知症発症前に興味のあることを一緒に行う。しかし、新しく興味を持たせることは、学習能力が低下している認知症者には苦痛であり、失敗しない体験をさせ、簡単な計算ドリル・折り紙・ぬり絵・日記など活用する。サークルやデイケアに参加して、会話や行動を増やし、周囲の人々を助けたり、助けられたりする。アルツハイマー型認知症は、日常生活技能やアクティビティ・ケアの方法を忘れても、周囲の人を真似て活動することができるので集団の活動が有効である。朝は起床を促し、昼間は日光を浴びて活動を増やし、アクティビティ・ケアの参加を促し過眠を避け、夜は入眠できる環境を整え昼夜のリズムの確保をする。精神科病院では作業療法士のOT活動に加え、看護師が行う散歩や売店への買い物、一緒に歌を歌う、昔話をするなどのアクティビティを取り入れる。一般診療科では身体疾患の治療や看護が優先されるが、耳元で音楽を聞かせる、写真や雑誌を見せる、1人の職員が数分間でも話しかけを継続することもアクティビティ・ケアとなる。

### ③日常生活技能を維持する

家庭内や社会でできることは役割を持たせ、長い人生にやってきた「食器を洗う。洗濯物をたたむ。食卓を拭く。掃除をする」などのできることはやってもらい、「毛髪の手入れ、歯磨き、着替え」などの不十分なセルフケアは、手助けしながら一緒にし、結果を誉める。時間はかかるが、「一緒にする」ことが重要である。入院中も自分でできることを見極め継続し、自信を持たせる。

手入れ、歯磨き、着替え」などの不十分なセルフケアは、手助けしながら一緒にし、結果を誉める。時間はかかるが、「一緒にする」ことが重要である。入院中も自分でできることを見極め継続し、自信を持たせる。

### ④夜間徘徊に対して睡眠薬や身体拘束は避ける

会話をしながら一緒に徘徊し、身体を動かすことで疲れて自然睡眠が得られるようにする。昼間の活動を活性化し脳への刺激を増やし、日光浴を行い夜間のメラトニン分泌の低下を改善する。

### 【レビー小体型認知症の対応方法】

#### ①認知機能の変動の伴う恐怖や不安を増強させない

認知機能の変動をアセスメントし情報をチームで共有する。変動時は周囲の危険物を排除し、他の患者を遠ざけ静かな環境の整備を行う。認知機能の変動時は、入浴や食事などの時間をずらし、1対1で対応する。

#### ②パーキンソン症候群への対応

転倒の予防のために、身体が傾いた場合は身体を支え、突進歩行には手を引き、起き上がり立ち上がり困難なために、一人でベッドから降りないよう介助して、靴のかかとを踏まないで歩くよう指導する。多くの働きかけが必要となるが、歩行中は声かけをせずに、歩くことに専念させる<sup>7)</sup>。また、食前に嚥下訓練と発声訓練をおこない、誤嚥を予防する。

#### ③詳細で現実的な幻視や妄想に対応する

幻視は「たそがれ症候群」と同様にうす暗い環境で生じる場合が多いので、部屋の明るさを十分に保つ。巨大視や変形視などの視覚障害から強度の不安や恐怖が発症するので、急に近づいて正面に立ったり、臥床中のベッドをのぞきこまない。妄想の対

応は、アルツハイマー型認知症の場合は「一緒に探しましょう」「お茶を飲みに行きましょう」と現実認識を提示して探索行動を行うが、レビー小体型認知症は詳細な現実的な妄想のため、同様の対応では拒絶性興奮を発症させて信頼関係を損ねる。共感して拒絶的な興奮を招かないよう、例えば、「サイフをあの人が盗った」という妄想には、「そうですか。警察に届けますか？早く返して下さい」といいですね」などの対応をする。拒絶の強い時は執拗な働きかけはやめて、時間を変えて対応する。

#### ④言語的表現の障害を配慮する

言語理解の保持や、情緒面や感情面も保持されているので人格を欠いた対応方法をしない。相手の言いたいことを代弁して明確化し、会話速度を遅くし、抽象的表現は避け、簡単な語句を用いた短い文章で対応する<sup>7)</sup>。

#### ⑤概日リズムを修復する

音楽のメロディーの記憶と認識は障害されていないので音楽をバックグラウンドに流す時間を増やし、拒絶性の衝動的暴力行為はあるが、基本的には情緒面は保持されているので、音楽、図工、創作、園芸などのアクティビティ・ケアを行い、生活リズムを確立する。

#### ⑥抗精神病薬などの過敏性があることをチームで確認

過眠・パーキンソン症候群・起立性低血圧などが発症した場合には、処方の確認と医師への報告を敏速に行う。

#### 【血管性認知症の対応方法】

- ①早期にアクティビティ・ケアによるリハビリテーションを行って、脳血流の改善を図り、局所症状の改善や生体リズムを整える  
人格と記憶機能が保持されているために

アクティビティ・ケアは回想療法やリアリティオリエンテーションを選択し、運動麻痺、知覚異常、視力障害などの有無を観察し、プログラムに支障がないことを確認する。

- ②麻痺・嚥下障害・構音障害などの脳局所症状による合併症を防ぐ

転倒予防のスコア評価によりチームで情報を共有し転倒を予防し、麻痺や視野欠損がみられる症例には、麻痺や視野欠損のある側から話しかけない。食事前には嚥下訓練と発声訓練をおこない誤嚥を予防する。

- ③うつ状態や感情障害に対して、安心できる環境を作る

精神運動緩徐とうつ状態が強いので、本人に逆らわず安心できるように担当看護師との1対1の関係を築く。人格と記憶機能がある程度保持されているので、人間関係を破綻させないために病前の職業や性格を把握して、命令口調や敬語を省略したコミュニケーションは避け、言葉かけに注意を払う。失語症がみられる場合は、相手が伝えたい言語や内容を予測して言語化して伝え、「はい」、「いいえ」でうなずけるような質問を用いる。セルフケア援助は、全介助ではなくできる部分は行ってもらい、決して急がせないようにして、自信が持てるようにする。

- ④実行機能障害への働きかけ

短い文章ではっきりと伝達し、意思決定を求めない言語を用いる。「トイレに行かれますか」ではなく、「トイレに行きましょう」、介助する際も「ズボンを下げますよ」と排泄に伴う手順が分かるように会話する。

- ⑤原因疾患の再発を予防する

脳血管性障害の危険因子となる高血圧の予防と治療、糖尿病や高脂血症、肥満の予防と治療を継続する。脱水は脳梗塞の誘因

になるので、夜間のトイレを避けるために夕食後の極端な水分摂取制限がないよう指導する。脳梗塞の再発予防に、抗血小板薬や抗凝血薬、脳循環改善薬、脳代謝改善薬などの服薬を支援する。

#### 【前頭側頭型認知症の対応方法】

##### ①自発性の低下による怠惰や無為の軽減

日常生活動作をルーティン化し、被影響性の亢進を応用し単純で視覚的に理解しやすい活動を場所、時間、担当を決めて行う。セルフケアの支援を行い、排泄、入浴、更衣など介助をパターン化し、時間がかかっても不完全でも、いったんは本人に任せる。

##### ②顕著な常同性や立ち去り行動への対応

立ち去り行動や常同性に対して、「食事のときは座っていて下さい。危ないのでここは通らないで下さい」などの声かけは、自分の意志とは関係ない行動のために強制的に制止することは困難で暴力行為を誘発させる。常同行動のパターンを把握し、食事や休息に導くときには、方向修正や回避できるように、1対1で徘徊に寄り添って一緒に歩きながら、「疲れてきましてね。少し休憩しましょう」と自然にベッドや食堂に導く。食堂の椅子にやっと座ったかと思うとすぐに立ち上がり、また徘徊を始めるが無理強いはず帰ってくるまで待つ。決して椅子に固定する身体拘束は行わない<sup>7)</sup>。

##### ③自発語の減少・消失への対応

混乱を招くため言語による説明はさげ、言いたいことや望むことを代弁して端的に伝える。早急な意志決定を求めない。「どうしたのですか」ではなく、「お茶を飲みましょうね」などの働きかけをする。

##### ④口唇傾向や異食への対応

異食に対しては、拾い食いができないように環境の清潔に努め、周囲に不要な物を

置かないようにして、ミトン型手袋の使用や上肢抑制は行わない<sup>7)</sup>。誤嚥や窒息をしないように食べ物の種類や硬さを配慮する。口腔ケアや手指を清潔にして感染を予防し、「手を洗いましょう」、「歯磨きをしましょう」などのセルフケアへの声かけを行い、清潔の保持や活動性を高める。

##### ⑤人格変化による他者とのトラブルを防止

部屋やホールでのグループ化を配慮し、人格変化によって他者とのトラブルが多く発生するが、「また、そんな人が嫌がることをして。謝って下さい」などと本人の自製の強要はせず、叱責は避け、ただちに仲裁に入って、相手を遠ざけ看護者が詫げる<sup>7)</sup>。

##### ⑥家族への対応

アルツハイマー型認知症は記憶障害を発症し家族が受診させるが、前頭側頭型認知症の初期は記憶障害がごく軽度であるためにうつ病や性格障害と診断され、社会的地位のある初老期に反社会的な行為で警察を介して精神科を受診するケースが多い。そのために、家族の自責や悲嘆が大きく、面会時には家族の思いに耳を傾け、自責や悲嘆を共感し、疾患と症状の説明による家族教育と支持的精神療法を行い、家族が患者に威圧的・支配的・高圧的にならないよう配慮する。

##### 3) 中核症状と周辺症状を的確に区別してケアを行う

周辺症状は臨床的に非常に重要とされている。進行増悪する中核症状は改善が困難であるが、周辺症状は適切なケアにより軽減ができ、周辺症状の軽減を図ることができれば、対応への余裕が生まれ、さらに周辺症状を軽減することができる。しかし、不適切な対応によって周辺症状を悪化させ悪循環に陥ると

ケアが困難になるだけでなく中核症状を進行させる<sup>7)</sup>。周辺症状の対応の原則は、記憶障害と認知機能障害の中核症状を的確に区別し、周辺症状の要因や増悪因子を見極めた治療と看護を行うことである<sup>8)</sup>。中核症状と周辺症状を的確に区別するために、1つには周辺症状の要因をアセスメントすることが必要となる。加齢により身体機能の低下を伴い、疼痛や便秘、皮膚搔痒感などの軽微で日常的な身体症状に対して、適切な判断ができず、言語的能力の低下からコミュニケーションがはかれないために周辺症状を発症させ、騒音や照明、職員の対応、身体拘束などの環境的要因も周辺症状に関与する。したがって、適切な身体症状のアセスメントを行い、医療事故予防のための身体拘束、「動かないでください」「ラインを触らないでください」などの指導は不快な刺激となり周辺症状の要因となることをチームで共有する。2つ目には、無気力や概リズム崩壊などの非活動性の周辺症状を、「手のかからない認知症」と認識し重点を置いていない現状があるが、認知症を進行させてケアをさらに困難とさせるので、介護抵抗や暴言などの激しい周辺症状と同様に非活動性の周辺症状への対応を強化することが必要である。そのためには薬物療法、非薬物療法の重要性を認識し、薬物療法への過剰な期待をせず、生体リズムの修復と活動性の向上をはかるためにアクティビティ・ケアに取り組み、認知症原因疾患の特徴を踏まえた対応や環境の調整を行う。3つ目は中核症状と周辺症状の行動異常を混同しないケア提供をすることである。中核症状から禁忌の食べ物を食し、他患者のベッドに入る、トイレを使用後に流さない、トイレまで来たのに廊下で尿失禁をするなどの行動異常を周辺症状として捉えると、ケアは指導や行動制限となる。すると不快な

刺激となり周辺症状を発症、増悪させることになる。したがって、禁忌の物を食するのは記憶障害によるものと捉えると、食べてよい・悪い食物を図に示して可視化することで、患者、家族や同室の患者に理解を促すことができる。他患者のベッドに入ることを見当識障害や失認と捉えると、「ダメでしょう、自分のベッドに行ってください」という指導から、ベッドが分かるように目印を着け、他患者に協力を得るなどの働きかけとなる。トイレを流せない・尿失禁することが失行や実行機能障害と捉えると、一緒にトイレに入り、できる行為と介助する行為を鑑別して援助ができ、安易なオムツ使用を避けることができる。中核症状を見極めることができなければ、不快な刺激となるミスケアの提供、身体拘束と悪循環に陥る。4つ目として、中核症状による生活のしづらさに対して、不適切な対応や環境によって周辺症状が生じるという認識をチームで行う。例えば、記憶障害からサイフを使う・しまうというエピソード記憶がないために、「貴方、盗ったでしょう」と盗られ妄想を発症するが、エピソード記憶喪失の不安を受け止め、「一緒に探しましょう」と現実を示して活動を転換させることで落ち着くが、「私が盗るはずないでしょう。自分が忘れたことを人のせいにして!」と、指摘によって周辺症状を発症させる。点滴を忘れて抜去したことを、「血管確保ができないのに、どうして抜いてしまうの!」と叱責し抑制すると、身体的攻撃、不穏、焦燥、介護抵抗などの激しい周辺症状を発症させて悪循環に陥る。

## 2. 予防的な身体拘束をしない

認知症患者に対する身体拘束は可能な限り回避することが望ましい。しかし、デメリットを理解していても、身体拘束をゼロにでき

ない現状がある。患者の生命に危険がおよぶ状況や、身体疾患の治療が最優先される場合は、精神保健福祉法や病院のルールに則って確実に身体拘束を行うことが必要である。しかし、予防的な身体拘束はしていないかと絶えずチームで見直すことが必要である。医療事故防止のための画一的な対応ではなく、個々の患者に合わせたケアの提供を行っているか、患者の安心ではなく医療従事者側の安心を優先していないか、身体拘束を減らすために多職種で話し合っただけで同じ方向性をめざしているか、身体拘束が避けられると感じた人が意見を出しているか、を問える組織づくりである。また、解除に向けた検討を行うシステムや、組織横断的な委員会の設置などに取り組むことも必要となる。これらによって、解除の検討を毎日行っている、危険性を優先し「解除はまだ無理」と保身の話し合いに終わってしまうことや、リスクマネジメント委員会で決定したことは崩せず、責任を個人に強要するという組織風土の改善が図れる。

## おわりに

身体拘束が認知症患者におよぼす影響や危険性、回避するケアについて説明したが、身体拘束を回避できないのも現状である。仁明会病院の認知症病棟で身体拘束ゼロを目指して取り組みを行った。当初スタッフ間で話し合いでは、「転倒して怪我をしたら誰が責任をとるのか」「職員数が少ない夜間はリスクが高く無理」という否定的な意見が大半であった。そこで1名のみ夜間の身体拘束を外すことから開始した。すると、「夜間覚醒がなくなり、昼間の活動が増え食事が増えた」などの肯定的な評価がみられた。それまで拘束を受けている患者の大声、それに反応する患者の怒声、対応する看護者の威圧的な声なくなり、

「〇〇さんが降りようとしているよ」「教えてくださってありがとう。〇〇さんお待たせしましたね。一緒に散歩しましょう」と、患者に携わる時間や感謝の言葉が増え、患者間も相手を気遣う言動や役割を持つという変化がみられた。身体拘束ゼロを実現した結果、退院の目標が立たなかった患者の退院促進が可能となり、看護者の認知症看護の意欲が高まり、病棟は活性化した。このように、意識の改革を行う機会を設け、職員間の価値や目指す方向性を共有し、強いリーダーシップによって、認知症の身体拘束の是非を考えることが可能となる。

## 参考・引用文献

- 1) 吉浜文洋：行動制限と看護師の役割 精神科看護の裁量権問題をめぐって、精神看護雑誌 13,P27,2010.
- 2) 厚生労働省保健局医療課平成 28 年 3 月 31 日事務連絡疑義解釈資料の送付について（その1）認知症ケア加算問 62～70 P19-22.
- 3) 一般社団法人日本精神科看護協会監修：行動制限最小化看護，精神看護出版，P74～81,2007.
- 4) 一般社団法人日本精神科看護協会監修：精神科看護を活用した認知症ケアマニュアル—認知症ケア加算に必要な手順書—，株式会社コッヘル，P36,2016.
- 5) 一般社団法人日本精神科看護協会監修：精神科ナースのための認知症看護，中央法規，P53,2015.
- 6) 厚生労働省 web サイト <http://www.mhlw.go.jp/file/05-Shingikai-12404000-Hokenkyoku-Iryouka/0000105049.pdf> 中医協総—2 27.11.25 入院医療（6）
- 7) 一般財団法人仁明会精神衛生研究所監修：老年精神医学 高齢者の特徴を踏まえて



---

ケースの臨む,精神看護出版,P174-195,2013.

- 8) 長岡研太郎:認知症における行動異常(BPSD),仁明会精神医学研究 8(1),P28-33,2011.

特集 I：精神医学の諸問題

# 認知症予防のメカニズムおよび認知症予防に向けた取り組みの現状と課題

神戸学院大学総合リハビリテーション学部 梶田 博之、前田 潔

## 1. はじめに

超高齢社会を迎えた本邦において、国民の健康寿命の延伸は喫緊の課題となっている。平成18年度より創設された地域支援事業においても、高齢者の健康状態を保つことで要介護状態への移行を防ぎ、高齢者ができる限り自立した生活を送れるよう様々な介護予防事業が展開されてきた。また、介護予防・日常生活支援総合事業も開始されはじめており、高齢者に対する介護予防の枠組みは変遷を続けている。

高齢者の増加に伴い、認知症患者数も増加の一途をたどっている。厚労省の推計では、2012年時点での認知症患者数は462万人、2025年には700万人を超えるとされており、認知症は脳血管障害や転倒による骨折とともに、高齢者が要介護状態に移行する大きな要因となっている。認知症には現在のところ根本的な治療法が確立されておらず、抗認知症薬も進行速度を遅延する効果にとどまる。つまり一度認知症を発症すると、進行速度に程度の違いはあれ、症状は一方方向に進行していく(図1)。そのため、認知症においては発症を未然に防ぐ一次予防が重要となる。2015年に策定された「認知症

施策推進総合戦略(新オレンジプラン)」においても、認知症の予防法の開発などは施策の柱の一つとして挙げられている。

近年、各地の自治体などを中心に認知症予防を主目的とした取り組みが始まっている。2014年度の調査では、1210の自治体のうち約70%の自治体において認知症予防に関する教室や講座が開設されており<sup>1)</sup>、認知症予防に向けた取り組みが全国に広がっている状況がうかがえる。

本稿では、認知症予防に関するメカニズムや現在実施されている取り組み等について概観しながら、現在の認知症予防事業が抱える問題点、および今後に向けた課題について述べる。

## 2. 認知症予防のメカニズム

認知症には様々な原因疾患があるが、認知症予防のメカニズムを考えるうえで最も理解しやすいのが脳血管性認知症の予防である。脳血管性認知症は、動脈硬化を背景とした脳血流の低下が主な原因で起こる認知症であるため、このような血管障害の発生を防ぐことが、認知症予防に直結する。脳血管障害の発生には、運動不足、食塩の摂取、飲酒、喫煙、高血圧などの危険因子が影響するが、これらの危険因子は生活習慣や食習慣の改善、または医学的介入によってコントロールが可能である。高齢者が認知症予防教室で必要な知識を得て、日常生活を見直し改善することで脳血管障害の発生を防ぐことが、まさに認知症予防ということになる。脳血管性認知症は認知症の原因疾患の約2

図1

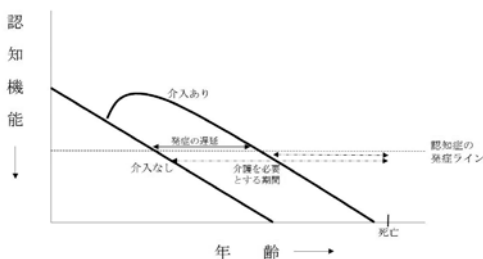
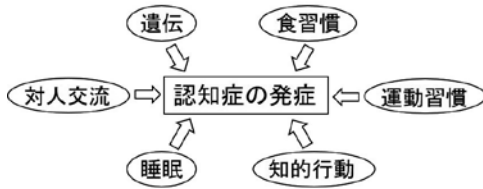


図2



割とされているため、この発症リスクの軽減は認知症予防において重要な意味をもつといえる。

また、認知症の原因疾患の過半数を占めるアルツハイマー型認知症の発症にも、生活習慣や食習慣などの環境因子が影響していることが次第に明らかになってきた(図2)。アルツハイマー型認知症の原因としては、加齢に伴って脳内にアミロイドβタンパクが過剰蓄積し老人斑が形成されることで、神経の変性を招き、またタウタンパクの蓄積を誘導して神経細胞を脱落させるアミロイド仮説が有力とされている<sup>2)</sup>。つまり、この仮説に基づけばアミロイドβタンパクの蓄積を防ぐことが、アルツハイマー型認知症の発症予防につながる。近年の研究においては、適切な食事、運動、知的活動によって、アミロイドβタンパクの蓄積速度を遅らせるという結果が得られている。それぞれについて、以下に述べる。

### (1) 食事(栄養)

アルツハイマー型認知症に対する予防効果が注目されているものにポリフェノールがある。ポリフェノールは赤ワイン、チョコレート、大豆など様々な食品に含まれており、抗酸化作用をもつ。ポリフェノールの中には、アミロイド沈着の抑制や分解する働きをもつものも発見されている。赤ワインの摂取に関しては、高齢者を対象とした追跡調査において、週に1回以上ワインを飲む人は飲まない人に比べて有意に認知症の発症リスクが低かったという結

果が得られている<sup>3)</sup>。

ポリフェノールのほか、魚に多く含まれる不飽和脂肪酸のDHAやEPA<sup>4)</sup>、ビタミンB、ビタミンDも、認知症の発症リスクを軽減する効果があるといわれる。Smithらによる二重盲検無作為化比較試験では、軽度認知症者に対してビタミンB12、ビタミンB6、葉酸を2年間投与したところ、プラセボ群と比較し1年あたりの脳萎縮の進行割合を約30%抑制したという報告もみられる<sup>5)</sup>。

### (2) 運動

認知症予防に向けた運動としては、有酸素運動が効果的とされる。有酸素運動は、前頭葉や海馬における血流の増加や代謝を促進させる。1日40分程度の有酸素運動の継続によって海馬の容量自体が2%増加し、アルツハイマー型認知症では顕著な低下がみられる脳由来神経栄養因子の血中濃度を高めたという報告がある<sup>6)</sup>。また、マウスを用いた研究ではあるが、運動に適した環境で活動的に育ったマウスは活動量の低かった個体と比較して、アミロイドβタンパクの蓄積が少なかったという結果もみられる<sup>7)</sup>。

運動はこのような脳に対する直接的効果だけでなく、習慣的に運動することによって肥満や糖尿病を防止するといった意味でも重要である。特に中年期の肥満は老年期の認知症発症リスクを増大させる要因である<sup>8)</sup>。また糖尿病と認知症の間には密接な病理・病態学的関連が認められ、脳血管性認知症ばかりではなく、アルツハイマー病の発症リスクも高めることが明らかになってきた<sup>9)</sup>。

運動習慣と認知症の発症リスクとの関連については、これまでに数多くの疫学的調査において報告されており、運動のアルツハイマー型認知症予防に対する有効性については明確なエビデンスがあると考えてもよいといえる。

### (3) 認知 (知的) トレーニング

認知症では、記憶、判断、注意力などの認知機能が低下する。認知トレーニングは、これらの認知機能を必要とする知的活動を行うことで脳の神経回路を刺激し活性化しようとするものである。マウスによる実験においては、脳に対する刺激が豊富な環境で飼育されたマウスはアミロイドβタンパクの沈着量が少なく、神経細胞やシナプスが新たに形成されたという報告もみられる<sup>10)</sup>。

認知トレーニングについては、Kawashimaらが発表した音読と単純計算課題の実施により認知症者の前頭葉機能が向上したという研究結果を受けて<sup>11)</sup>、いわゆる「脳トレーニング (脳トレ)」として老若男女問わず、広く我が国の社会に広まった。トレーニングによって、注意機能、遂行機能、計画力といった認知機能が向上したという報告も国内外問わず数多く見受けられる。しかし、この効果については懐疑的な意見も多く、Owenらの1万人以上を対象とした大規模な研究では、脳トレを実施したことによる認知機能の有意な向上は認められなかったとされている<sup>12)</sup>。認知トレーニングといってもその種類は非常に多く、その効果に関する研究が一樣に同じ結論に至るわけでもない。認知症予防の観点からは、認知トレーニングによる一時的な認知機能 (認知機能の一部) の向上が認知症予防につながるのかどうかといった、認知症の発症をアウトカムとした長期的な縦断研究も必要であると考えられる。

### (4) 社会ネットワーク

仕事やボランティアなどの社会活動や、友人や家族とのつながりなどの社会ネットワークの大きさも、高齢者の認知機能や認知症の発症に影響を及ぼすとされる。海外での先行研究において、社会ネットワークが少ない人は、多い

人に比べて認知機能が低下しやすく、社会参加が減少すると認知症発症リスクが増加するという報告がみられる<sup>13,14)</sup>。また我が国においては、小長谷らがおおよそ3千人規模の横断研究を行い<sup>15)</sup>、やはり同様の結果を得ている。

社会ネットワークが認知症の発症に影響を及ぼすメカニズムとしては、他者との交流に伴う身体的、心理的刺激が動脈硬化を抑制し血管系の疾患を予防することで、認知症の発症リスクを軽減することが挙げられる。それに加え、他者との会話や社会活動は知的活動でもあり、これを日常的に行うことで認知機能の予備能力の強化も期待できる。また、高齢期のうつは認知症発症のリスクを高める要因の一つとなるため<sup>16)</sup>、友人や家族との接触機会を多く持ち活動的な生活を送ることで、ネガティブな感情状態に陥るのを防ぐことが認知症予防につながるといえる。社会ネットワークと認知症発症との関連は、これらの要素が複合的に影響することで生じていると考えられる。

## 3. 認知症予防に向けた取り組み

### (1) 認知症予防教室の対象者

認知症予防教室の対象者としては、大別すると、軽度認知障害など認知症発症リスクが高い人を対象とする場合 (ハイリスクアプローチ) と、軽度認知障害の有無に限らず地域在住の高齢者全体を対象とする場合 (ポピュレーションアプローチ)がある。2014年度の調査では1)、会場に対象者を集めて実施する形態の予防教室を行っていた自治体のうち、約58%がポピュレーションアプローチを実施していたが、ハイリスクアプローチは約28%であり、現状では地域高齢者全体を対象として予防教室が開催されることが多いようである。また、ハイリスク者を対象に予防教室を行う場合は、「基本チェックリスト」の回答結果をもとに対象者

の募集を行っている自治体が8割以上を占めていた。

## (2) 認知症予防教室のプログラム

認知症予防教室の各クラスの実施合計回数については、対象者の特徴や実施目的によってばらつきがみられる。1週あたりの開催頻度はほとんどのクラスで「1回」であり、1回のプログラムの実施時間としては2時間程度が多い傾向がみられる。

予防教室では「脳トレ」や「運動」を7～8割のクラスでプログラムとして取り入れており、「食事・栄養」や「歯科・口腔」に関する講義を行っている自治体も多かった<sup>1)</sup>。

我々も、地域高齢者を対象として認知症予防教室を開催した経験がある(図3)。この教室は週1回120分、計6回のスケジュールで実施した。プログラムとして、ストレッチや体操、運動をしながら認知課題を行う二重課題トレーニング<sup>1)</sup>などを1時間程度、認知トレーニングを20分程度、毎回の教室で実施した。それ以外に、各回ごとに食事・栄養に関する講義や認知症とその予防に関する説明、対象者間で小グループを作り日常生活を振り返るディスカッション等を組み入れながら全6回のプログラムを構成した。この教室の参加者は約20名で、途中種々の都合により欠席することもあったが、途中でドロップアウトする参加者はおらず、最終回には予防教室の継続開催を希望

図3



する声も多く聞かれた。

## (3) 認知症予防の効果判定

認知症予防教室は自治体が主催しているものが多く、自治体としてもこのような事業を実施するうえで事業効果を示すことも重要である。認知症予防事業の最終的な目標は、予防教室を実施することで対象者の認知症発症リスクを軽減することであるが、認知症の発症には様々な要因が影響を及ぼしているうえに、発症の有無を長期的に調査する必要があるため、この最終目標の達成度の評価は容易なものではない。

これまでの認知症予防教室では、教室の実施前と実施後に認知機能や身体機能、生活習慣や生活の質(QOL)などを各種の検査・質問票を使用して評価し、予防教室の実施という介入効果を示したものが多く、以下に、使用されることの多い、または効果判定に有効と思われる検査や質問票の一部について紹介する。

### (A) 認知機能

認知機能の評価については、認知機能全般を検査するMini mental state examination (MMSE) や長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)が使用されることが多い。これらの検査の所要時間は1名につき約10～15分程度である。認知症予防教室は集団で行うことが多く、検査者と被験者が1対1で実施する検査では時間と人員を要するため、集団で実施可能なファイブコグも利用されている。ファイブコグは、高齢者の認知機能の評価する集団検査として開発されたもので、記憶・学習、注意、言語、視空間認知、思考の5つの認知領域の機能を測定することができる<sup>18)</sup>。

また、認知症の一次予防の対象者の場合、MMSEやHDS-Rでは介入前から満点を記録することも多く、天井効果によって介入の有効性を示しにくいこともある。日本語版

Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)<sup>19)</sup> は、軽度認知障害の対象者をスクリーニングするために開発されたものであるため、MMSEにくらべ天井効果はみられにくく、近年使用が広まりつつある。

その他、認知症においては注意力低下の症状が初期段階から出現しやすいが、この注意機能を評価する簡便な評価として、1～25までの数字を線で結んでもらい所要時間を計測する Trail making test (TMT) や、ひらがなの文章の中から「あ、い、う、え、お」を選んでもらう仮名ひろいテストなどが利用されている<sup>20)</sup>。

#### (B) 運動機能

認知症予防教室では、身体運動もプログラムとして取り入れられることが多いため、運動機能も評価項目に含まれることがある。運動機能の検査も多岐にわたるが、椅子から立ち上がり、3m先の目標物をまわって再び着座するまでの時間を測定する Timed Up & Go テスト<sup>21)</sup> や、10mの歩行に要する時間を計測する 10m歩行テストなどが、短時間で総合的な機能を客観的に評価できるため利用しやすいと考えられる。

#### (C) 気分, QOL

高齢者の抑うつ度を調べる質問票として Geriatric depression scale (GDS)<sup>22)</sup> がある。GDSの短縮版は15項目の質問に対して「はい」または「いいえ」で回答するのみであり、短時間で実施可能なスクリーニング検査である。

QOLについては、健康関連の8領域について測定する SF-8がある<sup>23)</sup>。質問は8項目だけで構成されているため所要時間は1～2分程度であり、大規模な調査にも向いている。また、日本語版 EQ-5Dは自分自身の健康状態を回答してもらうことにより、換算表を用いて客観的

な QOL 値を得ることができる<sup>24)</sup>。この質問票も SF-8と同様、比較的短時間で実施することができる。

#### (D) 生活習慣, 活動量

認知症予防教室の重要な目的として、対象者への認知症予防に向けた意識付けを図り、運動や知的活動を取り入れるなど、日常生活上の行動を変容させることが挙げられる。この点に関する評価については、独自のアンケート票を作成して日常生活における活動の有無を直接的に調査することで確認可能である。日常生活における活動量を比較したい場合は、過去1週間の身体活動の実践状況を問う質問票である Physical activity scale for the elderly (PASE)<sup>25)</sup> も利用可能である。この質問票は、余暇、家庭、仕事関連の活動について評価でき、短時間で実施できるうえに結果がスコア化されるため介入前後の客観的比較がしやすいという利点がある。

### 4. 認知症予防事業の今後の課題

認知症予防への取り組みは、各自治体などが中心となって全国各地で開催されるようになり、このような取り組みを行った結果、参加者の認知機能や身体機能等に向上がみられたという報告も散見されるようになった<sup>26-28)</sup>。認知症予防教室が今後ますます普及し、幅広い対象者に受講してもらうようになることは非常に望ましいことである。しかし、勿論そのためには相応の予算が必要となり、特に財政に余裕のない自治体においては事業の継続・拡大は容易なことではない。一方、認知症予防教室に関わる専門職の確保も重要である。適切なプログラムの実施・運営、効果判定のための各種検査の実施、またリスクマネジメントの観点からも医療・福祉関連の専門職の関わりが必要になると考えられる。しかし、資格をもった専門職

---

というだけでは効果的な教室運営をすることは困難な場合もあるため、講習会の開催などによって認知症予防教室の良きファシリテーターとなれる人材を育成していかなければならない。

地域型の認知症予防教室では、自治体などによるプログラム終了後は、その参加者どうしがグループを結成し、自主的に活動を継続していくことが望ましいとされる。自治体の経済的負担を考えても、これに異論をはさむ余地はないであろう。予防プログラムの自主活動グループの活動場所としては、区民センターや老人会館などの公的な施設を利用する機会が多いが<sup>29)</sup>、地域によっては活動を企画しても、活動するための適当な場所が近隣で確保できないことも少なくない。また、自主グループだけの運営ではプログラムのマンネリ化による意欲の低下、それに伴う参加率の低下も危惧される。地域住民が主体となり活動を継続していくことが理想ではあるが、数ヶ月あるいは半年に1回程度は定期的に専門職が関与し活動状況の確認や助言を行う、もしくは専門職に気軽に相談できるような連絡体制を構築するといった対策も必要ではないかと思われる。

我が国における認知症予防事業は、まだ草創期にあるとあってよい。認知症予防効果のエビデンスもまだ十分なものとはいえず、認知症予防に向けたプログラムも確立したものではない。認知症予防事業が発展期を迎えるためには、予防教室等の参加者の評価を多側面から行いながら、介入効果を明確にするための実証研究を積み重ねていかなければならない。高いエビデンスレベルの効果を実証し、全国的に広く採用されるような予防活動にするためには、介入群と対照群を設定した研究デザインで、長期に効果を観察することが必要である。認知症者への介入では、介入方法がどうであれ、介入す

れば認知機能はほとんどの場合、短期的には改善がみられるからである。実施するにあたっては多大な労力と時間を要するが、認知症発症の有無をエンドポイントとした長期的で大規模な縦断研究による効果検証が待たれるところである。

#### 【文献】

- 1) 平成 27 年度老人保健事業推進費等補助金 老人保健健康増進等事業：発症予防から進行予防まで、シームレスな認知症予防を推進するための調査研究事業 結果報告書 .<http://www.mhlw.go.jp/file/06-Seisakujouhou-12300000-Roukenkyoku/0000136616.pdf>.
- 2) 杉本八郎：ベータアミロイド仮説に基づくアルツハイマー病治療薬の開発研究 .YAKUGAKU ZASSHI 130 (4) : 521-526,2010.
- 3) Lindsay J, Laurin D, Verreault R, et al : Risk factors for Alzheimer's disease : a prospective analysis from the Canadian Study of Health and Aging. American Journal of Epidemiology 156 : 445-453, 2002.
- 4) Morris MC, Evans DA, Bienias JL, et al : Consumption of fish and n-3 fatty acids and risk of incident Alzheimer disease. Archives of Neurology 60 : 940-946, 2003.
- 5) AD Smith, SM Smith, CA.De Jager, et al : Homocysteine-lowering by B vitamins slows the rate of accelerated brain atrophy in mild cognitive impairment : a randomized controlled trial. PLoS ONE 5 (9) : e12244, 2010.
- 6) Kirk I Erickson, Michelle W. Voss, Ruchika Shaurya Prakash, et al : Exercise training increases size of hippocampus

- and improves memory . Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America 108 (7) : 3017-3022, 2011.
- 7) Lazarov O, Robinson I, Tang YP, et al : Environmental enrichment reduces Abeta levels and amyloid deposition in transgenic mice. Cell 120 : 701-713, 2005.
- 8) Chiang CJ, Yip PK, Wu SC, et al : Midlife risk factors for subtypes of dementia : a nested case-control study in Taiwan. American Journal of Geriatric Psychiatry 15 (9) : 762-771, 2007.
- 9) 羽生春夫, 深澤雷太, 畑中啓邦 : 糖尿病患者における認知機能低下とその評価 . 認知症の最新医療 6 (1) : 14-19, 2016.
- 10) Nakamura H, Kobayashi S, Ohashi Y, et al : Age-changes of brain synapses and synaptic plastic in response to an enriched environment. Journal of neuroscience research 56 (3) : 307-315, 1999.
- 11) Kawashima R, Okita K, Yamazaki R, et al : Reading aloud and arithmetic calculation improve frontal function of people with dementia. Journal of Gerontology Series A : Biological Sciences and Medical Sciences 60 (3) : 380-384, 2005.
- 12) Owen AM, Hampshire A, Grahn JA, et al : Putting brain training to the test. Nature 465 (7299) : 775-778, 2010.
- 13) Fratiglioni L, Wang HX, Ericsson K, et al : Influence of social network on occurrence of dementia : a community-based longitudinal study. Lancet 355 : 1315-1319, 2000.
- 14) Saczynski JS, Pfeifer LA, Masaki K, et al : The effect of social engagement on incident dementia ; the Honolulu-Asia Aging Study. American Journal of Epidemiology 163 : 433-440, 2006
- 15) 小長谷陽子, 渡邊智之, 小長谷正明 : 地域高齢者の認知機能と社会参加との関連性－社会活動および社会ネットワークを中心として－. Dementia Japan 27 : 81-91, 2013.
- 16) Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al : Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease : systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. The British Journal of Psychiatry 202 : 329-335, 2013
- 17) 大杉紘徳, 大城昌平 : 認知症に対する二重課題トレーニングの可能性 . リハビリテーション科学ジャーナル 6 : 57-67, 2011.
- 18) 矢富直美 : 集団認知検査ファイブ・コグ . 老年精神医学雑誌 21 (2) : 215-220, 2010.
- 19) 鈴木宏幸, 藤原佳典 : Montreal Cognitive Assessment (MoCA) の日本語版作成とその有効性について . 老年精神医学雑誌 21 (2) : 198-199, 2010.
- 20) 石合純夫 : 高次脳機能障害学 . 207-210, 医歯薬出版株式会社, 2003.
- 21) Podsiadlo D, Richardson S : The timed "Up & Go" ; a test of basic functional mobility for frail elderly persons. Journal of the American Geriatrics Society 39 (2) : 142-148, 1991.
- 22) 杉下守弘, 朝田隆 : 高齢者うつ尺度短縮版－日本版 (Geriatric Depression Scale-Short Version-Japanese, GDS-S-J) の作成について . 認知神経科学 11 (1) : 87-90, 2009.
- 23) 福原俊一, 鈴鴨よしみ : 健康関連 QOL 尺



- 
- 度 - SF-8 と SF-36. 医学の歩み 213 (2) : 133-136, 2005.
- 24) 池田俊也, 白岩健, 五十嵐中ら : 日本語版 EQ-5D-5L におけるスコアリング法の開発. 保健医療科学 64 (1) : 47-55, 2015.
- 25) Hagiwara A, Ito N, Sawai K, et al : Validity and reliability of the physical activity scale for the elderly (PASE) in Japanese elderly people. *Geriatrics & Gerontology International* 8 (3) : 143-151, 2008.
- 26) 山崎結城, 磯野百合子, 福田健一郎ら : 作業療法士による介護予防事業の効果 長与町認知症予防教室の取り組み. 作業療法ジャーナル 43 (6) : 602-606, 2009.
- 27) 西田隆宏, 川崎涼子, 西原三佳ら : 地域在住の二次予防プログラム参加者における運動機能と認知機能の変化. 保健学研究 28 : 77-83, 2016.
- 28) Tadahiko Kamegaya, Haruyasu Yamaguchi : Effects of a 12-week municipal dementia prevention program on cognitive/motor functions among the community-dwelling elderly. *Geriatrics* 1 (3) 18, 2016.
- 29) 矢富直美, 宇良千秋 : 地域型認知症予防プログラム実践ガイド .121, 中央法規出版, 2008.

## 特集Ⅱ：症例研究

医療機関受診が困難となっていた強迫症に対して  
入院治療が奏功した一症例

兵庫医科大学 精神科神経科学講座 宮内 雅弘、林田 和久、日下部 新、  
橋本 彩、橋本 卓也、岸野 恵、  
松永 寿人

## はじめに

強迫症 (Obsessive-compulsive disorder: OCD) において、汚染/洗淨強迫は最も多い症状タイプである。過度の洗淨行為によっても汚染の心配の中和化が不十分と感じるようになると、汚染の対象や強迫行為の出現そのものを避けるために回避行動をとり、外出困難となることも多く、この場合、医療機関に受診ができずに十分な治療を受けられないことも少なくない。今回我々は、汚染/洗淨強迫を呈し、医療機関の受診ができないために治療困難となっていたが、入院による介入が奏功した一例を経験した。尚、患者の個人情報保護に配慮し、病歴の一部を趣旨に影響しない範囲で変更しを加えている。

## 症例

## &lt;生活歴等&gt;

29歳 女性。発達発育に関して異常を指摘された事なし。元来、内気な性格であり、綺麗好きであった。小学生時にいじめを受けて不登校となり、中学校卒業後より、自宅に引きこもるようになった。就労歴なし。両親と3人暮らし。既往歴、嗜好歴、アレルギー等に特記すべきことなし。家族歴として妹がうつ病。

## &lt;現病歴&gt;

X-16年頃、いじめにより登校拒否となって

から、生物(肉、魚)を食べた後の口臭を気にするようになり「食べ物のカスが歯についていないか」という不安から歯磨きに長時間をかけるようになった。X-15年頃より歯磨きだけでなく、手洗いや入浴時間も長くなり、歯磨きや手洗いに2時間、入浴に2~3時間を費やすようになった。さらに「身の回りの物に食べ物のカスがつくのではないか」という不安から外出をしなくなり、徐々に自宅にこもるようになった。X-12年、家族の勧めにより近医クリニック受診し、OCDと診断され、薬物療法が開始された。X-11年、強迫症状が軽減しない事に苛立ち、衝動的にparoxetine20錠を大量服薬したが、その際に胸痛を自覚し、以降内服治療を自己中断した。X年Y-3月、強迫症状がさらに悪化し、汚染の心配から自室に引きこもり、入浴に13時間、歯磨き・手洗いに5~6時間を費やすようになった。さらに、家族に対して「食事で汚れていないか?」と繰り返し保証を求めたり、「歯磨きが完全にできているか」「食べ物のカスで汚れた洗面台や食卓に自身の体が触れていないか」の確認のために、洗淨行為を見守るよう強要するなどの巻き込み症状が顕著となった。このため、X年Y月当科外来初診したが、本人、家族ともに疲弊しており、回避症状による引きこもりのために通院治療自体が困難であることから、本人の入院治療を受ける意志を確認し、任意入院となった。

### <入院時現症>

身長 150cm 体重 35.0 kg (BMI:15.5)。表情は硬く、頭髮はぼさぼさであり、身なりは不潔。

「喋ると口の中の食事のカスで汚染するのは」「物に触れると汚れてしまうのでは」と汚染の心配を語るが口数は少なく、入院の同意書などにサインをする際に、ボールペンに触れることができなかつた。また、汚染に関する確認行為も著明であり「今の〇〇は汚れていないですか?」と繰り返して尋ねていた。入院直前の自宅における症状では、洗浄行為は、歯磨き・手洗いに5～6時間、入浴に13時間を費やしており、食物に対する汚染感のため食事を摂取することができず、汚染されたと感じる物に触れることができないなどの回避行動のために、健康を維持できず日常生活全般に著しい支障をきたしていた。また、「汚れないか」の見張りや、洗浄行為を強要するなど、家族に対する巻き込み行為も顕著であった。

### <入院時検査所見>

血液検査で軽度脱水、低栄養状態を認めた。心理検査では、Hamilton Anxiety scale : 23点 / Hamilton Depression scale: 17点、Zung's Self-rating Depression Scale : 67点、State-Trait Anxiety Inventory : 状態不安 48 / 特性不安 66 と症状に起因すると思われる抑うつおよび不安症状が著明であった。Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) は観念 17点 / 行為 15点 : 合計 33点であった。

### <入院後経過>

Day1 より paroxetine 20 mg / 日 +bromazepam 6mg/ 日による薬物療法を開始した。食事時間になると病室やトイレに鍵を

かけて引きこもるなど、食べ物に対する汚染の心配から著明な回避行動を認めた。スタッフの促しにより、かろうじて夕食を摂取できたこともあったが、その後は早朝まで12時間以上歯磨きを続けた。このため、昼過ぎまで入眠しており、生活リズムは乱れ、1日1食しか摂取できていなかった。入院後4日間でOCDの症状分析および疾病教育を行ったが、本人の症状に関する不合理性への洞察は乏しく、自主的に行動を変化させることは困難であった。そこで「食後の長時間の歯磨きが規則正しい生活の支障となっている」ことを問題点として患者と共有し、スタッフが1時間で歯ブラシを預かる事を提案したところ、本人も納得してこの課題をDay5より開始した。開始当初はスタッフが半強制的に歯ブラシを取り上げることで歯磨きを1時間で終了させていたが、このことで就寝時間が早くなり、朝起床することができ、朝・昼食をなんとか摂取することができるようになった。歯磨き時間を短縮して生活が改善した事で、患者本人が強迫行為を減らすことのメリットを徐々に実感し、自ら「もっと強迫症を良くしたい」と発言するなど、治療意欲の向上も認めた。そこで、主治医と話し合いながら不安階層表を作成し、汚染感のあるものに触るなど本格的な暴露反応妨害法による認知行動療法を開始することとした。Day15からは「入浴時間を2時間まで」「スタッフに対する保証の要求などの巻き込み行為を2回/日まで」などの取り決めを作り、スタッフ全員でこれらを共有して対応した。薬物調整については、paroxetineを漸増しDay22より50mg/日とし、Day23より付加療法としてaripiprazole3mg/日を追加した。これらの治療により、歯磨きは40分、入浴は1時間まで短縮でき、スタッフへの巻き込みを意図した発言も激減した。

また症状改善に伴い、次第に他患やスタッフとの交流が増えて笑顔で会話できるようになり、外出を自主的に行うなど、活動性の改善も認められた。身体的にも、食事を規則的に3食摂取できるようになった事で体重も40 kg台(BMI:18.5)に回復し、自覚として全身倦怠感が改善した。併行して家族に対しても疾病教育を行い、Day70より試験外泊を行ったが、自宅においても強迫症状が悪化しないこと、自宅で日常生活が適切にできることを確認し、Day99に退院を迎えた。退院時にはY-BOCSは観念11点/行為11点:合計22点まで改善していた。退院後は当科外来通院を継続できている。強迫症状の治療を継続している。

## 考察

本例は、汚染の心配に伴う洗浄強迫や過度の確認行為、回避、家族への巻き込みといった典型的な強迫症状を呈し、当初は通院治療を継続していたが、難治性のため本人・家族とも心身共に疲弊し、抑うつと外出困難によって適切な医療介入が継続できなくなっていたOCD症例である。このような症例は決して稀ではないが、この様に重症化し、症状全体が習慣化してしまえば、外来治療において医療期間が提供できる取り組みは多くないのが現状である。このため本例では、入院治療による介入を行ったが、その結果、自宅での日常生活機能を回復し通院治療を受けることが可能となり、継続的な外来治療の枠組みが可能となった。

OCDに対する入院治療が適用される場合としては、①外来通院が不規則で、薬物や行動療法を継続できない場合、②薬物療法に抵抗、また副作用の為に調整困難な場合、③併存する抑うつや不安状態が高度で、日常生活などに著しい支障を認める場合、④症状が日常生

活に密接・家全体に拡散しており、休息や行動療法などの治療の遂行に困難を認める場合、⑤強迫症状への巻き込みなどで、家族の疲弊が著しく、環境調整を要する場合、⑥十分な治療的動機づけがなされ、明確な治療意志が確認できる場合、⑦病棟内での生活のルールの遵守を目指せる場合、などがあげられる<sup>1)</sup>。本症例では①、④～⑦に該当し、汚染の心配が日常生活全般に波及しており家族への巻き込み行為を著明に認め、家族、本人ともに著しく疲弊していた。しかし、入院時より本人から治療意欲が認められ、治療の枠組みに同意を得られたため、向精神薬の内服や、認知行動療法にも強い抵抗や拒否することなく治療導入を行うことができた。また中には、家庭環境に関わる問題や家族に対する巻き込み行為によりOCDに対する治療が停滞、不良となっている場合がある。家族が強迫行為の一部に加担していることや加担している度合いが強ければ強いほど、治療効果が乏しい場合があり<sup>2)</sup>、本例においても、入院前より家族に対する執拗な巻き込み行為を認めていた。このため自宅外泊を行った際に強迫症状が再燃する可能性が危惧されたが、外泊を行う際に家族に対して、疾病教育や現在の治療状況を説明することで、外泊中や自宅生活において強迫行為や巻き込み症状に加担しなくなった。巻き込み症状への対応において、家族に対する心理教育の重要性や有用性は、しばしば指摘されており、本例でも外泊中に強迫症状が再燃しないことや、退院後に強迫行為の軽減を維持できた要因ともなっていると考えた<sup>2)</sup>。

このように入院治療は薬剤の導入、認知行動療法、環境調節(家族への疾病教育)など、包括的な治療を提供できるが、症例毎の適切な入院治療の枠組みを工夫する必要がある。例えば、入院環境は自宅に比べてより構造的

な治療の場を提供できるが、この構造は症状の改善に向けたものであるべきであり、巻き込みや過度の洗浄などの強迫行為に対して寛容でありすぎると、強迫症状の悪化することにつながることもある。すなわち、入院環境が習慣化された行動パターンを変化・修正させる機会として機能せず、退院後の自宅での生活がより困難となる危険性がある。患者や家族のなかには「入院＝治癒」といった過信的イメージを抱くこともあり、入院は外来治療へと続く治療の一部であること、特殊な入院環境下での症状改善は必ずしも自宅で維持できるわけではなく、この実現には患者の意思や家族の支援が重要となること、などをあらかじめ説明しておくことが重要である。

#### まとめ

OCD の治療は長期にわたることが多く、外来通院治療が原則であるが、本症例のように入院治療によって外来治療の停滞を打破できる可能性が示唆された。また OCD 患者に入院治療を適用させる場合においては、外来治療との連続性を意識し保つことで、相互に治療効果を向上させることができると考えられた。

#### 参考文献

- 1) 林田和久, 松永寿人 :OCD に対する入院治療 - その適用や内容、注意点について : エキスパートによる強迫性障害治療ブック . 聖和書店 2010
- 2) Yanagisawa Y, Matsuura N, Mukai K, Nakajima A, Motoyama M, Yamanishi K, Yamada H, Hayashida K, Matsunaga H. Clinically related or predictive factors and impacts on long-term treatment outcomes of involvement behaviors in patients with obsessive-compulsive disorder.

## 特集Ⅱ：症例研究

## 強迫症に併存する身体醜形症 ～その異種性に関する多角的検討～

兵庫医科大学 精神科神経科学講座 橋本 彩、林田 和久、向井馨一郎、日下部 新、  
宮内 雅弘、前林 憲誠、松永 寿人

## はじめに

強迫症および関連障害群 (Obsessive-Compulsive and Related Disorders ; OCRD) は DSM-5 に新たに導入された診断カテゴリーであり、強迫症 (obsessive-compulsive disorder ; OCD)、醜形恐怖症 (body dysmorphic disorder ; BDD)、ためこみ症 (hoarding disorder ; HD)、皮膚むしり症 (skin picking disorder ; SPD)、抜毛症 (hair pulling disorder ; HPD) の、主に5つの疾患から構成されている<sup>1)</sup>。DSM-IV以降、各種精神疾患の生物学的病態機序の研究が進む中で、OCDに関しては、大脳基底核、特に線条体におけるセロトニン (5-HT)、ドパミン (DA) 系機能異常が関与している可能性が指摘されてきたが、Hollanderらは、これらの機能異常によって認知的および行動的抑制障害をきたし、「とらわれ」や「繰り返し行為」を中核症状として呈している一群が、精神病理や生物学的病態の共有あるいは連続性で説明しうるとし、強迫スペクトラム障害 (obsessive-compulsive spectrum disorder ; OCSD) を提唱した<sup>2) 3)</sup>。OCRDはこのOCSDを基盤に構成され、とらわれと繰り返し行為を中核症状とする点で不安を中核とする他の不安障害と区別されたが、その中でもBDDとHDは、認知的 (cognitive) プロセスが明確に介在し、認知的プロセスを経て不安の増大、そしてそれに関連した繰り返し行為や回避などの行動的反応が生じているというパターンが、不安

症群に近い。一方でSPDやHDPは、認知的要素に乏しく衝動性や習慣といったmotoricな特性を有する。

今回我々は、DSM-IV-TRとDSM-5のOCDの診断基準を満たしたものの中で、DSM-5のBDDの診断基準 (下記) を併せて満たした10例について、その臨床像や症候学的特徴、治療反応性などを調査した。その中で、OCDが先行した場合 (OCD先行群) と、BDDが先行した場合 (BDD先行群) の特徴を多角的に比較検討した。

なお (lifetime) comorbidityの診断には、DSM-5<sup>4)</sup> に準拠した診断面接を行い、主治医の意見も参照し閾値を満たすかを決定した。

### DSM-5における醜形恐怖症 (BDD) の診断基準

- A) 一つ、またはそれ以上の、知覚された身体上、外見上の欠陥あるいは欠点 (one or more perceived defects or flaws) へのとらわれで、それは他人から見て、認識できないか、できても些細なものに見える。
- B) その障害の経過のある時点で、その人は、外見上の心配に反応して、繰り返し行為 (例；鏡による確認、過度の身づくろい、皮膚むしり (skin picking)、あるいは保証の要求 (reassurance seeking))、または精神的行為 (例；他の人と外見を比較する) を行う。

C) その外見へのとらわれは、臨床的に有意な苦痛、または社会的、職業的、あるいは重要な領域における機能の障害を引き起こしている。

## 結果

10 例中 OCD 先行群が 4 例、BDD 先行群が 6 例であった。OCD の発症年齢は、OCD 先行群が、BDD 先行群に比し、若年であった。両群とも女性が多く、その割合や受診時年齢、初診時の全体的機能水準 (GAFS 得点) などの差は認めなかった。全体の 60% が社交不安

症 (social anxiety disorder ; SAD) の、そして 90% が MDD の生涯罹病を有していた。これらの割合に群間差は認めなかった。また引きこもりや自殺企図を含む衝動行為歴、cluster B 人格障害の割合などは、BDD 先行群で高率であった。一方、チック障害、抜毛症、皮膚むしり症は、OCD 先行群で高率にみられた[表 1]。

両群間で強迫症状の重症度は同等であったが、OCD 先行群では、symmetry/ordering・arranging が、BDD 先行群では、contamination/washing, および checking が、

表 1

症例番号	性別	年齢(歳)	OCD 発症年齢(歳)	OCD 罹病期間(年)	BDD 発症年齢(歳)	BDD 罹病期間(年)	初診時 GAFS	引きこもり歴	自殺企図歴	衝動行為歴	SAD	TD	その他の併存疾患	人格障害
OCD ⇒ BDD														
1	F	29	12	17	17	12	45	あり	なし	なし	あり	あり	MDD	回避性
2	F	37	14	18	33	4	45	なし	なし	なし	あり	あり	MDD HPD	なし
3	M	18	12	6	15	3	40	あり	なし	あり	あり	なし	MDD	なし
4	F	20	12	3	18	2	50	なし	なし	なし	なし	なし	HPD SPD MDD	なし
BDD ⇒ OCD														
5	F	26	20	6	17	9	55	なし	なし	なし	なし	なし	MDD ED	依存性
6	F	36	19	10	17	8	42	あり	あり	あり	なし	なし	PD,ED	自己愛性
7	M	32	22	10	20	8	50	あり	なし	あり	なし	なし	MDD	なし
8	F	29	18	11	14	15	40	あり	あり	あり	あり	なし	MDD ORS SpP	境界性
9	F	39	21	15	16	23	35	あり	あり	なし	あり	なし	MDD PD SpP,ED	回避性 依存性
10	F	26	20	6	18	7	45	あり	あり	あり	あり	なし	MDD PD, ORS	回避性 境界性

SAD : Social Anxiety Disorder, TD : Tic Disorder, MDD : major depressive disorder  
 HPD : hair pulling disorder, SPD : skin picking disorder, ED : eating disorder, PD : Panic Disorder  
 SpP : Specific Phobia, ORS : Olfactory Reference Syndrome

表 2

症例番号	Y   B O C S	強 迫 観 念	強 迫 行 為	O C D 洞 察 不 良	B D D 洞 察 不 良	回 避 行 動	対 象	対 処 行 動
OCD ⇒ BDD								
1	29	sym	order arrange	あり	あり	あり	目や眉毛 乳首の左右対称	鏡チェック、化粧、保証の要求、 化粧品収集
2	30	sym	order arrange	あり	あり	あり	髪型の左右対称	美容院、カット、鏡チェック、 保証の要求
3	27	con sym	wash order arrange	あり	あり	あり	にきびとその位置	化粧品収集、皮膚科受診、 鏡チェック、保証の要求
4	26	sym	order arrange	あり	あり	あり	皮膚の汚れ、毛穴、にきび	化粧品収集、化粧、皮膚むしり
BDD ⇒ OCD								
5	29	con sym aggre	wash check	なし	あり	あり	顔のすべて、体型への嫌悪	化粧、保証の要求
6	25	con	Wash	なし	なし	なし	顔の輪郭目の大きさ	化粧、美容整形、鏡チェック
7	31	con aggre	wash check	なし	あり	あり	髪型、顎の形	鏡チェック、化粧品収集、 保証の要求
8	28	con exact aggre	wash check	あり	あり	あり	顔のすべてへの嫌悪	化粧、鏡チェック、保証の要求
9	29	con	Wash	なし	あり	あり	顔のすべてへの嫌悪	化粧品収集、化粧、鏡チェック
10	30	con exact	wash check	なし	あり	なし	顔のすべて、頬の部	分化粧、鏡チェック、保証の要求

con:contamination, sym:symmetry, aggre:aggressive, exact:exactness  
order:ordering, arrange:arrangement, wash:washing, check:checking

それぞれ他方より高率であった。症状の不合理性に関する洞察不良は、OCD 先行群に高率に見られた。いずれの群でも、BDD のこだわりの不合理性に関する洞察は乏しく、これによる回避行動が高率であった。BDD のこだわりの対象は、顔に関することが中心であったが、OCD 先行群では、顔の部分（目、髪の毛など）の非対称性に関するものが、多い傾向であった。BDD のこだわりや心配に反応的に生じる繰り返し行為の内容には、群間差を認めなかった [表 2]。

薬物療法に対する反応性については、SSRI

に良好な反応を示したものの割合は、BDD 先行群で高率の傾向であったが、SSRI 抵抗例に対する非定型抗精神病薬の増強療法の効果を含めれば、治療反応性の群間差は見られなかった。さらにいずれの患者でも、OCD と BDD の治療反応性は、独立的というよりはパラレルに見られた [表 3]。

### 考察

OCD と BDD とを併存する患者の臨床像や治療について、いずれが先行発症したかを分類基準とし比較検討した。両群とも女性が多



表 3

症例番号	12-week response of SSRI		response of antipsychotic augmentation of SSRI	
	OCD	BDD	OCD	BDD
OCD ⇒ BDD				
1	4	4	3	3
2	4	5	2	2
3	2	1	—	—
4	3	3	中断	中断
BDD ⇒ OCD				
5	2	2	—	—
6	2	3	—	—
7	1	1	—	—
8	4	4	3	3
9	4	4	中断	中断
10	3	4	1	1

Clinical Global Impression -Improvement (CGI-I) Scale

1 : very much improved, 2 : much improved,

3 : minimally improved, 4 : no change,

5 : minimally worse, 6 : much worse,

7 : very much worse

く、その割合や受診時年齢、初診時の全体的機能水準（GAFS 得点）などの差は認めなかった。全体の 60% が SAD の、そして 90% が MDD の生涯罹病を有していたが、有病率の群間差は認めなかった。これらは BDD の先行研究<sup>2)</sup>に比し、SAD は同等、MDD は本研究が高率であった。また本研究では明らかではないが、SAD は BDD に先行する場合（60%）が多く、一方 MDD は secondary に出現すること（77%）が多いとされている<sup>2)</sup>。また BDD に関する先行研究と同様に、今回の調査でも BDD の症状として、鼻の形の非対称にこだわるなど、対称性（symmetry）に関わるものがみられた。このような症状を BDD 患者の 25% に認め、これが OCD のみではなく BDD にも関わる病理であることが報告されており、今回の報告と同様である。さらに、BDD と OCD を併存する患者群で、BDD の症状として symmetry を持つ群と、それ以外の BDD の症状を持つ群で比較した場合、OCD の symmetry 症状を持つ割合に差がなかったという報告もあり、BDD の symmetry と OCD

の symmetry では異なる病理が背景にある可能性が指摘されている。この点は、本研究の OCD 先行群が、両者の symmetry の連続性を支持する特性を示したことと異なる結果である。しかし OCD 先行群ではチック障害の生涯有病を有するものが多く、このタイプが「まさにびったり感」の追求など感覚現象から強迫行為に至りやすい点を考えれば、その後に BDD を発症した場合、同様の特性を持つこだわりが生じやすいと考えることが妥当であろう。これに関しては、今後さらに対象者を増して、再度検証したい。

最後に BDD に対しては、SSRI の有効性は確立されているが、非定型抗精神病薬による増強療法の効果については、十分な検証はなされていない<sup>4)</sup>。このため、本研究の一部に見られた増強療法の有効性やその特徴は、OCD を併存する場合に限定される可能性がある。本研究は preliminary なもので、様々な方法的問題はあるが、まずはこのサンプルの特性が、BDD 患者全体の一部の病理・病態を反映するものに過ぎないことに注意を要する。しかし、BDD 自体を主訴に精神科受診に至るケースは極めて少なく、このような患者を今後さらにリクルートしていくためには、皮膚科や美容整形外科などと連携するなど、さらに工夫が必要であろう<sup>6)</sup>

## まとめ

本研究は、OCD と BDD を併存するケースの特徴を発症順序により群別して比較したが、いずれにしても両者が併存すれば、臨床像や精神病理がより重症化し、難治化しやすいことが明らかとなった。その中で、OCD が BDD に先行するケースでは、チック障害や抜毛症・皮膚むしり症の生涯罹病が高率で、対称性に関するこだわりが、強迫症状や BDD 症

状にも共通して見られた。一方、BDDが先行する場合、他の不安症や人格障害の comorbidity が高率で、巻き込みや自殺企図、衝動行為などの行動的問題がより顕著であった。また強迫症状では、汚染/洗浄、確認などの典型的なものが主であった。これらは OCD 患者に併存する BDD には異種性が存在し、両者の発症順位がこれを反映する可能性を支持するものと考えたが、海外の報告と必ずしも一貫しておらず、今後さらに対象者数を増して検討していきたい。

Psiquiatr) , 2014, 36 (suppl1) 14-20.

#### 参考文献

- 1) American Psychiatric Association .  
Diagnostic and Statistical Manual of  
Mental Disorders. (5rd ed.) . Washington,  
DC: APA, 2013.
- 2) Gunstad J, Phillips KA. Axis I  
comorbidity in body dysmorphic disorder.  
Compr Psychiatry., 2003, 44 (4) :270-6.
- 3) Hollander E, Kim S, Khanna S et al. .  
Obsessive-compulsive disorder and  
obsessive-compulsive spectrum disorders :  
diagnostic and dimensional issues. CNS  
Spectr, 2007, 12 (suppl ; 3) : 5-13.
- 4) Phillips, KA, Didie ER, Feusner J et al. .  
Body Dysmorphic Disorder: Treating an  
Underrecognized Disorder. . Am J  
Psychiatry, 2008 , 165: 1111-1118.
- 5) Stein DJ, Hollander E. . The spectrum of  
obsessive-compulsive-related disorders. .  
編集 : EHollander. Washington DC:  
American Psychiatric Press, 1993.
- 6) Veale D, Matsunaga H. . Body  
Dysmorphic Disorder and Olfactory  
Reference Disorder: proposals for ICD-11 .  
Brazilian Journal of Psychiatry (Rev Bras.

## 慢性化した抜毛症に topiramate とマインドフルネスが奏功した一例

兵庫医科大学精神科神経科学講座 川谷 冴子、山田 恒、吉田 賀一、  
松永 寿人

### 〈はじめに〉

抜毛症 (Trichotillomania ; TTM) は “毛髪を自ら引き抜きたいという衝動に抵抗することに持続的かつ繰り返し失敗して生じる顕著な毛髪損失によって特徴づけられる障害” である。従来は、抜毛行為に及ぶ時の快感や満足、開放感などが根拠とされ、衝動制御障害として扱われていたが、この様な特徴を常に認めるわけではないことなどから、DSM-5 では「強迫症および関連症 (Obsessive-Compulsive and Related Disorder ; OCD)」カテゴリーに含められている。

TTM の 60% では抜毛行為が慢性化するとされ、抜毛行為は主に環境的ストレスにより、出現・増悪・持続するものと考えられている。症状経過については症状の寛解は起こり得るものの、消長を繰り返す場合が少なくない。また、現在のところ、TTM に対する有効な薬物治療は、確立されていない。<sup>1)</sup> 今回、慢性的な経過を辿っていた TTM に対して topiramate とマインドフルネスが奏功した一例を経験したため、その治療経過とともに、若干の考察を交え報告する。

### 〈症例〉

20 歳 女性

主 訴: 抜毛行為

既往歴: 幼少時 音声チック

家族歴: 特記すべき事項なし

発育歴・生育歴: 特記すべき事項なし

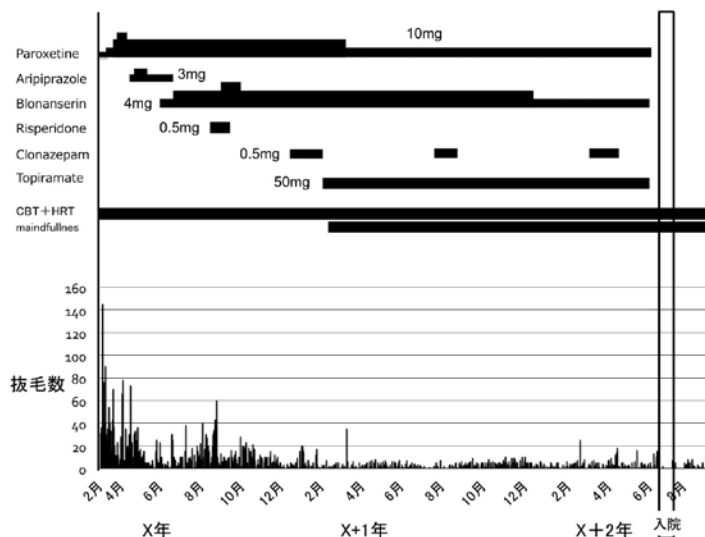
生活歴: 同胞 2 名中第 1 子。幼い頃から大勢で遊ぶことよりも仲の良い数人で遊ぶことを好んだ。元来、性格は真面目で努力家であったが、ストレスを発散することは苦手だった。中学、高校では吹奏楽部に入部。高校に進学すると、友人関係は良好だが、部活動の指導者と反りが合わず、部活動への参加をストレスに感じながらも練習を続けた。高校卒業後は某有名私立大学に進学。大学入学後は並行して公認会計士資格取得のための専門学校に通っている。現在、両親、妹の 4 人暮らし。

現病歴: 中学 3 年生の頃に、理由もなく、突然自分の髪の毛を抜いてしまうようになった。当初は数日おきに数本抜く程度であったが、次第に頻度・本数ともに増加していった。半年後には、脱毛巣が目立つほどになった。その後も抜毛行為は改善することなく、高校生になると抜毛行為は眉毛、まつ毛にまでおよび、脱毛巣を黒いスプレーで隠すようになり、大学入学後からはウィッグを着用している。その後も症状は改善せず、これを主訴に X 年 2 月当院精神科を初診、「抜毛症」と診断された。

### 〈治療経過〉

X 年 2 月、抑うつ状態も認められたため、paroxetine 5mg/日による薬物療法を開始した。同時にハビットリバーサル訓練 (habit reversal training ; HRT) について説明し、セルフモニタリングによる意識化練習、拮抗反応の学習などを併用した。

表 1



2 回目の外来受診時には、平均 50 本（7 本～145 本）の抜毛が報告され、その後も症状の改善が乏しいことから、paroxetine を漸増、X 年 4 月には、paroxetine 20mg/日に aripiprazole 3mg/日の併用を始めた。これにより抜毛衝動は若干低下し、HRT に取り組み易くなって抜毛本数も減少したことが報告されたが、平均 25 本/日程度は持続していた。この頃に、緊張の高まりなど意識的に行なわれている抜毛と、習慣的に無意識下でなされる抜毛が並存していることが報告された。

X 年 6 月、aripiprazole を中止とし blonanserin 4mg/日を開始としたが、資格試験勉強も重なり、抜毛行為以外の衝動発散の代替行動も習慣化できず、ストレスが強まると抜毛に至るといった状態が続いていた。また、抜毛防止の手袋を無意識に外すといった行為も確認された。

X+1 年 1 月、抜毛行為の制御が十分にできていないにも関わらず、患者は焦りや苦痛を訴えることはなく、抜毛行為の慢性化に伴う

自我親和的特性も伺われた。抜毛衝動に対して topiramate 50mg/日を開始し、さらに無意識の衝動を意識化する目的で TTM に効果的とされる弁証的行動療法からマインドフルネススキルの「身体感覚に意識を向ける：ボディスキャン」エクササイズを導入した。topiramate 開始およびマインドフルネス導入から 1 ヶ月経過すると、抜毛衝動は低下を認め、無意識の抜毛への気づき、HRT による抜毛の制止を行えるようになり、抜毛本数は平均 3 本/日まで減少した。その後も資格試験などのストレスから制御困難になることも見受けられたが、マインドフルネスや HRT に継続的に取り組むことができた。

X+2 年 5 月、体調不良を契機に薬物治療を全て中止したが、抜毛症状は増悪なく経過した。

X+2 年 6 月、症状のさらなる改善を求め、HRT の環境調整として約 1 ヶ月間の入院加療を行った。入院期間中は HRT とマインドフルネスの強化を行った。入院当初は、抜毛行為

は確認されなかったが、外泊訓練を重ねるうちに第20、21病日に自宅で、第24病日に病棟内で初めてそれぞれ数本の抜毛が認められた。このため、HRTの強化として、抜毛出現時に敢えて髪に触ることで、抜毛感覚を意識化させた。

X+2年8月、抜毛頻度の高い就寝前にマインドフルネスを繰り返し行うことで、退院後も抜毛行為は悪化せず、現在も週3回程度2～7本/回そのまま経過している。

### 〈考察〉

TTMは、抜毛行為が反復性、儀式性である点で、強迫性障害 (obsessive-compulsive disorder; OCD) の強迫行為に類似しており<sup>2)</sup>、大脳基底核、特に線条体におけるセロトニン (5-HT)、ドーパミン (DA) 系機能異常が想定されている。このような特性から、認知的、行動的抑制障害としての「とらわれ」、「繰り返し行為」を中核とし、これらの症状を共有する障害群である強迫スペクトラム障害の一病態として捉えられるようになった。<sup>3)</sup>

TTM, OCDの両者は5-HTreceptor2A (5-HT<sub>2A</sub>) T102Cvariantにおいて健常群と有意差を認めることから遺伝的親和性も報告されており<sup>4)</sup>、TTMに対して、OCDに有効なselective serotonin reuptake inhibitor (SSRI) やclomipramineの有効性に関する報告も散見される。<sup>2,5,6,7)</sup>

一方でTTMでは、OCDと比較し、SSRIおよび認知行動療法 (cognitive-behavioral therapy; CBT) への反応性が低いことや、プラセボ群と比較してSSRIの効果が有意でないとの報告もある。<sup>7,8)</sup>

その他、非定型抗精神病薬、あるいはlithiumなどが有効であったとの報告もあり、中でもolanzapine、N-acetylcysteineについ

てはプラセボ群との二重盲検試験において有効性が示されている。<sup>9,10)</sup>

本症例では、paroxetineやaripiprazole, blonanserinへの反応性は乏しかった。

最近TTMは、抜毛行動のパターンから自動的に生じる場合 (automatic) と意識を集中させる場合 (focused) に分類され、前者は抜毛行為をほとんど意識せずに習慣的に行うタイプであり、後者は負の情緒的ストレスや強い思考や衝動への反応として起こり、抜毛していることをはっきり意識している強迫的なタイプであると言われるが<sup>11)</sup>、本症例のように両パターンが混在することも少なくない。<sup>12,13)</sup>

今回、意識的な抜毛に対してはHRTが効果的であったが、無意識な抜毛に対しては取り組むことが難しく、無意識下の衝動を軽減するために、適応外処方であり、他の抗てんかん薬を併用していない状態でありながらtopiramateを使用した。topiramateについては、TTMに対しての部分的効果が報告されており、過食症、皮膚むしり症や病的賭博などの衝動制御障害での有効性が指摘されている。作用機序については明らかではないが、バルプロ酸がTTMに効果的であったとの報告もあり、グルタミン酸作動性の神経伝達を減弱させ、GABA作動性抑制を増強させることで、衝動が低下するものと考えられている。<sup>12)</sup>

topiramateによって衝動が低下し、無意識な抜毛行為に対する洞察が改善した上で、CBTとしてマインドフルネスを取り入れたことにより、抜毛衝動を強化する葛藤やストレスが軽減し、automaticな抜毛を意識化させることができるようになった。これまで無意識であった抜毛行為にもHRTで対処することが可能になった結果、抜毛本数が減少したと考えられた。

## 〈まとめ〉

今回慢性的な経過を辿っていた TTM に対して topiramate とマインドフルネスが奏功した一例を紹介した。本症例では TTM で使用されることの多い SSRI や非定型抗精神病薬では効果がみられなかった。このため、薬物治療として topiramate を用い、CBT としてマインドフルネスを取り入れた結果、抜毛行為を制御できるようになった。

TTM に対しての標準的な治療法はいまだ確立されておらず、治療についてはさらなる検討を重ねる必要がある。

- 1) 中村和彦: 強迫症状をきたすその他の疾患について 脳 21 14 (3): 69-74, 2011
- 2) 武井明: 抜毛癖 臨床精神医学 34 (2): 173-180, 2005
- 3) 松永寿人: 強迫症の診断概念、そして中核病理に関するパラダイムシフト 不安症研究 6 (2): 86-99, 2015
- 4) Hemmings SMJ, Kinnear CJ, Loncher C, et al.: Genetic correlations in trichotillomania a case control association study in the South African Caucasian population. *Isr J Psychiatry Relate Sci* 43:93-101, 2006
- 5) 小口徹: 抜毛症 総合臨床 53 (7): 2165-2166, 2004
- 6) Hollander E: *Obsessive-compulsive related disorders*. American Psychiatric Press, Washington DC, 1993
- 7) Danny C. Duke, Mary L. Keeley, Gray R. Geffken, Eric A. Storch: Trichotillomania: A current review: *Clinical Psychology Review* 30.2010:181-193
- 8) Loncher C, Seedat S, du Toit PL, et al.: Obsessive-compulsive disorder and trichotillomania: A phenomenological comparison. *BMC Psychiatry*, doi:10.1186/1471-244X-5-2, 2005
- 9) Michael Van Ameringen. et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Olanzapine in the Treatment of Trichotillomania. *J Clin Psychiatry* 2010; 71 (10): 1336-1343
- 10) Michael MH Bloch. et al.: N-Acetylcysteine in the treatment of pediatric trichotillomania. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2013 Mar; 52 (3): 231-40
- 11) 生地 新、森岡由紀子: 精神科臨床評価 特定の精神障害に関連したもの 臨床精神医学 44: 542-549, 2015
- 12) Jacklyn Johnson: Review of available studies of the neurobiology and pharmacotherapeutic management of trichotillomania; *J Adv res.* 2016 Mar: 7 (2): 160-184
- 13) Christenson G.A., Popkin M. K., Mackenzie T.B., Realmuto G.M. Lithium treatment of chronic hairpulling. *J Clin Psychiatry*. 1991; 52:116-20

## 自身の不貞行為を契機に発症した全生活史健忘の1例

兵庫医科大学精神科神経科講座 日下部 新、林田 和久、宮内 雅弘、  
橋本 彩、中嶋 章浩、向井馨一郎、  
前林 憲誠、松永 寿人

### 【はじめに】

全生活史健忘は、心理的ストレスを伴う体験を契機として自己の生活史全般についての記憶が失われるという病態である。一般のおよび社会的知識が日常生活に支障のない程度に保たれているにも関わらず、自身の名前・生い立ち・過去の経歴など生活史全般にわたり記憶の多くを想起できないという解離性健忘の一型である。この病状は心理的防衛機制であるとされており、本人は記憶を失ったという自覚があるにも関わらず記憶の喪失について不自然なまでに関心を示さないことが少なくない。この発現の背景には、発症契機となった重大な心理的ストレスを伴う体験が存在していることから、記憶の回復時により重大な希死念慮を伴う抑うつ状態を生じることもしばしばあるため、治療回復過程において注意が必要とされている<sup>1)</sup>。今回我々は自身の不貞行為を機に発症した全生活史健忘の1例を経験したので、若干の考察を交え報告する。なお症例呈示に際しては、患者の個人情報保護の観点から、病歴の一部を趣旨に影響しない範囲で変更している。

### 【症例】

34歳、女性。同胞2人中第1子として出生。元来、外交的で楽天的な性格であり、学生時代は友達も多く活動的であった。高校卒業後、音楽関係の仕事ため東京へ移住し、22歳時に帰郷後は派遣会社に勤務した。32歳時に結婚

し夫と2人暮らしであった。24歳時に交通事故にて外傷性肝破裂受傷。喫煙なし、飲酒なし。家族歴に特記すべきことなし。

### 【現病歴】

X-1年、他県に住む不倫相手のもとへ会いに行く道中で、停止中の車両への追突事故を起こし、夫や家族に「不倫している」という事実が露呈しないよう、事故処理をせずにその場から逃走し帰宅。その後警察の捜査にて高速道路のパーキングエリアに乗り捨てられた本人の車両が発見された。再三にわたる警察からの出頭命令があったものの、仕事での忙しさを理由に無視し続けていたが、X年Y月Z-5日に出頭することになっていた。しかしZ-7日に駅構内で失神し階段から転倒、救急搬送されたT病院にて血液検査・頭部CT検査・頭部MRI検査などを施行するも異常所見は見つからなかった。しかし意識が回復しないため精査目的にてT病院に入院となった。Z-5日朝に覚醒したが、自分と家族の事が認識できず、事故以前の記憶を失うなどの逆行性健忘、難聴・失声などのコミュニケーション機能の障害、および言動における退行を認めた。このためX年Y月Z日、当院における精査・加療を目的とし紹介受診となった。

### 【当院における検査結果】

血液生化学検査・頭部MRI検査・脳波には特記すべき所見を認めず。耳鼻科受診にて純

音聴力検査が低下・他覚的聴力検査にて正常所見であった。

### 【治療経過】（『』内は筆談内容を示す）

初診時 Y月 Z日 母親同伴（筆談）：初診時、母親に付き添われ、おぼつかない足取りで来室。表情は弛緩し自発語は認めず、緊張感が強かった。難聴・失声を認め、会話は筆談のみで可能。自己の生活史に関する問いに対して困惑した表情で答えることができなかった。その一方で、自己の状態や周囲に関して無関心であり深刻味を欠いていた。「現在困っていることは？」の問いに『こえがでないこと耳がきこえないこと』『ときどききこえる。でも何を話しているのかりかきできない』『みんなまわりの人がいい人やさしい人多いです』『よくねています。人がたくさんきてくれるので少しつかれる時もあります』と、ひらがな混じりの筆談にて上記を語られ、その字は大きく、年齢不相応に稚拙であった。

Z+8日 母親同伴（筆談）：「どうですか？外にでますか？」との問いに『子供の高いキャーという声とねこの声もときどききこえます』『みたことのあるところとか道がありました。なんとなく夢の中でみたような』と笑顔で語り依然として深刻味を欠いていたが、一部の記憶想起を伺わせた。

Z+22日 母親同伴（筆談）：『母とかいものにかいたりともだちのうちにあそびに行ったりしてます』『ひつだんで話していてもノートがいっぱいになります』また『ざわざわ』と本人が表現する周囲の音は、以前と比して聞こえるようになったようであったが会話は未だ困難であった。家で以前働いていた業種に関するコマーシャルに反応する様子が見られたが、あまりに無邪気な様子であったと母は語っていた。

Z+41日 母親同伴（筆談）：『少ししゃべれるようになった、口が読めるように、耳はまだ遠いが』『母と散歩している。ウィンドウショッピングしたり手芸したり』『私の知らない所で辞職の話が進んでいた』ひらがな混じりの大きな字ではなく、小さくまとまった印象を受けた。この日の受診に先立って、母親からの手紙にて不貞行為等の事実が初めて主治医に知らされ、発症状況や検査所見などを総合し、自身の不貞行為などに関する心理的葛藤を背景に発症した解離性健忘（全生活史健忘）と考えた。

Z+55日 母親同伴：こちらからの話しかけを理解し、非常にゆっくりとだが発語を認めたため口頭での会話が可能となった。「元気にしています」「ドラマやニュースを見ている」と日常を語ると同時に、時々理由なく寂しくなるとも語った。

Z+77日 母親同伴：会話は問題なく行えるようになっていた。一部の有名歌手を思い出すなど断片的な記憶の回復はあったと述べた。夫と離婚する事になったと語り、全生活史健忘発症以前より夫との不和で離婚の話が出ていたが、そのことに対しても記憶がなく離婚を納得できずたくさん泣いたと述べた。またアロマセラピーの資格の勉強を始めたと言った。

Z+103日目、128日目、150日：記憶に関しては大きな変化を認めず、夢の中に出てくる場所や道などの光景に対し、見覚えのある感覚がするとも語った。

Z+160日 初めての単独受診：前回の診察から10日後に予約外受診され、母に内緒で来たと述べた。車の自賠責保険の手紙が届いたことを契機に「自分が以前誰かに迷惑をかけたような気がする」「相手をけがさせていないか心配になり不安になった」と不安な表情で語った。



Z+179日 母親同伴: 前回の内容には触れず、今後ペットセラピー・ペットナース・アロマセラピスト・ネイルアートを勉強して、仕事をしたいと将来を語った。

Z+201日 母親同伴: 本屋に行って、行ったことのないデパートへ行く途中に誰かに追いかけて、トラックにひかれる夢を見たと言った。

Z+215日 母親同伴: 以前の会社を退職するために職場へ行く必要があり、そこで以前の上司と会い、自分が働いていた話を聞いたが、何も覚えていなかったと言った。

Z+229日: 時にふとしたきっかけで過去のエピソードを断片的に思い出して「そんなことがあったな・・・」と感じることがあると述べた。この頃には健忘症状や記憶回復に対して淡々としている印象があった。

Z+257日、285日、313日、341日: 時になんとなくさみしいと感じ、勉強していると気がまぎれると述べた。記憶に関してはあまり戻らないが生活で困ることが減っていると述べた。341日目の受診ではアロマセラピー試験に合格したと嬉しそうに話し、次はインストラクターの資格を目指すと言った。

Z+397日: 本人は資格を語りいつもと変わらなかったが、その後の母との面談にて、追突事故に関して再調査となったため警察からの事情聴取を本人が受ける必要があり、事件に関して本人に言う必要がでてきたと相談があった。

Z+481日 母親同伴: 10日前に母から事件の事を聞き、その後警察の事情聴取を受けたと述べた。「事故の写真を見せられても自分のこととは思えない」「聞いたことで落ちこんで寝にくい」「死んだほうがよかったと思った」などと述べ睡眠薬を処方した。

Z+509日: 落ち込みは続くが、勉強している

と落ち着くと述べた。記憶に変化はないようだった。

Z+537日、565日、593日: 少しずつ笑顔を見せるようになり、将来の仕事を語るなど現実的であった。この時点では記憶は部分的には回復しているものの多くは戻っていないと言った。

その後: 自身の日常生活や資格の内容を語るも、記憶に関して自ら語ることは減っていき、2-3か月に一度の受診を繰り返した後、受診が次第に不定期になり、Z+903日目に「待ち時間が長いこと」を理由に近医受診を希望され転医となった。

## 【考察】

### 診断について

全生活史健忘は発症の準備状態として持続的なストレスの多い葛藤問題が存在し、葛藤問題が表面化するまでは比較的良好な社会適応が得られているという特徴を持つ。

### DSM-5における解離性健忘の診断<sup>2)</sup>

- A. 重要な自伝的情報で、通常、心理外傷的またはストレスの強い性質をもつものの想起が不可能であり、通常の物忘れでは説明できない
- B. その症状は臨床的に意味のある苦痛、または社会的、職業的、または他の重要な領域における機能の障害を引き起こしている。
- C. その障害は、物質または神経疾患または他の医学的疾患の生理学的作用ではない。
- D. その障害は、解離性同一症、心的外傷ストレス障害、急性ストレス障害、身体症状症、または認知症または軽度認知障害によってうまく説明できない。

注意すべき鑑別診断として、アルコール・他の乱用薬物・医薬品などの神経作用物質、てんかん・外傷性脳損傷・詐病などが挙げられているが、本例では詐病の可能性を除き、いずれも否定的と考えた。このため、本例は、解離性健忘に該当し、家庭内の不和、自損事故を契機に自身の不貞行為が露呈する危険性、警察からの度重なる出頭要請などのストレスが累積し続けた結果、情緒的に耐えられなくなったことで発症したものと思われる。自己の生活史に関連した記憶を選択的に失うという特徴的な健忘症状から、上記診断基準に合わせて全生活史健忘と暫定診断した。

#### 詐病との鑑別

詐病との鑑別に関して高橋（1989年）は

- ①病前に虚言傾、犯罪歴といった反社会的行動がない
- ②独特な病状変遷をたどる（山田の提唱する特徴的経過が広く受け入れられる）
- ③意識的に他者を自己に有利に操作しようとする傾向が生活史上や治療中も認められない。

と述べているが、高橋は逆にこれらで両者を完全に鑑別できるわけではなく、良好な治療関係樹立を困難にしてしまう可能性を危惧し、治療者は詐病との鑑別に重点をおくべきでないとも述べている<sup>3)</sup>。本例における家庭での様子を母親は「驚くくらいあまりにも無邪気だった」と表現しており、また診察時に医師には自身の現状を淡々と語り、内容に一貫性があり医療者を操作しようとする傾向はみられなかった。

一方、山田ら（1964年）は、全生活史健忘の特徴的経過として

- ①先行する意識障害期 ②無知受動期 ③次第に一部の記憶を取り戻す時期 ④情緒安定期 ⑤回復後の不機嫌うつ期

を述べており<sup>4)</sup>、また大矢ら（1992年）は、全生活史健忘を単純推移する古典的なタイプ（単純経過型）と不安定かつ複雑に推移するタイプ（不安定経過型）に二分するという類型化を提唱している。単純経過型の特徴としては、現実的に周囲に起こった社会的問題により悪循環的に差し迫った状況に追い込まれており、発症はこれらに対し反動的である。そして発症を通じて、家族の理解と協力が得られ現実問題は解決されるという環境の有利な変化が生じ、それにつれ記憶は回復するものとしている。それに対し不安定経過型は、病者を取り囲む現実の問題よりも、精神内界の両価性色彩の濃い葛藤が発症に大きく関与しており、全生活史健忘自体が自我防衛の表現型であり、経過は複雑で積極的な治療介入や配慮を必要とするものであるとしている<sup>5)</sup>。本例において記憶の回復は緩徐であったが、人格面における内的な問題よりも患者を取り囲む現実的な問題が発症に大きく関与していることや、山田らの臨床経過に沿うことから本例は単純経過型と考えられ、積極的な心理的治療介入を選択せず、今後も支持的な治療的枠組みの継続が必要であるものと思われた。

#### 【まとめ】

自身の不貞行為を機に全生活史健忘を発症した一例を経験し臨床経過を中心に記載した。全生活史健忘を治療するにあたっては、患者の人格特性や健忘の背景にある葛藤状況などを理解し、個々の症例にあった精神療法が必要となる。記憶の回復を急ぐことは混乱を招くばかりか、抑うつや自殺企図を誘発する可

---

能性があるため、必ずしも治療において記憶の回復に重点を置かずに、日々の生活での出来事を中立的な態度で傾聴し治療関係の樹立をはかることが大事なものと考えられた。

- 1) 松木 邦裕 : 全生活史健忘にみる抑うつ要素について . 九神精医 ,25,152,1979.
- 2) American Psychiatric Association. (2013) Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Fifth Edition: DSM-5. Washington, D.C : American Psychiatric Association.
- 3) 高橋 祥友 : 全生活史健忘の臨床的研究 . 精神神経学雑 ,91 (4) ,260-293,1989.
- 4) 山田 治 , 木村 駿 : 全生活史健忘の臨床的研究 . 精神経誌 ,66,800,1964.
- 5) 大矢 大 : 全生活史健忘の類型化とその治療的意義について . 精神神経学雑誌 , 第 94 巻 4 号 :325-349,1992.

## 特集Ⅱ：症例研究

## 著しい精神病症状を伴い治療に苦慮した双極Ⅰ型障害の一例

兵庫医科大学精神科神経科学講座 橋本 卓也、藤瀬 敬喜、湖海 正尋、  
松永 寿人

## 1、はじめに

双極Ⅰ型障害の精神運動興奮状態は、統合失調症と鑑別し難い場合がある。両疾患とも好発年齢が低く、極期の症状が重複することがその理由として挙げられるが、その回復経過と薬物治療は必ずしも同じでないために鑑別は重要である。今回我々は、17歳男子が誘因なく精神運動興奮状態になり、さまざまな抗精神病薬を処方したが改善せず、バルプロ酸ナトリウム（VPA）を2000mgまで漸増した後に軽快退院した一例を経験した。その一連の診断的治療の経過について若干の考察を加えて報告する。なお、症例呈示に際しては個人情報保護の観点から論旨に影響を及ぼさない程度の変更を加えた。また、適応外処方については家族に説明し同意を得た上で使用した。

## 2、症例

17歳 男性

主訴：支離滅裂な言動、食事をとれず、全不眠  
既往歴：特記事項なし

家族歴：

父が精神病症状を伴う双極Ⅰ型障害で、複数回の入院歴がある。母が子供5人と同居し、弟が引きこもりである。

生活歴：

同胞5名中第2子として出生し、発達発育について問題を指摘されたことはない。元来、真面目で大人しく、物事に対して白黒をつけないと気が済まず、集団行動は苦手だった。

両親は共働きで外出がち、経済的な理由で幼稚園は1年間のみだった。父の転勤に伴い小学校を2回転校した。7歳時に両親が別居し、以降は母子6人で暮らした。中学1年生時の11月に不登校となり、自宅に引きこもりがちとなった。中学卒業後は通信制高校に入学し、月に2回通学していた。

現病歴：

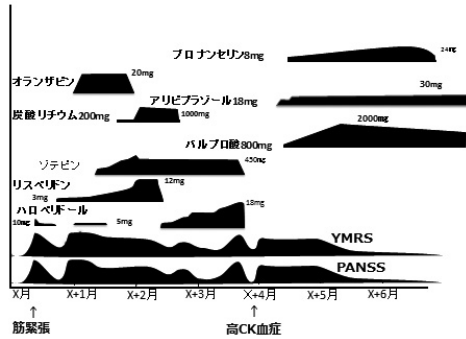
X月Y-7日に誘因無く「自分は0歳や」と話し、ペットボトルを哺乳瓶のように吸っては吐き散らす行為、全不眠、独語などを認めた。Y-5日に男性語や女性語、幼児語を話し、「黒人だ、白人だ」と言い、「犯される！」などの性的な発言と叫声を認め、Y-3日に「何か責められる、怖い！」と被害的な言辞が出現し、拒食した。Y日に「医者に会わせてくれ、助けてくれ！」と話し近医を受診した。リスペリドン（RIS）を処方されたが被毒妄想のため拒薬し、両親に付き添われ同日当院初診した。

検査結果：

生化学検査、脳波、頭部MRI、髄液検査（各種抗体検査を含む）を施行したが明らかな異常所見は認めなかった。陽性・陰性症状評価尺度（PANSS）：極期44点、ヤング躁病評価尺度（YMRS）：極期50点、AQテスト：15点  
入院後経過：

入院後の主な薬物治療経過と症状評価スケールを図1に示す。入院直後、滅裂な言動と著しい不穏興奮の為、ミタゾラム2mgとハロペリドール（HPD）10mgで鎮静し、隔離処遇とした。「鳥や、そう、バードや、鳥谷や！」

図 本症例の薬物治療経過



といった音連合、拒食拒薬、易怒性、被害妄想、「うるさい、早く飯もってこいや!」と叫び女性スタッフに抱き着く等、粗暴な言動や衝動の亢進を認めたため、身体拘束しHPD10mgの点滴を継続した。Y+3日に全身の筋緊張を数分間繰り返し大量の発汗を認めたため、悪性症候群を疑いHPDを減量したが、生化学検査で異常値を認めず悪性症候群は否定された。その後、入院当初の精神病症状は急速に消褪し思考障害も軽快し、意思疎通がとれるようになった。Y+9日よりRPD内服に変薬し、Y+11日より身体拘束を解除し、Y+13日より隔離解除とした。しかしY+19日に再び減裂思考、被害的な言辭が出現、「俺はなんでもできる」と万能感、爽快気分、廊下を走り回るなど行為心迫を認め、双極I型障害を念頭にオランザピン(OLZ)を開始した。Y+20日、拒薬もあり身体拘束を開始しHPDを点滴し、次に炭酸リチウム(Li)やゾテピン(ZTP)を開始した。Y+37日、易怒性、衝動性は改善し、身体拘束を解除し隔離処遇に変更した。しかし、減裂さは継続しており隔離を解除することができず、Li、OLZを中止してZTP600mg、RPD12mgまで漸増したが尚も症状は改善しなかった。Y+56日に昼食を床一面にばらまき、拒薬拒食した為、再び身体拘束しRPDをHPD点滴へ変更した。HPD点滴

中は言動がまとまっていたが、同薬を内服に変更したところ、Y+71病日より言動が減裂となった。HPDを18mgまで漸増したが改善せず、Y+101病日に37℃台の発熱とCPK高値(3万U/L)を認め、向精神薬を全て中止し、ダントロレンを投与した。Y+103病日より意思疎通が改善、簡単な指示には従え、精神運動興奮、身体症状ともに改善した。Y+108病日よりアリピプラゾール(ARP)を開始し、Y+109病日より身体拘束を解除した。Y+114日より気分高揚、減裂思考、多弁、多動を認め、ARP24mgまで増量し、VPAを開始した。Y+118日にはARP30mgまで増量したが症状の改善を認めなかった為プロナンセリン(BLN)を開始した。Y+122日にBLN24mgまで増量したが改善せず、VPAを漸増した。VPAが1000mgを越えた頃(血中濃度72.5 $\mu$ g/ml)より減裂、逸脱行為はもとより、気分高揚、多弁、多動などの躁症状も軽快し始め、慎重に薬物血中濃度を測定し有効血中濃度を目指し<sup>1)</sup>、Y+168日にはVPA2000mgまで増量した(血中濃度94.4 $\mu$ g/ml)<sup>2)</sup>。次第に言動はまとまり、「良くなったら学校に行きたい」と現実生活に対して自発的に話し始めた。X+7月には隔離解除し、X+8月に病識が芽生え任意入院へ切り替え、外出外泊を行った。テイルームで他患との会話や将棋も可能となり、BLNを漸減中止した。就きたい仕事や将来像について語れるようになり、X+9月退院した。退院後は1年間以上、外来にて安定している。

### 3、考察

本症例は急性発症しており、入院時に精神運動興奮状態、幻覚妄想状態、意思疎通不良、全不眠、多弁多動と症状が多岐に渡った。まずは中毒性や神経精神疾患、症状性精神障害の除外診断を行い、次いで精神病の鑑別診断

を行った。経過を観察する中で、入院終盤まで残遺した精神症状は気分高揚と観念奔逸、易刺激性であり、気分エピソードがある時期にのみ精神病症状を認めたため、DSM-5では統合失調症と統合失調感情障害は除外し、精神病症状を伴う双極Ⅰ型障害と診断した。遺伝負因と、VPAが著効したこともその傍証となる。急性期の躁症状やそれに伴う精神病症状に対しては、一般的に抗精神病薬の効果が認められる。しかし、本例ではRPD12mg、OLZ20mg、ARP24mg、BNS24mg、ZTP600mg等さまざまな抗精神病薬を使用した、あまり効果を認めなかった。例外的に、HPDの静脈投与のみ明確な効果が認められたが、内服では18mgの高用量でも効果は乏しく、高CPK血症の副作用により中止した。VPAも2000mgの内服をしなければ有効血中濃度に達しなかった事からも、本患者において内服による消化吸収間で阻害作用があった為、HPDの内服と静脈投与との間に差があったと考える。気分安定薬については血中バルプロ酸濃度とその効果は直接的相関関係があると報告されており<sup>3)</sup>、本症例においては高容量のVPAが著効したと言える。Liは有効血中濃度を維持できたのは6日間のみであり、効果の判定はできていない。

#### 4、まとめ

17歳男子の精神病症状を伴う双極Ⅰ型障害に対し診断、治療に難渋した症例を経験した。精神運動興奮の極期の場合、双極Ⅰ型障害の鑑別が難しいことに留意したい。本症例のみならず、気分安定薬の用量設定は薬物血中濃度を基に決定する必要があると示唆された。

#### 参考文献：

1) 日本うつ病学会治療ガイドラインⅠ. 双極

性障害, 2012.

- 2) 宮本歩ら :Bipolar Disorder6巻 2008.5,44-49 高用量のバルプロ酸ナトリウムが有効であった急性躁病の3例
- 3) Allen MH,et al :Linear relationship of valproate serum concentration to response and optimal serum levels for acute mania. Am J Psychiatry: 272-275, 2006

## 糖代謝異常を来した統合失調症のアリピプラゾールへの切り替え

兵庫医科大学病院精神科神経科学講座 光井磨喜子、湖海 正尋

### 〈はじめに〉

近年、第2世代抗精神病薬が広く使用されるようになり、第1世代と比べると錐体外路障害の発現は低いものの他の副作用も多数見られるようになった。オランザピン（以下OLZ）は優れた抗精神病作用を有するが、同時に体重増加、高血糖、高脂血症といった代謝障害のリスクも高く十分注意する必要がある。

今回、幻聴や行動障害が顕著な統合失調症患者に対して当初はアリピプラゾール（以下APZ）を投与したが錐体外路症状が発現したためジプレキサに変更し、後に糖代謝異常をきたしたため、再び糖尿病発症リスクの低いアリピプラゾールに戻した症例を経験した。変薬後は精神症状の悪化も認めず糖代謝障害のコントロールも順調ゆえ考察を加えここに報告する。

### 〈症例〉

29歳 男性

主訴：幻聴 注察妄想 被害妄想

家族歴：母親がパニック障害、糖尿病の家族歴なし

生活歴：

同胞2名中第1子として出生。温厚で柔和、自己主張しない性格だった。高校卒業後2年浪人して4年制大学の情報学部に入學し7年かけてX年3月に卒業した。X-2年に就職活動を開始するが内定なく経過。

X-1年11月幻聴が出現し、X年3月当科

初診。X+1年2月から就労移行センターへ通っている。

現病歴：

X-1年11月電車内で患者について噂をしたり批判したりする声が聞こえるようになった。X年3月頃からは自宅上方の階からもそのような声が聞こえるようになり患者は独語し、深夜に階上宅を訪問したり雑誌を捨てるなど奇異行動を認めた。家族が不審に思い同月近医を受診した。統合失調症と診断されAPZを処方されたが病識が乏しく内服は拒否し、奇異行動が続くため1月後、母親に連れられ当院当科を受診した。

（初診時所見）

身長 体重：175.5cm 95.9kg（BMI 31.14）

精神医学的現症：被害的内容の幻聴、被害妄想、注察妄想

身体医学的現症：肥満、その他特になし

所見：

表情の変化に乏しい。一見おっとりした印象だが、同時に警戒するような目つきをする。質問には応じるが表面的な応答に終始する。

（治療経過）

X年3月、本院でも前医と同様にAPZを9mg投与した。服薬の必要性を懇切に説明したところ当初は拒否的だったものの、やがて自ら服用するようになり表情が和んだためAPZを18mgに増量した。階上宅を訪問することはなくなり独語も減少したが、被害性の幻聴や「自分の情報を集める人がいる」など被害関係妄想は継続した。第14日目、苛立

ちや「長時間座ってられない」とアカシジアを示唆する訴えのため、ビペリデン、エチゾラムを投与した。第21病日アカシジア症状に加え器物損害の衝動を訴えた。この頃には幻聴は軽減していたが副作用と鎮静を考慮し、APZを18→6mgに減量、OLZ10mgを投与した。その後、次第に焦燥感や落ち着きの無さは消失し、第100病日頃には幻聴も全く認めなくなった。しかし、食欲の亢進を示すようになり、体重増加をきたした。本人は運動の必要性を意識して日常的にウォーキングを始めたが、第250病日頃より体型変化が明らかになり、約1年後には体重が129kg (BMI 41.9)となった。血液検査によりHbA1c 9.8%、空腹時血糖312mg/dlと糖尿病と診断された。

OLZを5mgに減量しAPZを12mgより再開、14日後にAPZを15mgに増量しOLZを中止した。糖尿病治療として専門医よりグリメピリドとメトホルミンが投与された。精神状態に変化はみられず、幻覚妄想や奇異な行動はなく経過した。食生活改善とウォーキングを中心とした運動を続けたところ、体重は徐々に減少しAPZの再投与約2か月後にはHbA1cは正常化した。なお、第330病日より変わらず就労移行支援センターに通っている。また、APZ再投与時、一時的にそわそわ感が出現したが、抗コリン薬少量の継続投与により訴えは消失した。APZ再開から92日後に抗コリン薬中止し、以降アカシジアなど錐体外路症状を認めていない。

### 〈考察〉

OLZからAPZへ変薬が行われた報告例について筆者らが得られた範囲で検討する。表1にOLZの減量速度とAPZの増量速度に注目し、変薬の経過中に起きた有害事象を示しているが、「OLZ減量速度」を見ると、OLZ減

表1 OLZ→APZ変薬の症例報告 (OLZ: オランザピン、APZ: アリピプラゾール)

症例	変薬理由	OLZ減量 (mg/週)	APZ増量 (mg/週)	変薬経過中 有害事象
①	体重増加	-5	+3	病状不安定
②	薬剤過敏性	-5	+1.4	不安・恐怖感
③	病状改善なし	-20	+7.2	アカシジア
④	眠気、倦怠感	-4	+3	頭痛、アカシジア
⑤	病状改善なし	-5	+8	アカシジア
⑥	体重増加 倦怠感	-1.9	+0.24	めまい、ふらつき
⑦	体重増加	-2.9	+0.41	消化器症状
⑧	体重増加	-0.83	+1.0	特記すべきことなし
⑨	体重増加	-0.18	+0.16	
⑩	不随意運動	-0.4	+0.28	
⑪	陰性症状	-2.86	+1.5	

量速度 $\geq -4\text{mg/週}$ と他症例に比べて速い①～⑤では変薬経過中病状の不安定性やアカシジア、その他の副作用など有害事象を認めている。一方変薬経過中に有害事象を認めなかった⑧～⑪ではOLZ減量速度 $< -4\text{mg/週}$ と緩やかであることが分かる。次に、「APZ増量速度」を見るとAPZ増量速度 $\geq 1.4\text{mg/週}$ と他症例よりも増量速度が速い①～⑤では変薬経過中の有害事象を認めるが、有害事象を認めなかった⑧～⑪では、APZ増量速度 $< 1.4\text{mg/週}$ と緩やかである。このように、有害事象の示されていない⑧～⑪ではOLZ減量速度、APZ増加速度がいずれも緩やかであると分かる。

⑥⑦ではOLZ減量速度 $< -4\text{mg/週}$ 、APZ増量速度 $< 1.4\text{mg/週}$ とどちらの速度も他症例に比べて緩やかだが、経過中に有害事象を認める。この2例については減薬速度、増薬速度の他に有害事象をきたす何らかの要因があった可能性が考えられるが明確な要因は不明であり、境界ゾーンにあると思われる。また、⑪ではAPZ増量速度 $\geq 1.4\text{mg/週}$ と比較的速いが有害事象は示されず、これらより有害事象の出現には増薬速度、減薬速度以外の要因も関与することが示唆される。

スイッチング法には漸減・漸増法と中断・



開始法、主に2種類あるが、いずれも注意すべき点として、①スイッチング中の病状再燃と②スイッチングに伴う離脱症状・反跳現象が挙げられる。①のリスク要因には置換薬の増量速度が遅いこと、被置換薬の減薬速度が遅いことが挙げられる<sup>7)</sup>。②のリスク要因にはスイッチングの速度の他、置換薬と被置換薬のD2阻害作用や抗コリン作用、抗ヒスタミン作用の強弱関係が挙げられ、各作用の強い状態から弱い状態へ急激に移行する場合に離脱症状・反跳現象が生じやすい。本症例でも被置換薬であったOLZは抗コリン作用が強く、急激な減量・中止の際に離脱症状・反跳現象が出やすいため漸減中止が望ましい<sup>4)6)</sup>。安全な被置換薬の減薬には置換薬の十分な血中濃度が必要であり、そのタイミングには置換薬の半減期が関わると考えられる。薬剤が定常状態に達するには半減期の約5倍の時間が必要とされている<sup>1)</sup>。APZの半減期は61時間と他剤と比べて長く、定常状態に達するには理論上約2週間の時間を要する<sup>8)</sup>。そのため置換薬をAPZとした場合、APZが定常状態に達しない内に前薬を減量すると、抗精神病薬の効果よりも病勢が上回り病状が悪化しやすい。置換薬の血中濃度は病状改善に大きく関係しており、これらを十分に理解した上でスイッチングを行う必要がある。

上記の報告例のうち、有害事象の出なかった症例のOLZ減量速度、APZ増量速度の平均値と本症例のそれとを比較すると(表2)、本症例では減量速度、増量速度ともに変薬成功例よりも速いことが分かる。本症例の当院初診時、APZ増量9mg/週の速度で、18mg投与時点でアカシジアが出現し投与を中断した。そのため今回は増量速度を緩やかに、かつAPZ最高用量を15mgと初診時よりも少なく設定したところ有害事象を認めず症状再燃も

表2 スイッチングにおける被置換薬OLZ減量速度、置換薬APZ増量速度の比較

増減速度	参考成功例	本症例	
APZ増量	+1.5mg/週	初診時	+9mg/週(アカシジア出現)
		変薬時	+7.5mg/週(有害事象なし)
APZ最高用量	15-24mg/日	初診時	18mg(アカシジア出現)
		変薬時	15mg(有害事象なし)
OLZ減量	-3mg/週	-5mg/週	

起きなかった。このように変薬時APZ増量速度、最高用量に配慮したが、それでも変薬時APZ増量速度の7.5mg/週は参考成功例の1.5mg/週よりも明らかに速い。本症例は長期に渡り寛解状態で安定していたため変薬中の症状悪化を認めなかったのかもしれない。増薬・減薬速度が速いと病状再燃のリスクとなり得るため、緊急の対処を要する副作用発現や病状悪化などがなく変薬に急を要しないのであればより緩やかな増減が望ましい。

また、今回の変薬においては、長期間にわたり病状が安定しており、すでに糖尿病を呈していたためAPZ12mg再開と同時にOLZを減量した。本来なら、APZ血中濃度の定常状態到達期間と考えられる約2週間を考慮すると、APZ12mg再開から定常状態に達するまでの2週間を待ってからOLZ減量に踏み切るべきであり、本症例のようにAPZ再開と同時にOLZ減量を開始することは有害事象を生むリスクになるかもしれない。

スイッチング中の有害事象の有無には、被置換薬の減量速度、置換薬の増量速度と最高用量、置換薬の半減期や変薬開始時の病状など様々な要因が関係すると考えられる。症例毎に重視すべき点は異なるが、出来る限りリスクを減らしてスイッチングを進めることが望まれる。

## 〈まとめ〉

統合失調症の幻覚症状に対し初診時APZの

効果を認めたが、アカシジア出現のため OLZ に変更した。病状は落ち着いていたが、1年後に糖尿病を確認したため可及的速やかに APZ へ変薬したところ有害事象や症状再燃を認めなかった。スイッチングについては、APZ の血中濃度が定常になる 2 週間を目処に OLZ を中止した。円滑にスイッチングを行うには可能な限り薬物動態を考慮し慎重に進めることが重要である。安定した精神状態を保ちながらスイッチングを行うには患者の過去の薬剤使用経験も参考にし、時間的な余裕があれば一定の緩やかさが望ましい。

#### 〈参考文献〉

- 1) 樋口駿:薬物動態学理論に基づく薬物投与計画のポイント.臨床薬理 Jpn J Clin Pharmacol Ther 26 (2) June 1995:631-635
- 2) S.Tadokoro et al.Chronic Treatment With Aripiprazole Prevents Development of Dopamine Supersensitivity and Potentially Supersensitivity Psychosis,Schizophrenia Bulletin Advance Access published March 14 ,2011
- 3) Ozasa R et al.Cell Struct Funct.2013 Aug 8 ; 38 (2) :183-94.Epub 2013 Jun 28.
- 4) Newcomer, J. W., Haupt, D. W., Fucetola, R., et al.:Abnormalities in glucose regulation during antipsychotic treatment of schizophrenia.Arch Gen Psychiatry 59 : 337-345,2002
- 5) Mcquade RD, et al.J Clin Psychiatry.2004 : 65 Suppl 18:47-56.
- 6) 高橋一志:Aripiprazole を使いこなす - 他剤との比較試験と切り替え試験の結果を中心として -.臨床精神薬理 10:1689-1695,2007
- 7) 中山誠:統合失調症における aripiprazole への切り替え方法.臨床精神薬理 16:1695-1702,2013
- 8) 岡田俊:ドパミン・システム・スタビライザー:アリピプラゾールの薬理作用と薬物療法の実際.医薬ジャーナル Vol.43,No.4 : 1097-1104,2007

## 治療抵抗性統合失調症に対しクロザピンが有効であった一例

兵庫医科大学精神科神経科学講座 都井 渚、西井 理恵、山田 恒、  
松永 寿人

### 【はじめに】

治療抵抗性統合失調症とは、統合失調症と診断され、2種類以上の十分量の抗精神病薬（クロロプロマジン換算 600mg/日以上で、1種類以上の非定型抗精神病薬を含む）を十分な期間（4週間以上）投与しても反応がみられなかった統合失調症のことである。クロザピン（clozapine）は治療抵抗性統合失調症の治療薬として唯一適応が認められた薬剤である<sup>1)</sup>。また、クロザピンは自殺の危険が高い統合失調症において自殺および自殺企図を減少させることが報告されている<sup>2)</sup>。クロザピンには、錐体外路症状は少ないが、その重大な副作用として無顆粒球症、心筋炎や心筋症、高血糖などが生じることがあり、厳密な管理が必要とされる。そのため必ず入院のうえ開始し、クロザリル患者モニタリングサービス（CPMS）に登録の上、原則18週間の入院が必要である<sup>1)</sup>。また、原則として単剤で使用し、他の抗精神病薬とは併用しない。

今回我々は、希死念慮を伴う治療抵抗性統合失調症に対してクロザピンの導入が有効であり単剤化に成功した一例を、若干の考察を加えて報告する。

【症例】 54歳女性 体重 99kg

【病前性格】 内向的で真面目、物事にこだわる性格

【家族歴】 姉が精神科通院歴あり（詳細不明）

【既往歴】 高血圧症

【生活歴】

同胞3名中第3子、高校卒業後は化粧品メーカー等に勤務し、22歳時（X-32年）に結婚。X-17年（37歳時）に離婚してから母親と2人暮らしをしていたが、X-4年（50歳時）に母親が他界し現在は一人暮らしである。

### 【現病歴】

X-21年（33歳時）に特に誘引なく抑うつ気分、意欲低下、不眠が出現し当科初診。うつ病の診断のもと外来通院で薬物療法を行っていた。X-19年（35歳時）に頭の中で人の声がするといった幻聴が出現し統合失調症と診断。外来通院で薬物療法を行っていたが、X-4年（50歳時）に母親が死去して以降、通院が不規則となり症状が再燃。離人感や体感幻覚、「死ぬ」という幻聴を認めるようになった。当科にて2度の入院加療を行い（X-4年12月～X-3年3月、X-1年7月～11月）、リスペリドン、ペロスピロン、プロナンセリン、オランザピン、アリピプラゾールと複数の抗精神病薬をCP換算1500mg以上使用し一時的には、幻聴と距離がとれるようになることはあるも幻聴が消失することはなかった。訪問ヘルパーや訪問看護を利用し独居生活を続けていたがX年7月頃、「掃除をしろ」という幻聴を認めるようになった。幻聴により、1回1時間の掃除機を1日3回、洗濯や風呂掃除を1日2回し、夜中であっても掃除を優先するようになり睡眠時間の確保ができず日常生活に支障をきたすようになった。「死ぬ」「飛び降り自殺しろ」「包丁できれ」という幻聴を伴うようになり、病的体験に支配され希死念慮

が悪化して包丁で手首を切ろうとするなど自殺をほのめかす行動が目立つようになった。自殺企図のリスクが高いと判断されたため訪問ヘルパーが付き添い X 年 8 月 23 日当院へ任意入院となった。

【入院後経過】

入院後、外来処方であるリスペリドン 9mg、アリピプラゾール 30mg を継続した。表情は暗く、「死ぬ」「飛び降り自殺しろ」「包丁できれ」といった内容の幻聴に影響されて不安な様子であり、希死念慮について問うと「死にたい」と常に述べている状態であった。「仲間外れにされている」などの被害妄想、「心の中に他人が入ってくる」という訴え、「人とすれ違くと刺される感じがする」「体に錆がついている」など体感幻覚も認めた。それらの症状を苦に抑うつ気分、不安症状も見られ、診察時は症状をやや一方的に述べる傾向があり、言動にまとまりを欠いた。

これまでの病歴より治療抵抗性の統合失調症であり、クロザピンの導入が検討された。

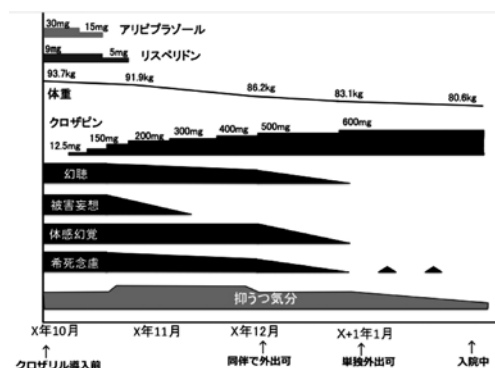
<クロザピン導入前の検査結果>

■血液検査結果：

WBC 5390/  $\mu$  l、RBC 404 万 /  $\mu$  l、Hb 11.9g/dl、Ht 35.4%、PLT 21.9 万 /  $\mu$  l、TP 6.5g/dl、Alb 4.0g/dl、T-Bil 0.5mg/dL、AST 31U/L、ALT 61U/L、LDH218U/L、ALP 146U/L、 $\gamma$ -GTP 26U/L、CK182U/L、T-Chol 142mg/dL、TG 154mg/dL、BUN 10.0mg/dL、Cre 0.62mg/dL、CRP 0.11mg/dL、Na 140 mEq/L、K 3.8 mEq/L、Cl 103mEq/L、Glu 86mg/dL、TSH 2.060  $\mu$  U/mL、T4 1.29  $\mu$  g/dL、HbA1c6.2%

■ Positive And Negative Syndrome Scale (PANSS) :

図1 薬物治療経過



陽性尺度 22 点 陰性尺度 23 点 構成尺度 -1 総合精神病理尺度 50 (表 1)

クロザピン投与に支障をきたす検査結果は認めず、X 年 10 月 (第 45 病日) より本人の同意のもとクロザピンの導入を開始。(薬物治療経過を図 1 に示す。) 内服中の抗精神病薬の中止により、陽性症状および希死念慮の増悪の可能性が考えられたため、クロスタイトレーション法を選択しリスペリドン、アリピプラゾールを併用のうえ、クロザピンの漸増を開始した。リスペリドン、アリピプラゾールを漸減中止し、クロザピンを 150mg まで増量した頃 (第 59 日) より「他人が入ってくる」という訴え、被害妄想が軽減し、「死ぬ」という幻聴が減少傾向となった。陽性症状は軽減しているものの、改善しているという本人の実感乏しく、副作用の症状として流涎、呂律困難を訴えるようになった。そのため薬剤への不安が強くなり、退院後の生活に関する不安も認め抑うつ傾向となった。第 66 病日の血液検査で HbA1c6.3% まで上昇したため、糖尿病食に変更した。また、クロザピン増量時、一時的に好中球が減少しその後、回復する傾向はあったが、その他有害事象は認めず、本人の思いを傾聴、支持的に接しながら、徐々にクロザピンの漸増を行った。X 年 12 月 (第

108 病日) クロザピン 500mg まで増量した頃より、「男の人の声がきこえるが内容はわからない」「一人でいても幻聴がないときがある」と述べ、幻聴の内容や頻度に変化を認めるようになり、幻聴と距離を置けるようになった。第 122 病日頃、幻聴は消失し、「刺される」という体感幻覚も認めなくなった。時に、嘔気、全身倦怠感などの身体症状に伴う不安や気分の落ち込みが見られ、「死にたくなる」と述べる事もあるが、以前よりも表情は明るく穏やかに会話できるようになった。また、主治医からの提案に対して「～しようと思う」と前向きな発言も見られるようになった。クロザピン 600mg まで増量し維持するも症状の再燃は認めなかった。現在退院を目指して、外出訓練中である。

### 【考察とまとめ】

希死念慮を伴う治療抵抗性統合失調症にクロザピンが有効であった症例の治療経過を報告した。クロザピンの薬理学的特徴として、相対的にドーパミン D2 受容体への作用が弱いこと、極めて多くの受容体への親和性をもつことが挙げられる<sup>3)</sup>。従来、統合失調症における陽性症状は中脳辺縁系のドーパミン機能が亢進することで引き起こされ、陰性症状は中脳皮質系のドーパミン機能が低下していることで生じると考えられている。クロザピンはドーパミン D2 受容体への親和性は弱く、別のサブタイプであるドーパミン D4 受容体に親和性が高い。ドーパミン D4 受容体は、中脳皮質辺縁系に高密度に分布しており、統合失調症では D4 受容体が 60% まで上昇するのにに対し、D2、D3 受容体密度は 10% 程度しか上昇しない。詳細はわかっていないが、クロザピンはドーパミン D2 受容体遮断作用に依存せずに D4 受容体も遮断するため、中脳辺

縁系ドーパミン神経に対して選択的抑制作用をもち、陽性症状に効果をもつという仮説が立てられている<sup>4)</sup>。また、中脳皮質系ではセロトニン 5-HT<sub>2</sub> 受容体を遮断することで、相対的に中脳皮質系におけるドーパミン神経の働きがよくなることで陰性症状にも効果をもつと考えられる<sup>4)</sup>。これまでの研究や報告から、クロザピンは陽性症状に効果が高いことが知られているが、その具体的な標的を示す報告は少ない。陰性症状に対するクロザピンの効果は、早期から改善すると報告しているものや長期的な観察で徐々に改善が見られる、あるいは改善は限定的であると報告しているものなど様々である<sup>5)</sup>。本症例においても、クロザピンにより早期から改善が見られた精神症状は、幻聴、被害妄想、体感幻覚といった陽性症状であった(クロザピン 500mg/投与 71 日目)。PANSS の結果も陰性症状に比べ陽性症状が早期に改善していることが示されている(表 1)。また希死念慮は陽性症状の改善に伴いほぼ消失した。入院観察期間で改善が乏しかった症状は、身体症状や今後の生活に対する不安、抑うつ気分、意欲低下など神経症様症状であり、これらについては長期的な観察と社会的支援の継続が必要と考えられた。副作用として認めたものは、流涎、呂律困難、

表 1 クロザピン導入前後の陽性・陰性症状評価尺度 (PANSS) の推移

	陽性尺度	陰性尺度	構成尺度	精神病理尺度
導入前	22	23	-1	50
導入後3週目 (CZP150mg)	20	22	-2	47
導入後6週目 (CZP200mg)	19	21	-2	44
導入後8週目 (CZP400mg)	19	21	-2	41
導入後10週目 (CZP500mg)	18	20	-2	41
導入後12週目 (CZP500mg)	17	20	-3	40
導入後14週目 (CZP600mg)	15	20	-5	39

嘔気、全身倦怠感、好中球減少であったが、いずれも軽度であり投薬の継続に支障はなかった。また、倦怠感については、クロザピン投与前から訴えがあり不定愁訴の可能性も考えられた。

本症例はX-4年に母親が死去して以降、入退院を繰り返しており、母親が患者を支えていた役割が大きかったことが推測される。炊事や洗濯など家事をしなくてはならなくなったことから生活リズムが崩れ、また経済的な問題もあり通院が不規則となったことも精神症状が悪化した要因と考えられた。これまでの抗精神病薬で効果が得られなかった陽性症状が、クロザピンにより改善することで、患者は精神症状と心理的距離が取れ、現実検討能力も改善していくことが期待される。陽性症状に効果が得られたことでコミュニケーションが円滑に行えるようになり心理的アプローチも行いやすくなるという報告もある<sup>5)</sup>。現在、退院に向けて外出訓練中であるが、独居生活に対して不安を抱える患者に、適切な心理的アプローチを継続できるような支援体制を地域と連携をして整えていくことも今後の改善につながり、今後の課題である。

#### 【文献】

- 1) 日本神経精神薬理学会（編集）：統合失調症薬物治療ガイドライン、医学書院、東京、2016
- 2) 久住一郎、小山司：抗精神病薬治療による予後改善、精神医学 53:119-125, 2011
- 3) 稲田健、石郷岡純：クロザピン特集 統合失調症 一病態解明と治療最前線— 統合失調症の臨床 統合失調症の薬物療法 主な非定型抗精神病薬の薬理・適応・臨床ケース、日本臨牀 71:678-683, 2013
- 4) 高橋達一郎：クロザピンの受容体占拠特性

について、星和書店、クロザピン 100 の Q&A:104-105, 2014

- 5) 木田直也、大鶴卓ほか：クロザピンの有効性とその臨床的意義、精神医学 54:1145-1150, 2012

---

## 2016年度業績

(2016年4月 - 2017年3月)

### 論文

1. 森村安史ほか日本精神神経学会 精神医療・保健福祉システム委員会：都道府県による精神疾患の医療計画に関する分析と提言 精神神経学雑誌 118, 199-211, 2016
2. 三好功峰：レビー小体病の幻視について——症状、機序、治療、仁明会精神医学研究, 14, 13-18, 2017
3. 武田敏伸：男性におけるプロラクチン値についての検討, 仁明会精神医学研究 14, 41-48, 2017
4. 江原 嵩：認知症治療薬の投与はいつまで続けるか 仁明会精神医学研究 14, 29-40, 2017
5. 大塚恒子：認知症の身体拘束を考える, 仁明会精神医学研究 14, 50-62, 2017.
6. 江原 嵩、河上靖登、西村輝明、青木とし江：発症後 30 余年間を経過し、現在 77 歳の神経性無食欲症の 1 症例 . 老年精神医学雑誌 27/3 : 317-322, 2016.

### 著書

1. 大塚恒子：精神科外来における看護職の役割と課題, 臨床精神医学 45 (6) アークメディア, 761-767, 2016
2. 大塚恒子：「認知症ケア加算 2」の算定を受けて精神科病棟での認知症看護を考える, 精神科看護 43.7 精神看護出版, 13, 2016.
3. 大塚恒子：精神科看護を活用した認知症ケアマニュアル 認知症ケア加算の算定に必要な手順書, 一般社団法人日本精神科看護協会, 2016

### 研究発表

1. 植元理奈、大城一樹、大西佳代子（園田学園女子大学）：退院の意欲がみられない長期入院患者に対するのアプローチ, 第 41 回日本精神科看護学術集会, 岩手, 2016, 6
2. 大塚恒子：老年期精神障害者が呈するサルコペニア予防に向けた看護介入, 日本精神科医学会学術大会 シンポジウム 10 精神科栄養管理とサルコペニア, 仙台, 2016, 11
3. 中村隆次、平松 悟、東 さやか：個別性を重視した認知症査定用紙の考案, 日本精神科看護協会兵庫県支部看護研究発表会, 神戸, 2016, 11

### 講演

1. 大塚恒子：病棟運営のキーマンとなる主任に求められるマネジメント, 日総研主催, 名古屋(2016, 4) 東京 (2016, 5) 広島 (2016, 6) 仙台 (2016, 9)
2. 大塚恒子：急増している認知症を正しく理解する, 地域コミュニティ尼崎, 2016, 5
3. 大塚恒子：認知症を介護する家族への支援, 福井県立すこやかシルバー病院 認知症高齢者医療看護教育センター, 2016, 6

4. 大塚恒子：ワークライフバランスを保つコツ～脳から考えるリラクゼーション～，千趣会コールセンター株式会社，2016，6
5. 大塚恒子：看護師長・主任看護師のためのマネジメント，医療法人青葉会 松江青葉病院，2016，7
6. 大塚恒子：レビー小体型認知症の理解と対応，レビー小体型認知症交流会，2016，8
7. 大塚恒子：認知症と類似した疾患の区別と対応方法，福井県立すこやかシルバー病院 認知症高齢者医療看護教育センター，2016，9
8. 大塚恒子：認知症治療に求められる医療従事者の役割，小野薬品工業株式会社主催 千葉県木更津，2016，10
9. 大塚恒子：身体疾患を有する認知症に拘束を回避したケア，日総研主催，東京（2016，10）札幌（2016，11）大阪（2016，12）仙台（2017，1）
10. 大塚恒子：一般病棟で役立つ精神症状のアセスメントとケア，和歌山県看護協会，2016，10
11. 大塚恒子：認知症看護ケア技術 総論，日本精神科病院協会，2016，10
12. 大塚恒子：介護予防のための軽度認知障害の理解，社会福祉法人兵庫県社会福祉事業団，2016，10
13. 大塚恒子：こころの健康を考えよう！～脳から考えるメンタルヘルス～，千趣会コールセンター株式会社，2016，10
14. 大塚恒子：虐待について考えよう 西阪神民間病院協会看護部長会，2016，11
15. 大塚恒子：医療安全推進フォーラム 高齢者の身体拘束を考える 精神科看護を活用した認知症ケア，東京，2016，11
16. 吉元謙太：病院から見た西宮市精神障害者地域移行推進事業の現状と今後の展望，西宮市しょうがい者地域移行支援セミナー～権利行使という視点～，西宮，2016，12
17. 大塚恒子：認知症の看護，社会医療法人西陣健康会 堀川病院，2016，12
18. 大塚恒子：回復リハビリテーションにおける認知症看護，兵庫県看護協会地域別看護人材ネットワーク事業 神戸回復期リハビリ看護連携会，2017，3
19. 大塚恒子：認知症ケア，日本准看護師連絡協議会第1回講演会 東京，2017，3
20. 大塚恒子：認知症の理解とケア，信貴山病院ハートランドしぎさん 認知症疾患医療センター研究会，2017，3

#### 日本精神科看護協会の本部研修センターと支部における研修会の講演

1. 大塚恒子：診療報酬改定を受けて精神科医療に携わる看護師が目指すもの，兵庫県支部，2016，4
2. 矢野優子：精神科での認知症ケア，兵庫県支部研修，2016，5
3. 大塚恒子：認知症の看護，山形県支部，2016，6
4. 大塚恒子：医療と看護を提供するしくみ，長崎県支部，2016，6
5. 大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），京都研修センター（2016，6，8，9，10）東京研修センター（2016，6，7，9，）九州福岡センター（2016，7）兵庫医科大学病院（2017，2）



- 
6. 大塚恒子：老年期の患者の理解とケア，岡山県支部，2016，7
  7. 大塚恒子：老年期の患者の理解とケア，山口県支部，2016，7
  8. 大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），兵庫県支部，2016，7
  9. 大塚恒子：精神医療における倫理，鹿児島県支部，2016，8
  10. 江原 嵩：精神科薬物療法における看護の重要性，兵庫県支部，8
  11. 大塚恒子：看護主任・師長のためのマネジメント，京都研修センター，2016，8
  12. 大塚恒子：高齢化における訪問看護，群馬県支部，2016，8
  13. 大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），東京都支部，2016，9
  14. 大塚恒子：認知症看護と倫理，奈良県支部，2016，12
  15. 大塚恒子：認知症看護と倫理，広島県支部，2016，12
  16. 大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），兵庫県支部，2017，1
  17. 大塚恒子：老年期の精神疾患，長野県支部，2017，2
  18. 大塚恒子：長期入院患者の退院支援をストレングスモデルで考える，兵庫県精神病院協会，2017，2
  19. 大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），大阪府支部，2017，3

#### 日本精神科看護協会 認定看護師育成研修会の講演

1. 大塚恒子：精神科診断治療学6 精神科身体合併症看護，京都，2016，6
2. 大塚恒子：医学モデルによる対象理解フィジカルアセスメント5と8 ケーススタディ，京都，2016，6
3. 大塚恒子：精神保健福祉6 老年期精神障害看護，京都，2016，7
4. 大塚恒子：看護サービスを高める，看護管理者の役割と業務，京都，2016，7
5. 大塚恒子：精神科訪問看護2 認知症患者への訪問看護，京都，2016，9

#### 精神衛生研究所における講演

1. 外部講師、大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），2016，4
  2. 大塚恒子：看護補助者研修会①医療サービスを提供する医療従事者の役割とその対象者の理解，2016，5
  3. 外部講師、大塚恒子：認知症の理解とケア（診療報酬算定要件研修）（2日間），2016，5月2回
  4. 外部講師：精神科薬物療法を正しく理解しよう～薬物療法の有効性と限界～，2016，5
  5. 外部講師：臨床現場で起こる倫理的課題を考える，2016，5
  6. 外部講師：精神症状を呈する患者の理解と対応，2016，6
  7. 江原 嵩：対応困難な対象の理解と対応方法～認知症や精神障害の区別～ 2016，6
  8. 大塚恒子：認知症シリーズ① 認知症になる病気の理解と対応，2016，6
  9. 外部講師：精神科訪問看護基本診療費算定要件研修（3日間）2016，6～7
  10. 外部講師：理解や協力が得られない患者の身体合併症の予防～接触嚙下訓練やアクティビティケアの実践～，2016，7
-

11. 大塚恒子：認知症シリーズ②中核症状と周辺症状の対応，2016，7
12. 外部講師：精神障害者の身体合併症看護，2016，7
13. 外部講師：看護補助者研修会② 認知症への有効な対応，2016，8
14. 外部講師：不穏や暴力行為のある患者への有効な対応～行動制限と倫理の観点から～，2016，8
15. 外部講師：精神障害者の地域生活を支援する訪問看護の技法，2016，8
16. 外部講師：時代とともに変わってきた現代のうつ病の特徴と対応の原則，2016，9
17. 江原 嵩：アルツハイマー型認知症末期の病態の理解と対応方法，2016，9
18. 外部講師：精神障害者の地域移行を支援する，2016，8
19. 大塚恒子：ストレングスマッピングシートを活用して長期入院患者の退院支援を考える，2016，10
20. 外部講師：看護職のストレスマネジメント，2016，10
21. 外部講師：症状を的確に訴えられない患者の身体症状を早期に発見する技術，2016，10
22. 江原 嵩：統合失調症の病態を理解して退院促進と地域支援に役立てる，2016，11
23. 外部講師：精神科訪問看護基本診療費算定要件研修（3日間），2016，11
24. 外部講師：看護補助者研修会③ 医療従事者としての接遇と倫理，2016，11
25. 外部講師：認知症シリーズ③ 認知症と類似した病気の理解と対応，2016，12
26. 武田敏伸：パーソナリティ障害（人格障害）を学ぶ，2016，12
27. 外部講師：精神科訪問看護基本診療費算定要件研修（3日間），2017，2

#### 市民講座（心のコミュニティー）

1. 井上春香：ストレスに強くなろう，2016，4
2. 大塚恒子：認知症になると治らない？2016，5
3. 大塚恒子：高齢者のうつ病と若年者のうつ病との違い，2016，6
4. 大塚恒子：対人関係に問題が生じやすい対象者の理解，2016，7
5. 尾形宏美：認知症はどのような経過を取るのか，2016，8
6. 大塚恒子：加齢に伴う脳の老化を理解して、脳を鍛えよう 2016，9
7. 東さやか：認知症者を介護する家族支援の方法，2016，10
8. 大塚恒子：上手に対人関係を築く方法，2016，11
9. 畦崎美香：うつ病になる様々な病気を知る，2016，12
10. 大塚恒子：高齢者はなぜ気難しく、怒りっぽくなるのか，2017，1
11. 大塚恒子：想定していない出来事に遭遇したときの心の外傷，2017，2
12. 大塚恒子：心の発達課題とは何だろう，2017，3

#### 職能団体への支援活動

1. 岩部政人：西宮市医師会看護専門学校外部講師「精神科看護方法論Ⅱ」，2016年度
2. 大塚恒子：西宮市医師会看護専門学校外部講師「精神科看護方法論Ⅱ」「看護管理」，2016年度
3. 大塚恒子：日本精神科看護協会 支部看護研究発表講評，兵庫，2016，11

- 
4. 大塚恒子：日本看護協会認定看護管理者 認定更新, 2016、10
  5. 大塚恒子：日本精神科看護副会長, 2016 年度
  6. 大塚恒子：公益財団法人日本医療機能評価機構 精神科病院サーベイヤー 2016, 5、6, 11, 2017, 2、3

## 編集後記

世界保健機構（WHO）では、これまで用いられてきた疾患分類を大幅に変更する作業が行われている。新しい疾患分類は、ICD-11 MMS（Mortality and Morbidity Statistics）と呼ばれているが、現在、その試案（ICD-11 Beta Draft）が検討されており、2018年を目途として最終的に決定される。

公表されている試案を見ると、「認知症 dementia」という診断名は、精神医学に相当する「精神、行動あるいは神経発達障害の障害（06）」の項目から削除され、その全てが「神経系疾患 Disease of the nervous system（08）」の項に移されている。

言うまでもなく、「認知症」に関わる医学は、精神医学と神経学の密接な共同作業が必要な特異な領域である。歴史的に、精神医学の関わりは大きく、現在も同様である。今後も、「認知症」の医療における精神医学の役割は極めて大きいことは間違いない。もちろん、「認知症」が神経疾患に分類されるからといって、認知症が精神医学の臨床から消えることを意味するものではないが、このような改訂が、精神科医師が認知症の診療に意欲を失うきっかけにならないことを切に願うものである。

本年1月には日本精神神経学会から、2月には世界精神医学会理事長から、WHO宛に、このような改訂の動きに反対する手紙が出されたようである。極めて適切な対応と考える。

本誌「仁明会精神医学研究」は、2004年に発刊されてから今年で14年になる。今年、特別寄稿論文として、岡山大学名誉教授（現・慈圭病院）の黒田重利先生に、アルツハイマー病に関連のある特異な認知症性疾患として注目されてきた「石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病」についての原稿を頂くことができた。我が国において注目されてきた認知症の病型であるが、諸外国では意外と知られていない。このような特異な認知症性疾患についての長年のご研究の成果をわかりやすく述べて頂いた。心から感謝申し上げます。

「精神医学の諸問題」として、毎年、執筆をお願いしている江原嵩・元・仁明会赤い羽療園院長には、認知症治療薬の投与の実際について、大塚恒子・仁明会精神衛生研究所副所長には認知症介護における身体拘束の実際について、それに神戸学院大学の梶田博之先生、前田潔教授には、認知症予防について、といたっていずれも認知症に関する重要なテーマについて執筆して頂いた。筆者（三好）も、この機会に、長年、気にかかっていた幻視とレビー小体病との関係について勉強し、書かせて頂いた。また、仁明会クリニック・武田敏伸院長には、認知症に偏りがちな本誌において、精神障害の治療において問題となるプロラクチンについて取り上げ、バランスをとって頂いた。

また、2012年（第9巻）から、兵庫医科大学精神医学教室の諸先生には、症例研究の論文の執筆をお願いしている。今年、7編の貴重な症例研究の論文を掲載させて頂いた。いずれも力作で、松永教授のご専門の強迫症を含め、広い範囲での精神疾患の治療に関するご経験が述べられている。本誌にとっては本当にありがたいことである。

（三好功峰）

---

## 仁明会精神医学研究・執筆規定

1. 精神医学に関する総説論文、原著論文、症例報告、学会記事などを掲載します。
2. 原著論文については、編集委員会の依頼する査読者による査読をおこなった上で、編集委員会において、掲載の可否を決定します。
3. 症例報告については、編集委員会において、掲載の可否を決定します。
4. 文献の記載は、以下の例にしたがって下さい。
  - 1) 森村安史：認知症医療における精神科病院の役割. 仁明会精神医学研究 10, 6 - 11, 2013
  - 2) 三好功峰：大脳疾患の精神医学. 中山書店. 東京 2010
  - 3) Tolin DF, Stevens MC, Villavicencio AL, et al. : Neuronal mechanisms of decision making in hoarding disorder. Arch Gen Psychiat 69,832-841,2012
  - 4) Miyoshi K, Morimura Y : Clinical Manifestations of Neuropsychiatric Disorders. In : Neuropsychiatric Disorders (eds. Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K) . pp.3-15. Springer 2010
5. 原稿は以下の宛名に e-mail でお送り下さい。

Rijicho@ohmura-hp.net

郵送して頂くときには、以下の宛名にお送り下さい。

662-0864 西宮市越水町 4-31

仁明会精神衛生研究所 仁明会精神医学研究編集委員会

6. メディカルオンライン掲載に伴う著作権について：  
本誌に掲載される論文はメディカルオンラインに掲載されます。  
そのために、本誌は、メディカルオンラインに著作権の一部である「医学文献電子配信許諾」を譲渡する必要があります。本誌の発行母体である（一般財団法人）仁明会に掲載論文の著作権を帰属させて頂くことをご了承下さい。



**(一財)仁明会・精神医学研究**  
Journal of Jinmeikai Research Institute for Mental Health  
年1回、3月末発行

発行人：森村 安史  
発行：一般財団法人 仁 明 会  
発行日：平成 29 年 3 月 31 日  
編集委員会：森村 安史（編集委員長）  
江原 嵩、武田 敏伸  
大塚 恒子、前田 潔  
松永 寿人、三好 功峰  
編集顧問：守田 嘉男  
印刷：兵田印刷工芸株式会社

