

# 仁明会精神医学研究 第21卷1号

Jinmeikai Journal of Psychiatry

Volume 21, Number 1, September 2023



Jinmeikai Research Institute for Mental Health

# 仁明会精神医学研究 第21巻1号

Jinmeikai Journal of Psychiatry

Volume 21, Number 1, September 2023

## 巻頭言

[夜と霧](#)

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 1

## 特別寄稿

[「病後の生活史」に伴走する私の小精神療法—](#)

[—武田雅俊先生への返信（2023-4-4）として—](#)

笠原嘉 …… 2

[高齢者での非けいれん性てんかん重積状態：最近の動向と精神医学での新たな課題](#)

東北大学 名誉教授、こだまホスピタル 特別顧問、清山会 教育顧問 松岡洋夫 …… 9

## 総説

[前頭側頭型認知症の症状と診断](#)

一般財団法人仁明会 阿部和夫 …… 24

[アルツハイマー病に対する抗体治療薬の導入とこれからの課題](#)

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊 …… 36

[精神疾患とエピゲノム、そしてエピゲノム年齢](#)

神戸大学大学院医学研究科 精神医学分野 岡崎賢志 他 …… 51

## 症例報告

[認知機能障害があり、Covid-19 感染恐怖を契機に精神病性うつ病を発症し mECT が著効した一例](#)

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 榎並里菜 他 …… 72

## 原典紹介

[U.H. ペーターテルス著「ヘルダーリン：高潔な詐病論者への異論」](#)

大原一幸

武田敏伸

林三郎 共訳 …… 78

## コラム

[忘れられない患者さんたち 2. 祇園祭に行きたい](#)

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 94

[仁明会精神医学研究・執筆規定](#) …… 96

[編集後記](#) …… 98

Jinmeikai Journal of Psychiatry  
Volume 21, Number 1, September 2023

**Forewords**

[Nacht und Nebel](#) Yasushi MORIMURA MD, PhD (President, Jinmeikai Foundation) ..... 1

---

**Special Article**

[My way of minor psychotherapy accompanying "life history of the patient"  
-as a reply to the letter from M. Takeda\(April 4 2023\)-](#)  
Yomishi KASAHARA, MD, PhD (Director emeritus, Sakura Clinic) ..... 2

[Non-convulsive status epilepticus in the elderly: Recent development and new issues in psychiatry](#)  
Hiroo MATSUOKA, MD, PhD (Emeritus professor of Tohoku University, Special Adviser to Kodama Hospital,  
Educational Adviser to Seizankai) ..... 9

---

**Review Article**

[Symptoms and diagnosis of frontotemporal dementia](#) Kazuo ABE, MD, PhD (Jinmeikai Clinic) ..... 24

[Introduction of monoclonal antibody therapy against amyloid beta protein and problems we are facing in  
clinical settings](#)  
Masatoshi TAKEDA, MD, PhD (Jinmeikai Research Institute for Mental Health,  
Osaka Kawasaki Rehabilitation University) ..... 36

[Psychiatric disorders and epigenome, as well as epigenetic clocks](#)  
Satoshi OKAZAKI M.D., Ph.D (Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine) et al. .... 51

---

**Case Report**

[A patient with cognitive impairment who developed psychotic depression triggered by fear of Covid-19  
infection and who was successfully treated with mECT](#)  
Rina ENAMI (Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine) et al. .... 72

---

**Newly Translated Article**

[Japanese translation "Hölderlin : wider die These vom edlen Simulanten"](#)  
Kazuyuki OHARA, MD, PhD (Director, Ohara Mental Clinic)  
Toshinobu TAKEDA, MD, PhD (Director, Jinmeikai Clinic)  
Saburo HAYASHI, MD, PhD ..... 78

---

[Unforgettable patients : No.2:Want to go to the Gion Festival](#)  
Yasushi MORIMURA MD, PhD (President, Jinmeikai Foundation) ..... 94

---

[Instructions for Authors](#) ..... 96

[Editor's Note](#) ..... 98

## 巻頭言

## 夜と霧

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史

ロシアとウクライナの戦争は思わぬところで私たちにも影響を及ぼしている。これまで鹿島先生にコルサコフ誌から選んでいただいたロシア語の文献を、娘に翻訳の手伝いをさせて本誌に掲載していたのであるが、新しい文献が手に入らなくなってしまったのである。戦争によるロシアへの制裁に対する対抗措置なのか、実際に現地で新たな雑誌が発刊されていないのか私たちには知る由もない。しかし科学は戦争と直結しているものであるから、太平洋戦争の時代にもこのように学問が脅かされることもあったのであろう。海外の文献が手に入らなくなったり、国際学会から排除されたりしていた時代もあったと聞く。精神医学が戦争の帰趨に直結することはないのかもしれないが、戦争が精神に影響を及ぼしたことはフランクルの「夜と霧」を改めて読み直すまでもない。

「夜と霧」を読んだのはまだ少年の頃であった。ベトナム戦争反対や、安保闘争、などで世間が賑やかなころであったと思う。このような時代背景の中で手にした「夜と霧」は、人の持つ残虐性に怯え、戦争の恐ろしさを私の中に強烈に印象付けた。本の内容は私には難しく、十分に理解できたとは思わないが、戦争の悲惨さだけはしっかりと植え付けられたのである。「夜と霧」の影響を受けてホロコーストという言葉に興味を持ち、機会を見つけてアンネ・フランクの館を訪れたり、ヨーロッパに残るゲトローに足を運んでみたりしたのであった。アウシュビッツはいつの頃からか私が行ってみたい場所の一つになっていた。

ベルリンで開かれた国際学会の時に時間を作りアウシュビッツまで足を伸ばした。アウシュビッツはポーランドの南部にある。その日は暑い夏の日であったと思う。空は真っ青に晴れていた。ビルケナウ収容所の入り口に掲げられた ARBEIT MACHT FREI という文字があまりに痛々しい。青く澄み渡った雲ひとつない空であるが、この場所の空気はまるで黒い油の海を泳いでいるようにすら感じた。ずっしりと肩に何かがのしかかって来るようだ。博物館の中にあるガラスケースには収容された人たちのスーツケース、靴、刈り取られた髪の毛などが無造作に積み上げられている。粗末な収容施設内では荒んだ三段四段に積まれた蚕棚のような場所に人々は寝かされていた。コルベ神父が身代わりとなって亡くなった場所、多くの収容者が銃殺刑となった死の壁、そしてガス室。無数の悲劇を目撃してきたこの空間が持つ空気は異様であった。残念ながら私にはここで感じたことを他人に伝える言葉の力はない。アウシュビッツに行ったことはこれまで余り人には語っていなかった。この文章を書いているのも辛く、思い出したくない場所の一つであるからだ。旅行の話題になると「今まで行った中で一番良かったところはどこか？」とよく聞かれる。たくさんの感動する風景を見てきたが一番心を揺さぶられた場所はアウシュビッツであった。ここは二度と行きたくない場所ではあるが、人にはぜひ行ってみなさいと躊躇なく言える場所なのである。

ウクライナ戦争がこのささやかな雑誌にまで影響を及ぼしてしまったことから、戦争と精神科医療などをつらつらと巻頭言として書くつもりであった。しかし文章を書き進めるうちに、戦争の悲劇に思いを馳せ、これまで人に伝えられなかったアウシュビッツの思い出まで語ってしまうことになってしまったのである。



特別寄稿

「病後の生活史」に伴走する私の小精神療法—  
—武田雅俊先生への返信(2023-4-4)として—

笠原嘉

お手紙有難うございました。もう何年も前から「仁明会精神医学研究」の編集長におなりになっていたのです。存じ上げず失礼いたしました。大阪河崎大学の学長に加え、もう一つ重責が加わったこととなります。長い間精神神経学会理事長をなすっていただいた後だけにお疲れでしょうが、どうかよろしくお願い致します。

仁明会の森村安史理事長とは、私がまだ関西にいた頃何度か交流させていただきました。気持のよい方でした。そして今日、「仁明会精神医学研究」の毎号の表紙をかざる写真にはずいぶんおどろかされます。立派な作品ですね。お父上にあたる森村茂樹兵庫医大初代学長にもその晩年でしたが時々お眼にかかる機会があり、旅行に同行させていただいたこともありました。神戸の中学校の大先輩で、一緒に海外旅行をさせていただいた時にはとても闊達で、フレンドリーで、印象に残る方でした。

「仁明会」誌に掲載された臨床論文にも、眼をひくものがいくつかあって、たとえば三好功峰名誉教授の「緊張論」の論文とか、阪大の三浦耕人先生らの「リチウムの増強法」などには教えられるところがありました。前者は抜本的にカタトニーを考え直す機会を与えたのではないのでしょうか。三好さんは学生時代から秀才のほまれ高い人でした。

そこへ武田先生の総論「JAMA Psychiatry と American Journal of Psychiatry」の最新情報が寄

稿されるとなると、一段と現代性を帯び、重みを加えました。さらにいえば「ヘルダーリンの病跡」まであるのですから、その布陣は重厚といえるでしょう。著者の一人、林三郎は同窓で、昔からよく知る学識のある人物です。

さて、私にも一文を草せよとおっしゃっていたのは光栄至極なのですが、何分にも今年1月で95歳になり、学術論文を書くなどは到底無理な年齢になりました。したがって大学をやめてから25年の間に少しばかり力を入れてやった「精神科クリニックでの私なりの診察作法」のようなものを書きしるし、責めをふさぎたいと思うのですが、お許しいただけでしょうか。

私が精神科へ入局したのは1953年(昭和27年)で、まだまだ戦争の惨禍の残る時代でした。国立大学だけに設備や人員は水準をキープしていましたが、しかし精神病患者に対する対応となると、新入りの私からみても満足のものではありませんでした。特に、男性看護者の看護の仕方には問題を感じました。丁度その頃、朝日新聞の敏腕記者が精神病院の病棟に「潜入」し実情を告発する記事を書き、評判をよびました。丁度同じ頃、厚生省の医系技官で大谷某という人が「精神衛生法」という法律の最初の草案を発表しました。この法律は以後手をいれられて、精神病院のみならず精神科医の資格にまで嘴を入れる、我々にとっては大法律になるのです。これを創り出した一人である大谷某という医系技官は、経歴をみると、私と同じ大学を出ていて、年齢もかわらないのですが、残念ながら私の記憶にありません。

もう一人やはり厚生省の医系技官で小林秀資(こ

My way of minor psychotherapy accompanying "life history of the patient"  
-as a reply to the letter from M. Takeda(April 4 2023)-  
Yomishi KASAHARA, MD, PhD  
Director emeritus, Sakura Clinic  
1-1-1-703 Nijigaoka, Meito-ku, Nagoya City, Japan 465-0078

ばやしひですけ)という方がいらっしやいました。この人は私の後を継いで名大教授になってくれた太田龍朗氏の同級生で、随分親しくしていただきました。一つの法律をつくるということがどんなに大変かを教えられました。

そういえば、70年後の先日も新聞はさる精神病院で男性患者に対する不適切な対応があった、と報じました。こういうことはやむを得ない事情下でおこることでもあるので、そこは専門家としての対応がいます。大学の精神医学の教師はそういう教育も視野の中に入れなければ、と思うのですが、どうでしょうか。

1955年頃、向精神薬療法という新しい分野が生まれました。これは、ともすれば暗くなる精神医学の目前に新しい希望を与えました。必ずしも効能書きどおりの効果がどの人にもみられるとはえませんが、不安神経症の人や妄想病患者さえ、その不安から大きく解放されるのを見て、今までにない、心はずむ思いをいたしました。

国内では、阪大の佐野勇助教授は輝いていました。ヨーロッパ留学から帰るや、1958年には日本で最初に精神病患者にクロールプロマジンとかレセルピンを使うという栄誉を担いました。同時にこの時、薬剤性のパーキンソニズムの生じることも確認されています。この話を、同じ阪大の名誉教授であられる武田雅俊先生に私がするというのはお門違いもいいところですね。

しかし、この先生は生化学者として力量のあった方というだけでなく、もっと別の面をもつ人でした。当時私もその一員であった京大医局にも働きかけて、西宮の甲山の麓の「六麓荘」に両大学の講師級の幹部を集め、会合を開催されたことがあります。何がテーマだったか忘れてしまいました。が、単なる有能な生化学者というだけではない人だった、と今思い出します。例の「学園紛争」が始まる直前のことでした。文部省へ陳情に行つてはどうかといった提案がなされたように思います。そういう会合を招集する器量のあった人となつ

しく思い出します。残念ながら彼はまもなく病を得て逝去されました(1951)。

実は佐野先生について、こんなことを思い出していたところへ、co-incidence というのでしょうか、藤田医大の名誉教授であられる永津俊治(ながつとしはる)教授からお手紙をいただきました。先生はこのあたりの生化学領域の leader の一人で、私の門下であった尾崎紀夫君や岩田伸生君の指導教官でもありました。そして両君とも秀れた生化学者としてそれぞれ名大教授、藤田医大教授の要職に就きました。そういう永津先生が退職後は「生化学と心理療法の関係」に興味を持ち研究を始めたを書いてこられました。永津先生らしい向学心のなせる技と感心して拝見しました。

実はそのお手紙と一緒に送られてきた「From east to west, pioneers in Parkinson's disease in Japan」と題する英文の小冊子に、佐野先生とお弟子さんの写真がありました。写っていたのは佐野先生と工藤義雄先生、柿本泰男先生のお三人でした。工藤先生には私が日本精神神経学会の理事長(1991～1998)の役を仰せつかり苦勞していた時に学会の理事として大いに助けていただきました。柿本先生にも同じ頃、なかなか学園紛争下で年次学会の開催を引き受けて下さらないときに、愛媛大学で総会を開催して頂きました。こういう恩人が二人も佐野門下であったことは知りませんでした。ちなみに、この写真は永津先生の解説によると、やはり武田雅俊先生のご好意で頂戴したと付記してありましたから、この話も先生にこうして書くこと自体余計なことのように思いますが、私の彼らへの感謝の意として書かせていただきました。以上が向精神薬が導入された当時の思い出話です。

次に1958年に母校に村上仁教授が赴任され、私はその助手として京都へ帰局を命じられたのでした。これは思わぬ幸運でした。村上教授はフランスに留学し、「分裂病の心理」という好著を若くして物にし、まだ医学系の出版物など珍しかった時代に評判をよびました。そして先生は一級下の満

田久敏先生と教授選を争いました。

この満田先生は「精神病の遺伝」が主要な研究でした。「満田病」と称される「非定型精神病」の遺伝と臨床で一家をなされました。「非定型精神病」というこの概念を知っていたおかげで、どれだけ外来診察でおかげを蒙ったか。DSM-Ⅲにもない日本独自といってよい概念と思います。私が外来診察をもっぱらの仕事としはじめた頃(25年前くらいですが)、未婚の40才がらみの男性が初診に来ました。この人は同志社大学の学生だった頃、そういう診断を京大病院でうけ、なんとか薬で今日までやってきたが、少し落ち着いたので「遅ればせの結婚をしたいのだがどんなものだろう」といって私の外来に来られました。ずっと服薬は欠かさないできたといっていました。それでも時々小さな波があるが職業生活だけは頑張って維持しているとのことでした。ご本人の希望で結婚相手とその母親にも会ってほしいという。そこまでいってくる人は珍しかったので、引き受けました。地味な親子だったので、大丈夫だろうと思い、若干の注意を申し上げ、OKしました。20年後の今日、無事、結婚生活は維持しています。奥さんも働き、彼も70歳に近い今も仕事を続けています。再発の頻度はほとんどなくなっています。しかし服薬は続けています。

私自身の話にもどると、母校へ帰るや、抗うつ薬、抗不安薬により外来は大忙しになりかけていました。一級上の平沢一(ひらさわはじめ)という講師がドイツ留学から帰るや、これからは「うつ病の時代だ」といってうつ病中心の外来診察をはじめました。その余波をうけて私も「軽症うつ病」(これは平沢の命名で、「入院を要しない程度のうつ病」という意味でした)をたくさん診ることになりました。この経験が「うつ病の治療には薬物が優先するものの、しかし再発がある以上終生を視野に入れた精神療法的な対策がいる」という思いを育みました。そして以後、試行錯誤を重ね、はじめは「急性期治療の七原則」と題して、ガイダンス的・常識的

な指針であったものを、次第に精神療法的にしていき、1978年には「うつ病(病相期)の小精神療法」といいかえました。「ガイダンス的」というのは次のように素っ気ないものでした。

- (1)軽くとも、治療の対象となる「不調」である
- (2)引きこもりは早い時期に心理的休息をとらせる
- (3)予想される治療の時点を告げる
- (4)治療の間は自己破壊的な行動をしないように約束してもらう
- (5)治療中にも一進一退のあることを告げる
- (6)人生にかかわる大決断は(退職とか離婚とか)治療終了後まで延期するようアドバイスをする
- (7)服薬の重要性を説明する

抗うつ薬ができた当時はこの程度でも効果がありました。しかし、やがて、抗うつ薬が生まれたとはいえ、うつ病はやはり精神病で、長い経過と反復を経験することにかわりはないと確認したからに他なりません。

このあたりから、私の「長く診ることの効用」への気づきが始まりました。一年、二年は当たり前になり、三年、四年も特に驚くに足らぬ「長さ」になりました。やがて、うつ病のみならず、その前から関心を持っていた分裂病圏の青年患者に対しても、彼らが診察にくる以上、長く診ることが当たり前になりました。

たとえば、ある統合失調症の娘さんは、開業医のお嬢さんでしたが、主治医が急逝するという不幸に遭い、突然私を訪ねてこられたのでした。遠路、新幹線を使って名古屋まで来て下さるのは恐縮に思いましたが、1ヵ月か2ヵ月に一度くらいの診察なら「苦痛ではない」とおっしゃるのでお引き受けすることにしました。統合失調症といってもある程度の病識をもち、新幹線で1時間程度の通院時間を費やして通院できる人は珍しくありません。

そして、今までの生活スタイルを聞いて驚いたのですが、理系の資格を「総ナメ」といってよいほどたくさん取得していました。しかも、その一つとして実用に供せないまま、いわゆるペーパード



ライバーだったのです。

聞いてみると、「勉強する」のは私の趣味で、両親もすすめます。一つずつ取得するうち、「こんなにたくさんになった」ということでした。両親のすすめもあったようです。私は両親にあて、「この病気の特徴の少なくとも一つは情緒的な外界とのつながりが薄くなること」だと、昔、ミンコフスキーというベルクソン哲学の影響下にあった精神医学者がいっています。「実用性の高い資格をとらせるよりも、情緒面に重点のあるような趣味に変えてみてくださいませんか」と提案し、加えて「日々のご両親の生活支援の主役をお嬢さんがすること」を提案しました。

このご両親は私と波長があったのでしょうか。すぐ了解し、方針を変えてくれました。コロナのせいで医師受診が不可能になった三年後、彼女はバラの育て方をならい、家庭の食卓を管理し、という様になりました。

統合失調症も、薬物を服用しつつ、小精神療法的に長年接しておれば、随分変化するように思います。慢性病なので、「その間の治療」も大事です。多少、治療が成功しているかどうかの判定には、測定はできませんが、「優雅さが(Gracie)が出てくること」でしょうか。特に、日本の女性ではわかりやすいように思います。しかし、「優雅さ」なんて言葉を使うと、仲間からよく笑われました。とくに東京の台弘(うてなひろし)教授は「京都人のたわ言」だといって椰揄しました。

ここで、日本の当時の精神科のもっと具体的な話を致します。診察場面のことです。入局当時、ハイデルベルク流の老教授の診察をみて、新米の私が、これは病気を診断できても病人が委縮するのではないか、と思いました。婦長がクランケを先導して診察室へ入ってくる。昔のポリクリでは数人の学生やシュライバーが先生の診察を凝視している。そういうところで、先生が口を切って問答がはじまる。これが50年前の大学病院精神科「一診」の教授診察風景でした。薬物が出来、その効果で、病人の表

情なども前ほど重苦しいものではなくなりましたが、精神科の診察室の風景はあまり変わりません。でも、外来クリニックになると、私が始めた1998年頃になると、そんなに烈しい病状の人は外来になくなり、神経症圏や軽度精神病の人が中心になりました。当然、精神病の人の治療のために作られた診療作法は変わらなければなりません。

私が考えたのは、病人にストレスを与えずにすむにはどうしたらよいか、でした。先ず、患者さんを「呼び込む」ではなく、私の方がドアから一歩出て、患者さんの名を呼び、診察室へ「招き入れる」という型にしました。

これだと、待合室で呼ばれたときに彼ら一人一人がする反応が手にとるようにわかります。歩き方や反応の仕方から当日のさしあたりの調子をみることができます。入室したら、こちらから先に挨拶します。口の重い人にはこちらから話題をふります。話題としては「この一週はどうだったか」とか、「ご家族には変わりはありませんか」といった問いかけがよいようでした。このテーマは繰り返すことに効果があります。だんだん抵抗なく受けとめられ、彼(女)なりに饒舌にしゃべりだすことも間々ありました。

初回から「身体的検査」は出来るだけなしで、すまします。2回目以後にいたします。そして面接時間は一回15分くらいを基準にしました。一寸短いかもしれないのですが、それでも一日に10人~15人くらいを診ます。付添ってきた親御さんや親せきの人も短くとも挨拶をかわします。「もっと話したい」とおっしゃる人には次回の診察時間をあてます。場合によっては心理士にまかせてもよいのですが、短くとも何回かに一回は私が会うのがよいようです。

一回ごとのサマリーは短いもので十分です。何回かすんだところで少し「まとまったサマリー」をつけておくと後で整理する時、便利です。長く診ているので、本人も診療者も、ともに一寸した会話ですみ、そんなに時間を要しないはずですが、ただ、診察者が自ら患者を「呼び込む」この方法の弱

点は精神科医の新人の教育にはむかないことでしょうか。多少とも新人教育の課される医師の場合、一寸不向きです。

もう一つ、阪大精神科の御厄介になったことを今思い出しました。それは日本精神病理学会の設立と運営に関してです。この学会は精神病理学論文を専門に取り扱うべく昭和36年頃設立されました。関西では若輩の私を発起人にさせていただいて、関東からは宮本忠雄先生(東京医科歯科大)とか、安永浩先生(東大分院)とかが参加下さり、関西では辻悟先生、清水將之先生(阪大)が参加くださった。会員を募集したら500名にも上っておどろかされた。ある先輩は新しい会合にはせいぜい50~100名どまりのはずが500名も応募者があるということはある、何か不穏なことの前兆ではないかといわれたが、その人の言うとおりにすぐ学園紛争がはじまったのでした。そしてこの新米の学会は苦もなくつぶされてしまいました。

ところが、この苦境をみて、助力を買って出てくださいったのが富山の高柳功先生でした。この人は信州大の西丸四方先生の門下で、富山で小規模の精神病院を運営しておいででした。学園紛争で大都会での開催が困難な間、富山で引き受けてもよい、富山の同志7名を集めるから、と言って下さり、しばらく(多分、数年は続いたと記憶します)ご厄介になりました。一寸遠路でしたが、ありがたいことでした。

数年して、学園紛争も下火となり、元にもどることになりました。実はこういうことの間、阪大の待兼山にあった保健センターの白石教授が事務局を引き受けて下さいました。どうも京大は、事務局をお引き受けするといった常識的なセンスに欠けるところがあって、誰も手をあげないのです。例外的に、高木隆郎氏が主催する児童精神医学会の事務局は長く京大にありました。これは学生時代から組織作りに長けた高木君だから出来たことと思います。そういうわけで、わが精神病理誌は阪大の先生方に頼りっぱなしです。これは学会の

出発時から、深く関与して下さった児童精神科医の清水將之先生のご尽力によるものです。この方は阪大のご出身でしたから、よくご存知の白石先生に白羽の矢を立てたのでした。

そのあとも小笠原將之先生が継いでくださっています。この先生は歌人とみえて、毎号編集後記に一首を披露してくださるので、私はいつも楽しみにしております。

最後に、この学会誌の創始にかかわりながら、大した仕事をしなかった私が95歳になって診療から引退するに際し、一寸したビデオ講演をさせていただくことになりました。これは東京の針間博彦先生(松沢病院長)、古茶大樹先生(聖マリアンナ医大教授)両先生のご厚意によるものです。そしてもうお一人、大前晋先生(虎の門病院精神科部長)には当日座長の労をおとりいただくことになりました。お三方に深謝いたします。

表題は「病後の生活史」としました。一寸舌足らずなのですが、薬物療法の主導下で、もはや精神病院ではなく外来こそが主座となるであろう患者さんたちを長く診ていかなければならない精神科医が目標とするのは「発病後の長い生活史」である、という意味合いです。「生活史」という言葉は精神分析家によって発見され、ピンスワンガーらの人間学者によって進化されましたが、それはすべて発病に先立つ「病前の生活史」です。これに対して敢えて「病後の」といいかえて「薬物を得てポジティブに病後を送ってほしい」という発想です。

実は、私は1958年に、村上仁教授に呼ばれたとき、ドイツのウインクラーとヘフナーのIch-anachorese(自我収縮症)という概念を援用した「分裂病の精神療法例」の2例の論文をもってきました。この概念は精神分析家の中でも比較的穏健なフェダーンあるいはフェーデルン(Federn. P)に拠るものでした。丁度、薬物療法がスタートするときでしたので、村上教授は「今後は薬物療法に負けないように精神療法を開発しなければ」といわれたのを覚えております。先生はすでに御自身が



セシエ女史の精神病症例の翻訳を平野恵という女医さんと共著で出版しておられました。したがって、本心そう希望されていたのだと思います。

しかし、残念ながらセシエ女史以降に見るべき業績はなかなかありませんでした。私は一級下で入局してきた阪本健二君と内外の雑誌をあたり、文献を調べました。これは文献が膨大であったため二篇に分け、発行間もなかった医学書院の「精神医学」誌に掲載してもらったのでした。世界には何人か目立った人はいましたが、画期的な業績はありませんでした。唯一思い出すとすれば、パンコフという人の粘土の人形を使った芸術療法がありました。これは三好暁光という私と同窓の人が一生懸命やりました。パンコフの訳本も彼のものです。

この頃になると、精神病(分裂病)の軽症化は明らかになります。そのことをおそろおそろ述べたのが「外来分裂病(仮称)について」という小論(1980)で、これが一番はじめです。このころにはまだドクターの賛同者が少なく、金子壽子さんという練達のケースワーカーを共著者にしました。続いて「外来精神医学 雑感」(2008)、「クリニックで診るこのごろの軽症統合失調症」(2010)、「精神医学における内因性概念について——クリニック外来での一考察」(2011)、とたてつづけに論文を書いています。そして今や(2023)、クリニックで働く精神科医の誰もが軽症化をみとめるところとなりました。「小精神療法」を行うには、できれば病気が軽症化していることが望ましいですね。そして最後に、一文を書きました。「精神医学における内因性的概念について今一度——そして薬物療法と小精神療法の協働の勧めも」(2013) (笠原嘉 臨床論集「全体の科学」のために)所収です。内因性というのは厄介な概念で、精神科医としては一度は論じておきたい概念でした。この頃になると、軽症といえども「うつ病」はしばしばくりかえされ、長くかかることから、いつとなく、どの患者さんも心理療法という以上「長く診ること」が肝要と考えるようになっていて、気がついてみると5~10年くらい診ている人が外来患者

の殆どをしめるようになりました。そうしていると、意外にうつ病のみならず分裂病系の人もいろいろと人生経験を重ねていく。薬物の効果も無視できないと思いますが、その効果の上におくればせの人生経験が加わり、老齡が味方し、少し敏感さが減じ、冒険と思われる行動も選択できる。主治医はひたすら「世間へでていく」ことを促す。但し、決してあせらずに。少歩(*petit pas*)がよいのです。医師の方も昔からの知り合いに会う方が新患にあうよりはるかにラクです。少々外来が増えてもそれほど疲れません。

そしてこの間に初期の「ガイダンス風」をあらためて「小精神療法風」にしました。何度かの試行錯誤を経て、たとえば2018年には十項目を建てました。

- (1)症状、疾病のむこうにいる人間に終始関心を持つ。
- (2)診察室で病人がリラックスできるよう最大限の配慮をする
- (3)基本的に受容的・非指示的に接する
- (4)数回の面接ごとに内的世界の問題点を整理する
- (5)できるだけ温和な陽性転移の維持を目指す
- (6)深層心理への介入はできるだけ小さくする
- (7)陽性症状の底に見え隠れする疲労・無気力といった陰性症状にも留意し、「休息」を指示する
- (8)必要であれば向精神薬の使用を躊躇しない
- (9)名人芸的な短期の奏功を求めず、人間の成長や変化には最低数年はかかると考え、長い経過につきあう
- (10)患者への「愛」ないし「尊敬」、もっといえば「畏敬」ともいべきものをもつことができれば、この小精神療法は一層の効果をもつであろう

ここへくるまでには、当時流行の精神医学の人間学とか、精神分析の影響をつよくうけました。人間学は戦前にすでに村上仁のミンコフスキーの「分裂病」の訳書があり、続いては木村敏の「あいだ論」があって、京大精神科のものは陰に陽に影響下にありました。木村敏氏は私より3級下ですが、入局時から存在感がありました。彼は哲学のみな

らず音楽理論にも一家言ある人で、それが「あいだ論」に気づかせたようです。私も、もちろん人間学に大いにひかれましたが、これは「医学ではない」と思い、1968年に訣別の意味で一文を書きました（「精神医学における人間学の方法」、そして「出立の病」、「合体の病」）。木村さんは後に「臨床哲学」といいかえています。この表現は実体に即しているいいですね。

精神分析については、医学生時代から拾いよみしていましたが、小此木啓吾（慶応大）、西園昌久（九大）といった「中興」の人々が同学年だったものですから、自ずと密に交流しました。その痕跡がこの十ヶ条にも明白に残っています。しかし、とうとう精神分析家にはなりません。私の関心は「分裂病だった」からです。

この年（2018年）、90歳になっていましたから、老人の説を論評してくださる方などいらっしやらないと思っていましたのに、はからずも原田憲一先生が「精神療法」（金剛出版）に一文をよせられ、神田橋條治氏や村瀬美代子氏（心理カウンセラー）といった超一流の心理療法家と同列の評価を下さいました。実は、もっと前から研究領域が違う原田教授、山下格教授（北大）には自分の論文の批評をお願いしていて、信用している人たちでした。原田先生のこの激励に力を得て、2023年に「病後の生活史」というネオロギズムを正式名称とする決断をし、これを最終稿とした所以です。

ここまで書いて、終了にしようと思ったのですが、なんだか「スッキリ」しないのです。その理由は実ははっきりしています。例の「学園紛争」についてははっきりした解説ができないでいることです。1970年→2000年にかけて、文字通り「30年戦争」だった「インテリ青年の反乱」についての評論というか、解説を少ししたかったのですが、私の力が及びませんでした。この課題については、もう少し重厚な解説がほしいと思うのですが、内外ともにまだ十分な解説がおこなわれたとは思いません。

外国にも、まだないように思うのです。私は唯一、アンリ・エイの「反・反精神医学」が共感をよんだので、あるところで解説をしました。（「精神科と私」中山書店、2012）

インテリ青年が大挙してあれだけ無法なことをしたのは不思議です。「紅衛兵」問題よりもっと不思議です。京大の正門横の妙な書体の立て看板が消えたのは、ようやく2022年になってからです。とくに医学部精神医学教室は傷を負いました。

しかし、そういう純社会問題はしばらく脇に置くとしても、精神医学自体がもつ学問としての「異形性」というか、「複雑性」というか、そういう難問がもう一つ残るのです。

私が初心のころ、アンリ・エイの著作がよく「カルテジアン」という言葉を使っていました。「デカルトの二元論」のことです。精神医学では、しかし「二重の見当識」をもたざるをえない。眼球運動と同時に「視線」「目つき」を見ざるをえない。この話題には終生私を悩ませました。しかし、次第にここにあまりとどまりすぎると、精神科医、ひいては精神医学は変わり者のすることで、普通の医師はかかわらないでよいのだ、という結論に結びつきがちです。今日の総合病院精神科がその不幸をあらわしています（拙著「精神科医と私」中山書房、P262）。だから最近はあまり論じないようになりました。

ここに提するのが、薬物療法によって軽症化した「統合失調症」に対する小精神療法の未完の試み、です。村上先生からもらったバトンを、どなたか引き継いで下さいませんか。

村上仁先生は90歳で亡くなりました。弟子の私は95歳まで生きましたが、大した仕事はできませんでした。これは1958年以来70年かけてのご報告です。長所は日本の健保制度下で誰でもできる精神療法のつもりです。

御容赦ください。

（おわり）

特別寄稿

# 高齢者での非けいれん性てんかん重積状態:最近の動向と精神医学での新たな課題

東北大学 名誉教授、こだまホスピタル 特別顧問、清山会 教育顧問 松岡洋夫

Key words: 非けいれん性てんかん重積状態、老年医学、てんかん重積状態国際分類、ザルツブルク合意基準、脳波 non-convulsive status epilepticus, geriatrics, international classification of status epilepticus, Salzburg consensus criteria, electroencephalography

## 目次

- I. はじめに
- II. てんかん診療における精神医学の重要性
- III. てんかん重積状態の診断: NCSE を中心に
  1. NCSE 研究の目覚ましい進歩
  2. てんかん重積状態の新たな国際分類
  3. NCSE 脳波診断の新たな国際的基準: “ザルツブルク合意基準”
- IV. 高齢者の NCSE
  1. 最新の疫学
  2. 精神科医が留意すべき臨床特徴
  3. 精神科臨床で遭遇する NCSE を疑うべき状況
  4. NCSE の症候学
- V. NCSE の実践的課題
  1. 脳波検査でのジレンマ
  2. 臨床・脳波相関でのジレンマ
- VI. おわりに

## I. はじめに

高齢者での非けいれん性てんかん重積状態(non-convulsive status epilepticus) (以下、NCSE)が近年注目されている。筆者は長年にわたり大学病院生理検査センターでの脳波判読に携わってきており、さらに最近では精神科病院併設の認知症疾

患医療センターの脳波判読を行なっている。この数年で高度救命救急センターや一般科から NCSE の鑑別の脳波依頼が急増している。けいれん発作後やけいれん性重積状態後の意識障害の遷延や一般科入院中の高齢患者でのせん妄や急性の精神・行動の変化において、NCSE を稀ならず認めることが一般臨床において認識されてきた影響と思われる。

フィンランドの一般集団コホートにおけるてんかんの発症率を見ると 0～15 歳にピークを示し 16～64 歳で低くなり再び 65 歳以上にピークを示し、しかも 1986 年～2008 年の経年的発症率推移では 0～15 歳、16～64 歳では年々減少しているのに対して 65 歳以上では年々増加し幼少期のピークを超えてきている<sup>65)</sup>。てんかん重積状態に限ってもその頻度は 1 歳未満の乳児と高齢者での二峰性分布を示す<sup>11)</sup>。実際に、脳血管障害などの身体疾患の合併症も多い認知症患者の脳波では異常所見が多く、しばしば発作間欠期のてんかん様発射に加えて NCSE を稀ならず認める。NCSE の臨床症状は一見無症状から様々な意識障害、さらにそれ以外の精神症状、認知障害、神経徴候、行動異常まで多彩で臨床医が NCSE の存在を疑って脳波検査を行わない限りは見落とされるため、NCSE の過少診断が指摘されてきた<sup>29, 32, 57, 66)</sup>。加えて、脳波検査を施行しても NCSE の脳波像は定型のみならず非定型なものもあり診断に難渋することは少なくない<sup>10)</sup>。NCSE は抗てんかん薬での特異的な治療が必要であり、NCSE の有無は治療方針と

---

Non-convulsive status epilepticus in the elderly: Recent development and new issues in psychiatry  
Hiroo MATSUOKA, MD, PhD  
Emeritus professor of Tohoku University  
Special Adviser to Kodama Hospital  
Educational Adviser to Seizankai



治療転帰に大きな影響を及ぼすことは言うまでもなく、特に救命救急や高齢者の医療の領域ではNCSEが身体的・生命的転帰に深刻な影響をもたらす。

こうしたNCSEへの認識の高まりの背景には、ICUや救命救急でのNCSEの管理に関しての活発な議論がありNCSEでの多彩な脳波所見とそれに伴う脳損傷との関連が検討されてきたことがある<sup>10, 12, 13, 74, 80</sup>。そして、大きな転換点は2015年に国際抗てんかん連盟(International League Against Epilepsy) (以下、ILAE)がてんかん重積状態の新たな定義と分類を提唱したこと<sup>70</sup>、同年に専門家によるNCSEの脳波診断基準が示されたことである<sup>38</sup>。こうした動きを反映してこの四半世紀でのNCSEの研究数は以前の約3～4倍に増加し(PubMed 検索)、特にこの10年において研究は目覚ましく発展した。これに伴い新たな臨床知見が見出され同時に新たな課題も見えてきており、本稿では高齢者でのNCSE診断に焦点を当てて最近の動向をナラティブ・レビューとしてまとめる。特に認知症疾患を含む高齢者の医療においては精神と行動の異常に対して精神医学の果たす役割が大きいため、この領域への関心を高めたいという筆者の願いがある。

## II. てんかん診療における精神医学の重要性

本邦では歴史的に精神科医にてんかん専門家が多くてんかん診療を担ってきたが、近年、状況が変化しており、小児科や脳外科でのてんかん診療の発展などもあり“精神科医のてんかん離れ”が進んでいる<sup>47, 78</sup>。1999年に日本てんかん学会の専門医制度が制定されててんかん専門医が増えてきた。2011年では専門医の診療科別比率では小児科医の約60%に続き精神科医の比率は約20%で2番目だったが、2023年には専門医が2011年より2.5倍に増え精神科医も1.4倍近くにはなったものの、診療科別比率では小児科は56%、脳外科は20%、神経内科は13%を占め、精神科は11%と最下位になった。ちなみに、てんかん専門医を取得して

いる精神科医が不在の県は現在20近くある。もちろんてんかん専門医でなくとも上質の医療は提供可能なので専門医数は目安に過ぎない。

てんかんは精神症状の出現する頻度の高い疾患であることは古くからよく知られており、例えば、デンマークの一般集団コホート研究によるとてんかん患者では一般集団と比較して統合失調症のリスクは2.5倍、統合失調症様精神病のリスクは2.9倍だった<sup>54</sup>。さらに、精神病症状以外の精神症状も高頻度に見られる。2007年にはILAEによっててんかんの神経精神障害に関する本格的な分類が初めて提唱され<sup>34, 46</sup>、その中でてんかん特異的な精神疾患が明示されその認識は精神科医にとって必須である。また、近年の精神病の早期介入研究の進歩に伴い<sup>49</sup>、てんかんでの精神病を予防するために早期段階での早期介入の可能性が指摘されている<sup>45</sup>。

高齢者でのNCSEはてんかん既往のない患者で“新規(de novo)”NCSEとしてしばしば出現し、単なる反応性低下から行動や思考の混乱など多様な精神症状を示すがてんかん以外の原因が特定できない場合もある<sup>40, 58, 71</sup>。高齢者の精神疾患においてNCSEは重要な鑑別疾患で、さらに、高齢者の新規NCSEはてんかん既往のあるNCSEと比較して予後が不良で以前考えられていた以上に死亡率も高いことがわかってきた。

## III. てんかん重積状態の診断：NCSEを中心に

### 1. NCSE研究の目覚ましい進歩

ICUや救命救急ではてんかん重積状態の頻度は入院患者の10～30%にも及ぶ。NCSEを含むてんかん重積状態は、ICU管理下での患者の予後に大きく影響することが明らかになり、またこうした患者での麻酔薬管理が死亡率を増大させる可能性がある<sup>43, 66</sup>。このため、欧米を中心にICUでの48時間(90%以上の発作が捕捉できる時間)の連続脳波モニタリング(continuous EEG monitoring) (以下、cEEG)が精力的に行われ研究が進展し、治療を含めててんかん重積状態の知見が集積されてき

た<sup>61)</sup>。また、NCSEの中でも予後不良な“昏睡に伴うNCSE”(身体疾患による昏睡時のNCSEやけいれん性重積状態後のNCSE)の概念が確立され、2015年のILAEの新たなてんかん重積状態分類に含まれた。さらに、cEEGによってNCSE中の脳波変化が特に抗てんかん薬静注の影響も含めて把握できるようになり、薬物反応性を含むNCSEの脳波基準が提案され<sup>38)</sup>、NCSEの臨床概念と脳波診断はこの10年で様変わりした。

これらの進歩の背景には、脳波技術とりわけ1990年代でのデジタル脳波計の導入が大きな役割を果たしてきた<sup>23, 36)</sup>。記録されたデジタル脳波は、記録後に記録条件やモニタージュなどを自在に変更可能で、ビデオ脳波同時記録での臨床像と脳波の対応の検討や、過去の脳波記録との比較も容易になり、脳波判読の精度は従来のアナログ時代と比べ格段に向上した。しかし、デジタル脳波計の一般臨床での普及率はかなり低い。

## 2. てんかん重積状態の新たな国際分類

ILAEは2015年に臨床実践をより重視したてんかん重積状態の概念、定義、分類を提唱した<sup>70)</sup>。それは1970年と1981年のILAEのてんかん発作分類以来の大幅改訂であった。それまでは通常の短時間のてんかん発作分類の延長として扱われていたが、てんかん発作重積状態の半数以上がてんかんの既往がなく症候学も脳波像も通常のてんかん発作とは異なり多様であるためてんかん発作分類からは切り離された。ちなみにILAEの新たなてんかん発作分類はてんかん重積状態分類より遅れて2017年に公表された<sup>19)</sup>。

てんかん重積状態の新たな定義は、“発作終了機序の不全または異常な遷延性発作を誘導するような機序の始動(時点t1後)のいずれかから生じる。それはさらに発作の種類と持続時間に依存して神経細胞死、神経細胞損傷、神経細胞ネットワーク変化を含むような長期的な悪影響(時点t2後)をもたらす状態”とされた。病態生理の知識は未だに不十分だが将来の実践経験に役立つものとして概念化され、そこでは診断と治療のために発作症候

学、病因、脳波相関、年齢の4つの軸を重視している<sup>66, 70)</sup>。

第一の軸である発作症候学の分類は、顕著な運動症状の有無、運動症状の特徴、質や程度の異なる意識障害の有無に基づいている(後述)。第二の軸である病因では、既知の症候性として急性(例、脳卒中、中毒、脳炎)、遠隔性(例、頭部外傷後、脳炎後、脳卒中後)、進行性(例、脳腫瘍、認知症、進行性ミオクローヌステんかん)、そして未知の潜在性とに分ける。第三の軸である脳波相関では、特異な脳波パターン、異常波の形状・出現部位・時間的特徴、刺激誘発性vs自発性、薬物治療の影響で特徴化するが(後述)、他に中間的な境界症候群としててんかん性脳症、非進展性てんかん様脳波パターン(周期性発射)を伴う昏睡、てんかん患者での行動障害(例、精神病)、てんかん様脳波パターンを伴う急性錯乱状態(例、せん妄)を区別している。第四の軸では新生児、乳児、小児、青年と成人、高齢(60歳以上)に分ける。

具体的な発作症候学の詳細は以下の通りである(表1)。まず、全般発作か焦点発作かにかかわらず顕著な運動症状を伴うもの(A群)と伴わないもの(B群)とに二分別し、さらに各々を運動症状や意識障害の特徴などから細分類する。A群には12種類の下位分類があり、運動症状には全般または焦点起始両側のけいれん性(強直間代)、顕著なミオクローニー、焦点運動などの発作の重積状態を含む(詳細は省略)。B群の総称が本項のテーマであるNCSEで以下に述べる①～⑧の8種類の下位分類を含む。つまり、B.1昏睡を伴うNCSE(①(けいれん重積状態後の“微細な”てんかん重積状態を含む)、B.2.a昏睡を伴わない全般NCSE(②定型欠神発作重積状態、③非定型欠神発作重積状態、④ミオクローニー欠神発作重積状態)、B.2.b昏睡を伴わない焦点NCSE(⑤意識減損を伴わない焦点NCSE[自律神経、感覚、視覚、嗅覚、味覚、情動/精神/体験、聴覚の症状を伴う持続性前兆]、⑥失語発作重積状態、⑦意識減損を伴う焦点NCSE)、B.2.c昏睡を伴わない焦点か全般か不明



の NCSE (⑧自律神経重積状態) である。NCSE の代表例は遷延し持続する欠神 SE と、回復なく反復する意識減損を伴う焦点 NCSE (以前の複雑部分発作重積状態) で、かつて本邦でも詳細に検討されてきた<sup>25)</sup>。以上のように NCSE は異種的病態による重積状態の集合体だが、臨床的に緊急性が高く症候学的に下位分類が容易ではなく脳波所見も多様なこともありしばしば NCSE として総称で扱われる。しかし、抗てんかん薬の選択に際しては全般と焦点の区別は重要となる。なお、高齢者で最も頻度が高い NCSE は⑦の意識減損を伴う焦点 NCSE (特に側頭葉と前頭葉の起始) である<sup>16)</sup>。

前述の ILAE のてんかん重積状態の定義にある t1 と t2 は、新たな操作的次元として導入された。t1 が重積状態治療の開始時点の指標で、t2 が後遺症を予防するためのより集中的治療の開始時点の指標である。知見はまだ乏しくおよその推定値で

あるが、けいれん性 SE では t1 が 5 分、t2 が 30 分で、意識減損を伴う焦点 NCSE では t1 が 10 分、t2 が 60 分以上、欠神 SE では t1 が 10 ~ 15 分、t2 は不明とされている<sup>70)</sup>。てんかん重積状態の死亡率を含む予後は重積時間の増大とともに不良となり<sup>14)</sup>、けいれん性 SE はもとより意識減損を伴う焦点 NCSE では神経損傷などの後遺症を残す可能性があり迅速な対応が求められる<sup>35)</sup>。欠神 SE での知見は乏しい。

しかし、こうした重積状態の操作的な最新の定義でも様々な問題があり、例えば、発作の開始と終了の評価、治療介入の影響の評価、重積状態の下位分類間の境界、重積状態間の段階的移行、脳波と症候の複雑な関連、てんかんの既往歴との関連などに関しては知見基盤が乏しく未だに明確ではない<sup>64)</sup>。このため、NCSE に関して最近提唱された脳波用語<sup>2)</sup>、臨床分類<sup>70)</sup>、脳波診断基準<sup>38, 39)</sup>、

表1 てんかん重積状態(status epilepticus, SE)の国際抗てんかん連盟の分類<sup>70)</sup>

(A) 顕著な運動症状を伴う

- A.1 けいれん性 SE (CSE) (強直間代 SE と同義語)
  - A.1.a. 全般 CSE
  - A.1.b. 焦点起始両側 CSE
  - A.1.c. 焦点か全般か不明の CSE
- A.2 ミオクロニー SE (顕著なてんかん性ミオクロニー攣縮)
  - A.2.a. 昏睡を伴うミオクロニー SE
  - A.2.b. 昏睡を伴わないミオクロニー SE
- A.3 焦点運動 SE
  - A.3.a. 反復性焦点運動発作 SE (ジャクソン型)
  - A.3.b. 持続性部分てんかん SE (Epilepsia partialis continua, EPC)
  - A.3.c. 向反発作 SE
  - A.3.d. 眼間代発作 SE
  - A.3.e. 発作性麻痺 (焦点抑制 SE)
- A.4. 強直発作 SE
- A.5. 運動亢進 SE

(B) 顕著な運動症状を伴わない (非けいれん性てんかん重積状態、NCSE)

- B.1. 昏睡を伴う NCSE (“微細な”SE を含む)
- B.2. 昏睡を伴わない NCSE
  - B.2.a. 全般 NCSE
    - B.2.a.a 定型欠神 SE
    - B.2.a.b 非定型欠神 SE
    - B.2.a.c ミオクロニー欠神 NCSE
  - B.2.b. 焦点 NCSE
    - B.2.b.a 意識減損を伴わない焦点 NCSE (持続性前兆)  
自律神経、感覚、視覚、嗅覚、味覚、情動/精神/体験、聴覚
    - B.2.b.b 失語発作 SE
    - B.2.b.c 意識減損を伴う焦点 NCSE
- B.2.c. 焦点か全般か不明の NCSE
  - B.2.c.a 自律神経 SE

転帰尺度<sup>37, 60)</sup>などを出来るだけ統一して、特に疫学や治療研究のデータを研究間で比較可能にしていくことが重要だろう<sup>6)</sup>。

### 3. NCSE 脳波診断の新たな国際的基準：“ザルツブルク合意基準”

病態異種的な NCSE の脳波所見が多様であることは、ICU や救急領域での cEEG の研究によって急速に理解が深まった。救命救急脳波用語の標準化に関する米国臨床神経生理学会基準<sup>24)</sup>と前述のてんかん重積状態に関する ILAE 基準<sup>70)</sup>に加えて、NCSE に特化した脳波診断のための専門家による合意基準であるザルツブルク合意基準 (Salzburg Consensus Criteria) (以下、SCC)<sup>38)</sup>が提唱され(表2)、それらを用いることで NCSE の診断の精度や妥当性の改善が示されてきている。以下に SCC を紹介するが、てんかん脳症(レンノックス・ガストー症候群など)による NCSE は本稿の趣旨から外れるため省略する。

ILAE のてんかん重積状態のうち前述の A 群のけいれん性 SE などは顕著で特異的な運動症状を伴うために容易に認識されるが、B 群の NCSE には典型的な症状や徴候が乏しいため脳波検査が診断に必須となる。SCC では NCSE を臨床的に疑うことが NCSE 診断の最初の第一歩として強調している。具体的には 10 分以上持続するような意識や認知での何らかの変化があり、加えて微細な運動徴候もあれば臨床的に NCSE がかなり疑われる。

しかし、ここに NCSE の診断の難しさがあり、第一に意識や認知の変化は多様でそれを NCSE の症候として捉えることは容易ではなく(IVの4参照)、第二に運動徴候自体も NCSE 特異性は低いものが多く微細であるため気づかれ難く加えて常に伴うとは限らない<sup>20)</sup>。

以下に SCC を解説する。典型的な単回の非重積発作時の脳波パターンとしては、従来より棘徐波複合の連続パターンと周波数・振幅・部位における時空間の進展(evolution)を示す漸増性律動パターンとが知られてきた。SCC ではそうした従来の発作時パターンをもとに、表2のように NCSE の脳波所見をてんかん様発射(epileptiform discharges) (以下、ED)または律動性デルタ・シータ活動(rhythmic delta/theta activity) (以下、RDT)で規定した。2.5Hz より早い ED は脳波所見(10 秒以上持続する)だけで診断可能である。2.5Hz 以下の ED または 0.5Hz より早い RDT の場合(10 秒以上持続する)は、第二条件である(a)脳波の時空間的進展、(b)随伴する微細な運動症状、(c)抗てんかん薬反応という異なる次元の特徴の1つを加えることで“NCSE 確診”としている。つまり、脳波所見だけでは絶対的な判断が難しいことを示している。さらに明らかな進展を伴わないが周波数・振幅・部位・波形の変動(fluctuation)を伴う ED や RDT の場合と、治療による症状改善を伴わないが脳波改善を示す場合を NCSE 確診に準じる

表2 NCSEのザルツブルク合意基準(確診と疑診)(2015年)<sup>38)</sup>

#### NCSE 確診(definite NCSE)

- ① 2.5Hz より早いてんかん様発射(epileptiform discharges, ED)が 10 秒以上
- ② 2.5Hz 以下の ED または 0.5Hz より早い連続性の律動性デルタ・シータ活動(rhythmic delta/theta, RDT)が 10 秒以上で、かつ以下の第二基準から 1 つ以上
  - (a) 典型的な時空間的進展を伴う
  - (b) 脳波パターン中の臨床発作現象(微小攣縮、共同注視偏位など)を伴う
  - (c) 適切な抗てんかん薬静注後の症状と脳波の明白な改善

#### NCSE 疑診(possible NCSE)

- ① 典型的な進展を伴わないが、ED や RDT の周波数、形状、部位の 1 つ以上の変動
- ② 確診の第二基準で適切な抗てんかん薬静注後に脳波のみの改善

#### NCSE 否定(no NCSE)

- ① 0.5Hz 未満の RDT
- ② 進展や変動のない周期性パターン

“NCSE 疑診”としており、脳波所見の解釈はさらに複雑である。つまり、脳波所見には発作から非発作まで連続性のあることを意味している。これらを反映して、SCC を用いることで NCSE 確診と NCSE 否定はある程度の専門医でも的確に診断できるが、NCSE 疑診を判断するには SCC にかなり習熟している必要があることが指摘された<sup>53)</sup>。

従来より NCSE に該当するかどうかの判断が難しかった周期性や律動性の脳波パターン(例、サブレッション・バースト、三相波、一側性または全般性周期性発射など)については、発作時・発作間欠期連続体(ictal-interictal continuum)という概念が提唱されている。これらの特異な脳波パターンは背景にある疾患の影響が大きいが、てんかん発作との関連は固定的なものではなく常に変動し、NCSE とは連続体を形成しているとみなされる。そして、それらの脳波パターンと神経損傷(転帰)との関連を連続的に評価する二次元的視点で捉える必要があり、こうした概念での知見の集積が待たれる。なお、この概念についてはいくつかの関連論文の図を参照されたい<sup>12, 26, 27, 82)</sup>。

SCC の妥当性検証試験で複数の三次医療センターでの 220 名の連続症例のうち、NCSE の臨床的疑いのある 120 名中で 50 名(42%)が SCC を適用して NCSE(確診と疑診を含む)と診断され、臨床的疑いのない対照群 100 名中で 3 名(3%)が SCC による NCSE とされた<sup>39)</sup>。したがって、臨床的疑いが診断の第一歩であることが示されたが、他方、臨床的疑いがなくても稀には NCSE を否定できない点も見逃せない。

SCC では RDT と ED は重要な脳波所見であるが、乳幼児で見られる短時間潜在的発作時律動性発射(brief potentially ictal rhythmic discharges, BIRDS)が高齢者を含む小児や成人の重症疾患でも認められ、脳血管障害などの脳病巣の影響で出現する可能性があり、実際のでんかんの早期予測因子であることが示された<sup>79)</sup>。NCSE の予防的観点からこうした脳波所見の検討も SCC に今後求められるだろう。

SCC は前述の ILAE のてんかん重積状態分類(特に境界症候群)と同様にまだ完成形とは言えず課題も多い<sup>64)</sup>。特に、NCSE の“疑診”は NCSE の過剰診断と過小診断の間で揺れ動く不安定な領域だが、極めて重要な視点であり臨床経験と研究知見を蓄積していくことが急務と思われる。

## IV. 高齢者の NCSE

### 1. 最新の疫学

Sadeghi ら<sup>62)</sup>による高齢者のてんかん重積状態の転帰に関する 85 研究の最新の系統的レビューによると、てんかん重積状態全体では高齢患者の死亡率が高齢者を除く成人患者と比べ高く、その不良転帰の要因として NCSE が抽出された。死亡率に影響する他の要因には、脳病変の存在、難治性てんかん重積状態(第一線治療薬のベンゾジアゼピン系薬静注と第二線の抗てんかん薬静注での治療失敗)、入院中の感染症、長い入院期間を認めた。彼女らはてんかん重積状態の不良転帰(死亡)の予測尺度に関して STESS(Status Epilepticus Severity Score)<sup>60)</sup>と EMSE(Epidemiology-based Mortality Score in Status Epilepticus)<sup>37)</sup>の有用性を示した。前者の STESS は意識レベル、発作型、年齢、てんかんの既往の 4 項目を単純化した簡便な評価法である。例えば、65 歳以上でかつてんかんの既往がない(新規てんかん重積状態)だけでも不良転帰の可能性ありと評価される。後者は病因、発作持続時間、併存症、年齢、脳波所見、意識レベルの 6 項目をそれぞれ細分して点数化している。

Leitinger ら<sup>40)</sup>はてんかん重積患者の地域集約的拠点病院での集団基盤データを用いて、新たな ILAE てんかん重積状態分類<sup>70)</sup>と SCC<sup>38)</sup>で評価された 18 歳以上のてんかん重積状態の初回エピソード患者 221 名(年齢中央値 69 歳、20 ~ 99 歳)を対象に、NCSE に関してその出現率や様々な臨床特徴を検討した。ここでは 24 時間体制で常時脳波検査が施行可能で NCSE の見落としはかなり少ない。その結果、てんかん重積状態全体の年間出現率は 10 万当たり 36.1 名だった。そのうち NCSE



は全体の34.4%を占め出現率は10万当たり12.1名で、先行研究の1.5倍程度の頻度を示した。NCSEの内訳は約76%が意識減損を伴う焦点NCSE、約13%が失語発作重積状態、約9%が昏睡を伴うNCSE、約1%が意識減損を伴わない焦点NCSEで、全般NCSEは0%だった(ただし、この三次医療機関への搬送以前で、おそらく全般NCSEなどは自然に消失あるいは第一線治療薬静注で消失している可能性があり、実際にはさらにNCSEの頻度は高いだろう)。なお、NCSEの出現率は年齢依存性で50歳代以降急増し、また女性に高い比率(73%)を示した。

次に、彼らの転帰に関するデータでは<sup>40)</sup>、けいれん性SEと比べてNCSEの存在は不良転帰を示し、特に、けいれん発作やけいれん性SEの前または後にNCSEが出現するような場合である。NCSEの死亡率は27.6%だが、昏睡を伴う場合は42.9%、昏睡を伴わない焦点NCSEは26.1%だった。焦点NCSEでは意識レベルが重症ほど死亡率も高くなった。なお、NCSEを伴わないけいれん性SEだけの死亡率は3.5%であり、けいれん性SEと焦点NCSEの連鎖が予後に大きな影響力を持っているという新たな知見が示された。以上より、NCSEの転帰には焦点と全般の区別、意識レベルの程度、重積状態間の連鎖が強くと影響することが明らかになった。

## 2. 精神科医が留意すべき臨床特徴

てんかんの有病率は65歳以上で増大することは前述したが、これは高齢化に伴い中枢神経疾患や中枢神経を巻き込む全身疾患の増加を背景にしているためと思われる。60歳以上と60歳未満のてんかん重積状態の特徴を比較した研究では、高齢者ではてんかん既往歴がなく新規に出現することが多く、またNCSEの頻度が高く、脳血管障害が病因として多かった<sup>58)</sup>。顕著な運動症状を伴うけいれん性SEなどは救命救急で対応するとして、NCSEは心因性疾患、中毒性疾患、発作後状態、その他の神経・精神疾患として誤認されやすく<sup>32)</sup>、精神科や高齢者医療の領域で診ることが増えてい

る。さらに、血管性認知症を含む脳血管障害、神経変性疾患、中枢神経感染症、アルコール関連障害、抗てんかん薬の不適切治療(種類や用量)、自己免疫疾患、代謝異常などに起因するNCSEの診断と治療はもとより、他の神経疾患や内科疾患を基盤にしたNCSE患者の診察も精神症状が目立つと精神科や高齢者の医療に求められる可能性が高い<sup>70)</sup>。

高齢者のNCSEの診断と治療を難しくしているものの一つは、NCSE自体の症状とその原因身体疾患や身体合併症による症状とが混在していることである。例えば、NCSEでの認知変化は、原因疾患の認知症の単なる増悪や身体合併症に伴うせん妄と誤診されることはしばしばある。また、NCSEでの微細な神経徴候は、パーキンソン病などの身体合併症や投与されている抗精神病薬による副作用と誤診されることもある。てんかん既往のある高齢者では通常の発作とは異なる意識変化、神経徴候、行動変化、精神変調があればNCSEが第一に疑われるが、前述のように高齢者のNCSEはてんかんとしての新規の初発発作であることも珍しくない。これらの認識が臨床医にないと診断を難しくし、NCSEと気づかずに抗精神病薬や抗パーキンソン薬が投与され状態が悪化した症例はしばしば報告されてきた<sup>63)</sup>。そして、高齢者の焦点NCSEでは死亡率が高いことを留意する必要がある<sup>16, 40)</sup>。

## 3. 精神科臨床で遭遇するNCSEを疑うべき状況

種々の質と程度の意識障害(意識内容の変化である主観的症状や意識レベルの低下)、精神変調や行動の急変が遷延性ないし反復性に見られるさいに、以下の背景がある場合はさらにNCSEの疑いを強くする<sup>10, 15, 16, 66)</sup>：①けいれん発作後の不良な回復。ただし、高齢者で独居の場合や夜間発作の場合はけいれんの存在に気づかれない；②意識障害や昏迷時に随伴する自動症(探索動作、食行動、姿勢異常など)、四肢・眼球周辺・口部の微弱な攣縮、眼振、頭部や眼球の偏位、自律神経症状の変動。ただし、NCSEの状態は変動するため神経徴候は一過性のこともある；③ベンゾジアゼピン系薬物の

服用中止や不規則服用；④てんかん発作の既往；⑤身体疾患や侵襲的治療のストレス状況；⑥脳卒中急性期直後の精神機能の不良な回復；⑦原因が特定できない昏迷や意識障害。

#### 4. NCSE の症候学

NCSE の症状は知覚、認知、精神、情動、行動、意識などの多様な領域に表現され、変幻自在に表出を変えるためその症候学は“カメレオン”に例えられる<sup>32)</sup>。てんかんの神経精神障害の ILAE 分類では NCSE を発作時精神病理として位置付け、多様な精神症状を挙げている<sup>34, 46)</sup>。研究者によっては精神状態変容(altered mental state)<sup>83)</sup>、急性錯乱(acute confusional state) (主にせん妄)<sup>42)</sup>などと NCSE の症状を総称する場合もあるが、具体的には、抑うつ気分、無気力、不安、パニック、精神病症状、奇異な行動・思考、昏迷、緊張病症状、精神運動興奮、攻撃・衝動性、失見当識、意識障害など疾患特異性に乏しい状態を示し、包括的な名称で括ることが難しい<sup>31, 41, 69, 77)</sup>。症状の多様性のため多くの非てんかん性の病態での鑑別診断に NCSE が頻繁に登場する。

先に NCSE を疑うべき状況を 7 項目述べたが、ここでは NCSE が見落とされやすい症候学をまとめるが、括弧内は原因となる NCSE の代表例である<sup>28, 31)</sup>：①てんかん発作後の遷延性意識障害(意識減損を伴う焦点 NCSE、全般 NCSE)；②興奮・錯乱・幻覚(意識減損を伴う前頭葉 NCSE)；③緘黙・失語(失語発作重積状態)；④吃音(意識減損を伴う前頭葉 NCSE)；⑤緊張病・錯乱(辺縁系脳炎などを基盤とした意識減損を伴う側頭葉 NCSE)。

最近、NCSE 時の緊張病の特徴に関するレビューがいくつか公表された<sup>51, 56, 72)</sup>。欠神発作重積状態などにおいて昏迷状態を呈する場合があります棘徐波昏迷(spike-wave stupor)と呼ばれ古くから知られていた<sup>50)</sup>。緊張病も NCSE も第一線治療がベンゾジアゼピン系薬物という共通点があり、いずれの病態も生命危機的な不良転帰を伴うことがあるため迅速な診断と治療が求められる。しかし、前述のように SCC による NCSE の診断の難しさに加

えて、緊張病はその診断と診断的位置付けの難しさが<sup>21, 55)</sup>、NCSE 自体の過少診断に輪をかけて臨床的認識の低い領域となる。

緊張病は多くの精神疾患や身体疾患を背景に出現するおそらく脳の運動に関わる神経回路の特異な障害と考えられる<sup>7)</sup>。緊張病の診断は臨床的には覚醒や注意がある程度保持されているように思われる患者で、無動、緘黙、筋強剛、興奮が見られる場合はそれを疑い<sup>59)</sup>、多様な背景疾患で出現するため脳波検査を含む精査が必須となる。なお、緊張病がせん妄状態でも出現することが指摘されている<sup>22, 76)</sup>。緊張病と NCSE の出現のタイミングは様々で、緊張病が発作に先行する場合、発作中に出現する場合、発作後も持続する場合がある<sup>56)</sup>。筆者ら<sup>67)</sup>は、62 歳の女性で統合失調症の緊張病性昏迷中にけいれん性 SE が出現し、その後に焦点 NCSE を呈し抗てんかん薬の投与で NCSE は消失したが昏迷は継続したため電気けいれん療法で改善した症例を経験した(論文の症例 1)。これは NCSE が緊張病に重畳した“二重昏迷”ともいえる特異な病態である。NCSE で起こる緊張病の特徴は発症年齢が多様で高齢者での特徴は明確にされていないが、Volle ら<sup>72)</sup>は新規の緊張病症状、50 歳以上、神経疾患の併存、発作閾値に影響する薬物の変更などを特徴として挙げた。Ogyu ら<sup>51)</sup>はこの一群にはてんかんの特徴や神経学的異常がない場合があり、精神疾患の既往や精神症状をしばしば認めることから“緊張病性 NCSE”と呼ぶことを提唱した。なお緊張病の治療法である電気けいれん療法が NCSE を誘発することが稀ではあるが報告されている<sup>1)</sup>。

#### V. NCSE の実践的課題

NCSE は臨床表出が多彩で認識されがたく、NCSE を疑っても多くの施設では緊急の脳波検査や時間外での脳波検査は難しいことが多い。また、脳波と症状の相関には限界があり(例、NCSE が変動し脳波検査時にその極期でない場合がある)、それを適切に評価できる専門家も少ない。したがっ



て、たとえ NCSE を疑って脳波検査を行なっても、臨床医は治療介入のリスク(抗てんかん薬静注の副作用)と NCSE による不良転帰のリスクとの間での難しい選択を迫られる<sup>32)</sup>。ここでは NCSE 評価のさいの脳波検査におけるいくつかの実践的課題を取り上げる。

### 1. 脳波検査でのジレンマ

欧米の神経救急センターでの脳波検査体制はかなり充実してきている。例えば、先に紹介した SCC 作成に関わった研究施設はオーストリアのザルツブルク市にある神経救急専門の三次医療センターで、1995 年以来 24 時間体制で脳波検査(cEEG を含む)と治療が可能である<sup>40)</sup>。こうした体制は本邦では非常に限られており、まして精神科の一般臨床では限定された人的、設備的、費用的な資源の枠内で対応せざるをえない。

てんかん性異常の検出に関して、通常行われる 30 分程度の脳波検査(以下、30 分 EEG)と ICU での 16～24 時間の cEEG とを比較したところ、30 分 EEG でも 80% 程度は異常が検出できることが報告された<sup>30)</sup>。最近、神経救急センターの患者を対象に NCSE の臨床的疑い(原因不明の意識の悪化や変動、些細な神経徴候、瞳孔と眼球運動の異常などを示す)の患者 85 名を対象に行われた平均  $72 \pm 67$  時間の cEEG とその開始部分である 30 分 EEG(通常の脳波に相当)で、SCC を用いた NCSE 検出率を比較した研究が報告された<sup>33)</sup>。患者は最初の 30 分 EEG から以下の 4 群に分類された：① SCC での NCSE 確診群(7%)、②周期性や律動性パターン群(22%)、③散発性てんかん様発射群(11%)、④いずれにも該当しない群(60%)。そのうち cEEG で NCSE が確認されたのは①では 100%、②では 47.4%、③では 33.3%、④では 3.9% で、30 分 EEG でも高い感受性と陰性予測値を認め NCSE の予測に有用であることが示された。NCSE の臨床的疑いがありかつ 30 分 EEG で②や③がある場合は、NCSE 診断のために cEEG 導入の有力な指標となることが示された。

しかし、30 分 EEG による②や③は診断特異性

は高くないのでそれだけで NCSE 確診には不十分であり、cEEG の利用できない一般の臨床実践におけるジレンマが生じる。一般の臨床実践で②や③を認めた場合に抗てんかん薬治療を開始するかどうかを決定するためには、脳波検査を可能な範囲で反復することが重要であろう。加えて、前述の NCSE を疑うべき状況を再検討することも有用である。つまり、けいれん発作後の不良な回復、意識障害や昏迷時に随伴する微細な神経徴候、ベンゾジアゼピン系薬物治療歴、てんかん発作の既往、身体的ストレス状況、脳卒中急性期直後、原因不明の昏迷や意識障害などは NCSE の存在をより積極的に疑うことができる。

cEEG の利用できない状況での脳波判読において筆者がしばしば遭遇するジレンマは、例えば、夜間に高齢者がけいれんを起こし救急センターに搬送されるとすぐに抗てんかん薬が静注されることは一般的だが、その後に痙攣はないものの意識の回復が不良な場合には NCSE を呈している可能性が高い。しかし、翌日の脳波検査で何らかの脳波異常はあるがおそらく抗てんかん薬の影響もあり NCSE としては極期を過ぎている可能性があり、SCC の基準を満たさず判定に迷うことがある。中には SCC に合致しない脳波異常が明らかな原疾患がないにも関わらず長期間にわたり変動性に改善と悪化を繰り返すことがあり、SCC が完全な基準ではない可能性を常に認識する必要がある。

### 2. 臨床・脳波相関でのジレンマ

ここでの第一のジレンマは重積状態時の臨床症状の評価問題である。NCSE を疑う精神症状が実際の脳波異常と相関するかどうかを確定するには、臨床発作を疑う脳波所見を認めた際に実際に意識内容や意識水準に関する評価や患者の臨床観察が重要である。こうした場合には脳波検査中に検査者や担当医が患者の評価を行う必要がある。例えば、SCC では NCSE 中の抗てんかん薬静注による症状改善の評価方法として、“名前を言って”、“1, 2, 3 と繰り返して”、“腕を挙げて”、“目を開けて”、“私を見て”のいずれか一つでの明らかな症状改善が

あるかどうかを判定することが示されている<sup>38)</sup>。

しかし、発作時の症状評価は単純化することができない。前述したようにNCSEでは多様な精神症状、行動変化、微細な運動徴候まで見られるが、体系的な評価方法は確立されていない。このためNCSE中の脳波変化に反映される中核的病態が何かを見極めることは難しく、検査者や担当医の経験や知識に委ねられている。てんかん症候学での意識は、意識水準と意識内容<sup>8,9)</sup>あるいは覚醒、注意、認識<sup>5)</sup>などで構成される多面的概念であり<sup>48)</sup>、上述のSCCでの簡略化された評価ではとても意識全体を評価できるはずもない。さらに意識減損を伴わない焦点NCSEや粗大な意識障害を伴わない全般NCSEは過少診断されることが懸念される。筆者らは全般NCSE患者でNCSE中の詳細な神経心理学的評価を行ったところ、引きこもりが頭頂葉症候群を示すNCSE<sup>44)</sup>、パニック発作が前頭葉症候群を示すNCSE<sup>52)</sup>であることを見出した。てんかん発作時の脳活動状態をSPECTやfMRIで検討した機能画像研究の知見は示唆的である<sup>3-5, 81)</sup>。そこでは欠神発作や意識減損を伴う焦点発作において(ただし重積状態ではない)、上位脳幹・視床、大脳半球の内側面、大脳半球の外側面の連合皮質で構成されるネットワーク(“意識システム”)における活動が変化しており、それは発作型で異なる<sup>48)</sup>。将来的にはNCSEでの神経機能画像研究が症状評価の問題を解決できるかもしれない。

第二のジレンマは頭皮上脳波記録の限界である。外科手術の目的で頭蓋内深部電極を留置した症例で一側海馬の発作重積状態が偶然に記録されたが、頭皮上脳波ではNCSEを反映する明らかな脳波変化を認めなかったことが報告された<sup>75)</sup>。最近、同様に外科手術の目的で頭蓋内電極を用いた研究などで、頭皮上脳波にてんかん性異常が波及しないいくつかの状況が明らかにされた<sup>68, 73)</sup>。こうした頭皮上脳波記録の限界を考慮すると、特に明らかな意識障害を伴わないてんかん発作やその重積状態の過少診断が予想以上にあるのかもしれない。

症状と頭皮上脳波の相関の限界は今後の重要な検討課題である<sup>32)</sup>。さらに、内側側頭葉てんかんで見られる精神病症状の際にNCSEの疑われる症例において、SCCには合致しないような側頭部徐波などの頻発を認めることがある(実際に抗てんかん薬の調整で改善)。SCCは神経救急を中心に発展してきたものであり、ILAEの神経精神障害の分類にあるようなてんかんの発作時精神病理の視点はほとんど取り入れられておらず<sup>17, 18, 34, 46)</sup>、SCCは精神科領域が扱うようなNCSEを網羅しているとはいえない。

## VI. おわりに

以上、NCSEに関する近年の研究の進歩を分類、症候、診断を中心に解説し、さらに高齢者のNCSEの特徴を詳述し、最後に臨床症状や脳波の評価に関する課題を指摘した。他にも治療や予後などに関して多くの課題があるが、前方視的研究を含む検討が進んでおりさらなる知見の集積が期待される<sup>66, 82)</sup>。加えて、この領域の医療に関しては、精神医学、神経内科学、老年医学、脳神経外科学、救命救急医学、てんかん学、脳波学などの集学的医療の展開が必須で、特に精神科医の関心が高まることが望まれる。

本稿は「宮城の精神科臨床を考える会」(代表山崎英樹)に筆者が毎月寄稿しているeレクチャーの2020年9月号の内容に新たな知見を加えて大幅に改訂したものである。また、本稿に関わる開示すべき利益相反はない。

## 文献

- 1) Aftab A, VanDercar A, Alkhachroum A, et al.: Nonconvulsive status epilepticus after electroconvulsive therapy: A review of literature. *Psychosomatics* 59, 36-46, 2018
- 2) Beniczky S, Hirsch LJ, Kaplan PW, et al.: Unified EEG terminology and criteria for nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsia*

- 
- 54 (Suppl. 6), 28-29, 2013
- 3) Blumenfeld H: Consciousness and epilepsy: Why are patients with absence seizures absent? *Prog Brain Res* 150, 271-286, 2005
  - 4) Blumenfeld H: Epilepsy and Consciousness. In: *The Neurology of Consciousness: Cognitive Neuroscience and Neuropathology* (eds. Laureys S, Tononi G). pp.247-260, Academic Press, 2009
  - 5) Blumenfeld H: Impaired consciousness in epilepsy. *Lancet Neurol* 11, 814-826, 2012
  - 6) Canas N, Delgado H, Silva V, et al.: The electroclinical spectrum, etiologies, treatment and outcome of nonconvulsive status epilepticus in the elderly. *Epilepsy Behav* 79, 53-57, 2018
  - 7) Carroll BT, Thomas C, Jayanti K, et al.: Treating persistent catatonia when benzodiazepines fail: Neural circuit changes help explain syndrome's sign, suggest potential therapies. *Curr Psychiatry* 4, 56-64, 2005
  - 8) Cavanna AE, Mula M, Servo S, et al.: Measuring the level and content of consciousness during epileptic seizures: The Ictal Consciousness Inventory. *Epilepsy Behav* 13, 184-188, 2008
  - 9) Cavanna AE, Shah S, Eddy CM, et al.: Consciousness: A neurological perspective. *Behav Neurol* 24, 107-116, 2011
  - 10) Cheng S: Non-convulsive status epilepticus in the elderly. *Epileptic Disord* 16, 385-394, 2014
  - 11) Chin RFM, Neville BGR, Scott RC: A systematic review of the epidemiology of status epilepticus. *Eur J Neurol* 11, 800-810, 2004
  - 12) Chong DJ, Hirsch LJ: Which EEG patterns warrant treatment in the critically ill? Reviewing the evidence for treatment of periodic epileptiform discharges and related patterns. *J Clin Neurophysiol* 22, 79-91, 2005
  - 13) Claassen J: How I treat patients with EEG patterns on the ictal-interictal continuum in the neuro ICU. *Neurocrit Care* 11, 437-444, 2009
  - 14) DeLorenzo RJ, Garnett LK, Towne AR, et al.: Comparison of status epilepticus with prolonged seizure episodes lasting from 10 to 29 minutes. *Epilepsia* 40, 164-169, 1999
  - 15) Drislane FW: Presentation, evaluation, and treatment of nonconvulsive status epilepticus. *Epilepsy Behav* 1, 301-314, 2000
  - 16) Dupont S, Kinugawa K: Nonconvulsive status epilepticus in the elderly. *Rev Neurol (Paris)* 176, 701-709, 2020
  - 17) Elliot B, Joyce E, Shorvon S: Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 1. Elementary phenomena. *Epilepsy Res* 85, 162-171, 2009
  - 18) Elliot B, Joyce E, Shorvon S: Delusions, illusions and hallucinations in epilepsy: 2. Complex phenomena and psychosis. *Epilepsy Res* 85, 172-186, 2009
  - 19) Fisher RS, Cross JH, French JA, et al.: Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 58, 522-530, 2017
  - 20) Florea B, Beniczky SA, Demény H, et al.: Semiology of subtle motor phenomena in critically ill patients. *Seizure* 48, 33-35, 2017
  - 21) Gazdag G, Takács R, Ungvari GS: Catatonia as a putative nosological entity: A historical
-

- sketch: *World J Psychiatry* 7, 177-183, 2017
- 22) Grover S, Ghosh A, Ghormode D: Do patients of delirium have catatonic features? An exploratory study. *Psychiatry Clin Neurosci* 68, 644-651, 2014
- 23) Herman ST, Abend NS, Bleck TP, et al.: Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: Indications. *J Clin Neurophysiol* 32, 87-95, 2015
- 24) Hirsch LJ, LaRoche SM, Gaspard N, et al.: American Clinical Neurophysiology Society's standardized critical care EEG terminology: 2012 version. *J Clin Neurophysiol* 30, 1-17, 2013
- 25) 細川清：非痙攣性てんかん重延状態：とくに“Petit Mal Status”と“Temporal Lobe Status”について. *神経研究の進歩* 27, 646-655, 1983
- 26) Johnson EL, Kaplan PW: Population of the ictal-interictal zone: The significance of periodic and rhythmic activity. *Clin Neurophysiol Pract* 2, 107-118, 2017
- 27) Kapinos G, Trinka E, Kaplan PW: Multimodal approach to decision to treat critically ill patients with periodic or rhythmic patterns using an ictal-interictal continuum spectral severity score. *J Clin Neurophysiol* 35, 314-324, 2018
- 28) Kaplan PW: Nonconvulsive status epilepticus in the emergency room. *Epilepsia* 37, 643-650, 1996
- 29) Kaplan PW: Assessing the outcomes in patients with nonconvulsive status epilepticus: Nonconvulsive status epilepticus is underdiagnosed, potentially overtreated, and confounded by comorbidity. *J Clin Neurophysiol* 16, 341-352, 1999
- 30) Khan OI, Azevedo CJ, Hartshorn AL, et al.: A comparison of continuous video-EEG monitoring and 30-minute EEG in an ICU. *Epileptic Disord* 16, 439-448, 2014
- 31) Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW: Hidden in plain sight: Non-convulsive status epilepticus: Recognition and management. *Acta Neurol Scand* 136, 280-292, 2017
- 32) Kinney MO, Craig JJ, Kaplan PW: Non-convulsive status epileptics: Mimics and chameleons. *Pract Neurol* 18, 291-305, 2018
- 33) Koren J, Herta J, Draschtak S, et al.: Early epileptiform discharges and clinical signs predict nonconvulsive status epilepticus on continuous EEG. *Neurocrit Care* 29, 388-395, 2018
- 34) Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D: The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: A proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav* 10, 349-353, 2007
- 35) Krumholz A, Sung GY, Fisher RS, et al.: Complex partial status epilepticus accompanied by serious morbidity and mortality. *Neurology* 45, 1499-1504, 1995
- 36) 久保田有一, 中本英俊, 江川悟史, 他.: 神経救急の脳波学. *臨床神経生理学* 47, 35-39, 2019
- 37) Leitinger M, Höller Y, Klass G, et al.: Epidemiology-based mortality score in status epilepticus (EMSE). *Neurocrit Care* 22, 273-282, 2015
- 38) Leitinger M, Beniczky S, Rohrer A, et al.: Salzburg consensus criteria for non-convulsive status epilepticus: Approach to clinical application. *Epilepsy Behav* 49, 158-163, 2015
- 39) Leitinger M, Trinka E, Gardella E, et al.: Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: A retrospective study. *Lancet Neurol* 15,



- 1054-1062, 2016
- 40) Leitinger W, Trinka E, Giovannini G, et al.: Epidemiology of status epilepticus in adults: A population-based study on incidence, causes, and outcomes. *Epilepsia* 60, 53-62, 2019
- 41) Manfredonia F, Saturno E, Lawley A, et al.: The role of electroencephalography in the early diagnosis of non-convulsive status epilepticus in elderly patients with acute confusional state: Two possible strategies? *Seizure* 73, 39-42, 2019
- 42) Manfredonia F, Saturno E, Lawley A, et al.: Prevalence and clinical correlates of non-convulsive status epilepticus in elderly patients with acute confusional state: A systematic literature review. *J Neurol Sci* 410, 116674, 2020
- 43) Marchi NA, Novy J, Faouzi M, et al.: Status epilepticus: Impact of therapeutic coma on outcome. *Crit Care Med* 43, 1003-1009, 2015
- 44) Matsuoka H, Okuma T, Ueno T, et al.: Impairment of parietal cortical functions associated with episodic prolonged spike-wave discharges. *Epilepsia* 27, 432-436, 1986
- 45) 松岡洋夫：てんかん患者に出現する精神病症状に対する早期介入の可能性. *精神医学* 50, 265-271, 2008
- 46) 松岡洋夫：てんかん特異的な精神病症状の新たな理解：国際分類（ILAE）案をめぐって. *精神神経誌* 112, 806-812, 2010
- 47) 松岡洋夫：精神科におけるてんかん医療の向上を目指して. *精神医学* 53, 479-486, 2011
- 48) 松岡洋夫, 佐久間篤：てんかん. 脳と心のプライマリー・ケア: 第5巻 意識と睡眠(千葉茂編). pp226-235, シナジー, 2011
- 49) 松岡洋夫：若者のメンタルヘルスケアに向けて：精神病の早期介入研究から見えてきたこと. *精神神経誌* 114, 303-309, 2012
- 50) Niedermeyer E, Khalifeh R: Petit mal status (“spike-wave stupor”) : An electro-clinical appraisal. *Epilepsia* 6, 250-262, 1965
- 51) Ogyu K, Kurose S, Uchida H, et al.: Clinical features of catatonic non-convulsive status epilepticus: A systematic review of cases. *J Psychosom Res* 151, 110660, 2021
- 52) 刑部和仁, 松岡洋夫, 佐藤光源：反響言語, 保続を主徴とした非けいれん性てんかん重延状態の一例：全般性棘・徐波複合の連続に伴う精神症状を中心に. *精神医学* 34, 995-1002, 1992
- 53) Othman AS, Meletti S, Giovannini G: The EEG diagnosis of NCSE: Concordance between clinical practice and Salzburg Criteria for NCSE. *Seizure* 79, 1-7, 2020
- 54) Qin P, Xu H, Laursen TM, et al.: Risk for schizophrenia and schizophrenia-like psychosis among patients with epilepsy: Population based cohort study. *BMJ* doi: 10.1136/bmj.38488.462037.8F, 2005
- 55) Rasmussen SA, Mazurek MF, Rosebush PI: Catatonia: Our current understanding of its diagnosis, treatment and pathophysiology. *World J Psychiatry* 6, 391-398, 2016
- 56) Repchak AT, Quinn DK: Epileptic catatonia: A case series and systematic review. *Psychosomatics* 57, 217-225, 2016
- 57) Riggio S: Psychiatric manifestations of nonconvulsive status epilepticus. *Mt Sinai J Med* 73, 960-966, 2006
- 58) Rohrachner A, Reiter DP, Brigo F, et al.: Status epilepticus in the elderly: A retrospective study on 120 patients. *Epilepsy Res* 127, 317-323, 2016
- 59) Rosebush PI, Mazurek MF: Catatonia and its treatment. *Schizophr Bull* 36, 239-242, 2010



- 60) Rossetti AO, Logroscino G, Milligan TA, et al.: Status Epilepticus Severity Score (STESS) : A tool to orient early treatment strategy. *J Neurol* 255, 1561-1566, 2008
- 61) Rossetti AO, Hirsch LJ, Drislane FW: Nonconvulsive seizures and nonconvulsive status epilepticus in the neuro ICU should or should not be treated aggressively: A debate. *Clin Neurophysiol Pract* 4, 170-177, 2019
- 62) Sadeghi M, Eshraghi M, Akers KG, et al.: Outcomes of status epilepticus and their predictors in the elderly: A systematic review. *Seizure* 81, 210-221, 2020
- 63) Shavit L, Grenader T, Galperin I: Nonconvulsive status epilepticus in elderly a possible diagnostic pitfall. *Eur J Intern Med* 23, 701-704, 2012
- 64) Shorvon S, Sen A: What is status epilepticus and what do we know about its epidemiology? *Seizure* 75, 131-136, 2020
- 65) Sillanpää M, Lastunen S, Helenius H, et al.: Regional differences and secular trends in the incidence of epilepsy in Finland: A nationwide 23-year registry study. *Epilepsia* 52, 1857-1867, 2011
- 66) Sutter R, Semmlack S, Kaplan PW: Nonconvulsive status epileptics in adults: Insights into the invisible. *Nat Rev Neurol* 12, 281-293, 2016
- 67) Suzuki K, Miura N, Awata S, et al.: Epileptic seizures superimposed on catatonic stupor. *Epilepsia* 47, 793-798, 2006
- 68) Tao JX, Ray A, Hawes-Ebersole S, et al.: Intracranial EEG substrates of scalp EEG interictal spikes. *Epilepsia* 46, 669-676, 2005
- 69) Trimble MR: *The Psychoses of Epilepsy*. Raven Press, New York, 1991
- 70) Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al.: A definition and classification of status epilepticus: Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 56, 1515-1523, 2015
- 71) Veran O, Kahane P, Thomas P, et al.: De novo epileptic confusion in the elderly: A 1-year prospective study. *Epilepsia* 51, 1030-1035, 2010
- 72) Volle DC, Marder KG, McKeon A, et al.: Non-convulsive status epilepticus in the presence of catatonia: A clinically focused review. *Gen Hos Psychiatry* 68, 25-34, 2021
- 73) Vossler DG, Kraemer DL, Bell AJ: The hippocampus and cortex together generate the scalp EEG ictal discharge in temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 34, 448-455, 2017
- 74) Walker M, Cross H, Smith S, et al.: Nonconvulsive status epilepticus: Epilepsy research foundation workshop reports. *Epileptic Disord* 7, 253-296, 2005
- 75) Wieser HG, Hailemariam S, Regard M, et al.: Unilateral limbic epileptic status activity: Stereo EEG, behavioral, and cognitive data. *Epilepsia* 26, 19-29, 1985
- 76) Wilson JE, Carlson R, Duggan MC, et al.: Delirium and catatonia in critically ill patients: The Delirium and Catatonia Prospective Cohort Investigation. *Crit Care Med* 45, 1837-1844, 2017
- 77) Woodford HJ, George J, Jackson M: Non-convulsive status epilepticus: A practical approach to diagnosis in confused older people. *Postgrad Med J* 91, 655-661, 2015
- 78) 山内俊雄：てんかんと精神医学：てんかん学・てんかん医療の新たなあり方を考える。精神医学 53, 423-435, 2011
- 79) Yoo JY, Rampal N, Petroff OA, et al.: Brief

---

potentially ictal rhythmic discharges in critically ill adults. *JAMA Neurol* 71, 454-462, 2014

- 80) Young GB, Jordan KG, Doig GS: An assessment of nonconvulsive seizures in the intensive care unit using continuous EEG monitoring: An investigation of variables associated with mortality. *Neurology* 47, 83-89, 1996
- 81) Yu L, Blumenfeld H: Theories of impaired consciousness in epilepsy. *Ann N Y Acad Sci* 1157, 48-60, 2009
- 82) Zafar SF, Subramaniam T, Osman G, et al.: Electrographic seizures and ictal-interictal continuum (IIC) patterns in critically ill patients. *Epilepsy Behav* 106, 107037, 2020
- 83) Ziai WC, Schlattman D, Llinas R, et al.: Emergent EEG in the emergency department in patients with altered mental states. *Clin Neurophysiol* 123, 910-917, 2012

総説

# 前頭側頭型認知症の症状と診断

一般財団法人仁明会 阿部和夫

Key words: 認知症、前頭側頭葉変性症、前頭側頭型認知症、進行性失語症  
dementia, frontotemporal lobar degeneration, frontotemporal dementia, progressive aphasia

## 1. はじめに

認知症患者の増加はわが国のみならず高齢化が進む世界中の国で深刻な問題となっている<sup>1)</sup>。わが国でも認知症の有病率は、増加傾向にあり、2025年には約675万人が認知症を有すると推計されている<sup>2,3)</sup>。認知症の人の意思が尊重され、できる限り住み慣れた地域のよい環境で自分らしく暮らし続けることができる社会の実現を目指し、2012年に策定された「認知症施策推進5か年計画」(オレンジプラン)を改め、2015年に「認知症施策推進総合戦略」(新オレンジプラン)が策定された<sup>4)</sup>。

認知症の原因と疾患として、アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)、血管性認知症(vascular dementia: VaD)、レビー小体型認知症(dementia with Lewy body: DLB)、前頭側頭型認

知症(frontotemporal dementia: FTD)、の頻度が高い<sup>5-9)</sup>。この中で、FTDは、他の三疾患とは異なり、単一の疾患ではなく、様々な疾患から発症することが知られており、診断がついていないまま認知症とされていることも多い。(図1)

本稿では、前頭側頭型認知症の症状と診断について述べ、併せて仁明会認知症疾患センターの役割についても触れたい。

## 2. 認知症の概念：定義と診断基準

“認知症患者は、高齢になればなるほど増加・・・”とされているが、実際には認知症の概念は、最近大きく変わりつつあり、このことを意識して診療を行う必要がある。

認知症は「獲得した複数の認知・精神機能が意識

## 主な認知症の分類

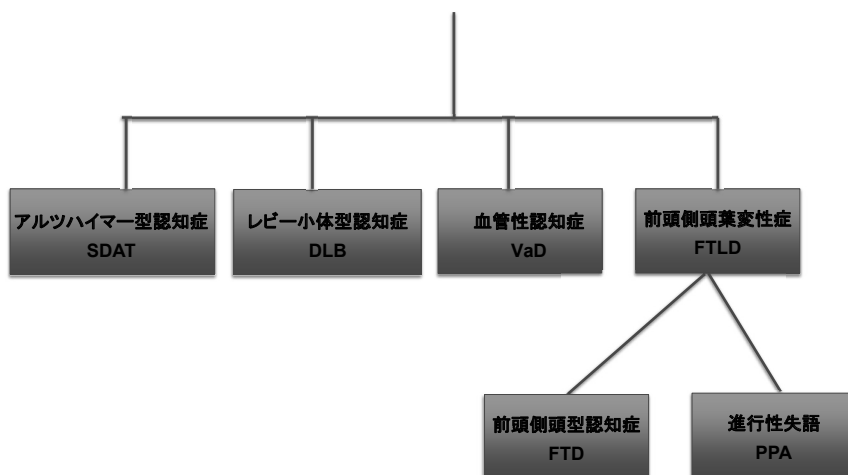


図1 主な認知症の分類

障害によらずに日常生活や社会生活に支障をきたすほどに持続的に障害された状態」と定義(表1)をされており<sup>6)</sup>、このことを踏まえて、International Classification of Disease (ICD)-10<sup>10)</sup> Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder (DSM)<sup>6, 7)</sup>、National Institute for Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA)基準<sup>11)</sup>などの診断基準が作成され、利用されてきた。

表1 認知症の定義  
認知症の定義

**DSM-5では認知症を、  
「認知欠損が毎日の生活において自立を阻害する  
すなわち、請求書を支払う、内服薬を管理するな  
どの最低限の複雑な手段の日常生活動作に援助  
を必要とする」  
状態であると述べている**

Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5)  
精神疾患の診断・統計マニュアル、日本精神神経学会(監修)、医学書院 2014

American Psychiatric Association 日本精神神経学会 (日本語版用語監修)：DSM-5 精神疾患の診断・統計マニュアル

しかし、1996年のRC. Petersenは、認知症とも正常とも言えない中間状態として、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)<sup>12)</sup>の概念を導入した。RC. Petersenが当初に定義したMCIは、記憶障害を中心とする概念であり、もの忘れの訴えがあり、年齢・教育年数を統制した記憶テストの得点が低いものの、日常生活での支障はほとんどなく、認知症とは言えない状態を指しており、ADの前段階としてMCIを考えていた。しかし、その後の研究では、①MCIが必ずしもADとはならない、②記憶障害以外の認知機能障害のみの存在から認知症となる症例が存在する、ことからMCIを記憶障害の有無により、Amnesic MCIあるいはNon-amnesic MCIとに分類している<sup>13-15)</sup>。さらに、さらにそれぞれを単一領域の障害か複数の障害かによって、single domainあるいはmultiple domainに区別している。

MCIの概念を導入したことで、正常から認知症

への連続的な状態を評価することが可能になった。さらには、RC. PetersenらがMayo Clinicで行っている長期にわたる疫学調査<sup>16)</sup>などで、認知症の進展過程を明らかにし、認知症の新たな予防・治療法の開発も可能となった。さらに、Non-amnesic MCには、FTDへ将来的に移行する可能性がある症候群も含まれている<sup>17)</sup>。

### 3. 認知症の鑑別診断

仁明会認知症疾患センターでは、精神保健福祉士(PSW: Psychiatric Social Worker)および看護師が電話・面接相談により受診日の調整を行い、神経内科と精神科の専任医師が予約制にて早期鑑別診断を行っている。あらかじめ、患者および患者の主介護者(大多数は家族)から相談内容について聞き取りを行い、かかりつけ医からの紹介状を持参していただくようにする。鑑別診断は、主介護者の同席のもとで、医師が、問診、神経学的所見および神経心理学的検査を行うことで、可能性のある疾患を抽出し、甲状腺機能およびVitamin B1、Vitamin B12、葉酸の検査を含む血液検査に加えて、MRI(あるいはCT)および脳血流 single photon emission computed tomography (SPECT) (場合によっては、positron emission computed tomography(PET))などの神経画像検査を実施する。すべての検査結果をもとにして鑑別診断を行い患者および主介護者に説明を行う。

神経心理学的検査は、minimal state examination (MMSE)<sup>19)</sup>、frontal assessment battery (FAB)<sup>20,21)</sup>、Montreal cognitive assessment (MoCA)<sup>22)</sup>を行い総得点だけでなく、各下位項目の成績に注目をして、認知症状の高位(局在)診断を行う。例えば、記銘が不良であるのに再生や再認が比較的保たれている場合には、前頭葉機能障害がある可能性を疑う。面談や簡易の神経心理学的検査を行う過程で、失語症などの有無についても確認をしていく。さらに、詳細な神経心理学検査あるいは失語症検査が必要な場合には、臨床心理師に依頼をしている。



神経画像検査には、形態画像と脳血流や代謝を評価する機能画像とがある。形態診断では X 線 CT は費用対効果と可用性に優れる。X 線 CT は、出血やかっでは Fahr 病と呼ばれていた石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病(diffuse neurofibrillary tangles with calcination : DNTC)<sup>23)</sup>などの鑑別にも有用である。また、脳萎縮の部位が診断に重要である変性性認知症の臨床では、X 線 CT で一般的な診断は十分位可能であるとの意見もあり<sup>23)</sup>、確かに最近の CT 装置は、かなり詳細な変化が断面を再構成することで明らかになるが、より詳細な形態評価や微小な病変の検出には MRI が優れる MRI では、被爆の心配がなく、最新技術を駆使することで以前と比較してより微細な構造を描出することも可能になっている。さらに、Ashburner ら<sup>24)</sup>によって voxel-based morphometry (VBM)法が開発され、客観的な脳萎縮の評価が可能となった。当センターでも他病院の放射線部協力のもと VSRA<sup>®</sup>(voxel based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)<sup>25)</sup>と呼ばれる software を使用して脳萎縮の評価を行い診断の参考に行っている。しかし、認知症の症状が進行していると超直の撮像時間を要する MRI ではなく、短時間

で画像の得られる CT を撮影することもあり、両者の長所と短所を十分に理解しておく必要がある。

また、脳血流 SPECT は、萎縮が目立たない段階から脳内の血流低下を評価することができ欠かすことができない。FDG-PET では、さらに、糖代謝低下の部位や程度を評価できることから、認知症の早期診断、変性疾患における鑑別診断、重症度評価、治療効果判定などに用いられている。しかし、FDG-PET は、認知症診療に対しての保険適用はなく当センターでは必須としていない。

アルツハイマー病の診断では、脳内のアミロイド沈着を確認するためにアミロイド PET<sup>26)</sup>を行うこともあるが、保険適応が今のところなく、通常の鑑別診断では行っていない。

#### 4. 前頭側頭型認知症 (FTD) の分類と臨床的特徴

前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration: FTL D) は Pick 病を原型とし、主として初老期に発症し、前頭葉と側頭葉を中心とする神経細胞の変性・脱落により、著明な行動異常、精神症状、言語障害などを特徴とする進行性の疾患である。(図 2) FTL D は現在、3 つの臨床型に分

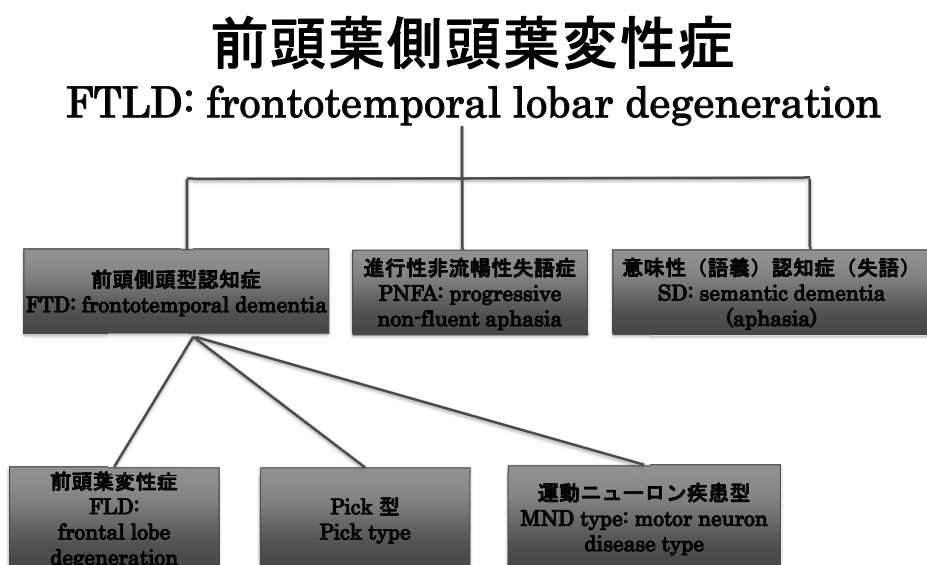


図 2 前頭葉側頭葉変性症

Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 134: 2456-2477, 2011.

類されている。①前頭前野の萎縮を主体とする行動障害型前頭側頭型認知症(behavioural variant FTD:bvFTD)、②左優位で Sylvius 裂周囲の限局性萎縮を呈する進行性非流暢性失語(progressive non-fluent aphasia: PNFA)、③側頭極ならびに中・下側頭回を主体する限局性萎縮を呈する意味性認知症 SD(semantic dementia)である。このうち、PNFA と SD が失語症を前景とする症候群である。用語の混乱が認められることがあるが、FTLD は、あくまでの形態学的病理学的な分類による病名である。FTLD とは別に認知症症状から、分類された病名が、FTD(表 2)である。<sup>27-30)</sup> 行動障害の目立つ bvFTD(表 3)とは異なり、言語症状からは、原発性進行性失語(Primary progressive aphasia : PPA)という病型が提唱されている。(表 4)PPA には 3 つの失語型があり(図 3)、A. 非流暢 / 失文法型 PPA(non fluent/agrammatic variant PPA; PNFA)、B. 意味型 PPA(semantic variant PPA;SD)、C. ロゴペニック型 PPA(logopenic variant PPA; LPA)と命名されている。概ね非流暢

/失文法型 PPA は FTLD の PNFA に、意味型 PPA は、FTLD の SD に相当する。これら 3 型の特徴を図 4 に示す。FTLD で前頭葉の障害を伴っている場合の言語症状としては、同じ単語・句をくりかえしてしまう反復言語(pallilalia)、相手がいったことをくりかえしてしまう反響言語(echolalia)、自発的な発語が低下してほとんど発語できなくなる無言症(mute)、相手の言葉が言い終わらないうちに重ねて同じ言葉をいってしまう同時発語(syllalia)などがある。また、行動障害としては、易刺激性、焦燥・興奮、脱抑制、異常行動、妄想、幻覚、うつ、不安、多幸感、アパシー、夜間行動異常、食行動異常などの認知症に伴う行動・心理症状(behavioral and psychological symptoms of dementia(BPSD))が認められる。とくに、bvFTD では、初期から、万引き、性欲亢進、露出症、攻撃的な言動や行為、などの反社会的な行為が認められる場合がある。こうした行為により、社会生活や職業生活を送ることが困難となり、介護者の大きな負担となる。こうした症状は、判断、実

表 2 前頭側頭型認知症の特徴的な症状

## 前頭側頭型認知症の特徴的な症状

性格変化と社会的行動の障害(disordered social conduct)が、発症から疾患の経過を通して優位な特徴である。知覚、空間的能力、行為、記憶といった道具的認知機能は正常か、比較的良好に保たれる。

### I. 主要診断特徴(すべて必要)

- A. 潜行性の発症と緩徐な進行
- B. 社会的対人行動(interpersonal conduct)の早期からの障害
- C. 早期からの自己行動の統制(regulation of personal conduct)障害
- D. 早期からの情意鈍麻(emotional blunting)
- E. 早期からの病識の欠如

### II. 支持的診断特徴

- A. 行動異常
  1. 自己の衛生や身なりの障害
  2. 精神の硬直化と柔軟性のなさ
  3. 易転導性(distractibility)と維持困難(impersistence)
  4. 口唇傾向と食餌嗜好の変化
  5. 保続的行動と常同行動
  6. 使用行動

### III. FTD に共通する支持的診断特徴

- A. 65 歳以前の発症。親兄弟に同症の家族歴
- B. 球麻痺、筋力低下と萎縮、筋線維束攣縮

池田学. 前頭側頭葉変性症の臨床. 老年期認知症研究会誌 19:92-97, 2012.

表 3 行動障害型 F T D (behavioral variant FTD : bvFTD) の診断基準

### 行動障害型 F T D (behavioral variant FTD : bvFTD) の診断基準

必須条項: 観察もしくは患者の近親者から提供された病歴により、行動および/または認知機能の進行性の低下が示される

possible bvFTD: 下記の A~F の症状のうち三つが持続的もしくは頻回に出現すること

- A. 早期から(3年以内)の行動の脱抑制(社会的に不適切な行動, マナーや礼儀作法の欠如, 衝動性, 無分別または不注意な行動など)
- B. 早期から(3年以内)の無関心もしくは無気力
- C. 早期から(3年以内)の共感や感傷移入の欠如(他者のニーズや感情への応答の減少, 社会的な関心や人間的な温かさの減少など)
- D. 早期から(3年以内)の保続的, 常同的, または強迫的/儀式的な行動(単純な反復動作, 強迫または儀式的な行動, 会話の常同性など)
- E. 口唇傾向と食嗜好の変化(過食, 飲酒や喫煙の増加, 異食など)
- F. 神経心理学的特徴(遂行機能の障害とエピソード記憶および視空間認機能の保持)

probable bvFTD: 下記の A~C をすべて満たすこと

- A. possible bvFTD の診断基準を満たす
- B. 介護者の報告や clinical dementia rating もしくは functional activities questionnaire で示される有意な機能障害が存在する
- C. 下記のいずれか一つで示される bvFTD に一致した画像所見
  - 1) MRI または CT で前頭葉および/または側頭葉前部部の萎縮
  - 2) SPECT または PET で前頭葉および/または側頭葉前部部の血流低下または代謝低下

bvFTD の除外診断基準: 下記の A および B の状態は除外される必要があり, C は possible bvFTD では陽性であってもよいが, probable bvFTD では陰性である必要がある

- A. 障害のパターンが他の非変性性の神経疾患または身体疾患で説明できる
- B. 行動障害が精神疾患で説明できる
- C. バイオマーカーが Alzheimer 型認知症または他の神経変性過程を強く示唆する

Rascovsky K, et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. Brain 2011; 134: 2456-77.

表 4 進行性失語症 (PPA: primary progressive aphasia) の診断基準

### 進行性失語症 (PPA: primary progressive aphasia) の診断基準

必須要件: 下記の 1~3 が存在しなければならない

1. 言語の症状が最も顕著である
2. 言語の症状が主訴であり, 日常生活に影響を及ぼしている
3. 初発症状および初期の最も顕著な症状が失語症である

除外基準: 下記の 1~4 が否定されなければならない

1. 症状のパターンは, 他の非変性性の神経疾患または身体疾患で説明できる
2. 精神科的疾患で説明しうる認知障害である
3. 初期から明らかなエピソード記憶障害, 視覚性記憶障害, 視知覚障害がみられる
4. 初期から明らかな行動異常がみられる

## 進行性失語症の分類

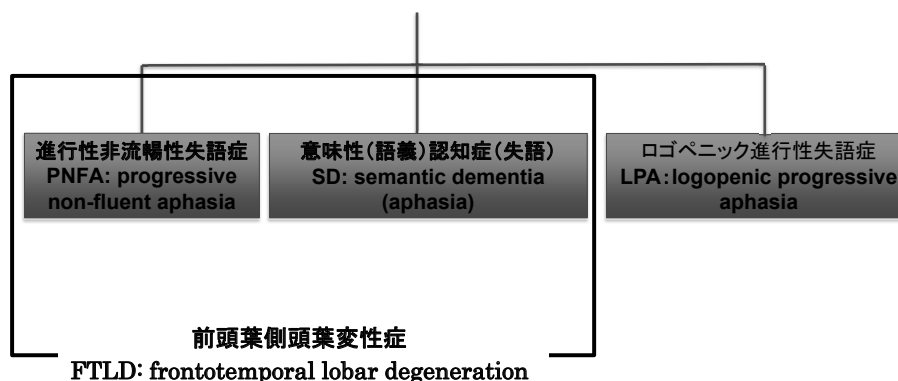


図3 進行性失語症の分類

Gorno — Tempini, M. L., Hillis, A. E., Weintraub, S., et al. : Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 76 : 1006 — 1014, 2011.

## 進行性失語症の特徴

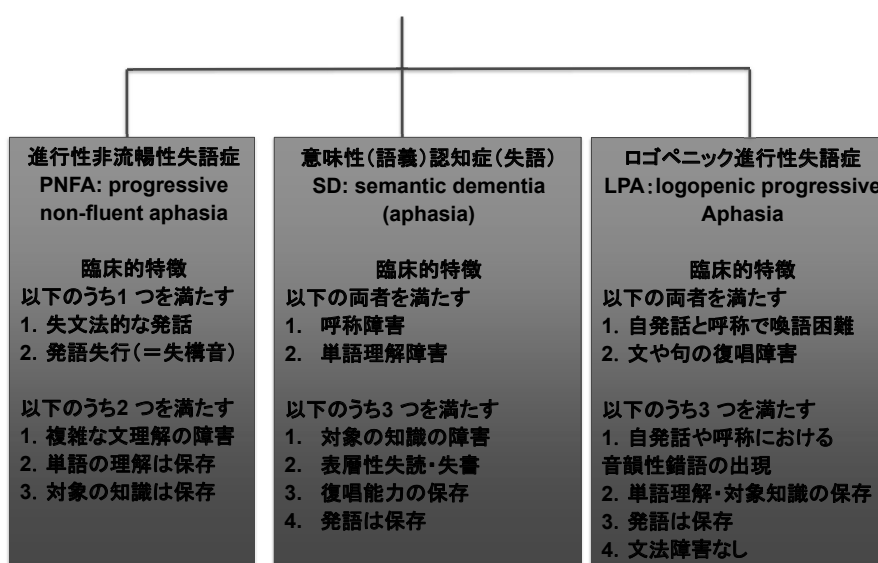


図4 進行性失語症の特徴

行機能、感情制御などの中枢である前頭・側頭葉が障害され、その結果として脱抑制が目立つようになることで生じる。また、“我が道を往く”行動が見られ、道端で放尿をしたり、交通ルールを無視したりする社会的に問題となる行動をとり、いきなり診察している場所を離れる“立ち去り現象”も認められるなどして、介護施設、ケアハウスなど

での共同生活は困難であり、精神科施設での治療が必要となることも多く、当センターから仁明会病院への紹介も増えてくることが予想される。

大概は、脳の解剖学部位と失構音(発語失行)、音韻性錯語、単語想起障害、単語理解障害との関連を図5のように考え、bvFTD、PNFA、SD、LPAの責任病巣をそれぞれ図6のように考えた。



### 要素的言語症候および関連症状と関連部位



図5 要素的言語症候および関連症状と関連部位  
大槻 美佳. 失語症の診療—最近の進歩—. 高次脳機能障害学  
27: 231-243, 2007.

### 原発性進行性失語の病巣の主座と広がり

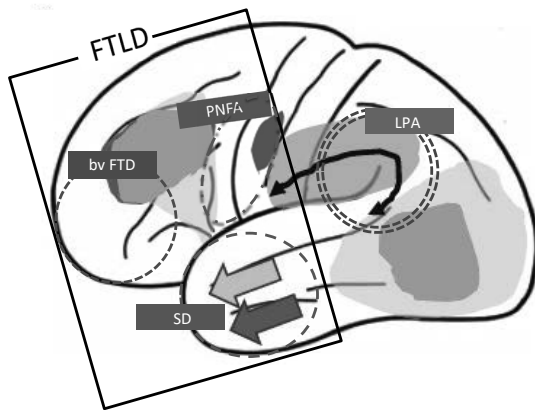


図6 原発性進行性失語の病巣の主座と広がり

#### 1) bvFTD

典型的な bvFTD の症例を示す。この患者は、初診時に、

医師：今日はどうされたのですか？

患者：別に。それがあんに何か関係あるのか？

などの応答があり、問診をしていると、急に立ち上がって部屋を出ようとする(立ち去り現象)、前に置いてあるものを勝手に使う、手を差し伸べると握ってくる、家族によると何に対しても冷淡になった、などの症状が認められていた。

MRI では、前頭葉と側頭葉の萎縮が認められ(図7)、VSRAD でも確認できた。SPECT では、前頭葉と側頭葉での血流低下が認められている。(図8)

萎縮部位あるいは血流低下部位は、塗りつぶされている。

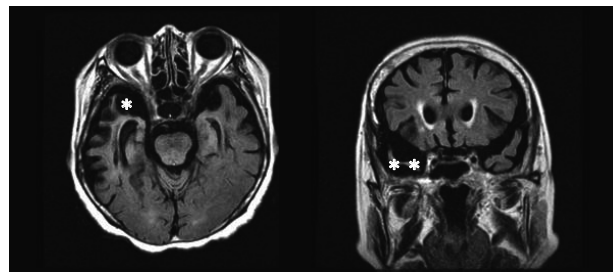


図7 行動異常型前頭側頭葉型認知症 (bvFTD の MRI)  
MRI では、海馬の萎縮 (\*) が目立たない割に左側頭葉極の萎縮 (\*\* ) が目立つ (ナイフエッジ様変化)。

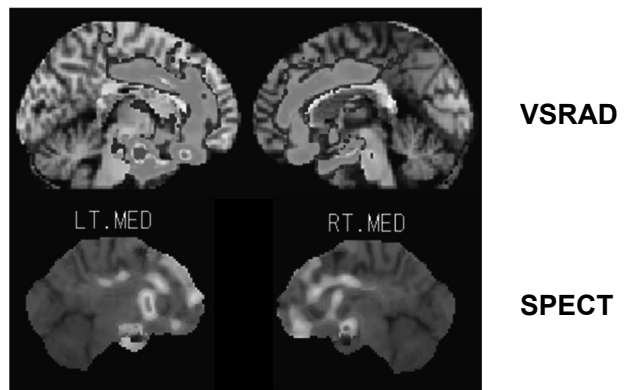


図8 行動異常型前頭側頭葉型認知症 (bvFTD) の VSRAD と SPECT

MRI では、前頭葉と側頭葉の萎縮が VSRAD で認められている。SPECT でも同部位での血流低下が認められている。萎縮部位あるいは血流低下部位は、塗りつぶされている。

#### 2) PPA

PPA の患者では、初期から失語症の存在を診断する必要があり、a. 失構音(発語失行)、b. 単語理解障害、c. 単語想起障害、d. 音韻性錯語の有無を判断しなければならない。この4つの症候は、失語症候群を形成する要素的症状であり、失語症状を要素的症状に分解することで、病巣の推定が可能になる。

##### A) PNFA

PNFA は non fluent(非流暢)と冠されている。しかし、もともと流暢・非流暢の用語は、すべての患者の発語を流暢か非流暢かに必ず二分できるような明確な基準として提起されたものではない。そこで、流暢あるいは非流暢ではなく、失構音(=

発語失行)の有無を判断することが有用である。失構音とは、構音の歪みと音韻の連結不良が前景に立つ発語障害である。構音障害との違いは、1)構音障害は発語器官の問題であり、語音の誤り方と誤るタイミングに一貫性があるが、失構音は発語の制御の問題であり、誤り方やタイミングに一貫性がない、2)構音障害は構音の歪みが障害の中核であるが、失構音では音の連結不良も一義的にみとめられる。失構音は左中心前回の局在徴候とされており、PNFAでは、左中心前回の萎縮あるいは血流および代謝の低下が認められる。(図9)症例を示す。

76歳 右利き男性

65歳まで、一般企業で経理の仕事をしてきた。

聴覚的理解にやや低下が認められるが、日常会話において大きな支障はなかった。自発語は喚語困難と非流暢性が顕著で、単語レベルの発話が多かった。「さん、散歩に行きます。」「帽子が水に入った。」といった短文での発話がある。時折、一貫性のない構音の歪みがあり、発語失行と判断をした。自発語の印象よりも失語症検査の結果は良好であり、時間がかかるが、正答することが多かった。文字の理解は比較的良好だが、複雑な構文になると間違いが目立つようになった。「漫画の説明」や「語の列挙」、書字、計算は誤りが多かった。書字では仮名優位の書字障害が目立ち、仮名では音韻性錯書が認められた。漢字の書字は形態的誤りが目立った。

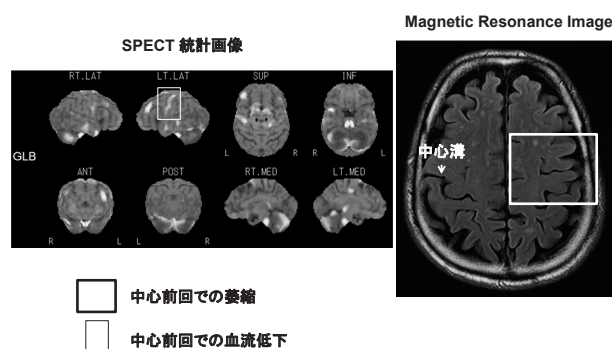


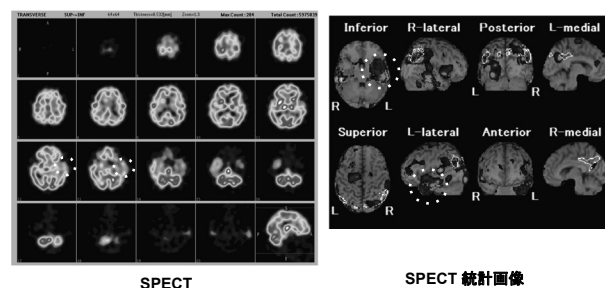
図9 PNFAの症例のMRIとSPECT  
進行性非流暢性失語症 PNFA: progressive non-fluent aphasia

## B) 意味型 PPA (semantic variant PPA)

SDは意味記憶の障害を中核とする症候群である。失構音や音韻性錯語は出現しない。左半球優位の変性が主体である場合には、語義失語を呈する。語義失語では獲得した「単語」の知識が障害され、よく知っているはずの単語を聞いても何のことかわからないようになる。たとえば、「調子はどうですか」と聞いても、「調子って何ですか?」などと答える。あるいは、思い出せない単語の最初の数語をヒントとしても想起できない。たとえば、「えんぴつ」について「えん…」と、途中までヒントを出しても、「えんつっていうんですか」となる。

また、諺のように学習していたはずの知識も消失するため、諺を途中まで提示しても、続きをいえない。「さるも木から」と言っても続きが言えない。

語義失語では、失構音や音韻性錯語など、音レベルでの障害は認めず、意味レベルの処理が必要になると障害認められる。語義失語では、左側頭葉の前方が萎縮や損傷している(図10)。



∴ 左側頭葉前部での血流の低下が認められる

図10 SDのSPECT  
意味性(語義)認知症(失語) SD: semantic dementia (aphasia)

## C) ログペニック型 PPA (logopenic variant PPA; LPA)

LPAは、FTLDに入っていない。‘logopenic’とは‘語に乏しい’という意味であり、音韻性錯語、単語想起障害、復唱障害が目立つ。LPAでは、左頭頂葉(縁上回～角回)が萎縮や損傷しており、同部位での脳血流の低下が認められる(図11)。原疾患は、アルツハイマー病であることが多いが、DLBであることも報告されている。MRIあるいはSPECTを行なっ

でもアルツハイマー病ではないことが診断できない時には、アミロイドPETを行なうこともある。

症例をあげる。

66歳 右利き男性

司法書士として事務所を営んでいる。

聴覚的言語理解は良好であり、日常生活に大きな支障はないが、職業的に顧客と話をすることが多いので、職業生活は不自由をしている。物品呼称は問題ない。自発語は非流暢であり、言葉がなかなか出て来ずに、話しても冗長で迂遠であり、内容もまとまりに欠けている。発話速度の低下と「て、てぬぐい」「こ、こんにちは、・・・」といった吃症状も認められ、真の不規則な歪みがあり、発語失行が存在していた。また、語性錯語が認められることがあった。「まんがの説明」など叙述的な課題では非流暢性のために時間を要したが、基本語の表出は可能であった。短文の書き取りは可能であるが、漢字想起の低下、文としてのまとまりのなさが目立ったが助詞の省略傾向は認められなかった。

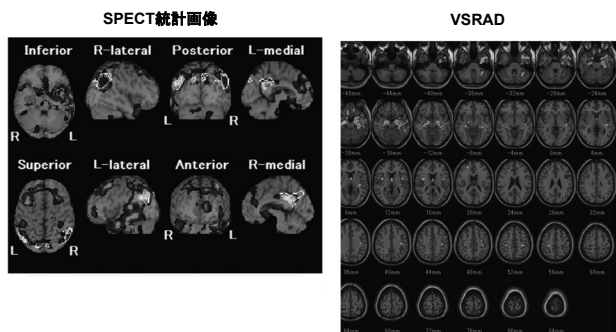


図11 LPAのSPECTとVSRAD

### C-11PiB PET

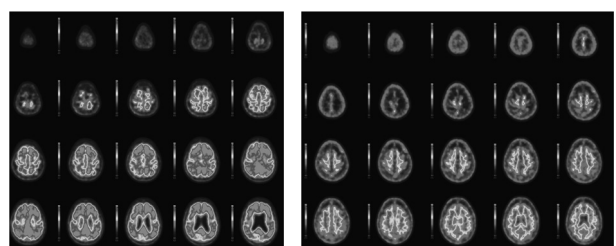


図12 アミロイドPET (C-11PiB PET)

左は、アルツハイマー病の症例。アミロイドの沈着がある。右は、アミロイドの沈着は目立たずにアルツハイマー病以外の認知症と考える。

## 5. FTD に比較的特徴的な症状

FTD に特徴的な症状をまとめてみた。

### 1) 病識の欠如

認知症患者では、病識が欠如していることが多く、初診時に、「どうして、ここに来ることになったのですか?」と伺っても、「べつになにも」とか一緒に受診をした家族を指して「これが調子が悪いから」などと答えることは多い。前頭側頭型認知症での病識の欠如は、他の認知症とは異なり、社会的環境のなかでの自己の位置を認識させる能力、すなわち“自己”を、主観的意識を保持しながら比較的客観的な観点から認識する能力(self-awareness)が、障害されているとされている。こうした能力の欠如が、前頭側頭型認知症で認められる社会的対人行動の障害、自己行動の統制障害、情意鈍麻、などの症状と共通した基盤を持っていると考える研究もある。

### 2) 自発性の低下

自発性の低下はFTDの病初期から認められる。常同行動や落ち着きの無さと共存してみられることが多く、血管性認知症で認められ、声をかけないと一日中同じ場所でじっとしている型の自発性の低下とは異なる。進行と共に、徐々に、前景に立つようになる。

### 3) 食の症状

FTDでは、前頭葉の障害に伴って食欲の亢進、甘い物や濃い味付けへの嗜好の変化、常同的な食行動と言われる特定の食品や料理に対するこだわりなどの食行動の変化が出現することが知られている。<sup>31-33)</sup>自分で、調理をしている場合には、同じメニューばかりを作ることで周囲が異変に気がつく場合もある。脱抑制が重なると店で勝手に食品を盗食するようになった例も知られている。アルツハイマー病(SDAT)では、扁桃体、嗅内皮質、海馬、などの神経変性に伴い嗅覚や味覚の弁別能が障害され、得意としていた料理を作ることができない、これまで食べていた料理が食べられなくなる、などの症状が出る。こうした、食行動の変化は、FTDとSDATなどの他の認知症疾患との鑑



別にも役立つ。MRIを用いた研究では、甘い物の嗜好は左右の前頭葉眼窩面と右の島前部と関連し、過食は両側の前外側前頭葉眼窩面と関連すると報告されている。

FTDでの食行動変化に対しては、疾患の特徴を理解した上で対処する必要がある。過食の患者では、行為を遮るような介助を行うと興奮しやすいため、過食以外の介護者の負担の少ない行動を常同行動にするように試みることも良いかもしれない。目の前の食事を口の中にかき込み、十分に咀嚼せず、丸呑みし、窒息する危険がある場合は、口に食事を運ぶ速度を遅くするために長めの箸を使用してみることや、小皿に食事を入れる「懐石式個別介入法」が提唱されている。薬物療法としては、強迫性障害や過食症に対する有効性がある選択的セロトニン再取り込み阻害薬がFTDの常同行動や食行動変化に有効であることが報告されている。

## 6. FTDへの対応

FTDは、治療や対応が難しく、一般病院や施設で居ることが困難であることが多く、当院のような精神科病院へ紹介されてくることも多い。疾患の特性を理解しての対応が必要であり、いくつかの例をあげる。(1)コミュニケーションがとりにくく、表情が硬いため怒っているように見えるが、見かけと感情表現は異なることがあるので自然に接するようにする。(2)時刻表的生活や徘徊、反復してものを叩くなどの常同行為が出現すること、他者への配慮や礼儀が欠け、整容に無頓着になること、本能のおもむくままに行動し、万引きなどの反社会的な行動を起こしてしまう脱抑制、まわりの刺激に容易に反応してしまう被影響性の亢進。毎日同じものばかりを食べる、過食・盗食など食行動の異常など、さまざまな症状が出現する。毎日どのように行動し、何に興味を示しているのかなど、行動の特徴を知ることが必要である。行動の特徴を把握した上で、禁止すべきことは禁止するようにするが、繰り返し禁止をすることは却って、これらの行動を誘発することになるので、注

意が必要である。禁止をした上で、より安全な行為に誘導をするようにする工夫が有用である。(3)環境に影響されやすい。症状の変化が認められるときには、周りの状況にどのような変化があったのかを把握する必要がある。(4)無理強いや強引な制止をすると、記憶は残り、介護に抵抗するようになるので、本人が比較的抵抗を示さないような事柄を探し出して、そのことに誘導をする必要がある。(5)食の好みが変わるなどの嗜好変化や、同じ料理や食品に執着する、過食、などが認められることがあり、適切な食生活を送れるように誘導する必要がある。何でも口に入れてしまう口唇傾向や食べ物を口に詰め込み過ぎてうまく嚥下することができずに誤嚥を招くことがあるので、注意をして確認する必要がある。

## 結語

認知症と聞くと多くの方はアルツハイマー病を思い浮かべ、アルツハイマー病でないならば認知症とは異なると思っていることさえある。医療者では、さすがにそのようなことはないと考えますが、認知症の診断を行う時にアルツハイマー病のみを意識して診断を行っていることもあるように思う。仁明会クリニックあるいは仁明会病院で診察をした時に、意外と前頭側頭型認知症が見逃されてきていることに気がつくことも多い。現在よく使用されているMMSEや長谷川式(HDS)などの簡易神経心理学的検査は、アルツハイマー病の検出を目的として作成されており、前頭葉機能障害を見逃してしまう可能性もある。そのことを意識して、改訂長谷川式(HDS-R)が考案されたが、十分ではない、私は、初診時に、MMSE、FAB、MOCAを並行して行なっているが、その際に重要なことは、それぞれの検査の総点のみに注目をするのではなく、各下位項目に注目して、失語、実行機能障害、などの存在を疑い、さらに詳しい検査を臨床心理士に行なってもらうようにしている。認知症の原因疾患は、数多くあり、見逃すことは、治療の可能性を低くすることになることを忘れない



ようにしたい。

仁明会認知症疾患センターの患者は、アルツハイマー型認知症以外の診断困難な認知症や、早期の認知症の鑑別診断を行うことで、市町村が設置した認知症初期集中支援チームが、認知症が疑われる人、認知症の人あるいはその家族の支援などの初期の支援を包括的・集中的に行いことの手助けを行うことが役割であると考えている。こうしたや役割を果たすために、かかりつけ医と連携しながら診断が確定した患者の経過を切れ目なく把握し、また、早期診断を受けた患者が適切な時期に介護サービスの利用が開始できるよう、患者・家族への早期からの情報提供や、地域包括支援センターなど地域支援機関との連携体制強化にも取り組んでいく必要があると考えており、今後も地域医療にいくばくかの貢献をしていきたい。

#### 参考文献

- 1) 認知症関連6学会（日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会）. 認知症疾患診療ガイドライン 2017 [https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo\\_2017.html](https://www.neurology-jp.org/guidelinem/nintisyo_2017.html)
- 2) 内閣府：平成28年版高齢社会白書 [https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/pdf/1s2s\\_03.pdf](https://www8.cao.go.jp/kourei/whitepaper/w-2017/zenbun/pdf/1s2s_03.pdf)
- 3) 厚生労働科学研究費補助金認知症対策総合研究事業：都市部における認知症有病率と認知症の生活機能障害への対応. 平成23年度～平成24年度総合研究報告書（2013） [http://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report\\_Part1.pdf](http://www.tsukuba-psychiatry.com/wp-content/uploads/2013/06/H24Report_Part1.pdf)
- 4) 丸山博文：認知症への対応のこれまでとこれから. 日内会誌 109:501-1503, 2020
- 5) 池田学：認知症. 高次脳機能研究 29, 222-228, 2009
- 6) American Psychiatric Association：高橋三郎, 大野裕, 染矢俊幸（訳）. Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, 4th-TR ed. (DSM-4TR)：精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院 東京 2007
- 7) American Psychiatric Association：日本精神神経学会（監修）. Diagnostic & Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. (DSM-5)：精神疾患の診断・統計マニュアル. 医学書院 2014
- 8) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies. Fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology* 89, 88-100, 2017
- 9) Rascovsky K, Hodges JR, Knopman D, et al. : Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain* 134, 2456-2477, 2011
- 10) International Classification of Diseases, Tenth Revision (ICD-10). <https://www.cdc.gov/nchs/icd/icd10.htm>
- 11) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7: 263-269, 2011
- 12) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E : Mild Cognitive Impairment; Clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56, 303-308, 1999
- 13) Albert M, et al. : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: report of the National Institution Aging and the Alzheimer's Association workgroup. *Alzheimer's Dement* 7, 270-279, 2011
- 14) 朝田隆. 軽度認知症（MCI）とはどのような

- 状態でしょうか？ MCI の診断基準を教えてください。 認知症 Q&A 92 (中島健二、他編), pp2-4. 中外医学社 東京 2012
- 15) 下濱 俊: アルツハイマー病の新たな診断基準. 日老医誌 50,1-8, 2013.
- 16) Petersen RC.: Mild Cognitive Impairment. Continuum (Minneapolis Minn). 22, 404-18, 2016
- 17) 阿部和夫: 認知症疾患医療センターにおける認知症の診断—アルツハイマー病, レビー小体型認知症, 前頭側頭型認知症, を中心に—. 兵庫医科大学医学雑誌 41, 71-82, 2016
- 18) Mesulam M, Wicklund A, Johnson N, et al. Alzheimer and frontotemporal pathology in subsets of primary progressive aphasia. Ann Neurol 63:709-719, 2008.
- 19) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatr Res 12, 189—198, 1975
- 20) Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B: The FAB-A Frontal Assessment Battery at bedside. Neurology 55, 1621—1626, 2000
- 21) 小野剛: 簡単な前頭葉機能テスト. 脳の科学 23, 487-493, 2001
- 22) Nasreddine ZS, Phillips NA, Bedirian V, et al.: The Montreal Cognitive Assessment, MoCA ; A brief screening tool for mild cognitive impairment. Journal of American Geriatric Society. 53, 695-699, 2005
- 23) Shibayama H, Kobayashi H, Nakagawa M, Yamada K, et al.: Non-Alzheimer non-Pick dementia with Fahr's syndrome. Clinical Neuropathol 11, 237-250, 1992
- 24) Ashburner J. VBM Tutorial. <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/~john/misc/VBMclass10.pdf>
- 25) Matsuda H.: Clinical utility of Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD®). Dementia Japan 25, 40-46, 2011
- 26) Kitajima K, Abe K, Takeda M, et al.: Clinical impact of 11C-Pittsburgh compound-B positron emission tomography in addition to magnetic resonance imaging and single-photon emission computed tomography on diagnosis of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. Medicine (Baltimore) 100, e23969, 2021
- 27) 大槻 美佳: 失語症の診療—最近の進歩—. 高次脳機能障害学 27, 231-243, 2007
- 28) Gorno Tempini ML, Hillis AE, Weintraub S, et al.: Classification of primary progressive aphasia and its variants. Neurology 76, 1006—1014, 2011
- 29) 大槻 美佳: FTLD : 言語および関連症候の特徴とその診方. 臨床神経 52, 1224-1227, 2012.
- 30) 橋本衛, 池田学: 認知症脳の診断基準. 最新医学 71, 570-576, 2016
- 31) Ikeda M, Brown J, Holland AJ, Fukuhara R, Hodges JR.: Changes in appetite, food preference, and eating habits in frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 73 (4), 371-6, 2002
- 32) 繁信和恵: 認知症の食行動異常に対する取り組み—前頭側頭葉変性症を中心に—. 神経心理学 33, 183-187, 2017
- 33) 品川俊一郎: 認知症患者の食の問題について考える. 高次脳機能研究 41, 280-285, 2021

総説

## アルツハイマー病に対する抗体治療薬の導入とこれからの課題

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊

Key words: アルツハイマー病、免疫療法、病態修飾薬、アデュカヌマブ、レカネマブ、ドナネマブ

Alzheimer's disease, immunotherapy, disease-modifying drug, aducanumab, lecanemab, donanemab

### I. はじめに

アルツハイマー病は、その高い有病率、重篤な障害、長い罹病期間から人類が克服すべき21世紀最悪の疾患とも言われる。そして、治療薬開発のための努力が続けられてきたが、最近までの約20年間は、前臨床試験をクリアして臨床治験に辿り着いた数十の候補薬物がことごとく臨床治験において十分な結果を出せずにその開発が中断されるという不幸な経験を積み重ねてきた。

2021年6月8日、米国食品医薬品局(FDA)はアミロイドβ蛋白を標的としたモノクロナル抗体治療薬として開発されたアデュカヌマブについて迅速承認(accelerated approval)を決定し、米国においては条件付きながらもアデュカヌマブがAduhelm™の商標で発売された。迅速承認とは、重篤な疾患に対して臨床上的有用性が予測できる代替評価項目の改善結果に基づいて医薬品を承認する仕組みであり、アデュカヌマブについては、脳内アミロイドβ沈着の減少は示されたものの認知機能低下の抑制という臨床効果自体を示したものではなかったことから、FDAは迅速承認の枠内での承認として、アデュカヌマブの臨床的有用性を2030年2月までに検証することを条件としてその使用を承認したのであった。アデュカヌマブの成果は専門家の間では大きな興奮をもって受け取ら

れ、いろいろな問題はあったものの、このあたりの経緯については、本誌19巻2021年9月号に「アルツハイマー病に対するモノクロナル抗体治療薬の開発」と題してアデュカヌマブの臨床治験結果をめぐる議論を紹介すると共に、その当時臨床治験が進められていたレカネマブ、ソラネズマブ、クレネズマブ、ドナネマブ、ガンテネルマブなどのモノクロナル抗体治療薬の開発状況について概説した(武田, 2021)。米国における迅速承認の後、バイオジェン/エーザイは欧州およびわが国の規制当局にもアデュカヌマブの承認を申請したが、米国FDAとは異なり、わが国と欧州の規制当局はアデュカヌマブを承認しなかった。

このような中で、米国FDAは、2023年1月に、第二番目の抗体治療薬であるレカネマブを通常承認した。この結果を受けて、エーザイは2023年1月にわが国の規制当局にレカネマブの承認申請を提出し、優先審査品目としての審査が進められていたが、2023年7月3日の専門家委員会での審議を経て、同年8月21日に薬事食品衛生審議会第一部会での審議が行われ、薬事分科会にてレカネマブが承認される見込みとなった。これから90日以内に薬価が決定され保険収載となり、わが国においても新たなアルツハイマー病治療薬が導入されることになる。

アルツハイマー病に対する抗体治療薬は、これまでのアセチルコリンエステラーゼ阻害作用やNMDA拮抗作用として開発された対症治療薬(symptomatics)とは異なり、病態修飾薬(disease modifying drugs)としての可能性を有しており、これまでとは異なった使用状況が展開されること

---

Introduction of monoclonal antibody therapy against amyloid beta protein and problems we are facing in clinical settings

Masatoshi TAKEDA, MD, PhD

Jinmeikai Research Institute for Mental Health, Osaka Kawasaki Rehabilitation University

になるであろうし、医薬品提供側の体制を含めて社会全体として検討すべき事柄も多い。本稿では、これまでのアルツハイマー病治療薬の経緯を振り返り、今回検討されているレカネマブと、続いて申請が予定されているドナネマブについて説明し、これらの医療現場への導入に当たって検討すべき課題について論じたい。

## II. アルツハイマー病治療薬開発の歴史

アルツハイマー病治療薬の開発が困難である理由の一つは、アルツハイマー病の病理が脳の老化過程と密接に関連していることにある。人の物忘れは脳の加齢現象の一つであり、高齢者の物忘れは生理的な老化現象ともみなされうるからである。人の平均寿命が延伸し、多くの高齢者が長生きするようになり、多くの高齢者にとって社会生活上の困難がみられるようになったことが社会問題となっているのであるが、アルツハイマー病の病理と脳の老化過程との関係についてはいまだ解明すべき点が多い。

### 1. アルツハイマー病と脳老化

アルツハイマー病の病名は、その第一症例を報告した Alois Alzheimer 博士の名前に由来するが、現在のアルツハイマー病は、「認知機能低下を呈し、大脳皮質の老人斑と神経原線維変化と神経細胞変性脱落を特徴とする神経変性疾患」と理解されている。老人斑や神経原線維変化は脳の老化と共に出現する所見であり、認知機能低下の無い高齢者の脳においても、(アルツハイマー病ほど大量ではないとしても)老人斑や神経原線維変化が出現することからも解るように、アルツハイマー病と脳の生理的老化過程はオーバーラップしている。

もともと、アルツハイマーが報告し、クレペリンが彼の教科書第八版に記載した「アルツハイマー病」は、幻覚妄想などの精神症状を前景に出す初老期発症の認知症であった。当初から高齢者に見られる認知機能低下を主症状とする「老年期認知症」とは区別して取り扱われ、長い間、アルツハイマー

病とピック病とは代表的な初老期発症の認知症とされてきた。

老年期発症の認知症は、脳の正常な加齢変化によっても一定の物忘れが起こることから、生理的な老化と病的な老化をどのように区別するかという議論が重ねられていたが、1980年代になりアルツハイマー病の分子生化学的な研究が進められ、老人斑・神経原線維変化・神経細胞脱落の三徴を特徴とするアルツハイマー病の病理は、老年期認知症の病理と区別できないことから、両者を合わせてアルツハイマー病(広義)あるいはアルツハイマー型認知症と呼ばれるようになった。そして老人斑中心部に沈着するアミロイドのアミノ酸配列が明らかにされ、その部分配列を基にしてアミロイド前駆体蛋白(amyloid precursor protein: APP)遺伝子が21番染色体上に同定された。続いて神経原線維変化の構成蛋白として過剰リン酸化タウ蛋白が同定され、その後のアルツハイマー病研究は、アミロイドの病理、タウの病理を中心に推し進められてきた。

### 2. アルツハイマー病治療薬開発の歴史 (図1)

1950年代から始まった精神神経疾患の薬物療法の展開により、それぞれの疾患を標的とした薬剤の開発がすすめられ、抗うつ薬、抗精神病薬、抗不安薬、睡眠導入薬、抗てんかん薬などが次々に開発された。認知機能低下や認知症も薬物療法の対象として検討され、いわゆる nootropics(向知性薬)開発への期待が高まった(図1のレベル1)。このような中で脳代謝賦活作用や脳循環改善作用を有する薬剤が開発され、わが国においても数多くの脳代謝賦活・脳循環改善剤が市場に導入され広く用いられていた。1980年代の成書には15種類の脳循環改善剤、8種類の脳代謝賦活剤が紹介されており、当時の臨床家は、アルツハイマー型認知症に対して脳代謝賦活剤、血管性認知症に対して脳循環改善剤を使用していた(大友, 1987)。表1 当時の脳代謝賦活剤と脳循環改善剤の多くは、カルシウムホパンテネイトを対照標準薬として開発



表 1 ホパテの再評価以前に使用されていた脳代謝賦活や行く脳循環改善薬

主な脳循環改善剤

|              |         |                 |           |
|--------------|---------|-----------------|-----------|
| Bencyclane   | ハリドール   | Ifenprodil      | セロクラール    |
| Brovincamine | サブロミン   | Tocopherol      | ユベラニコチネート |
| Cinnarizine  | アブラクタン  | Kallidinogenase | カリクレイン    |
| Cinepazide   | ブレンディール | Nicardipine     | ベルジピン     |
| Cyclandelate | カピラン    | Pentoxifylline  | トレンタール    |
| Dilazep      | コメリアン   | Trapidil        | ロコナール     |
| Flunarizine  | フルナール   | Vinpocetine     | カラン       |
| Moxisylyte   | モキシール   |                 |           |

主な脳代謝賦活剤

|                            |       |                     |        |
|----------------------------|-------|---------------------|--------|
| ATP                        | アダホス  | r-aminobutyric acid | ガンマロン  |
| Ca hopantenate             | ホパテ   | Meclofenoxate       | ルシドリール |
| CDP-Choline                | ニコリン  | Pyrithioxine        | エンポール  |
| Dihydroergotoxine mesylate | ヒデルギン | Idebenone           | アバン    |

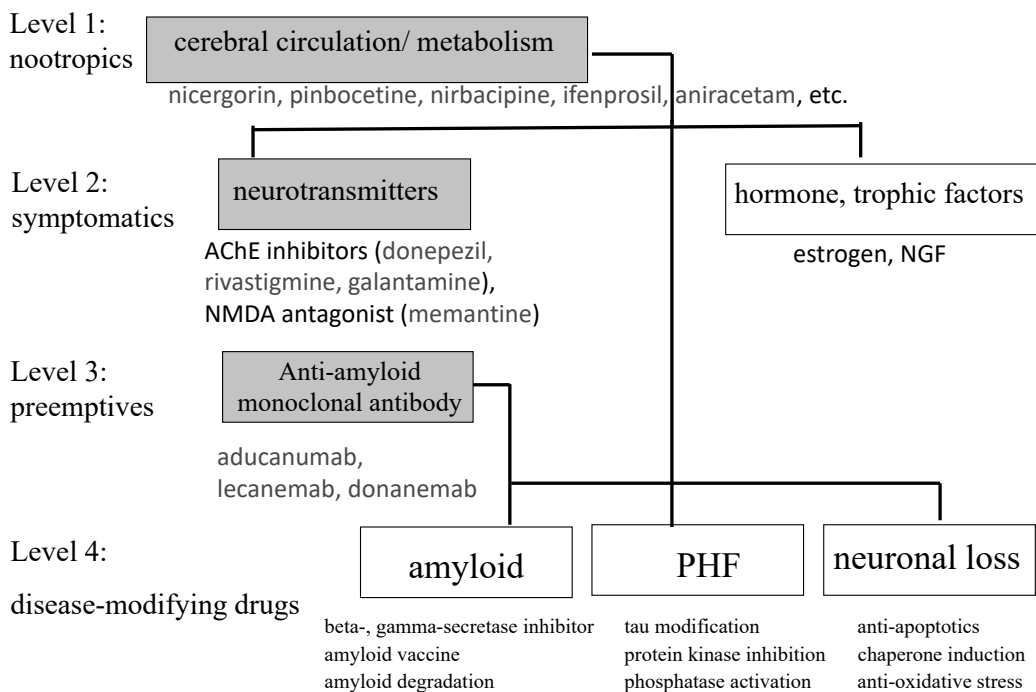


図 1 アルツハイマー病治療薬開発の歴史

灰色網かけは、アルツハイマー病治療薬として臨床に導入された物、黒字の薬剤は未だ臨床では利用できないものを示す。1990年代までは抗知性薬とも総称された数多くの脳代謝賦活剤・脳循環改善剤が使用されていたが、ホパテの再評価が失敗したことにより、多くの脳代謝賦活剤や脳循環改善剤が取り消しになった。その後アセチルコリンエステラーゼ阻害剤とNMDA拮抗剤が臨床では広く用いられた。その後約20年間はアルツハイマー病治療薬開発の試みは失敗の連続であった。臨床治験の枠組みを大きく変更し、症状改善を目的とした臨床評価から、発症以前の対象者に対する臨床症状の発症予防という目標に切り替えることにより先制治療薬 (preemptive drug) の開発を目指すことになった。このような治験により上市された aducanumab や lecanemab には病態修飾薬としての可能性も指摘されているが、今後の検証が必要である。

されていたが、カルシウムホパンテネイトの再評価において十分な臨床効果を示すことができなかったことから、1999年に厚生省は脳代謝賦活剤と脳循環改善剤の再評価を要求した。その結果、ニセルゴリン(サアミオン®)、ニルバジピン(ニバジール®)、イブジラスト(ケタス®)、ビンポセチン(カラン®)、イフェンプロジル(セロクラール®)の5成分とアニラセタム(ドラガノン®)以外の品目は脳代謝賦活剤・脳循環改善剤から削除された。

この頃、前脳基底核を中心とした部位におけるアセチルコリンの低下によりアルツハイマー病の症状を説明する「アルツハイマー病のアセチルコリン仮説」が提唱され、脳内アセチルコリン系を賦活する薬剤の開発が試みられた。コリンの補充、アセチルコリン合成酵素の賦活薬、ムスカリン受容体作動薬、ニコチン受容体作動薬などアセチルコリン系賦活作用を有する薬剤の開発が試みられたが、いずれも成功には至らなかった。そして、脳内アセチルコリンの分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する薬剤がアルツハイマー病治療薬として開発され、世界中で広く用いられるようになった。続いてNMDA受容体拮抗作用を有する薬剤も開発されたが、これらの薬剤を投与し続けていてもアルツハイマー病患者の

認知機能低下は進行して行くことから、いずれも対症療法薬であった(図1のレベル2)。ドネペジル Donepezil、リバスチグミン Rivastigmine、ガラントミン Galantamine、およびメマンチン Memantine の米国、欧州、日本における発売年とその特徴を表2に示す(表2)。

これらの対症治療薬に続いて病態修飾薬を目指した開発の努力が続けられたが、その後のアルツハイマー病治療薬の開発は遅々として進まなかった。世界中の研究者が最重要課題として取り組んできたにもかかわらず、約20年間は失敗の連続であり、アルツハイマー病治療薬の開発は大きな困難に直面した。動物実験による認知機能改善効果を確認められた物質をリード化合物として選択された薬剤候補化合物が臨床に挙げられるのであるが、前臨床研究で有効とされた薬剤候補がごとく臨床治験では有効性を示さないという事実遭遇することになった。図2に臨床治験で脱落した化合物と開発中止された年を示す(図2)。図2にはアミロイド仮説に則って開発された $\gamma$ セクレターゼ阻害剤、 $\gamma$ セクレターゼ・モジュレーター、抗糖尿病薬、高脂血症治療薬、抗ヒスタミン薬などと共にアミロイド $\beta$ に対するモノクロナル抗体が含まれているが、いずれの候補物質も臨床治験に

表2 我が国で使用されているアルツハイマー病治療薬の開発年と特徴

|                   |                         | 開発年  |      |      | 日本での商品名と剤型  | 先発薬の開発会社       | 用法  |
|-------------------|-------------------------|------|------|------|---|----------------|---|
|                   |                         | 米国   | 欧州   | 日本   |   |                |   |
| アセチルコリンエステラーゼ阻害作用 |                         |      |      |      |   |                |   |
|                   | ドネペジル<br>Donepezil      | 1996 | 1997 | 1999 | アリセプト錠、アリセプトD錠、アリセプト細粒<br>3mg5mg10mg                                    | エーザイ           | 1日1回3mgから開始し、1~2週間後に5mgに増量する。高度のアルツハイマー型認知症患者には10mまで増量可能。                           |
|                   | リバスチグミン<br>Rivastigmine | 2000 | 2000 | 2003 | イクセロンパッチ<br>4.5mg、9mg、13.5mg、18mg<br>リバスタッチパッチ<br>4.5mg、9mg、13.5mg、18mg | ノバルティス<br>小野薬品 | 一日一回貼付。4週ごとに4.5mg、9mg、13.5mg、18mgに増量<br>一日一回貼付。4週ごとに4.5mg、9mg、13.5mg、18mgに増量        |
|                   | ガラントミン<br>Galantamine   | 2001 | 2000 | 2009 | レミニール錠とレミニールOD錠<br>(4mg、8mg、12mg)、内用液4mg/mL                             | ヤンセンファーマ       | 1日8mg(1回4mgを1日2回)から開始し、4週間後に1日16mg(1回8mgを1日2回)に増量する。症状に応じて1日24mg(1回12mgを1日2回)まで増量可能 |
| NMDA拮抗作用          |                         |      |      |      |   |                |   |
|                   | メマンチン<br>Memantine      | 2003 | 1993 | 2011 | メマンチン錠、メマンチンOD錠<br>5mg10mg20mg  | 第一三共           | 1日1回5mgから開始し、1週間に5mgずつ増量し、維持量として1日1回20mg。   |

において十分な成績を得ることができずに途中脱落となった。前臨床と臨床治験のギャップが何故起こるのか、アミロイドカスケード仮説自体は正しいのか、アミロイドを減少させるだけで臨床効果が得られないのではないなどが議論され、研究者間ではアルツハイマー病治療薬開発のための臨床治験の在り方そのものを再検討する必要性があるのではないかとこの意見が大きくなった(図1のレベル4)。

そして、臨床治験の方法が大きく変更されることとなった。それまでは候補薬剤の投与により、認知機能、生活機能、臨床症状の改善をプラセボと比較して有意差を出すべく努力してきた治験方法が変更され、症状の改善ではなく、病気の進行を抑制する効果を検討することにより、その薬剤の効果を判定するという治験方法に切り替えられた。すなわち、バイオマーカーを活用としてアルツハイマー病発症の可能性の高い個体を治験に組み入れて、発症の時期を遅らせるかどうかを評価するという知見の枠組みが提案された(図1のレベル3)。もちろん、新しい枠組みでのアルツハイマー

病治療薬の臨床治験には多くの参加者が必要とされ、効果判定の期間も最低18か月は必要とされるようになり、アルツハイマー病の臨床治験は膨大な時間と労力を必要とする治験として生まれ変わった。

### 3. アデュカヌマブ (aducanumab)

アデュカヌマブは、PETで測定された脳内プラークを用量依存的に確実に減少させることが示された最初のAβ標的モノクロナル抗体である(Sevigny, 2016)。米国食品医薬品局(FDA)は、脳内アミロイドβ減少というバイオマーカーシグナルに基づいて、アルツハイマー病による軽度認知障害(MCI)または軽度認知症の治療薬としてアデュカヌマブの迅速承認を認めた。アデュカヌマブの第3相臨床治験のデータをめぐっては、プールされた無益性解析に基づき早期に中止された2つの第3相臨床試験における臨床的有効性のエビデンスが相反するものであったことから、薬剤の臨床的有効性に関する不明確なエビデンス、重篤な副作用のリスク、試験集団の多様性の欠如、高コスト、

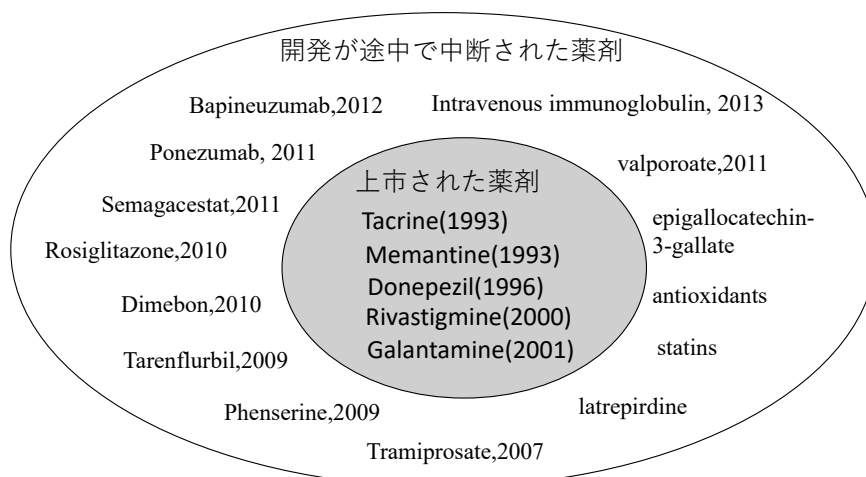


図2 1996年から2020年までの間に開発上市された薬剤と途中で開発を断念された薬剤  
世界的には、タクリンが1993年にアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する最初のアルツハイマー病治療薬として上市されたが、肝臓毒性のために広く使用されるには至らなかった。NMDA拮抗作用を有するメマンチンは欧州では1993年に上市されたが、わが国への導入は遅れた。図には世界で初めて導入された年を( )内に示した。これらの成功したアルツハイマー病治療薬以外にも数十にのぼる化合物がアルツハイマー病治療薬として開発されてきたが、2020年まではいずれも成功には至らなかった。これらの代表的化合物名と、の後に開発中断年を記載した。

そしてある議会の調査によれば「不正だらけ」であった不透明な承認プロセスもあり、この決定には賛否両論があった(Budd, 2022; Rambinovic, 2021; Alexander, 2021)。

上市されたものの、メディケア・メディケイド・サービスセンター (CMS) を含む米国の保険会社が保険適用を大幅に制限したことから、適切で安全な投与に必要な実質的なインフラを整備しようという動きも制限され、現実には米国においてもアデュカヌマブはほとんど使用されていない。

それから2年が経過し、本年1月に第二番目のモノクロナル抗体治療薬である lecanemab の臨床治験結果(van Dyck, 2023)が、2023年7月には第三番目医の抗体治療薬 donanemab の臨床治験結果(Sims, 2023)が発表され、 $A\beta$ を標的とするモノクロナル抗体による早期アルツハイマー病治療の臨床活用がクローズアップされつつある。2023年1月、FDAは lecanemab を迅速承認し、その後2023年7月に標準的経路で承認した。FDAは3番目の抗体である donanemab についても TRAILBLAZER-ALZ 2 試験の結果に基づき、同様の承認を与えるものと予想されている。

### Ⅲ. レカネマブ (lecanemab)

アミロイド $\beta$ ( $A\beta$ )は、脳内ではモノマーだけでなく、小さな二量体・三量体、大きなオリゴマー、プロトフィブリル(protofibril; PF)などの可溶性凝集体として存在し、また不溶性フィブリルとなりアミロイド沈着物として老人斑中心部や血管壁に存在する。 $A\beta$ PFは強い神経細胞毒性を示すことが報告されているが、レカネマブは、可溶性 $A\beta$ PFに対する遺伝子組換えヒト化IgG1モノクロナル抗体であり、可溶性 $A\beta$ PFに選択的に結合し、ミクログリアによる食作用を介してこれを除去することによりアルツハイマー病の疾患進行による臨床状態の悪化を抑制する薬剤として開発された。

2023年1月、レカネマブはFDAの迅速承認を取得した2番目の $A\beta$ 標的のモノクロナル抗体となった(Swanson, 2021)。第3相 CLARITY AD

試験では、レカネマブを投与されたMCIまたは軽度アルツハイマー病患者は、主要評価項目である認知機能と認知症ステージを測定する Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB)の変化において、プラセボと比較して27%遅い低下を示した(van Dyck, 2023)。これらの臨床的有効性のエビデンスに基づき、2023年7月にFDAは lecanemab を通常承認した。

レカネマブの第3相 CLARITY AD 試験は、陽電子放射断層撮影(PET)または脳脊髄液検査でアミロイド沈着が認められた50～90歳の早期アルツハイマー病(アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度認知症)患者を対象とした多施設、二重盲検の第3相試験であった。参加者はレカネマブの静脈内投与(体重1kgあたり10mgを2週間ごとに投与)を受ける群とプラセボを投与する群に1:1の割合で無作為に割り付けられた。主要評価項目は Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes (CDR-SB)の18ヵ月時点におけるベースラインからのスコア変化であり、副次評価項目は、PETによるアミロイド負荷の変化、Alzheimer's Disease Assessment Scale(ADAScog14; 範囲0～90; 得点が高いほど障害が強い)の14項目の認知機能サブスケール、およびアルツハイマー病総合スコア(ADCOMS; 範囲0～1.97、スコアが高いほど障害が強い)、軽度アルツハイマー病の日常生活活動スケール ADCS-MCI-ADL(範囲:0～53; スコアが低いほど障害が強い)であった。

合計1795人の参加者が登録され、898人がレカネマブ投与群に、897人がプラセボ投与群に割り付けられた。ベースライン時の平均CDR-SBスコアは両群とも約3.2であった。18ヵ月時のベースラインからの調整最小二乗平均変化はレカネマブ群1.21、プラセボ群で1.66であった(差-0.45; 95%信頼区間[CI]-0.67～-0.23;  $P<0.001$ )。

レカネマブ投与群はプラセボ投与群よりも脳アミロイド負荷の減少が大きかった(差-59.1センチロイド; [95% CI] -62.6～-55.6)。ベースラインからの変化におけるレカネマブ投与群に有利な他



の2群間平均差は以下の通りであった。ADAS-cog14 スコアでは -1.44 ([95% CI] -2.27 ~ -0.61 ; P<0.001)、ADCOMS では -0.050 ([95% CI] -0.074 ~ -0.027 ; P<0.001) ; ADCS-MCI-ADL スコアでは 2.0 ([95% CI] 1.2 ~ 2.8 ; P<0.001) であった。レカネマブの投与により、26.4%の参加者に注入に関連した反応がみられ、12.6%の参加者に浮腫または浸出液を伴うアミロイド関連画像異常 (ARIA) がみられた。

以上の結果をまとめると、レカネマブは早期アルツハイマー病におけるアミロイドを減少させ、その結果 プラセボと比較し、18ヵ月後の認知機能および機能低下の程度は中等度であった。しかし、有害事象を伴うものであり、早期アルツハイマー病におけるレカネマブの有効性と安全性を明らかにするためには、より長期間の試験が必要であるとまとめることができる。

レカネマブは、2023年1月7日 LEQEMBI™ の商標で、アルツハイマー病に対する治療薬として米国FDAより迅速承認を取得した後、前述した臨床第Ⅲ相 Clarity AD 検証試験のデータに基づき、同日にフル承認に向けた申請を提出した。続いて、2023年1月11日、欧州において早期アルツハイマー病に係る適応で販売承認申請を提出し、2023年1月16日、日本において早期アルツハイマー病に係る適応で新薬承認を申請した。2023年7月7日「LEQEMBI®」(レカネマブ)は、アルツハイマー病治療薬として、米国FDAよりフル承認を取得した。わが国においては、2023年7月の専門部会での審議により承認に向けての合意が得られ、同年8月21日に薬事食品衛生審議会第一部会での承認へ向けての審議が行われ、薬事分科会での承認の見込みとなった。

現在の予定では、2023年の年内にも薬価が決定されて保険収載品目となり、レケンビ点滴静注 200mg、同点滴静注 500mg が上市されることになる。レケンビは、1バイアル中にレカネマブ(遺伝子組換え)200mg 又は 500mg を含有する注射剤であり、早期アルツハイマー病(アルツハイマー病に

よる軽度認知障害及び軽度認知症)の病態進行の抑制を効能として、通常、レカネマブ(遺伝子組換え)として 10mg/kg を、2週間に1回、約1時間かけて点滴静注することになる。

#### IV. ドナネマブ (donanemab)

ドナネマブは免疫グロブリン G1 モノクロナル抗体であり、脳アミロイド斑にのみ存在する N 末端切断型の不溶性βアミロイドに結合する。ドナネマブは、N 末端切断型のβアミロイドに結合し、ミクログリアが介在する貪食作用によってプラークの除去を助けると考えられている。ドナネマブとプラセボを比較した第2相 TRAILBLAZER-ALZ 試験では、認知機能と日常機能を統合的に評価する iADRS (integrated Alzheimer Disease Rating Scale) によって測定された主要アウトカムが達成され、第三相の臨床試験が行われた。

第三相の臨床試験 TRAILBLAZER-ALZ2 試験は、277施設(8か国)からの PET 検査でアミロイド陽性であり症状を伴う初期アルツハイマー病患者(MCI+ 軽症アルツハイマー病)について、18ヵ月間ドナネマブ投与のランダム化、ダブルブラインド、プラセボ対照の臨床試験であったが、その結果が2023年7月に発表された(Sims, 2023)。対象者はドナネマブ群(n = 860)あるいはプラセボ群(n = 876)に、ほぼ1:1で割り付けられ、72週間にわたり4週ごとに点滴静注治療を受けた。主要評価項目は、integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) 得点のベースラインから76週目での変化(得点範囲は0-144点であり、低い得点ほど障害の程度が大きい)。評価項目は一次、二次、説明的な項目を含めて全体で24項目が用意されていたが、二次評価項目として sum of boxes of the Clinical Dementia Rating Scale (CDR-SB) 得点の変化(0-18の範囲で高い得点ほど障害が大きい)が設定されていた。

ランダム割り付けされた対象者1736人は、平均年齢73.0歳、女性は996人[57.4%]であり、1182人[68.1%]は低/中程度のタウ病理で552人

は[31.8%]高タウ病理を呈していた。このうち1320人(76%)が治験を完了し、24項目のうち23項目で有意差があった。

76週目のiADRS得点の変化について、低/中程度タウ病理群については、ドナネマブ群で-6.02([95%CI] -7.01 ~ -5.03)、プラセボ群で-9.27([95%CI] -10.23 ~ -8.31)であり、3.25点[95%CI] 1.88 ~ -4.62]の有意差があった(P<.001)。全体ではドナネマブ群で-10.2([95%CI] -11.22 ~ -9.16)に対してプラセボ群では-13.1([95%CI] -14.10 ~ -12.13)であり、3.25点[95%CI] 1.88-4.62]の有意差があった(P<.001)。76週目のCDR-SB得点変化についても、低/中程度タウ病理群については、ドナネマブ群で1.20([95%CI] 1.00-1.41)、プラセボ群で1.88([95%CI] 1.68-2.08)であり、-0.67[95%CI] -0.95 ~ -0.40]の有意差があった(P<.001)。全体の比較でも、ドナネマブ群で1.72([95%CI] 1.53-1.91)、プラセボ群で2.42([95%CI] 2.24-2.60)であり、-0.7([95%CI] -0.95 ~ -0.45)の有意差が認められた(P<.001)。副作用としてのARIA(Amyloid-related imaging abnormalities)の浮腫型はドナネマブ群で205人に出現し(24.0%;うち52人に症状あり)、プラセボ群では18人(2.1%;症状ありは0人)に見られた。点滴時の副反応は、ドナネマブ群で74人(8.7%)、プラセボ群で4人(0.5%)に認められた。ドナネマブ群で3人、プラセボ群で1人の治験中の死亡が認められた。

本治験では、ドナネマブはiADRS得点ではタウ病理が少ない群でも、全体群でも有意に遅らせていた。ドナネマブ群はiADRSとCDR-SBにおいて臨床的に有意(臨床的悪化を20%以上遅延)を示していた。これは、タウ病理の少ない群でも全体群でも同様であった。CDR-Gでは38.6%の進行リスクが軽減していた。18か月間で進行が4.4-7.5か月遅延していた。さらにドナネマブ群の47%は1年後にCDR-SBで変化を示さなかった。

## V. アルツハイマー病治療薬の上市に伴う課題

最近成功が報告されたアルツハイマー病治療薬はアミロイドカスケード仮説に基づいている。脳内アミロイド $\beta$ の産生・凝集を抑制する戦略が有効と考えられていた時期にはアルツハイマー病脳内におけるアミロイド $\beta 42$ /アミロイド $\beta 40$ の比率の上昇に意味があるとの考えに基づいて、 $\gamma$ セクレターゼ阻害剤や $\gamma$ セクレターゼ・モジュレーターの開発が進められたが、前述したようにこれらの候補薬剤はいずれも失敗に終わった。続いて、 $\beta$ サイト切断を阻害するBACE阻害剤の開発が試みられたが、2018年6月にイーライリリー/アストラゼネカは開発していたBACE1およびBACE2阻害作用を有するlanabecestatの開発中断を発表し、2019年4月にメルクは開発していたBACE1/BACE2阻害作用を持つverubecestatの開発中止を、2019年9月にはエーザイ/バイオジェンが開発していたelenbecestatの開発中止を発表した。そして、現在は脳内アミロイド $\beta$ 除去を目指した抗体治療薬の開発が進められている。

アルツハイマー病による軽度認知障害または軽度認知症として定義された早期アルツハイマー病を対象とした18ヵ月にわたるレカネマブのClarity AD第3相臨床試験、ドナネマブのTRAILBLAZER-ALZ2第3相臨床試験の成績は大きな成果であり、全てのステークホルダーに一致して歓迎されている。レカネマブは米国食品医薬品局(FDA)から承認され、わが国の規制当局からの承認される運びとなっているのであるが、CDR-SBの0.45の効果量が実臨床においてどの程度の意味を有しているかについては議論の余地がある。

アルツハイマー病はゆっくりと進行する神経変性疾患であり、CDRの段階評価でも、10-20年間で軽度認知障害(0.5)から、軽症(1)、中等症(2)、重症(3)とゆっくりと進行する。このようなアルツハイマー病の全体経過を考えると、臨床治験で検討された18ヶ月の期間は全体のごく一部に過ぎない。早期アルツハイマー病患者集団では、アルツハイマー病が重症化するまでの期間は平均7年か

ら17年とされており(Vermunt, 2019)、早期アルツハイマー病における18ヵ月の臨床試験では、全体的な疾患経過とその長期的影響における薬剤の有効性については限られた知見しか得られない。このような立場からは、レカネマブの18ヵ月間の治療指標を疑問視する意見もあり(Villain, 2022)、主要評価項目(認知症の重症度に関する18段階の機能的および認知的ハイブリッドスケールで0.45ポイント)の効果量と、実質的な副作用および長期的有効性とのバランスについては今後の重要な検討課題となる。

このような議論は、初期のアルツハイマー病に対する臨床試験結果を臨床に反映させることの複雑さと、レカネマブの長期的な治療効果を推定することの重要性を強調している。その解決のためには、さらに実用的なアウトカム(例えば、施設入所率や介護費用)を調査解析する長期試験はこれらの不確実性に決着をつける可能性があるものの、その期間、費用、方法的バイアス(離脱率)、倫理的問題(薬剤入手の遅れ)を考慮すると、長期試験は現実的な選択肢とはなりえない。

## 1. 抗アミロイド抗体治療薬は疾患修飾作用(DMT)を有するのか

上記の問題を解決するためには、抗体治療薬の病態修飾作用のエビデンスレベルを評価することが最も重要となる。病態修飾作用は、対症療法作用と異なり、疾患の臨床進行における永続的な変化を意味すると考えられ、病態修飾作用は、アルツハイマー病の病態生理学の中心的メカニズムに対する治療効果、バイオマーカー測定、臨床試験デザインなど、様々なデータを用いて証明することができる(Cummings, 2017)。

アミロイドカスケード仮説は、アミロイド沈着を基本病理として、それに引き続きタウの病理や神経細胞変性が起こるとする考えであるが、この仮説が正しいとすれば、アミロイドを除去すれば、タウオパチー、神経変性、臨床症状の進行が止まるか緩和されるはずであり、抗アミロイド薬は病

態修飾療法(DMT)となりうる。しかし、一方では、抗アミロイド免疫療法の対症療法効果の可能性も生物学的には考えられる。シナプス伝達に対する様々なA $\beta$ 種の毒性(いわゆるA $\beta$ ストレス)軽減を通じて、シナプス機能の回復がアミロイド $\beta$ (A $\beta$ )クリアランスの臨床的利益の根底にあるのではないかと推測できる。

最近の抗アミロイド免疫療法は、アミロイドを除去する能力を示しており、これらの薬剤は、アミロイドカスケード仮説と病態修飾作用を支持する下流のバイオマーカーの変化も誘導するが、血漿や脳脊髄液(CSF)のリン酸化タウのような体液バイオマーカーの変化は、アミロイド病態がその測定に直接影響する可能性があるため、慎重に解釈すべきである。神経変性マーカーの変化については不明な点が多いが、ClarityAD試験においては、髄液中の総タウ濃度とニューログラニン濃度が低下し、海馬の萎縮速度が遅くなったことが報告されている(van Dyck, 2023)。他方、抗アミロイド免疫療法(高用量のガンテネルマブを除く)は、髄液や血漿中のニューロフィラメント軽鎖に対して治療効果を示していない。さらに憂慮すべきことに、ほとんどすべての抗アミロイド抗体の第2相および第3相試験において、全脳萎縮と脳室拡大の促進が報告されている(Ayton, 2021)。これらの相反する結果を明らかにするためには、バイオマーカーと主要転帰との関連、例えば、アミロイドPET負荷クリアランス、タウPET負荷動態、内側側頭葉萎縮率、Clinical Dementia Rating-Sum of Boxes(CDR-SB)スコア(定量的アミロイド/タウ/神経変性バイオマーカーモデル仮説に基づく)との関連を評価するために、今後の研究が必要である。

抗アミロイド抗体治療薬がDMTの性質を有しているならば、並行群間臨床試験において2群間の差は徐々に拡大するはずであり、抗アミロイド免疫療法を受けた患者とプラセボを受けた患者の臨床経過は、病態修飾の間接的な証拠を提供することができる。ドナネマブ第2相試験における各



時点での主要評価項目におけるプラセボ群と治療群の差の絶対値に関するデータを開示している。同様に、ClarityAD 試験における CDR-SB スコアの勾配は、最初の差異が試験期間中に拡大する傾向が見られたが、12 か月以降には拡大していないようにも見える(図 3A)。しかしながら、勾配解析には限界があり、乖離がないからといって、非線形で潜在的な治療効果がある場合の疾患修飾を除外することはできない。

## 2. 遅延開始デザインによる疾患修飾作用の検証

現在入手可能なデータからは、抗アミロイド抗体療法の病態修飾作用について断定することはできない。この点を明らかにするためには、遅延開始デザインを用いた新たな治験デザインにより、病態修飾作用についてより高いレベルのエビデンスが得られる可能性がある。このような二重盲検試験では、患者は試験の第一段階でプラセボまたは活性治療薬のいずれかを投与される群に無作為

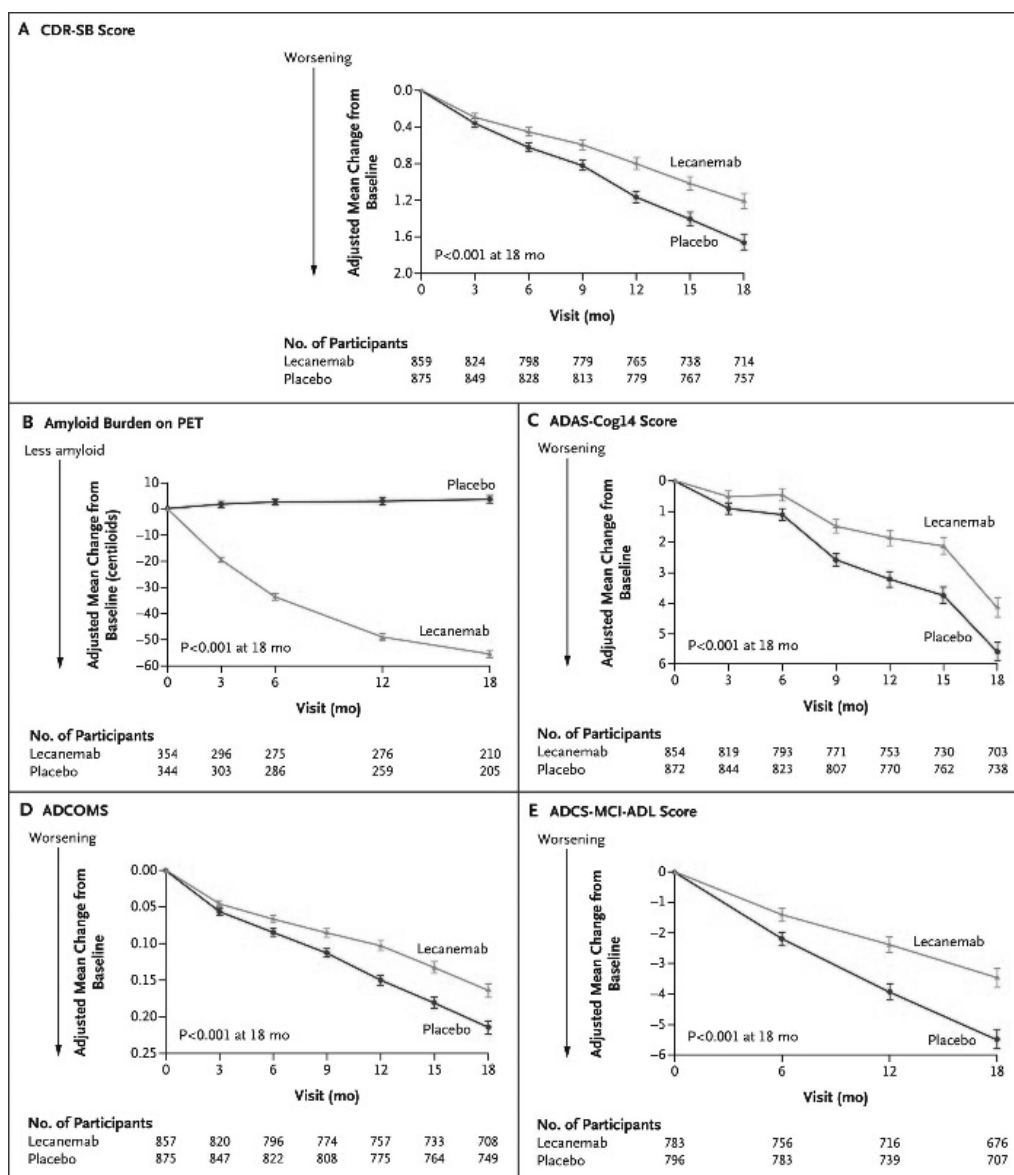


図3 ClarityAD 試験におけるレカネマブの効果

A は、18 か月間の主要評価項目としての CDR-SB の変化。B-E は副次評価項目として設定された評価項目であり、B はアミロイド量、C は ADAS-Cog14 による認知機能の推移、D は ADCOMS 得点の推移、E は ADL 機能の推移を示す。(van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388 (1) :9-21. より)



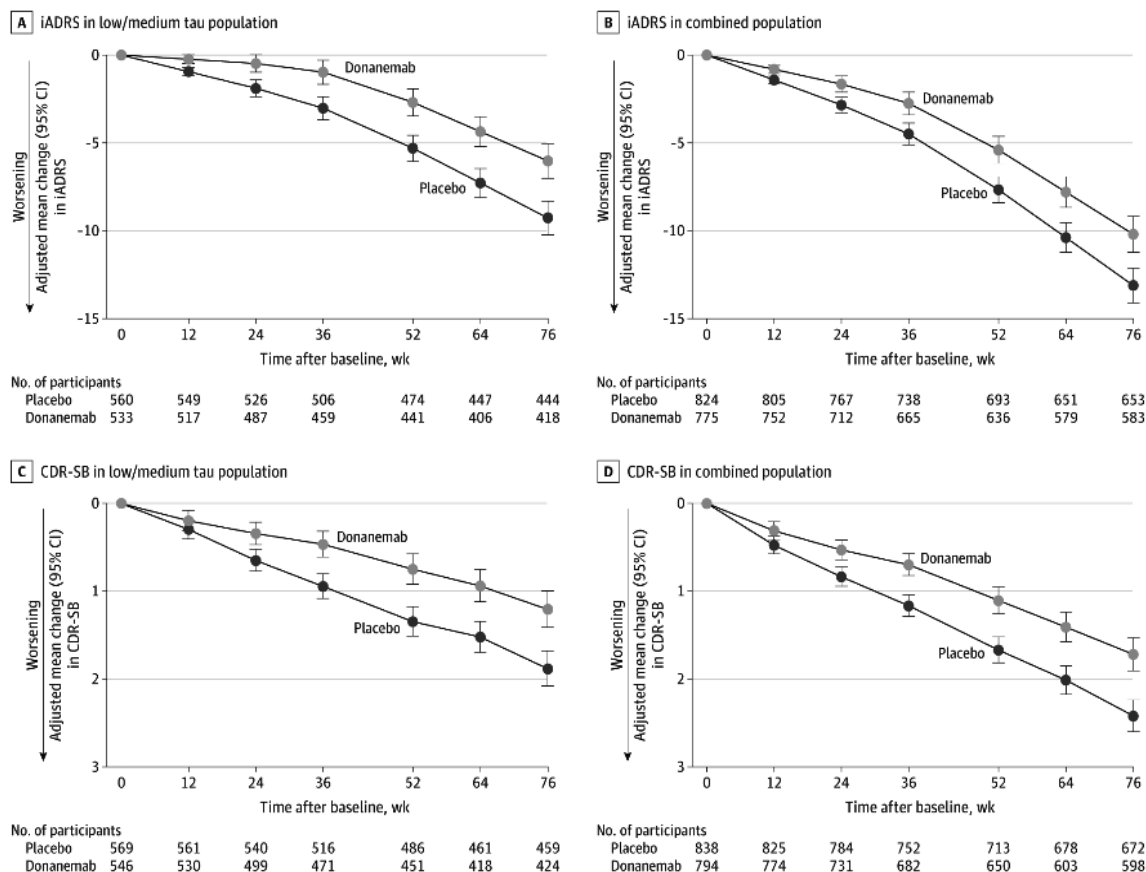


図 4 TRAILBLAZER-ALZ2 試験におけるドナネマブの効果

ベースラインから 76 週間の Integrated Alzheimer Disease Rating Scale (iADRS) 得点 (A と B) と、Clinical Dementia Rating Scale (CDR-SB) (C と D) の推移。A と C は低・中タウ病理群、B と D は高タウ病理群をも含んだ全体。進行抑制について、プラセボと比較して A は 35.1%、B は 22.3%、C は 36.0%、D は 28.9% の抑制が示されている。(Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; for the TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. Published online July 17, 2023. より)

に割り付けられる。試験の第 2 段階では、すべての患者が積極的治療を受ける。治療薬剤に疾患修飾作用があれば、遅延開始群は早期開始群に追いつくことはないと思われる。そして、この結果は臨床経過の永続的な変化と一致する。これらの試験は、遅延開始前のウォッシュアウト期間にばらつきがないこと、非盲検延長の任意性に関連した無作為化バイアスがないこと、試験の 2 つのステージで盲検化が継続されること、各ステージの終了時に主要エンドポイントの解析が事前に規定されていることなどが必要要件となる。レカネマブの ClarityAD 試験は、約 6 ヶ月時点で 2 つの並行群間に有意差を示すのに十分な検出力を有していた。さらに、抗アミロイド効果は約 12 ヶ月後に

プラトーになるようであった。したがって、早期アルツハイマー病における抗アミロイド免疫療法を試験する遅延開始試験期間は、現在の並行群間試験に匹敵する 18 ~ 24 ヶ月に及ぶ可能性がある。

しかし、遅延開始試験には限界と欠陥がある。例えば、治療が対症療法と疾患修飾の両方の特性を持つ場合は特にそうであるが、第 1 段階におけるプラセボ群と治療群との間の脱落率の差は、その結果にバイアスを与える可能性がある。このようなデザインは、初期のパーキンソン病における抗シヌクレイン免疫療法の試験に用いられており (Lang, 2022)、神経変性疾患の初期段階では、遅延開始試験が倫理的、方法的、財政的に実行可能であることを示している。

結論として言えることは、抗アミロイド抗体療法が病態修飾作用を有しているのかいないのかを臨床治験により明らかにすることが最重要であり、理屈上は、一次エンドポイントとして事前に設定した下流バイオマーカーの解析を組み合わせた遅延開始デザインによる臨床試験により病態修飾作用のエビデンスレベルを高めることができる。病態修飾作用のエビデンスレベルを高めることは、アルツハイマー病初期における抗アミロイド免疫療法の長期的効果に関する共同意思決定プロセスにおいて、医師が患者と介護者に適切な情報を提供するために役に立つ情報となる。また、このような臨床試験は、アルツハイマー病初期における抗アミロイド免疫療法の長期的なリスク・ベネフィット比や費用対効果を確認する上でも必要であり、保健支払者や規制当局の判断の助けとなるだろう。

### 3. アミロイド病理とタウ病理の関係

アルツハイマー病初期患者を対象としたドナネマブの無作為化二重盲検プラセボ対照第3相試験である TRAILBLAZER-ALZ 2 では、PET により  $A\beta$  と P-tau の両方の沈着を示す対象者が組み入れられ、無作為化に先立ち、患者はベースラインのタウ PET により、低・中タウ群(68.1%)と高タウ群(31.8%)に層別化された(図4)。

76週時点の iADRS の最小二乗平均差は、低・中タウ群で 3.25 ポイント(35.1%の進行抑制)、全体集団で 2.92 ポイント(22.3%の進行抑制)であり、低・中タウ群と高タウ群との間で有意差があった。すべての副次的臨床評価項目でも同様の治療効果が認められ、低・中型タウの患者では一般に、全集団の治療効果と比較してより大きな効果推定値が示された。ドナネマブ投与は、MCI から軽度認知症、あるいは軽度認知症から中等度認知症への進行リスクを低下させていたが、低・中程度タウ群では、ドナネマブ投与により、iADRS および CDR-SB のスコアが、それぞれ 4.36 ヶ月および 7.53 ヶ月低下した。ドナネマブの臨床効果を、病

態の変化や得られた時間など、患者にとって理解しやすい指標で示すことは、治療のリスクやコストと比較した場合の、個人にとってのベネフィットの意義に関する意思決定の共有に役立つであろう。ベースラインのタウ PET によって患者を層別化したところ、低/中群の方がより大きな効果サイズのポイント推定値を示した。逆に、post hoc 解析では、高タウ群の患者はプラセボ群と比較してほとんど臨床的利益を得られなかった。これらの結果から、 $A\beta$  標的モノクロナル抗体治療が最も有効な患者を同定するためには、臨床基準や  $A\beta$  バイオマーカー陽性に加えて、タウの病期分類が重要であることが示唆される。しかし、 $A\beta$  とタウの PET 検査へのアクセスが限られていることから、これらの方法を臨床に導入することは困難であろう。血液ベースのバイオマーカーが、アミロイド低下測定や臨床反応性の予測において PET の代用となり得るかどうかについては、さらなる研究が必要である(Pontecorvo, 2022)。

$A\beta$  の下流にあるアルツハイマー病バイオマーカーに対する治療効果はまちまちであった。ドナネマブは、 $A\beta$  が介在するタウのリン酸化と分泌のマーカーである血漿中 P-tau<sub>217</sub> 濃度を有意に低下させた。しかし、ドナネマブの第2相試験で有意な効果がみられていたが(Mintun, 2021; Shcherbinin, 2022)、前頭皮質領域の縦断的タウ PET では効果がみられなかった。磁気共鳴画像法(MRI)では、ドナネマブ投与は海馬容積の減少を抑えたが、全脳容積の減少や脳室容積の拡大は大きかった。これは、他の  $A\beta$  標的モノクロナル抗体で報告されている逆説的な効果であり、神経変性の程度を反映するものでも、臨床的低下と関連するものではないようである(Barkhof, 2023)。下流の疾患修飾の証拠を評価し、バイオマーカーの変化と臨床転帰との関係を評価するためには、バイオマーカーデータのより詳細な分析が必要である。

### 4. 認知予備力を考慮した臨床治験

レカネマブもドナネマブも抗アミロイド抗体治療

薬であり脳内アミロイドを除去する能力を有する。そして、臨床症状の進行に対して、レカネマブの CLARITY-AD 試験における Clinical Dementia Rating Scale (CDR-SB)スコアはレカネマブ投与群で 1.21 点低下したのに対し、プラセボ投与群では 1.66 点低下し、0.45 点の差があった。TRAILBLAZER-ALZ 2 試験ではドナネマブ投与群では 18 ヶ月間に認知症の重症度が 1.72 点悪化したのに対し、プラセボ投与群では 2.42 点の悪化で、0.7 点の差があった。ドナネマブは進行を 3-6 か月遅らせると言えるが、この進行抑制の程度はタウ病理の程度により差異があり、低・中タウ群の 47%は 1 年後の CDR-SB で安定であった(プラセボ投与群では 29%)。この結果は抗アミロイドβ抗体療法が病期の進行を抑制し、より多くの患者を MCI や軽度認知症の段階により長く維持することができることを示しており、臨床的にも意味のあることである。

アルツハイマー病の病理過程は複雑であり、脳実質・脳血管壁へのアミロイドβ沈着や神経細胞・神経線維へのタウ沈着だけでなく、様々な生物学的要因により規定されている。前述したように病態修飾作用が期待されているアルツハイマー病治療薬の候補としてだけでも、抗酸化作用、抗シャペロン作用、抗 ER ストレス作用、抗アポトーシス作用など各種の生物学的要因が考えられる。また、抗炎症、抗糖尿病、抗高脂血症作用などにもアルツハイマー病の病態に作用している可能性が考えられる。認知症がそもそも社会的な生活能力の障害を呈する疾患との定義を考えると、生物学的要因だけでなく、心理社会的要因もアルツハイマー病の進行に影響を及ぼし得る。

このような背景から、脳の老化や病理に拮抗して、認知機能低下を抑制する能力として認知予備能の概念が検討されている。教育歴の高い人、頭を使う職業についていた人、高齢になっても活発な精神生活を続けている人は高い認知予備力を有しているとされ、高齢になって認知症を発症する比率が少ないことが知られている。しかしながら、認知予備力の本

態については未だ解明されていない。

認知予備力の高い人は一定の閾値まで脳内のアミロイドβ沈着が進行しても、それに拮抗して認知症の発症が抑えられていることを考えると、抗アミロイド抗体治療薬の効果は、認知予備力の低い個体よりも、その効果が期待できる可能性が考えられよう。

しかしながら、アルツハイマー病の認知機能低下の病理は複雑であり、ドナネマブやレカネマブのようなアミロイドを除去する薬剤の認知機能や認知機能指標の低下率に対する効果はかなり微妙であることを考えると、実際に認知予備力の高い群と低い群に区分してこれらの薬剤の効果を検証することは、今後のアルツハイマー病治療薬の開発にとっても重要な知見をもたらすものと考えられる。

## VI. おわりに

わが国においてもアルツハイマー病に対して抗アミロイドβ抗体治療薬が利用できるようになることは望ましいことであるが、これまで述べたように課題も多い。

安全性の主要な懸念はアミロイド関連画像異常 (ARIA) であり、浮腫または浸出液 (ARIA-E: ドナネマブ 24.0% 対 プラセボ 2.1%) または出血 (ARIA-H: ドナネマブ 31.4% 対 プラセボ 13.6%) としてかなりの効率で出現する。治療群において、ARIA-E のリスクは、APOE4 非保有者 (15.7%) と比較して、アポリポ蛋白 E<sub>ε</sub>4 (APOE4) のヘテロ接合体 (22.8%) および APOE4 のホモ接合体 (40.6%) で高いことも示されており、理屈上では、抗アミロイドβ抗体治療薬の使用に当たって ARIA のリスク評価のために APOE 遺伝子型判定を行うことが推奨される。臨床的に重篤な ARIA-E または ARIA-H は、それぞれ治療患者の 2.9% および 0.8% と報告されていることを考慮して、アポ E のタイピングをしないという現実的な判断もありうる。しかしながら、ARIA は臨床試験では一般的に安全に管理されているが、抗アミロイドβ抗体治療が

実臨床に導入される際には注意が必要である。例えば、ベースライン MRI で著明な脳アミロイド血管症が認められた患者を除外する、治療中は定期的にサーベイランス MRI を実施する、ARIA が発生した場合に治療を中断または中止するための保守的なアルゴリズムを取り入れるなどで対応できるかもしれない。いずれにしろ、当分の間は、患者の有害事象や臨床転帰を長期的に追跡するためのレジストリを整えた上での使用が推奨されよう。

## 文献

- 1) 武田雅俊、アルツハイマー病に対するモノクロナル抗体治療薬の開発、仁明会精神医学研究 19 (1),61-74, 2021
- 2) 大友英一編著、新編・脳代謝賦活剤、医薬ジャーナル社、東京、1987
- 3) Sevigny J, Chiao P, Bussiere T, et al. The antibody aducanumab reduces A $\beta$  plaques in Alzheimer's disease. *Nature*. 2016;537 (7618) :50-56. doi:10.1038/nature19323
- 4) Budd Haeberlein S, Aisen PS, Barkhof F, et al. Two randomized phase 3 studies of aducanumab in early Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2022;9 (2) :197-210. doi:10.14283/jpad.2022.30
- 5) Rabinovici GD. Controversy and progress in Alzheimer's disease: FDA approval of aducanumab. *N Engl J Med*. 2021;385 (9) :771-774. doi:10.1056/NEJMp2111320
- 6) Alexander GC, Knopman DS, Emerson SS, et al. Revisiting FDA approval of aducanumab. *N Engl J Med*. 2021;385 (9) :769-771.
- 7) van Dyck CH, Swanson CJ, Aisen P, et al. Lecanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med*. 2023;388 (1) :9-21. doi:10.1056/NEJMoa2212948
- 8) Sims JR, Zimmer JA, Evans CD, et al; for the TRAILBLAZER-ALZ 2 Investigators. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease: the TRAILBLAZER-ALZ 2 randomized clinical trial. *JAMA*. Published online July 17, 2023. doi:10.1001/jama.2023.13239
- 9) Swanson CJ, Zhang Y, Dhadda S, et al. A randomized, double-blind, phase 2b proof-of-concept clinical trial in early Alzheimer's disease with lecanemab, an anti-A $\beta$  protofibril antibody. *Alzheimers Res Ther*. 2021;13(1):80. doi:10.1186/s13195-021-00813-8
- 10) Vermunt L, Sikkes SAM, van den Hout A, et al; Alzheimer Disease Neuroimaging Initiative; AIBL Research Group; ICTUS/DISA study groups. Duration of preclinical, prodromal, and dementia stages of Alzheimer's disease in relation to age, sex, and APOE genotype. *Alzheimers Dement*. 2019;15 (7) : 888-898. doi:10.1016/j.jalz.2019.04.001
- 11) Villain N, Planche V, Levy R. High-clearance anti-amyloid immunotherapies in Alzheimer's disease. Part 1:Meta-analysis and review of efficacy and safety data, and medico-economical aspects. *Rev Neurol (Paris)*. 2022;178 (10) :1011-1030. doi:10.1016/j.neurol.2022.06.012
- 12) Cummings J, Fox N. Defining disease modifying therapy for Alzheimer's disease. *J Prev Alzheimers Dis*. 2017;4 (2) :109-115. doi:10.14283/jpad.2017.12
- 13) Ayton S. Brain volume loss due to donanemab. *Eur J Neurol*. 2021;28 (9) :e67-e68. doi:10.1111/ene.15007
- 14) Lang AE, Siderowf AD, Macklin EA, et al; SPARK Investigators. Trial of cinpanemab in early Parkinson's disease. *N Engl J Med*. 2022;387 (5) :408-420. doi:10.1056/NEJMoa2203395
- 15) 15. Pontecorvo MJ, LuM, Burnham SC, et



- al. Association of donanemab treatment with exploratory plasma biomarkers in early symptomatic Alzheimer disease: a secondary analysis of the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79 (12) :1250-1259. doi:10.1001/jamaneurol.2022.3392
- 16) Mintun MA, Lo AC, Duggan Evans C, et al. Donanemab in early Alzheimer's disease. *N Engl J Med.* 2021;384 (18) :1691-1704. doi:10.1056/NEJMoa2100708
- 17) Shcherbinin S, Evans CD, LuM, et al. Association of amyloid reduction after donanemab treatment with tau pathology and clinical outcomes: the TRAILBLAZER-ALZ randomized clinical trial. *JAMA Neurol.* 2022;79 (10) :1015-1024. doi:10.1001/jamaneurol.2022.2793
- 18) Barkhof F, Knopman DS. Brain shrinkage in anti- $\beta$ -amyloid Alzheimer trials: neurodegeneration or pseudoatrophy? *Neurology.* 2023;100 (20) :941-942. doi:10.1212/WNL.0000000000207268

## 総説

## 精神疾患とエピゲノム、そしてエピゲノム年齢

神戸大学大学院医学研究科 精神医学分野 白井寿行、岡崎賢志、谷藤貴紀、  
大塚郁夫、毛利健太郎、菱本明豊

## 要旨

統合失調症や気分障害を代表とする精神疾患の発症には、複数の遺伝子が寄与していることが示唆されている一方で、環境要因も大きな役割を果たしている。遺伝子発現の持続的変化を誘導するエピジェネティックな機序が長期的な生物心理社会的行動変化をもたらし、精神疾患の病態生理に寄与するプロセスに関与している可能性を示唆する証拠が増えつつある。エピジェネティクスの代表である DNA メチル化についてこれまで多くの研究が行われてきた。個々の遺伝子に着目した候補遺伝子研究や、網羅的な解析を行うエピゲノムワイド関連解析 (EWAS) によって、疾患を有する者と健常対照群の DNA メチル化状態が比較検討されている。また、エピゲノムワイドの DNA メチル化プロファイルに基づいた生物学的老化の指標 (エピゲノム年齢) を測定する epigenetic clock が複数開発されてきた。これらも精神疾患との関連が示唆されており、様々な視点からの解析が報告されている。まだまだ研究間で一致した結果が得られない場合も多いが、DNA メチル化やエピゲノム年齢に着目した研究が、精神疾患の病態解明に新たな視点をもたらし、また世界中の人々の健康増進に繋がる可能性がある。本総説では、これまで行われてきた精神疾患における DNA メチル化およびエピゲノム年齢の研究を紹介し、また当分野が実施してきた研究についても紹介する。

## Abstract

While multiple gene factors have been suggested to contribute to the pathogenesis of psychiatric disorders such as schizophrenia and mood disorders, environmental factors also play a major role. Accumulating evidence suggests that epigenetic mechanisms, which induce sustained changes in gene expression, may be involved in processes leading to long-term biopsychosocial behavioral changes and contribute to the pathophysiology of psychiatric disorders. Many studies have been conducted on DNA methylation, which is a representative of epigenetics. DNA methylation statuses of patients with diseases and healthy controls have been compared by candidate gene studies focusing on individual genes and by epigenome-wide association analysis (EWAS), which is a comprehensive analysis of DNA methylation. In addition, multiple indicators of biological aging (epigenetic clocks) based on epigenome-wide DNA methylation profiles have also been developed. These have also been suggested to be associated with psychiatric disorders, and relevant analyses from various perspectives have been reported. Although there is still much disagreement among studies, research focusing on DNA methylation and epigenetic clocks may provide new perspectives on the pathophysiology of psychiatric disorders and improve the health of people worldwide. In this review, we will present the studies on DNA methylation and epigenetic clocks that have been conducted to date in psychiatry disorders, as well as the studies we have conducted.

Key words: エピジェネティクス、遺伝子、DNAメチル化、エピゲノム年齢、統合失調症、気分障害  
epigenetics, gene, DNA methylation, epigenetic clock, schizophrenia, mood disorders

Psychiatric disorders and epigenome, as well as epigenetic clocks

Toshiyuki SHIRAI M.D., Satoshi OKAZAKI M.D., Ph.D., Takaki TANIFUJI M.D., Ikuo OTSUKA M.D., Ph.D., Kentaro MOURI M.D., Ph.D., Akitoyo HISHIMOTO M.D., PhD.

Department of Psychiatry, Kobe University Graduate School of Medicine

7-5-1 Kusunoki-cho, Chuo-ku, Kobe 650-0017, Japan

Tel.: +81-78-382-6065 Fax: +81-78-382-6079 Email address: okazakis@med.kobe-u.ac.jp

## I. はじめに

エピジェネティクスとは、DNAメチル化やヒストン修飾といった化学修飾を介した遺伝子発現の調節機構であり、その情報の総体をエピゲノムという。基本的に不変であるゲノムDNAとは異なり、エピゲノムは後天的で可逆的であることを特徴とする<sup>56)</sup>。化学修飾によるクロマチン構造の変化により、転写因子の結合の阻害等が起こり、遺伝子発現の変化が引き起こされる(図1)。DNAメチル化修飾はエピジェネティクスの主要な制御機構の1つであり、多くはシトシン(C)とグアニン(G)がホスホジエステル結合した部位(CpGサイトと呼ぶ)のC塩基の5位炭素原子にメチル基が付加され5-メチル化シトシン(5mC)に変わることを指す(図2)。CpGサイトは遺伝子プロモーター領域に多く存在し、DNAメチル化により遺伝子発現を抑制することが知られている(図3)<sup>65)</sup>。DNAメチル化修飾は、発生・分化のプログラムを調節しており、哺乳類の胚発生、生殖細胞の成熟過程、ゲノムインプリンティング、女性のX染色体不活化、さらには偶然や環境要因に基づく変化や細胞間・個体間の多様性などにも寄与している<sup>107)</sup>。

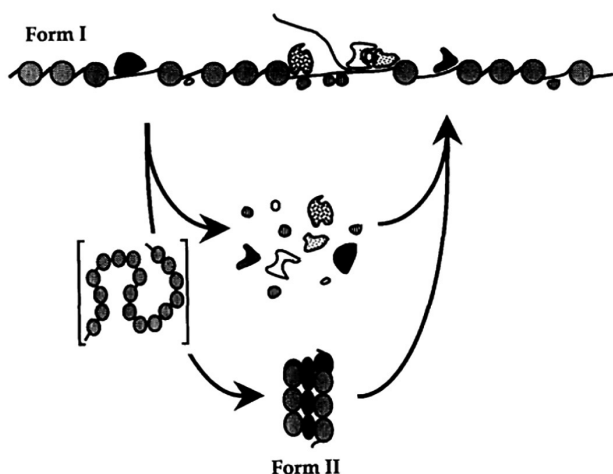


図1 クロマチン構造変化の模式図。Form Iでは開いた形をしており、転写・遺伝子発現がなされやすい構造である(ユークロマチン)。Form IIはクロマチンが閉じた形をしており、この形態になると遺伝子の発現は低下する(ヘテロクロマチン)。E U Selker, DNA methylation and chromatin structure: a view from below, Trends Biochem Sci. 1990 Mar;15 (3) :103-7. doi: 10.1016/0968-0004 (90) 90193-f. より

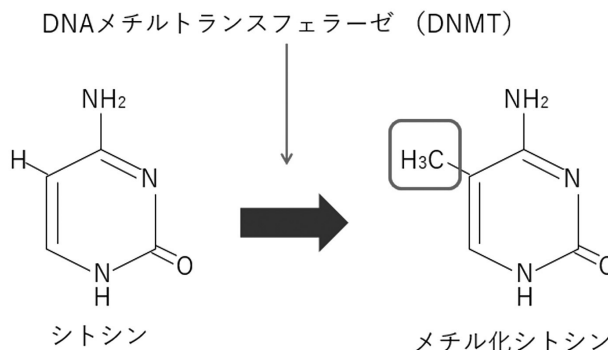


図2 DNAメチルトランスフェラーゼによるDNAメチル化の仕組み、シトシンとメチル化シトシンの化学式。

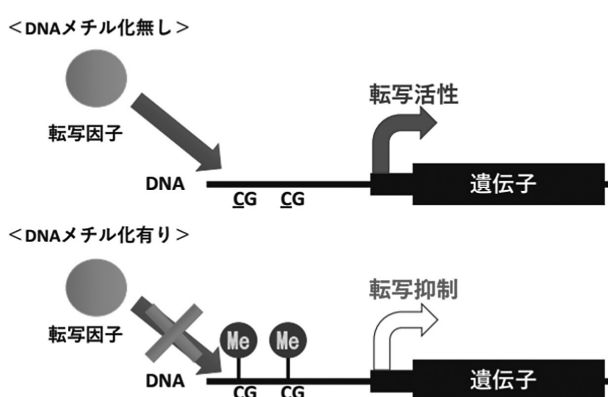


図3 DNAメチル化によって遺伝子発現が変化することを示した図。中柄 昌弘, エピゲノムワイド関連研究 (EWAS) による形質関連DNAメチル化サイトの探索, JSBi Bioinformatics Review, 2 (1), 58-75 (2021) より

メチル基の付加にはDNAメチルトランスフェラーゼ(DNMT)が関与している<sup>38)</sup>。ヒトではDNMT1、DNMT3a、DNMT3bの3種類が触媒活性を持ち、DNMT1はDNAメチル化情報を子孫に伝え、DNAの複製や修復の際に既存の5mCを維持する役割を担い、DNMT3aとDNMT3bは発生過程において動的なメチル化パターンを確立する<sup>127)</sup>。DNAメチル化は遺伝子本体にも認められ、その場合には不適切な部位での転写酵素の結合を促進することがある<sup>132)</sup>。また、代謝産物と考えられていた5-ヒドロキシメチル化シトシン(5-hmC)も遺伝子発現の制御に関与している可能性が示唆されており、またその生成における10-eleven translocation proteins (TETs)が2009年に同定された<sup>141, 150)</sup>。

DNAメチル化に加え、ヒストン蛋白質やノンコー

ディング RNA の化学修飾も遺伝子発現を制御する<sup>117)</sup>。ヒストン蛋白質はヌクレオソームの構成要素であるが、このアミノ末端部分はアセチル化、メチル化、リン酸化、ユビキチン化などの修飾を受け、クロマチンの制御に関与する<sup>72)</sup>。ヒストンアセチル化とヒストンリン酸化は一般的には転写活性化と関連するが、ヒストンメチル化は H3K4 (ヒストン H3 の N 末端から 4 番目のリジン塩基) や H3K36 では転写の活性に関連する一方、H3K9、H3K27、H4K20 のメチル化は転写の抑制に関連する<sup>63, 98)</sup>。これらのヒストン修飾は DNA メチル化とも相互作用することが知られている<sup>118)</sup>。Long non-coding RNA (lncRNA) の細胞における正確な役割はまだ不明だが、蛋白質の足場として、またクロマチンのリモデリングにおける機能が示唆されている<sup>27, 128)</sup>。MicroRNA (miRNA) もまた mRNA のサイレンシング効果を有する<sup>67)</sup>。

DNA メチル化修飾は組織特異性を認め<sup>21)</sup>、末梢血と脳のメチル化状態の単純比較は出来ず、また血液細胞の種類によっても異なり<sup>4)</sup>、脳の部位や細胞によっても異なる<sup>129)</sup>。また以前は候補遺伝子研究にて特定の遺伝子のプロモーター領域の CpG アイランド (CpG 部位が豊富な領域) を中心に解析が行われてきたが、近年は gene body 領域、CpG アイランドショア (CpG アイランドの近傍) の DNA メチル化も解析対象として注目を浴びており<sup>54, 55, 66)</sup>、広範囲・網羅的なメチル化修飾解析を実施出来る epigenome-wide association study (EWAS) が活発に行われている。

## II. 精神疾患と DNA メチル化異常を検証した研究

統合失調症、気分障害、物質依存症などの精神疾患は、その病態生理に寄与する多数の要因を持つ複雑な疾患であり、特定の遺伝子を根本原因や治療とは結び付けられない。双生児研究のデータからは、発症素因として遺伝が寄与していることを示す有力なエビデンスも得られている<sup>62)</sup>。一方で、ストレスなどの環境要因も、子宮内から成人期までのすべて

のライフステージを通じて精神疾患への感受性に大きな役割を果たす<sup>22, 91, 102, 133)</sup>。これらの外的刺激はしばしば慢性的であり、長期的な生物心理社会的行動変化をもたらす。環境イベントや行動経験への応答として遺伝子発現の持続的变化を誘導するエピジェネティックな機序が、精神疾患の病態生理に寄与するプロセスに関与している可能性を示唆する証拠が増えつつある<sup>87)</sup>。例えばさまざまな周産期合併症が、周産期の免疫合併症と統合失調症<sup>58)</sup>、自閉症スペクトラム障害<sup>14)</sup>、注意欠如多動性障害<sup>134)</sup>といった幅広い精神障害に関連していることが示唆されており、また小児期の性的虐待、身体的虐待、感情的虐待、身体的ネグレクト、感情的ネグレクトなどの有害事象も、成人期の不安、物質乱用、気分障害、統合失調症など主として精神疾患との関連が指摘されている<sup>19)</sup>。エピジェネティクスの中心的存在である DNA メチル化と精神疾患の関与について、これまで行われてきた研究の紹介を交えて解説する。(表 1)

### 1. 統合失調症・初回精神病エピソード

末梢血を用いた統合失調症候補遺伝子研究では、ドパミン関連遺伝子である *S-COMT* の患者群での高メチル化<sup>96)</sup>、*COMT* の低メチル化<sup>106)</sup>、*DRD2*・*DRD4*・*DRD5* の高メチル化<sup>20, 70)</sup>、神経栄養因子である *BDNF* (promoter I など) の患者群での高メチル化<sup>53, 71)</sup>、グルタチオン-S-トランスフェラーゼファミリーをコードする *GSTT1*・*GSTP1* の患者群での高メチル化<sup>68)</sup>、グルタミン酸関連遺伝子の *GMR2*・*GMR5* の低メチル化<sup>69)</sup>、などが報告されている。また初回精神病エピソードを発症した患者を対象にした研究では、レトロトランスポゾンである *LINE-1* の低メチル化<sup>101)</sup>を認め、また幼少期のトラウマを持つ者が *BDNF* (exon IV) の高メチル化傾向が報告された<sup>26)</sup>。死後脳研究では、脳の発達や神経細胞の移動に重要な *RELN* の後頭葉皮質、前頭前野での高メチル化が報告されているが<sup>37)</sup>、同じく前頭前野で有意差を認めなかったという文献もある<sup>145)</sup>。またドパミン関連遺伝子であ



表 1 精神疾患と DNA メチル化異常を検証した研究一覧

| 文献  | 試料           | 方法                   | サンプル数                                     | 主な遺伝子                                |
|---|--------------|----------------------|---|--------------------------------------|
| <b>統合失調症</b>                                |              |                      |   |                                      |
| Grayson et al., 2005 <sup>37)</sup>         | 後頭葉, 前頭前野    | Bisulfite sequencing | 10 SCZ, 10 CTRL, 5 SCZ, 5 CTRL            | <i>RELN</i>                          |
| Abdolmaleky et al., 2006 <sup>3)</sup>      | 前頭前野         | MSP                  | 35 SCZ, 35 CTRL                           | <i>MB-COMT</i>                       |
| Tolosa et al., 2010 <sup>146)</sup>         | 左右海馬         | Bisulfite sequencing | 6 SCZ and 5 CTRL, 7 SCZ and 6 CTRL        | <i>FOXP2</i>                         |
| Ghadirivasfi et al., 2011 <sup>32)</sup>    | 唾液           | MSP                  | 63 SCZ, 76 CTRL                           | <i>HTR2A</i>                         |
| Abdolmaleky et al., 2011 <sup>2)</sup>      | 前頭葉          | MSP                  | 35 SCZ, 35 BD, 35 CTRL                    | <i>HTR2A</i>                         |
| Nohesara et al., 2011 <sup>104)</sup>       | 唾液           | MSP                  | 20 SCZ, 25 CTRL                           | <i>MB-COMT</i>                       |
| Melas et al., 2012 <sup>96)</sup>           | 末梢血          | Pyrosequencing       | 47 SCZ, 47 CTRL                           | <i>S-COMT</i>                        |
| Tamandani et al., 2012 <sup>71)</sup>       | 末梢血          | MSP                  | 80 SCZ, 71 CTRL                           | <i>BDNF</i>                          |
| Ikegame et al., 2013 <sup>53)</sup>         | 末梢血          | Pyrosequencing       | 100 SCZ, 100 CTRL                         | <i>BDNF</i>                          |
| Tamandani et al., 2013 <sup>69)</sup>       | 末梢血          | MSP                  | 81 SCZ, 71 CTRL                           | <i>GMR2, GMR5</i>                    |
| Nishioka et al., 2013 <sup>103)</sup>       | 末梢血          | 27K                  | 40 FEP, 23 Sibling, 40 CTRL               |                                      |
| Kordi-Tamandani et al., 2013 <sup>70)</sup> | 末梢血          | MSP                  | 80 SCZ, 71 CTRL                           | <i>DRD2, DRD4, DRD5</i>              |
| Cheng et al., 2014 <sup>20)</sup>           | 末梢血          | Pyrosequencing       | 60 SCZ, 30 CTRL                           | <i>DRD4</i>                          |
| Tamandani et al., 2014 <sup>68)</sup>       | 末梢血          | MSP                  | 80 SCZ, 71 CTRL                           | <i>GSTT1, GSTP1</i>                  |
| Alelu-Paz et al., 2016 <sup>5)</sup>        | 背外側前頭前野      | 450K                 | 19 SCZ, 3 CTRL                            | <i>RASA3, PRKCE</i>                  |
| Alelu-Paz et al., 2016 <sup>5)</sup>        | 海馬           | 450K                 | 19 SCZ, 3 CTRL                            | <i>AJPA1, HCN2</i>                   |
| Alelu-Paz et al., 2016 <sup>5)</sup>        | 前帯状皮質        | 450K                 | 19 SCZ, 3 CTRL                            | <i>KCNK7, VSX2</i>                   |
| Huda et al., 2018 <sup>106)</sup>           | 末梢血          | MethyLight           | 138 SCZ, 132 CTRL                         | <i>COMT</i>                          |
| Murata et al., 2020 <sup>101)</sup>         | 末梢血          | Pyrosequencing       | 24 FEP, 42 CTRL                           | <i>LINE-1</i>                        |
| Fachim et al., 2021 <sup>26)</sup>          | 末梢血          | Pyrosequencing       | 60 FEP, 30 Sibling, 60 CTRL               | <i>BDNF</i>                          |
| Lu et al., 2023 <sup>83)</sup>              | 末梢血          | EPIC                 | 8 TRS, 8 non-TRS                          | <i>CERK, LOXL2</i>                   |
| <b>気分障害</b>                                 |              |                      |   |                                      |
| Rao et al., 2012 <sup>126)</sup>            | 前頭葉          | MethyLight           | 10 BD, 10 AD, 10 CTRL                     | <i>COX-2</i>                         |
| Carlberg et al., 2014 <sup>18)</sup>        | 末梢血          | MSP                  | 210 MDD, 327 CTRL                         | <i>BDNF</i>                          |
| Okada et al., 2014 <sup>110)</sup>          | 末梢血          | MassARRAY            | 50 MDD, 50 CTRL                           | <i>SLC6A4</i>                        |
| Won et al., 2016 <sup>153)</sup>            | 末梢血          | pyrosequencing       | 35 MDD, 49 CTRL                           | <i>SLC6A4</i>                        |
| Roy et al., 2017 <sup>131)</sup>            | 末梢血          | MeDIP assay          | 24 MDD, 20 CTRL                           | <i>BDNF</i>                          |
| Han et al., 2017 <sup>40)</sup>             | 末梢血          | pyrosequencing       | 84 MDD, 61 CTRL                           | <i>TESC</i>                          |
| Roy et al., 2017 <sup>131)</sup>            | 末梢血          | MeDIP assay          | 24 MDD, 20 CTRL                           | <i>NR3C1</i>                         |
| <b>その他</b>                                  |              |                      |   |                                      |
| Purcell et al., 2009 <sup>124)</sup>        | 末梢血          | 450K                 | 629 ASD high risk, 624 CTRL               | <i>FAM167A, RP1L1</i>                |
| Yehuda et al., 2016 <sup>157)</sup>         | 末梢血          |                      | 22 Holocaust survivor's offspring, 9 CTRL | <i>FKBP5</i>                         |
| Ho et al., 2019 <sup>47)</sup>              | 背外側前頭前野, 側頭極 | EPIC                 | 20 MDD, 10 BD, 10 CTRL                    | <i>GABRD, CDH12, TRPT1, TF, CALY</i> |
| Li et al., 2020 <sup>78)</sup>              | 上側頭回         | EPIC                 | 72 AD, 60 CTRL                            | <i>HOXA5, HOXA3, MCF2L</i>           |

27K, Infinium® HumanMethylation27 BeadChip; 450K, Infinium® HumanMethylation450 BeadChip; AD, Alzheimer's disease; ASD, autism spectrum disorder; BD, bipolar disorder; CTRL, control; EPIC, Infinium® methylationEPIC BeadChip; FEP, first episode psychosis; MDD, Major deperession disorder; MSP, Methylation-specific PCR; SCZ, Schizophrenia; TRS, treatment-resistant schizophrenia;

る *MB-COMT* は前頭前野での低メチル化が報告されているが<sup>3)</sup>、小脳では有意差は認めなかったと報告されている<sup>25)</sup>。ほか、セロトニン関連遺伝子の *HTR2A* の低メチル化と高メチル化が指摘されている<sup>2)</sup>。また両海馬を比較して、統合失調症患者で、脳の言語発達に重要とされる *FOXP2* が左海馬で有意に高メチル化していたという報告がある<sup>146)</sup>。

EWAS を実施する際、数万～数十万の CpG 部位を検証する多重比較検定ため、Bonferroni 補正や、False Discovery Rate (FDR) による補正を行うものが一般的であるが、文献によっては有意水準を緩やかに設定しているものもある。また有意差のある部位や領域に関連する遺伝子ほどのカテゴリーに所属するものが多いかといったエンリッチメント解析の報告も多い。Nishioka らは、初回精神病エピソード患者 18 人と対照群 15 人の末梢血液標本を用いて 27,578 CpG サイトを検証する EWAS を実施し (FDR < 0.01)、589 の遺伝子を含む 603 の異常メチル化部位を同定した。それらの遺伝子をエンリッチメント解析したところ、膜封入体内腔に関わるもの、細胞小器官内腔に関わるものが濃縮されていた<sup>103)</sup>。Alelu-Paz らは、統合失調症患者 19 人と対照群 3 人の背外側前頭前野、海馬、前帯状皮質を用いて、485,476 CpG サイトのメチル化を検証した。多重比較検定の補正に Bonferroni 法が用いられた。背外側前頭前野では 31 の低メチル化部位と 35 の高メチル化部位、海馬では 10 の低メチル化部位と 8 の高メチル化部位、前帯状皮質では 31 の低メチル化部位と 24 の高メチル化部位を認めた。主な遺伝子として、背外側前頭前野では、Ras シグナル伝達経路のネガティブレギュレーターである *RASA3* の低メチル化、不安行動の制御にも関与する可能性が示唆されている *PRKCE* の高メチル化、海馬では、細胞膜構成要素となる蛋白質をコードする *AJAPI* の低メチル化、脳・心臓の電気的活動に関わる過分極活性化カチオンチャネルをコードする *HCN2* の高メチル化、前帯状皮質では、カリウムチャネルをコードする *KCNK7* の低メチル化、小眼球症などに関わ

る *VSX2* などの高メチル化を認めた<sup>5)</sup>。Ke-Ming らは難治性統合失調症患者 8 人と非難治性統合失調症患者 8 人の全血標本を用いて、860,000 以上の CpG サイトにおけるメチル化変化を検証した。多重比較検定のため FDR < 0.05 を有意水準と設定した。結果として 2 群間に 30 の異常メチル化部位が認められ、遺伝子としては主に細胞の増殖・アポトーシス・炎症などに関与する *CERK*、老化などに関わる *LOXL2* の高メチル化を認めた。エンリッチメント解析からは、自殺念慮や未遂に関連する遺伝子で多くの異常メチル化を認めた<sup>83)</sup>。

近年の解析からは、唾液試料が末梢血以上に中枢神経系のメチル化修飾などのゲノム構造・状態を反映する部分があることが示されている<sup>12)</sup>。唾液試料は脳よりも多く得られ、血液試料よりも侵襲性が少ない面からも、今後の研究の発展に繋がると考えられる。統合失調症患者の唾液標本を用いた研究でも、セロトニン関連遺伝子である *HTR2A* の低メチル化<sup>32)</sup>、ドパミン関連遺伝子の *MB-COMT* の低メチル化<sup>104)</sup>が報告されている。

## 2. 気分障害

大うつ病性障害患者における個別遺伝子研究では、血液標本を用いたものではセロトニン関連遺伝子である *SLC6A4* の高メチル化<sup>110, 153)</sup>、神経栄養因子である *BDNF* のエキソン I プロモーターの高メチル化<sup>18, 131)</sup>、カルシウムイオン結合活性に関連する *TESC* の高メチル化<sup>40)</sup>、ストレスレジリエンスと密接に関わるグルココルチコイド関連遺伝子の *NR3C1* の高メチル化<sup>131)</sup>などが報告されている。上記のように *SLC6A4* と *BDNF* については複数の文献で指摘されている。*TESC* も以前から海馬体積の減少やうつ病との関連の可能性が指摘されていた<sup>36)</sup>。また脳卒中後の抑うつでも *SLC6A4* の高メチル化が指摘されている<sup>64)</sup>。

双極性障害について脳標本を用いた個別遺伝子研究では、脳内アラキドン酸カスケード酵素をコードする *COX-2* の低メチル化<sup>126)</sup>、またセロトニン関連遺伝子である *HTR2A* では低メチル化した部

位と高メチル化した部位を認めた<sup>2)</sup>。

また Ho らは、大うつ病性障害 20 人、双極性障害 10 人、健常群 10 人の背外側前頭前野と側頭極の標本を用いて、約 860,000 の CpG サイトを検証する EWAS を実施した。多重比較検定の補正には  $FDR < 0.05$  が用いられた。健常者と比較して大うつ病性障害で異常メチル化を呈したのものの中には GABA 関連遺伝子である *GABRD* があり、背外側前頭前野と比較して側頭極で有意に高メチル化していた。健常者と比較して双極性障害で有意に異常メチル化を呈し、かつ背外側前頭前野と比較して側頭極で有意に高メチル化していたものはシナプスの形成に重要なカドヘリンをコードする *CDH12*、進行期の神経芽細胞腫瘍と関連する *ALX3*、背外側前頭前野と比較して側頭極で有意に低メチル化していたものは tRNA のスプライシングに関与する *TRPT1*、体内中の増殖細胞へ鉄を輸送する蛋白質をコードする *TF*、ムスカリン作動性受容体刺激によるカルシウム放出の最大化に必要なドーパミン受容体とも相互作用する蛋白質をコードする *CALY*、樹状突起の発達や神経細胞の移動に関連する *FAT3*、GABA 関連遺伝子である *GABRD* があつた。両疾患において、異常メチル化は神経発達とシナプス可塑性に関連する遺伝子に多かつた<sup>47)</sup>。

### 3. その他の疾患

アルツハイマー病型認知症についても、脳標本を用いた個別遺伝子研究で、脳内アラキドン酸カスケード酵素をコードする *COX-2* の低メチル化を認めている<sup>126)</sup>。Li らは、72 人のアルツハイマー病型認知症患者と 60 人の対照群の死後脳標本を用いて、約 860,000 の CpG サイトを検証する EWAS を実施した。多重検定補正のために Bonferroni 法が用いられ、下前頭回で *HOXA5*、*HOXA3*、*HOXA-AS3*、*MCF2L* の高メチル化を示した。これらの遺伝子は腫瘍形成や変形性関節症等との関連が指摘されている<sup>78)</sup>。自閉症スペクトラム障害 (ASD) の多遺伝子リスクスコア<sup>124)</sup> の高い 629 人と対照群 634 人の末梢血標本を用いて、約 450,000 サイトの

CpG を検証する EWAS ( $p < 1.0 \times 10^{-7}$ ) によって、第 8 染色体に存在する *FAM167A*、*RP1L1* で有意な高メチル化を認め、これら 2 つの部位のメチル化が自閉症スペクトラム障害の遺伝的リスクとの関連を見出した<sup>42)</sup>。また近年はメチル化修飾を含めたエピゲノム変化が子孫に伝わるということも指摘されているが<sup>117)</sup>、その例として、Yehuda らはホロコーストの生存者の子孫 22 名と対照群 9 名の末梢血標本を用い、*FKBP5* (intron VII) の有意な低メチル化を認めた<sup>157)</sup>。*FKBP5* はグルココルチコイド関連遺伝子であり、ストレスレジリンスや幼少期のトラウマ体験と密接に関連する<sup>97)</sup>。

### Ⅲ. 精神疾患とエピゲノム年齢

老化・加齢に関する研究は特にこの十数年で著しく進歩している。年代的な老化の速度は同じでも、生物学的な老化の速度には個人差がある<sup>10, 122)</sup>。生物学的加齢は身体組織の機能状態、加齢に伴う疾患・障害のリスクを表し、性別や遺伝などの内在的要因と、環境刺激の生涯に渡る累積によって影響を受ける<sup>34, 147)</sup>。心血管系障害<sup>75, 120)</sup>、アテローム性動脈硬化症<sup>155)</sup>、2 型糖尿病<sup>24)</sup>、変形性関節症<sup>8, 28)</sup>、アルツハイマー病型認知症<sup>7, 158)</sup>、白内障<sup>152)</sup>、複数の癌<sup>44, 144)</sup>、フレイル<sup>15)</sup>、パーキンソン病<sup>49)</sup>といった多くの加齢関連疾患において、健常者と比較した DNA メチル化パターンの変化が観察されている。このようにエピジェネティックな変化が老化と関連していることから、老化と関連するいくつかの CpG 部位のメチル化状態に基づく生物学的老化の指標(エピゲノム年齢)を測定する epigenetic clock が開発され、世界中で注目されている。あるレビューでは 6 つの潜在的な老化の推定因子(epigenetic clock、テロメア長、トランスクリプトミクス、プロテオミクス、メタボロミクス、複合マーカー)の中で、epigenetic clock が生物学的老化の予測因子として最も有望であるとされている<sup>61)</sup>。これまでに、DNA メチル化プロファイルの大規模で独立したデータセットと機械学習を用いて、複数のエピゲノム年齢が開発され報告されている。エピゲノム年齢の算出に用いる CpG 部位が



エピゲノム年齢毎に異なっており、開発に使用した元データが異なることから、老化におけるエピジェネティクスの変化の一側面を、それぞれの方法で捉えているものと考えられている。

## 1. それぞれのエピゲノム年齢

これまでに多数のエピゲノム年齢が開発されている。本稿では、精神疾患を含む疾患対照研究で報告の多い5つのエピゲノム年齢 (HorvathAge、HannumAge、SkinBloodAge、PhenoAge、GrimAge) と、DNAメチル化(DNAm)に基づくテロメア長(TL)の指標であるDNAmTLについて紹介する。

HorvathAgeは、複数の組織から採取した353のCpG部位を用いて開発された<sup>51)</sup>。HannumAgeは、血液から得た71のCpG部位を用いて開発された<sup>43)</sup>。いずれも、老化と関連する特定のCpG部位を選択し、単純に暦年齢を予測するために開発されたものである。しかし、特にHorvathAgeは皮膚で正確性が不明瞭であり、後に皮膚と血液細胞から391のCpG部位を用いたSkinBloodAgeが開発された。これらは第一世代のエピゲノム年齢とされ、あくまで暦年齢の予測を目的に開発されたため、老化の身体的生理学的側面を考慮しておらず、疾患対象研究で差が認められにくいという難点があった<sup>50, 52)</sup>。

そこでLevineらは、血液標本から513のCpG部位を用いて、年齢、アルブミン値、クレアチニン値、グルコース値、C反応蛋白質値、リンパ球率、平均赤血球量、赤血球分布幅、アルカリホスファターゼ値、白血球数といった、老化と関連する10の臨床指標に基づきPhenoAgeを開発した。PhenoAgeは、全死亡率、癌、健康寿命、身体機能、併存疾患の数、冠動脈心疾患、アルツハイマー病など、さまざまな老化のアウトカムとの関連性が報告されている<sup>77)</sup>。

さらにLuらは、血液標本から1030のCpG部位を用いて、年齢、性別、老化と関連する7つの血漿蛋白質(アドレノメデュリン [ADM]、 $\beta$ 2-ミ

クログロブリン [ $\beta$ 2M]、シスタチンC、growth differentiation factor-15 [GDF-15]、レプチン、プラスミノゲン活性化阻害剤-1 [PAI-1]、組織メタロプロテナーゼ-1 [TIMP-1]、喫煙本数 [DNAmPACKYRS])に基づきGrimAgeを開発した<sup>84)</sup>。GrimAgeは、死亡までの時間、冠動脈心疾患発症までの時間、癌発症までの時間の予測能力の観点から既存のエピゲノム年齢を上回り、また脂肪肝、内臓脂肪過剰、閉経年齢に関するコンピュータ断層撮影データとの強い関連を持つ<sup>84)</sup>。GrimAgeに含まれる血漿蛋白質については、血清 $\beta$ 2M値は、初期の腎機能障害の評価、多発性骨髄腫のマーカー、リンパ性白血病の予後判定に用いられてきた<sup>33, 86, 99)</sup>。また $\beta$ 2Mが神経新生に悪影響を及ぼし、認知機能の低下や精神病の発症につながることを報告されている<sup>33, 139, 140)</sup>。PAI-1は、血漿中の組織プラスミノゲンアクチベーター (tPA)の主要な生理的阻害物質であり、虚血性心血管イベントや老化に関連する様々な臨床状況で増加する<sup>148)</sup>。血漿中のPAI-1濃度は、高血糖や高インスリン血症によって上昇し、Hoirisch-ClapauchらはASD発症との関連性を指摘している<sup>48, 57)</sup>。

DNAmTLは、Luらによって血液標本から得られた140のCpG部位から決定され、DNAメチル化プロファイルからテロメア長を推定するものである<sup>85)</sup>。テロメアは染色体の末端に位置する反復性のヌクレオチド配列であり、加齢や細胞の複製によって短縮する<sup>9)</sup>。Luらは白血球のDNAmTLが、実際に測定された白血球のTL(LTL)よりも年齢との強い関連性、死亡率や罹患率の予測性があることを実証した<sup>76, 89)</sup>。TL短縮は、神経認知障害、神経変性、および心血管疾患と関連している<sup>82, 95)</sup>。

## 2. 精神疾患におけるエピゲノム年齢を用いた研究

上述のように、エピゲノム年齢の加速は、死亡率、心血管疾患、悪性新生物、糖尿病との有意な関連が報告されている<sup>109)</sup>。これらは精神疾患との関連も深く、精神疾患においてエピゲノム年齢を用いた研究も、これまでに多数の報告がある。(表2)



表 2 精神疾患と epigenetic clock を検証した研究一覧

| 文献   | 疾患                    | 試料                 | 有意所見   |
|--|-----------------------|--------------------|--|
| <b>統合失調症</b>                                   |                       |                    |  |
| Voisey et al., 2017 <sup>151)</sup>            | SCZ                   | 前頭皮質               | HorvathAge で, 健常対照者と有意差を認めない   |
| McKinney et al., 2017, 2018 <sup>92, 93)</sup> | SCZ                   | 末梢血, 上側頭回, 背外側前頭前野 | HorvathAge で, 健常対照者と有意差を認めない   |
| Kowalec et al., 2019 <sup>73)</sup>            | SCZ                   | 末梢血                | 癌の既往がある統合失調症患者を除外すると, HannumAge の加速と死亡率に相関                                       |
| Okazaki et al., 2019 <sup>116)</sup>           | SCZ                   | 末梢血                | 第 1 コホート(患者群は長期入院もしくは複数回入院)で HannumAge の減速, 第 2 コホート(患者群は向精神薬未治療)では有意差なし         |
| Dada et al., 2021 <sup>23)</sup>               | SCZ spectrum disorder | 末梢血                | HannumAge が健常対処群と比較して加速。HorvathAge と HannumAge で精神病症状の重症度と相関                     |
| Jeremian et al., 2022 <sup>59)</sup>           | SCZ                   | 末梢血                | 健常者群と比較して HorvathAge, PhenoAge が減速。  |
| Segura et al., 2022 <sup>137)</sup>            | first episode SCZ     | 末梢血                | 調査中再発した患者で, DNAmTL が短縮   |
| Li et al., 2023 <sup>80)</sup>                 | SCZ                   | 末梢血                | 健常対照者と比較して, 薬剤未治療で HorvathAge が減速<br>リスパリドン投与後, HannumAge, PhenoAge で加速          |
| <b>気分障害</b>                                    |                       |                    |  |
| Jeremian et al., 2017 <sup>125)</sup>          | BD                    | 末梢血                | HorvathAge, HannumAge, PhenoAge が健常者群と比較して加速                                     |
| Fries et al., 2017 <sup>30)</sup>              | BD                    | 末梢血                | ミトコンドリア DNA コピー数が健常者群と比較して増加, 34 歳以上で HorvathAge が健常者群と比較して加速                    |
| Han et al., 2018 <sup>41)</sup>                | MDD                   | 末梢血                | 健常対照群と比較して HorvathAge が加速, 重症度と幼少時のトラウマスコアと相関                                    |
| Li et al., 2018 <sup>79)</sup>                 | MDD                   | 前頭前野               | HorvathAge で有意差なし  |
| Fries et al., 2020 <sup>31)</sup>              | BD                    | 海馬                 | ミトコンドリア DNA コピー数が健常者群と比較して減少, 47 歳以上で HorvathAge が健常者群と比較して加速                    |
| Okazaki et al., 2020 <sup>112)</sup>           | BD                    | 末梢血                | 対照群と比較し, HorvathAge, HannumaAge が減速, 気分安定薬併用患者で HorvathAge, HannumaAge が減速       |
| Protsenko et al., 2021 <sup>123)</sup>         | MDD                   | 末梢血                | 健常対照群と比較して GrimAge で加速   |
| Rampersaud et al., 2022 <sup>125)</sup>        | MDD                   | 末梢血                | 被虐待の経験が PhenoAge の加速と相関性あり, 家庭内不和の経験が PhenoAge の減速と相関性あり                         |
| Jeremian et al., 2022 <sup>59)</sup>           | BD                    | 末梢血                | 自殺行動リスクが低い患者の方が HorvathAge と暦年齢の相関が強い  |
| Lima et al., 2022 <sup>81)</sup>               | BD                    | 末梢血                | 健常者群と比較して GrimAge が加速, 複数の領域における認知機能の悪化(短期感情記憶, 短期非感情記憶, 抑制, 問題解決力)と GrimAge が相関 |
| Tanifuji et al., 2023 <sup>143)</sup>          | MDD                   | 末梢血                | 対照群と比較し, シスタチン C 予測値の上昇  |
| <b>その他の疾患など</b>                                |                       |                    |  |
| Rosen et al., 2018 <sup>130)</sup>             | ALC                   | 末梢血, 肝組織           | 一部のデータセットで健常者群より HorvathAge が加速  |
| Verhoeven et al., 2018 <sup>149)</sup>         | PTSD                  | 末梢血                | PTSD を持つ退役軍人で, PTSD を持たない退薬軍人より HorvathAge が減速                                   |
| Okazaki et al., 2019 <sup>111)</sup>           | 自殺既遂者                 | 脳, 末梢血             | 対照群と比較し, NK 細胞の予測値が増加, 顆粒球の予測値が減少  |
| Marini et al., 2020 <sup>88)</sup>             |                       | 末梢血                | 性的被虐待, 経済困難, 近隣不利な状況の経験によって, HannumAge が加速                                       |
| Yang et al., 2021 <sup>156)</sup>              |                       | 末梢血                | 戦争による外傷体験曝露を受けた男性退役軍人で, GrimAge が加速  |
| Okazaki et al., 2021 <sup>115)</sup>           | FASD                  | 末梢血, 頬粘膜           | 対照群と比較し, GrimAge が加速   |
| Hamlet et al., 2021 <sup>39)</sup>             |                       | 末梢血                | 早期外傷体験, 早期初潮が GrimAge と関連  |
| Herrero-Roldan et al., 2021 <sup>46)</sup>     |                       | 唾液                 | 子供にネグレクトを行う母で PhenoAge が加速   |

|  |                 |         |  |
|--|-----------------|---------|--|
| Zindler et al., 2022 <sup>159)</sup>         | AUD             | 末梢血     | 健常群と比較して PhenoAge で加速  |
| Kuan et al., 2022 <sup>74)</sup>             | PTSD            | 末梢血     | 健常者群と比較して GrimAge が加速  |
| Mehta et al., 2022 <sup>94)</sup>            | PTSD            | 唾液      | ベースラインと比較し、外傷体験曝露後に GrimAge が加速  |
| Xu et al., 2022 <sup>154)</sup>              | Down syndrome   | 末梢血     | 新生児で健常者群と比較して SkinBloodAge が加速   |
| Takemura et al., 2022 <sup>142)</sup>        | METH dependence | 末梢血     | 対照群と比較し、PhenoAge, GrimAge の加速, DNAmTL の短縮, $\beta$ 2M 予測値の上昇, 顆粒球予測値の増加, ナイーブ CD4+T 細胞予測値の減少 |
| Okazaki et al., 2022 <sup>114)</sup>         | ASD             | 末梢血     | 対照群と比較し、PAI-1 予測値が上昇   |
| Okazaki et al., 2022 <sup>113)</sup>         | WS              | 末梢血     | GrimAge, DNAmTL の加速, ADM, GDF-15, レプチン, PAI-1 の変化  |
| Segura et al., 2023 <sup>138)</sup>          | FHR (SCZ or BD) | 末梢血, 唾液 | 非 FHR 群と比較して、HorvathAge と HannumAge で減速  |
| Caberera-Mendoza et al., 2023 <sup>17)</sup> | SUD             | 末梢血     | 健常群と比較して PhenoAge で加速  |

ADM, adrenomedullin; ALC, alcohol dependence; ASD, autism spectrum disorder; AUD, alcohol use disorder; BD, bipolar disorder; CTRL, control; FASD, fatal alcohol spectrum disorder; FHR, familial high risk; GDF-15, growth differentiation factor-15; MDD, Major depression disorder; METH, methamphetamine; PTSD, post-traumatic stress disorder; PAI-1, plasminogen activator inhibitor-1; SCZ, Schizophrenia; SUD, substance use disorders; WS, Williams syndrome;

### 1) 統合失調症とエピゲノム年齢

統合失調症は一般よりも 10 ~ 20 年以上寿命が短く、加齢に伴うような生理的変化が早期に現れる重篤かつ慢性的な精神疾患である。Voisey らは、統合失調症患者と健常対照群の前頭皮質で、HorvathAge で有意差を認めないことを示した<sup>59, 151)</sup>。McKinney らは、統合失調症と健常対照群の末梢血や死後脳上側頭回、背外側前頭前野について、複数のデータセットにおいて HorvathAge を検証し、有意差を認めない結果を示した<sup>92, 93)</sup>。上側頭回や背外側前頭前野の第 3 層錐体細胞は、これらのニューロンが早期老化を反映する樹状突起スパインの変化を示すことから注目されている<sup>35, 100)</sup>。Jeremian らは、末梢血標本を用いて統合失調症患者で HorvathAge、PhenoAge が健常対照群と比較して有意に減速していることを示した<sup>59)</sup>。Kowalec らは、統合失調症患者と健常者において末梢血におけるエピゲノム年齢 (HannumAge、HorvathAge、PhenoAge) と死亡率との関連を検証し、全体では統合失調症死亡率との有意な関連を認めなかったが、癌の既往がある統合失調症症例を除外した解析では、HannumAge の加速と死亡率の有意な関係性を示した<sup>73)</sup>。Dada らは健常

者と比較して統合失調症スペクトラム障害者の末梢血標本で HannumAge の有意な加速を示し、また HorvathAge と HannumAge で精神病症状の重症度と有意な相関があることを示した<sup>23)</sup>。Segura らは、統合失調症初回エピソードの患者コホートを追跡調査し、調査中に再発した患者での血液標本における DNAmTL の有意な短縮を認めた<sup>137)</sup>。Li らの報告では、薬剤未治療の初回エピソード統合失調症患者 38 名と健常対照者 38 名を対象に末梢血標本で epigenetic clock の比較を行い、統合失調症患者の HorvathAge で有意な減速を示したが、HannumAge、PhenoAge では有意差を認めなかった。一方でリスペリドンを 8 週間投与後、統合失調症患者の HannumAge および PhenoAge の有意な加速を認めた<sup>80)</sup>。統合失調症患者の平均寿命の短さや、身体合併症率の高さに反してエピゲノム年齢が減速しているという報告もあるが、これは統合失調症が神経発達障害仮説を支持するかもしれない。しかしトラウマ歴、性別、抗精神病薬、気分安定薬の使用などもエピゲノム年齢の変化に影響していると考えられ、研究によって結果は一致していない。また統合失調症患者の死亡が早いためにエピゲノム年齢が高い統合失調症患

者の割合が低くなる可能性も考えられる<sup>11)</sup>。

## 2) 大うつ病性障害とエピゲノム年齢

大うつ病性障害は早期の死亡率と関連し、特に心血管疾患、糖尿病、アルツハイマー病などの老化に関連する幅広い疾患の独立したリスクファクターであることが知られている。Hanらは、大うつ病性障害患者の末梢血で健常対照群と比較して HorvathAge が有意に加速し、また重症度や幼少時のトラウマスコアと有意に関連している結果を示した<sup>41)</sup>。多くのエピゲノムワイド研究で、小児期のトラウマを持つ人と持たない人の間で DNA メチル化状態に有意差があると報告されている<sup>105)</sup>。Liらは死後脳前頭皮質のデータセット2つを用いて大うつ病性障害と HorvathAge の関連性を検証したが、健常対照群との比較で有意差を認めなかった<sup>79)</sup>。Protsenkoらは、薬物療法を受けていない大うつ病性障害患者の末梢血標本で GrimAge を測定し、健常対照群と比較して有意な加速を示した<sup>123)</sup>。Rampersaudらは、うつ病患者の末梢血標本において、小児期の逆境体験の有無とエピゲノム年齢の相関性を検証したところ、被虐待が PhenoAge の加速と有意に相関し、家庭内不和が PhenoAge の減速と有意に相関する結果であった<sup>125)</sup>。

## 3) 双極性障害とエピゲノム年齢

双極性障害は、血液や脳におけるエピジェネティックな老化の加速や、認知機能の急な低下など、以前から早期老化の臨床的兆候との関連が指摘されている。Jeremianらは、末梢血標本を用いて双極性障害患者で健常者群と比較して HorvathAge、HannumAge、PhenoAge の加速を示した<sup>59)</sup>。また、自殺行動のリスクが高い患者よりも、リスクの低い患者の方が HorvathAge と暦年齢が相関することを示した<sup>60)</sup>。Friesらは、末梢血標本では、老化の指標の一つであるミトコンドリア DNA コピー数が健常者群に対して患者群で有意に増加し、また34歳以上での比較で、患者群での HorvathAge

の有意な加速を示した<sup>6, 30)</sup>。一方で、死後脳海馬では、患者群でミトコンドリア DNA コピー数が健常対照群より有意に減少し、また47歳以上の比較で、患者群での HorvathAge の有意な加速を示した<sup>31)</sup>。ミトコンドリアはその機能障害が双極性障害患者で一貫して報告されており<sup>135)</sup>、また双極性障害と早期ストレスとの強い関連も報告されており、これらのようにミトコンドリアコピー数の変化は想定しやすい所見と考えられる<sup>1)</sup>。Limaらは、双極性障害患者の末梢血標本で、健常対照群と比較して GrimAge の有意な加速を示し、また患者群では複数の領域における認知機能の悪化（短期感情記憶、短期非感情記憶、抑制、問題解決力）と GrimAge の有意な相関を示した<sup>81)</sup>。

## 4) その他

Seguraらは、統合失調症もしくは双極性障害の患者の子孫である家族性高リスク（FHR）群の血液・唾液標本にて、非FHR群と比較して、HorvathAge と HannumAge の有意な減速を示した<sup>138)</sup>。Caberera-Mendozaらは精神作用物質使用障害者の血液で健常対照群と比較して PhenoAge の有意な加速を示し<sup>17)</sup>、またアルコール関連障害と健常対照群の比較では、Rosenらはアルコール依存症患者の血液データセット、肝臓データセットの一部での HorvathAge の有意な加速を<sup>130)</sup>、Zindlerらはアルコール使用障害患者の血液標本で PhenoAge の有意な加速を、示した<sup>159)</sup>。PTSDでは、Kuanらは健常者群と比較して血液標本の GrimAge の有意な加速を示し<sup>74)</sup>、また Mehtaらは唾液標本を用いて、ベースラインの状態と比較して、外傷体験曝露後の GrimAge の有意な加速を示した<sup>94)</sup>。一方、Verhoevenらは PTSD を診断されている退役軍人では、PTSD と診断されていない退役軍人と比較して HorvathAge の有意な減速を示した<sup>149)</sup>。また PTSD の有無を問わず、Yangらは戦争という外傷体験を経験した男性退役軍人で GrimAge の有意な加速<sup>156)</sup>、Mariniらは性的被虐待、経済困難、近隣不利な状況の経験が

HannumAgeの加速に影響していること<sup>88)</sup>、Hamletらは早期の外傷体験、早期の初潮がGrimAgeの加速と関連していることを示した<sup>39)</sup>。Herrero-Roldanらは、ネグレクトを行う母親の唾液標本では対照群と比較してPhenoAgeの有意な加速を示した<sup>46)</sup>。Xuらは、ダウン症の新生児で健常対照群と比較してSkinBloodAgeの有意な加速を示した<sup>154)</sup>。

研究間、エピゲノム年齢の測定方法、標本によって異なる結果が示されており、まだまだエピゲノム年齢と精神疾患との一致した関連は認められていない一方、対象を狭めた様々なサブグループ解析で興味深い結果が出ており、今後の更なる研究が期待される。

### 3. 当分野でのエピゲノム年齢を用いた研究

筆者らも、これまで複数の精神疾患において、エピゲノム年齢を用いた研究を報告してきた。(表2)

統合失調症に関する研究<sup>116)</sup>では、第1コホート(長期入院もしくは反復入院の統合失調症80人と健常対照者40人)、第2コホート(薬剤投与のない統合失調症24人と健常対照者23人)で末梢血におけるエピゲノム年齢を比較したところ、第1コホートで統合失調症患者におけるHannumAgeの有意な減速を示したが( $p = 0.0162$ )、第2コホートでは認めなかった。ヨーロッパ家系のオープンアクセスデータを用いて再現してみたところ、1つの血液標本セットで統合失調症患者でのHannumAgeの有意な加速を示した( $p = 0.0228$ )。当分野の結果からは、入院環境での健全な食生活、喫煙やアルコールの使用制限、適切な運動などがエピゲノム年齢の減速に寄与している可能性が考えられた。

自殺に関する研究<sup>111)</sup>では、16人の自殺既遂者と15人の対照群からの脳標本、また56人の自殺既遂者と60人の生存健常者からの血液標本を用いて解析を行った。血液標本においては自殺既遂者では対照群と比較して、HorvathAgeの加速傾向、DNAメチル化状態から予測されるナチュラルキ

ラー(NK)細胞数が有意に多く顆粒球数が少ないという所見を認めた。急性心理的ストレスがNK細胞数および細胞毒性の増加を誘導すること<sup>13, 119)</sup>、大うつ病性障害においてNK細胞活性が抗うつ薬エスシタロプラムで治療できること<sup>121)</sup>、慢性的なストレスでNK細胞数の減少が観察されること<sup>90)</sup>などが方向されており、NK細胞が自殺完遂に至る急性ストレスへの迅速な適応に関連し、自殺行動の脅威を示すバイオマーカーとなり得ることが示唆された。

双極性障害に関する研究<sup>112)</sup>では、患者群30名と健常対照群30名の全血標本を用いて比較を行った。双極性障害患者でHorvathAge、HannumAgeの有意な減速を認めた。さらに、気分安定薬(炭酸リチウム、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンを含む)を組み合わせて服用している双極性障害患者では、単剤療法もしくは薬物療法を受けていない患者よりもHorvathAge、HannumAgeが有意に減少していた。双極性障害患者において気分安定薬の投与によるエピジェネティックな老化の減速を示唆する所見であった。

胎児のアルコールスペクトラム障害(FASD)に関する研究<sup>115)</sup>では、頬粘膜の2コホートおよび末梢血液由来の2コホートのオープンアクセスデータセットを用いて、5つのエピゲノム年齢(HorvathAge、HannumAge、SkinBloodAge、PhenoAge、GrimAge)とDNAmTLを計測した。対照群と比較して、FASDの児では血液標本でGrimAgeの有意な加速を認めた。

ASDに関する研究<sup>114)</sup>では、高機能ASDと診断された38人の成人患者と31人の対照群を第1コホート、高機能ASD6人と対照群10人を第2コホートとして、血液標本を用いて5つのエピゲノム年齢(HorvathAge、HannumAge、SkinBloodAge、PhenoAge、GrimAge)とDNAmTLを計測し、またGrimAgeに含まれるDNAメチル化に基づく年齢予測因子(PAI-1を含む)と喫煙歴を検証した。対照群と比較して、第1コホートでは高機能ASD患者でGrimAgeの加速とPAI-1の有意な上昇を



認めたと、第2コホートでは認めなかった。結果を統合すると、ASD患者でのPAI-1の有意な上昇を認め、PAI-1が高機能ASDのバイオマーカーとなる可能性を示唆された。

Williams syndrome (WS) に関する研究<sup>113)</sup>では、各32人の疾患群と健常者群で比較したところ GrimAge と DNAmTL など有意な加速を認め、また GrimAge の構成要素である ADM、GDF-15、レプチン、PAI-1 でも変化を認めた。WS と生物学的老化の加速との関連を示唆する結果であった。

Methamphetamine (METH) 依存症患者に関する研究<sup>142)</sup>では、24人のMETH依存症患者と24人の健常対照群の血液標本を用いて、5つのエピゲノム年齢 (HorvathAge、HannumAge、SkinBloodAge、PhenoAge、GrimAge) と DNAmTL で生物学的年齢を計測し、また DNA メチル化状態に基づく年齢関連因子 (血漿蛋白質と血液細胞組成) を検証した。METH 依存症患者では有意に PhenoAge、GrimAge で計測された生物学的年齢の加速を認めた。暦年齢、性別、BMI、DNAmPACKYRS といった交絡因子を補正すると、PhenoAge、DNAmTL、また年齢予測因子である  $\beta 2$  ミクログロブリン、顆粒球、ナイーブ CD4+T 細胞の変化を認め、METH 依存に特異な生物学的老化の加速を示唆する結果となった。また、喫煙経験のない METH 依存症患者の DNAmPACKYRS は、喫煙者と同様の傾向を示し、METH とタバコの両方が DNAm に共通のメカニズムを持つ可能性を示唆している。

大うつ病性障害に関する研究<sup>143)</sup>では、患者489人と健常者210人からなるオープンアクセスの全血標本データセットを用いて、5つのエピゲノム年齢 (HorvathAge、HannumAge、SkinBloodAge、PhenoAge、GrimAge) と DNAmTL を計測し、また DNA メチル化状態に基づく年齢関連因子 (シスタチン C を含む) と喫煙歴についても検証した。年齢や性別などの交絡因子を補正後、各エピゲノム年齢や DNAmTL で有意差は認めなかったが、GrimAge の構成要素であるシスタチン C は有意に患者群で上昇しており、大うつ病性障害の新たな

バイオマーカーとなりうる可能性を示唆する結果となった。

#### IV. おわりに

精神疾患においてエピジェネティクスに着目した研究は、近年盛んに行われている。遺伝的要因と環境要因が複合的に絡み合い、周産期合併症や幼少期のトラウマ体験などが要因となって後々に長期的に持続する精神症状を呈する疾患も多い。その機序として、エピジェネティックな変化が遺伝子発現の変化を引き起こし、脳をはじめとする組織の分子・細胞の機能の障害が惹起されるという生物学的メカニズムが注目されている。精神疾患と DNA メチル化の関連を検証した文献は劇的に増えており、脳神経細胞やシナプスなどに関連する遺伝子の異常メチル化を認めたものも多い。しかしサンプルサイズや人種の違いなどがあり未だ一致した結果は得られていない。DNA メチル化に影響を与える交絡因子として、年齢、性別、喫煙歴、body-mass index、内服薬、細胞異種性なども考慮した、更なるエピジェネティクス研究による病態解明の進展が期待される<sup>16, 108)</sup>。またエピゲノム年齢をはじめ、エピジェネティクスに基づくバイオマーカーの開発により、個人の生物学的年齢、癌、心疾患、認知症などの発症リスクなどを推定し、高リスク者に対して予防的介入や早期治療により健康増進に繋げることが出来れば、社会の生産性の維持や医療費の適切な分配にも寄与すると考えられる。エピゲノム年齢に基づいた長寿を促進するための介入として、栄養失調に陥らない程度の長期的な食事制限や運動<sup>29)</sup>、またラパマイシンなどの薬剤が「長寿薬」としての機能について<sup>45)</sup>、既に動物実験では検証が勧められている。しかしヒトの生物学的加齢についても同様に考えられるかは更なる研究を要する。またエピゲノム年齢の算出に用いられている様々な CpG 部位が老化に寄与する詳細な分子メカニズムはほとんど解明されていない<sup>136)</sup>。これらの研究の進展により、将来的には新たな遺伝子治療といった臨床応用に

繋がる可能性も期待できる。今後も精神疾患や老化をテーマとしたエピジェネティクス研究を進めていきたいと考える。

なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない。

## V. 参考文献

- 1) Aas, M., et al., The role of childhood trauma in bipolar disorders. *Int J Bipolar Disord*, 2016. 4 (1) : p. 2.
- 2) Abdolmaleky, H.M., et al., Epigenetic dysregulation of HTR2A in the brain of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophr Res*, 2011. 129 (2-3) : p. 183-90.
- 3) Abdolmaleky, H.M., et al., Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum Mol Genet*, 2006. 15 (21) : p. 3132-45.
- 4) Adalsteinsson, B.T., et al., Heterogeneity in white blood cells has potential to confound DNA methylation measurements. *PLoS One*, 2012. 7 (10) : p. e46705.
- 5) Alelú-Paz, R., et al., Epigenetics in Schizophrenia: A Pilot Study of Global DNA Methylation in Different Brain Regions Associated with Higher Cognitive Functions. *Front Psychol*, 2016. 7: p. 1496.
- 6) Alexeyev, M.F., S.P. Ledoux, and G.L. Wilson, Mitochondrial DNA and aging. *Clin Sci (Lond)*, 2004. 107 (4) : p. 355-64.
- 7) Altuna, M., et al., DNA methylation signature of human hippocampus in Alzheimer's disease is linked to neurogenesis. *Clin Epigenetics*, 2019. 11 (1) : p. 91.
- 8) Aref-Eshghi, E., et al., Genome-wide DNA methylation study of hip and knee cartilage reveals embryonic organ and skeletal system morphogenesis as major pathways involved in osteoarthritis. *BMC Musculoskelet Disord*, 2015. 16: p. 287.
- 9) Armanios, M. and E.H. Blackburn, The telomere syndromes. *Nat Rev Genet*, 2012. 13 (10) : p. 693-704.
- 10) Belsky, D.W., et al., Quantification of biological aging in young adults. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2015. 112 (30) : p. E4104-10.
- 11) Birnbaum, R. and D.R. Weinberger, Genetic insights into the neurodevelopmental origins of schizophrenia. *Nat Rev Neurosci*, 2017. 18 (12) : p. 727-740.
- 12) Braun, P.R., et al., Genome-wide DNA methylation comparison between live human brain and peripheral tissues within individuals. *Transl Psychiatry*, 2019. 9 (1) : p. 47.
- 13) Breen, M.S., et al., Acute psychological stress induces short-term variable immune response. *Brain Behav Immun*, 2016. 53: p. 172-182.
- 14) Breen, M.S., et al., Gene expression in cord blood links genetic risk for neurodevelopmental disorders with maternal psychological distress and adverse childhood outcomes. *Brain Behav Immun*, 2018. 73: p. 320-330.
- 15) Breitling, L.P., et al., Frailty is associated with the epigenetic clock but not with telomere length in a German cohort. *Clin Epigenetics*, 2016. 8: p. 21.
- 16) Breitling, L.P., et al., Tobacco-smoking-related differential DNA methylation: 27K discovery and replication. *Am J Hum Genet*, 2011. 88 (4) : p. 450-7.
- 17) Cabrera-Mendoza, B., et al., Within subject cross-tissue analyzes of epigenetic

- clocks in substance use disorder postmortem brain and blood. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2023. 192 (1-2) : p. 13-27.
- 18) Carlberg, L., et al., Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) -epigenetic regulation in unipolar and bipolar affective disorder. *J Affect Disord*, 2014. 168: p. 399-406.
- 19) Carr, C.P., et al., The role of early life stress in adult psychiatric disorders: a systematic review according to childhood trauma subtypes. *J Nerv Ment Dis*, 2013. 201 (12) : p. 1007-20.
- 20) Cheng, J., et al., Male-specific association between dopamine receptor D4 gene methylation and schizophrenia. *PLoS One*, 2014. 9 (2) : p. e89128.
- 21) Christensen, B.C., et al., Aging and environmental exposures alter tissue-specific DNA methylation dependent upon CpG island context. *PLoS Genet*, 2009. 5 (8) : p. e1000602.
- 22) Costa, E.S.J.A. and R.E. Steffen, Urban environment and psychiatric disorders: a review of the neuroscience and biology. *Metabolism*, 2019. 100s: p. 153940.
- 23) Dada, O., et al., Biological aging in schizophrenia and psychosis severity: DNA methylation analysis. *Psychiatry Res*, 2021. 296: p. 113646.
- 24) Dayeh, T., et al., Genome-wide DNA methylation analysis of human pancreatic islets from type 2 diabetic and non-diabetic donors identifies candidate genes that influence insulin secretion. *PLoS Genet*, 2014. 10 (3) : p. e1004160.
- 25) Dempster, E.L., et al., The quantification of COMT mRNA in post mortem cerebellum tissue: diagnosis, genotype, methylation and expression. *BMC Med Genet*, 2006. 7: p. 10.
- 26) Fachim, H.A., et al., Early-life stress effects on BDNF DNA methylation in first-episode psychosis and in rats reared in isolation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2021. 108: p. 110188.
- 27) Fang, Y. and M.J. Fullwood, Roles, Functions, and Mechanisms of Long Non-coding RNAs in Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2016. 14 (1) : p. 42-54.
- 28) Fernández-Tajes, J., et al., Genome-wide DNA methylation analysis of articular chondrocytes reveals a cluster of osteoarthritic patients. *Ann Rheum Dis*, 2014. 73 (4) : p. 668-77.
- 29) Flanagan, E.W., et al., Calorie Restriction and Aging in Humans. *Annu Rev Nutr*, 2020. 40: p. 105-133.
- 30) Fries, G.R., et al., Accelerated epigenetic aging and mitochondrial DNA copy number in bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2017. 7 (12) : p. 1283.
- 31) Fries, G.R., et al., Accelerated hippocampal biological aging in bipolar disorder. *Bipolar Disord*, 2020. 22 (5) : p. 498-507.
- 32) Ghadirivasfi, M., et al., Hypomethylation of the serotonin receptor type-2A Gene (HTR2A) at T102C polymorphic site in DNA derived from the saliva of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2011. 156b (5) : p. 536-45.
- 33) Giorgetti, S., et al., beta2-Microglobulin is potentially neurotoxic, but the blood brain barrier is likely to protect the brain from its toxicity. *Nephrol Dial Transplant*, 2009. 24 (4) : p. 1176-81.
-

- 
- 34) Gladyshev, V.N., Aging: progressive decline in fitness due to the rising deleteriome adjusted by genetic, environmental, and stochastic processes. *Aging Cell*, 2016. 15 (4) : p. 594-602.
- 35) Glausier, J.R. and D.A. Lewis, Dendritic spine pathology in schizophrenia. *Neuroscience*, 2013. 251: p. 90-107.
- 36) Goltermann, J., et al., Replication of a hippocampus specific effect of the tescalcin regulating variant rs7294919 on gray matter structure. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2020. 36: p. 10-17.
- 37) Grayson, D.R., et al., Reelin promoter hypermethylation in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2005. 102 (26) : p. 9341-6.
- 38) Gruenbaum, Y., H. Cedar, and A. Razin, Substrate and sequence specificity of a eukaryotic DNA methylase. *Nature*, 1982. 295 (5850) : p. 620-2.
- 39) Hamlat, E.J., et al., Early life adversity, pubertal timing, and epigenetic age acceleration in adulthood. *Dev Psychobiol*, 2021. 63 (5) : p. 890-902.
- 40) Han, K.M., et al., TESC gene-regulating genetic variant (rs7294919) affects hippocampal subfield volumes and parahippocampal cingulum white matter integrity in major depressive disorder. *J Psychiatr Res*, 2017. 93: p. 20-29.
- 41) Han, L.K.M., et al., Epigenetic Aging in Major Depressive Disorder. *Am J Psychiatry*, 2018. 175 (8) : p. 774-782.
- 42) Hannon, E., et al., Elevated polygenic burden for autism is associated with differential DNA methylation at birth. *Genome Med*, 2018. 10 (1) : p. 19.
- 43) Hannum, G., et al., Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. *Mol Cell*, 2013. 49 (2) : p. 359-367.
- 44) Hansen, K.D., et al., Increased methylation variation in epigenetic domains across cancer types. *Nat Genet*, 2011. 43 (8) : p. 768-75.
- 45) Harrison, D.E., et al., Rapamycin fed late in life extends lifespan in genetically heterogeneous mice. *Nature*, 2009. 460 (7253) : p. 392-5.
- 46) Herrero-Roldán, S., et al., Reduction in Epigenetic Age Acceleration Is Related to Empathy in Mothers with Neglectful Caregiving. *Brain Sci*, 2021. 11 (11) .
- 47) Ho, A.M., et al., Genome-wide DNA methylomic differences between dorsolateral prefrontal and temporal pole cortices of bipolar disorder. *J Psychiatr Res*, 2019. 117: p. 45-54.
- 48) Hoirisch-Clapauch, S. and A.E. Nardi, Autism spectrum disorders: let's talk about glucose? *Transl Psychiatry*, 2019. 9 (1) : p. 51.
- 49) Horvath, S. and B.R. Ritz, Increased epigenetic age and granulocyte counts in the blood of Parkinson's disease patients. *Aging (Albany NY)*, 2015. 7 (12) : p. 1130-42.
- 50) Horvath, S. and K. Raj, DNA methylation-based biomarkers and the epigenetic clock theory of ageing. *Nat Rev Genet*, 2018. 19 (6) : p. 371-384.
- 51) Horvath, S., DNA methylation age of human tissues and cell types. *Genome Biol*, 2013. 14 (10) : p. R115.
- 52) Horvath, S., et al., Epigenetic clock for skin and blood cells applied to Hutchinson Gilford Progeria Syndrome and ex vivo
-



- studies. *Aging* (Albany NY), 2018. 10 (7) : p. 1758-1775.
- 53) Ikegame, T., et al., DNA methylation analysis of BDNF gene promoters in peripheral blood cells of schizophrenia patients. *Neurosci Res*, 2013. 77 (4) : p. 208-14.
- 54) Illingworth, R.S., et al., Orphan CpG islands identify numerous conserved promoters in the mammalian genome. *PLoS Genet*, 2010. 6 (9) : p. e1001134.
- 55) Irizarry, R.A., et al., The human colon cancer methylome shows similar hypo- and hypermethylation at conserved tissue-specific CpG island shores. *Nat Genet*, 2009. 41 (2) : p. 178-186.
- 56) 岩本和也, 文東美紀, 加藤忠史, 精神疾患のエピジェネティクス研究～双極性障害死後脳の DNA メチル化解析から. *日本生物学的精神医学会誌* 32 (2) : 64-67, 2021.
- 57) Jag, U.R., J. Zavadil, and F.M. Stanley, Insulin acts through FOXO3a to activate transcription of plasminogen activator inhibitor type 1. *Mol Endocrinol*, 2009. 23 (10) : p. 1587-602.
- 58) Jenkins, T.A., Perinatal complications and schizophrenia: involvement of the immune system. *Front Neurosci*, 2013. 7: p. 110.
- 59) Jeremian, R., et al., Epigenetic age dysregulation in individuals with bipolar disorder and schizophrenia. *Psychiatry Res*, 2022. 315: p. 114689.
- 60) Jeremian, R., et al., Investigation of correlations between DNA methylation, suicidal behavior and aging. *Bipolar Disord*, 2017. 19 (1) : p. 32-40.
- 61) Jylhävä, J., N.L. Pedersen, and S. Hägg, Biological Age Predictors. *EBioMedicine*, 2017. 21: p. 29-36.
- 62) Kendler, K.S., Twin studies of psychiatric illness: an update. *Arch Gen Psychiatry*, 2001. 58 (11) : p. 1005-14.
- 63) Kim, J.H., et al., Histone Lysine Methylation and Neurodevelopmental Disorders. *Int J Mol Sci*, 2017. 18 (7) .
- 64) Kim, J.M., et al., A longitudinal study of SLC6A4 DNA promoter methylation and poststroke depression. *J Psychiatr Res*, 2013. 47 (9) : p. 1222-7.
- 65) 木下誠, 沼田周助, 大森哲郎, 精神疾患における末梢血所見と死後脳所見の比較. *日本生物学的精神医学会誌* 30 (4) : 157-162, 2019.
- 66) Kinoshita, M., et al., Aberrant DNA methylation of blood in schizophrenia by adjusting for estimated cellular proportions. *Neuromolecular Med*, 2014. 16 (4) : p. 697-703.
- 67) Kobayashi, H. and Y. Tomari, RISC assembly: Coordination between small RNAs and Argonaute proteins. *Biochim Biophys Acta*, 2016. 1859 (1) : p. 71-81.
- 68) Kordi-Tamandani, D.M., et al., Association of glutathione s-transferase gene methylation with risk of schizophrenia in an Iranian population. *Pharmacology*, 2014. 94 (3-4) : p. 179-82.
- 69) Kordi-Tamandani, D.M., N. Dahmardeh, and A. Torkamanzehi, Evaluation of hypermethylation and expression pattern of GMR2, GMR5, GMR8, and GRIA3 in patients with schizophrenia. *Gene*, 2013. 515 (1) : p. 163-6.
- 70) Kordi-Tamandani, D.M., R. Sahranavard, and A. Torkamanzehi, Analysis of association between dopamine receptor genes' methylation and their expression profile with the risk of schizophrenia. *Psychiatr Genet*, 2013. 23 (5) : p. 183-7.

- 
- 71) Kordi-Tamandani, D.M., R. Sahranavard, and A. Torkamanzehi, DNA methylation and expression profiles of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and dopamine transporter (DAT1) genes in patients with schizophrenia. *Mol Biol Rep*, 2012. 39 (12) : p. 10889-93.
- 72) Kouzarides, T., Chromatin modifications and their function. *Cell*, 2007. 128 (4) : p. 693-705.
- 73) Kowalec, K., et al., Methylation age acceleration does not predict mortality in schizophrenia. *Transl Psychiatry*, 2019. 9 (1) : p. 157.
- 74) Kuan, P.F., et al., PTSD is associated with accelerated transcriptional aging in World Trade Center responders. *Transl Psychiatry*, 2021. 11 (1) : p. 311.
- 75) Lacey, M., et al., Atherosclerosis-associated differentially methylated regions can reflect the disease phenotype and are often at enhancers. *Atherosclerosis*, 2019. 280: p. 183-191.
- 76) Lee, Y., et al., Epigenome-wide association study of leukocyte telomere length. *Aging (Albany NY)*, 2019. 11 (16) : p. 5876-5894.
- 77) Levine, M.E., et al., An epigenetic biomarker of aging for lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 2018. 10 (4) : p. 573-591.
- 78) Li, Q.S., Y. Sun, and T. Wang, Epigenome-wide association study of Alzheimer's disease replicates 22 differentially methylated positions and 30 differentially methylated regions. *Clin Epigenetics*, 2020. 12 (1) : p. 149.
- 79) Li, Z., et al., Epigenetic age analysis of brain in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2018. 269: p. 621-624.
- 80) Li, Z., et al., Epigenetic clock analysis of blood samples in drug-naive first-episode schizophrenia patients. *BMC Psychiatry*, 2023. 23 (1) : p. 45.
- 81) Lima, C.N.C., et al., Epigenetic GrimAge acceleration and cognitive impairment in bipolar disorder. *Eur Neuropsychopharmacol*, 2022. 62: p. 10-21.
- 82) Lin, Y.F., et al., Shortened leukocyte telomere length in young adults who use methamphetamine. *Transl Psychiatry*, 2021. 11 (1) : p. 519.
- 83) Lu, A.K., et al., DNA methylation signature aberration as potential biomarkers in treatment-resistant schizophrenia: Constructing a methylation risk score using a machine learning method. *J Psychiatr Res*, 2023. 157: p. 57-65.
- 84) Lu, A.T., et al., DNA methylation GrimAge strongly predicts lifespan and healthspan. *Aging (Albany NY)*, 2019. 11 (2) : p. 303-327.
- 85) Lu, A.T., et al., DNA methylation-based estimator of telomere length. *Aging (Albany NY)*, 2019. 11 (16) : p. 5895-5923.
- 86) Maaroufi, A., et al., Serum levels of bone sialoprotein, osteopontin, and  $\beta$ 2-microglobulin in stage I of multiple myeloma. *J Cancer Res Ther*, 2020. 16 (1) : p. 98-101.
- 87) Mahgoub, M. and L.M. Monteggia, Epigenetics and psychiatry. *Neurotherapeutics*, 2013. 10 (4) : p. 734-41.
- 88) Marini, S., et al., Adversity exposure during sensitive periods predicts accelerated epigenetic aging in children. *Psychoneuroendocrinology*, 2020. 113: p. 104484.
- 89) Mather, K.A., et al., Is telomere length a biomarker of aging? A review. *J Gerontol A*
-

- Biol Sci Med Sci, 2011. 66 (2) : p. 202-13.
- 90) Maydych, V., et al., Impact of chronic and acute academic stress on lymphocyte subsets and monocyte function. PLoS One, 2017. 12 (11) : p. e0188108.
- 91) McEwen, B.S., Effects of adverse experiences for brain structure and function. Biol Psychiatry, 2000. 48 (8) : p. 721-31.
- 92) McKinney, B.C., et al., DNA methylation age is not accelerated in brain or blood of subjects with schizophrenia. Schizophr Res, 2018. 196: p. 39-44.
- 93) McKinney, B.C., et al., DNA methylation evidence against the accelerated aging hypothesis of schizophrenia. NPJ Schizophr, 2017. 3: p. 13.
- 94) Mehta, D., et al., Recalibrating the epigenetic clock after exposure to trauma: The role of risk and protective psychosocial factors. J Psychiatr Res, 2022. 149: p. 374-381.
- 95) Mehta, S.R., et al., Telomere length is associated with HIV infection, methamphetamine use, inflammation, and comorbid disease risk. Drug Alcohol Depend, 2021. 221: p. 108639.
- 96) Melas, P.A., et al., Epigenetic aberrations in leukocytes of patients with schizophrenia: association of global DNA methylation with antipsychotic drug treatment and disease onset. Faseb j, 2012. 26 (6) : p. 2712-8.
- 97) Mihaljevic, M., et al., The FKBP5 genotype and childhood trauma effects on FKBP5 DNA methylation in patients with psychosis, their unaffected siblings, and healthy controls. Psychoneuroendocrinology, 2021. 128: p. 105205.
- 98) Mirabella, A.C., B.M. Foster, and T. Bartke, Chromatin deregulation in disease. Chromosoma, 2016. 125 (1) : p. 75-93.
- 99) Molica, S., et al., Clinico-prognostic implications of simultaneous increased serum levels of soluble CD23 and beta2-microglobulin in B-cell chronic lymphocytic leukemia. Eur J Haematol, 1999. 62 (2) : p. 117-22.
- 100) Moyer, C.E., M.A. Shelton, and R.A. Sweet, Dendritic spine alterations in schizophrenia. Neurosci Lett, 2015. 601: p. 46-53.
- 101) Murata, Y., et al., Global DNA hypomethylation and its correlation to the betaine level in peripheral blood of patients with schizophrenia. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 2020. 99: p. 109855.
- 102) Nestler, E.J., et al., Neurobiology of depression. Neuron, 2002. 34 (1) : p. 13-25.
- 103) Nishioka, M., et al., Comprehensive DNA methylation analysis of peripheral blood cells derived from patients with first-episode schizophrenia. J Hum Genet, 2013. 58 (2) : p. 91-7.
- 104) Nohesara, S., et al., DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. J Psychiatr Res, 2011. 45 (11) : p. 1432-8.
- 105) Nöthling, J., et al., Epigenetic alterations associated with childhood trauma and adult mental health outcomes: A systematic review. World J Biol Psychiatry, 2020. 21 (7) : p. 493-512.
- 106) Nour El Huda, A.R., et al., DNA methylation of membrane-bound catechol-O-methyltransferase in Malaysian schizophrenia patients. Psychiatry Clin Neurosci, 2018. 72 (4) : p. 266-279.
-

- 
- 107) 沼田周助, 木下誠, 大森哲郎, 統合失調症の DNA メチル化修飾異常. 日本生物学的精神医学会誌 26 (1) : 7-14, 2015.
- 108) Numata, S., et al., DNA methylation signatures in development and aging of the human prefrontal cortex. *Am J Hum Genet*, 2012. 90 (2) : p. 260-72.
- 109) Oblak, L., et al., A systematic review of biological, social and environmental factors associated with epigenetic clock acceleration. *Ageing Res Rev*, 2021. 69: p. 101348.
- 110) Okada, S., et al., The potential of SLC6A4 gene methylation analysis for the diagnosis and treatment of major depression. *J Psychiatr Res*, 2014. 53: p. 47-53.
- 111) Okazaki, S., et al., Accelerated extrinsic epigenetic aging and increased natural killer cells in blood of suicide completers. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, 2020. 98: p. 109805.
- 112) Okazaki, S., et al., Decelerated epigenetic aging associated with mood stabilizers in the blood of patients with bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2020. 10 (1) : p. 129.
- 113) Okazaki, S., et al., Epigenetic aging in Williams syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 2022. 63 (12) : p. 1553-1562.
- 114) Okazaki, S., et al., Epigenetic clock analysis and increased plasminogen activator inhibitor-1 in high-functioning autism spectrum disorder. *PLoS One*, 2022. 17 (2) : p. e0263478.
- 115) Okazaki, S., et al., Epigenetic Clock Analysis in Children With Fetal Alcohol Spectrum Disorder. *Alcohol Clin Exp Res*, 2021. 45 (2) : p. 329-337.
- 116) Okazaki, S., et al., Epigenetic clock analysis of blood samples from Japanese schizophrenia patients. *NPJ Schizophr*, 2019. 5 (1) : p. 4.
- 117) 大隅典子, 父加齢による次世代発達障害リスク: 精子エピ変異への着目. 日本生物学的精神医学会誌 33 (2) : 44-47, 2022.
- 118) Osumi, N. and M. Tatehana, Transgenerational epigenetic information through the sperm: Sperm cells not just merely supply half of the genome for new life; they also seem to transmit additional information via epigenetic modifications. *EMBO Rep*, 2021. 22 (8) : p. e53539.
- 119) Owen, N. and A. Steptoe, Natural killer cell and proinflammatory cytokine responses to mental stress: associations with heart rate and heart rate variability. *Biol Psychol*, 2003. 63 (2) : p. 101-15.
- 120) Palou-Márquez, G., et al., DNA methylation and gene expression integration in cardiovascular disease. *Clin Epigenetics*, 2021. 13 (1) : p. 75.
- 121) Park, E.J., et al., Natural killer cell activity in patients with major depressive disorder treated with escitalopram. *Int Immunopharmacol*, 2015. 28 (1) : p. 409-13.
- 122) Partridge, L., J. Deelen, and P.E. Slagboom, Facing up to the global challenges of ageing. *Nature*, 2018. 561 (7721) : p. 45-56.
- 123) Protsenko, E., et al., "GrimAge," an epigenetic predictor of mortality, is accelerated in major depressive disorder. *Transl Psychiatry*, 2021. 11 (1) : p. 193.
- 124) Purcell, S.M., et al., Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*, 2009. 460 (7256) : p. 748-52.
-



- 125) Rampersaud, R., et al., Dimensions of childhood adversity differentially affect biological aging in major depression. *Transl Psychiatry*, 2022. 12 (1) : p. 431.
- 126) Rao, J.S., et al., Epigenetic modifications in frontal cortex from Alzheimer's disease and bipolar disorder patients. *Transl Psychiatry*, 2012. 2 (7) : p. e132.
- 127) Rhee, I., et al., DNMT1 and DNMT3b cooperate to silence genes in human cancer cells. *Nature*, 2002. 416 (6880) : p. 552-6.
- 128) Ribeiro, D.M., et al., Protein complex scaffolding predicted as a prevalent function of long non-coding RNAs. *Nucleic Acids Res*, 2018. 46 (2) : p. 917-928.
- 129) Rizzardi, L.F., et al., Neuronal brain-region-specific DNA methylation and chromatin accessibility are associated with neuropsychiatric trait heritability. *Nat Neurosci*, 2019. 22 (2) : p. 307-316.
- 130) Rosen, A.D., et al., DNA methylation age is accelerated in alcohol dependence. *Transl Psychiatry*, 2018. 8 (1) : p. 182.
- 131) Roy, B., R.C. Shelton, and Y. Dwivedi, DNA methylation and expression of stress related genes in PBMC of MDD patients with and without serious suicidal ideation. *J Psychiatr Res*, 2017. 89: p. 115-124.
- 132) Saliminejad, K., et al., An overview of microRNAs: Biology, functions, therapeutics, and analysis methods. *J Cell Physiol*, 2019. 234 (5) : p. 5451-5465.
- 133) Sapolsky, R.M., Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001. 98 (22) : p. 12320-2.
- 134) Say, G.N., et al., Maternal stress and perinatal features in autism and attention deficit/hyperactivity disorder. *Pediatr Int*, 2016. 58 (4) : p. 265-9.
- 135) Scaini, G., et al., Mitochondrial dysfunction in bipolar disorder: Evidence, pathophysiology and translational implications. *Neurosci Biobehav Rev*, 2016. 68: p. 694-713.
- 136) Seale, K., et al., Making sense of the ageing methylome. *Nat Rev Genet*, 2022. 23 (10) : p. 585-605.
- 137) Segura À, G., et al., Epigenetic clocks in relapse after a first episode of schizophrenia. *Schizophrenia (Heidelb)*, 2022. 8 (1) : p. 61.
- 138) Segura, A.G., et al., Epigenetic age deceleration in youth at familial risk for schizophrenia and bipolar disorder. *Transl Psychiatry*, 2023. 13 (1) : p. 155.
- 139) Smith, L.K., et al.,  $\beta$ 2-microglobulin is a systemic pro-aging factor that impairs cognitive function and neurogenesis. *Nat Med*, 2015. 21 (8) : p. 932-7.
- 140) Srisurapanont, M., et al., Cognitive impairment in methamphetamine users with recent psychosis: A cross-sectional study in Thailand. *Drug Alcohol Depend*, 2020. 210: p. 107961.
- 141) Tahiliani, M., et al., Conversion of 5-methylcytosine to 5-hydroxymethylcytosine in mammalian DNA by MLL partner TET1. *Science*, 2009. 324 (5929) : p. 930-5.
- 142) Takemura, Y., et al., Epigenetic clock analysis in methamphetamine dependence. *Psychiatry Res*, 2022. 317: p. 114901.
- 143) Tanifuji, T., et al., Epigenetic clock analysis reveals increased plasma cystatin C levels based on DNA methylation in major depressive disorder. *Psychiatry Res*, 2023. 322: p. 115103.
- 144) Teschendorff, A.E., et al., DNA methylation outliers in normal breast tissue identify

- field defects that are enriched in cancer. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 10478.
- 145) Tochigi, M., et al., Methylation status of the reelin promoter region in the brain of schizophrenic patients. *Biol Psychiatry*, 2008. 63 (5) : p. 530-3.
- 146) Tolosa, A., et al., FOXP2 gene and language impairment in schizophrenia: association and epigenetic studies. *BMC Med Genet*, 2010. 11: p. 114.
- 147) van Dongen, J., et al., Genetic and environmental influences interact with age and sex in shaping the human methylome. *Nat Commun*, 2016. 7: p. 11115.
- 148) Vaughan, D.E., PAI-1 and atherothrombosis. *J Thromb Haemost*, 2005. 3 (8) : p. 1879-83.
- 149) Verhoeven, J.E., et al., Epigenetic Age in Male Combat-Exposed War Veterans: Associations with Posttraumatic Stress Disorder Status. *Mol Neuropsychiatry*, 2018. 4 (2) : p. 90-99.
- 150) Vogel Ciernia, A. and J. LaSalle, The landscape of DNA methylation amid a perfect storm of autism aetiologies. *Nat Rev Neurosci*, 2016. 17 (7) : p. 411-23.
- 151) Voisey, J., et al., Epigenetic analysis confirms no accelerated brain aging in schizophrenia. *NPJ Schizophr*, 2017. 3 (1) : p. 26.
- 152) Wang, Y., et al., Ultraviolet-B induces ERCC6 repression in lens epithelium cells of age-related nuclear cataract through coordinated DNA hypermethylation and histone deacetylation. *Clin Epigenetics*, 2016. 8: p. 62.
- 153) Won, E., et al., Association between reduced white matter integrity in the corpus callosum and serotonin transporter gene DNA methylation in medication-naive patients with major depressive disorder. *Transl Psychiatry*, 2016. 6 (8) : p. e866.
- 154) Xu, K., et al., Accelerated epigenetic aging in newborns with Down syndrome. *Aging Cell*, 2022. 21 (7) : p. e13652.
- 155) Xue, Y., et al., Aberrantly Methylated-Differentially Expressed Genes Identify Novel Atherosclerosis Risk Subtypes. *Front Genet*, 2020. 11: p. 569572.
- 156) Yang, R., et al., A DNA methylation clock associated with age-related illnesses and mortality is accelerated in men with combat PTSD. *Mol Psychiatry*, 2021. 26 (9) : p. 4999-5009.
- 157) Yehuda, R., et al., Holocaust Exposure Induced Intergenerational Effects on FKBP5 Methylation. *Biol Psychiatry*, 2016. 80 (5) : p. 372-80.
- 158) Zhang, L., et al., Epigenome-wide meta-analysis of DNA methylation differences in prefrontal cortex implicates the immune processes in Alzheimer's disease. *Nat Commun*, 2020. 11 (1) : p. 6114.
- 159) Zindler, T., et al., How alcohol makes the epigenetic clock tick faster and the clock reversing effect of abstinence. *Addict Biol*, 2022. 27 (5) : p. e13198.

症例報告

## 認知機能障害があり、Covid-19感染恐怖を契機に精神病性うつ病を 発症しmECTが著効した一例

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 榎並里菜、間宮由真、畑真弘、吉山顕次、池田学  
大阪精神医療センター 岩瀬真生

抄録

症例は80歳代女性。精神科疾患既往歴なし。X-1年、頻繁に報じられるCovid-19感染症に関するニュースに強い恐怖を感じる事が続き、「自分はコロナにかかっており、他人に移すから外出しない」と心気妄想を訴えるようになった。外出を拒否して臥床がちに過ごし、摂食量が低下した状態が続くため、X年Y月に当科に入院。入院時、前述の心気妄想の他、「破産してしまいお金がない」といった貧困妄想、MMSE 17点と認知機能障害も認めた。種々の抗うつ薬で効果が得られなかったため、X年Y+2月からmECTを実施し、微小妄想を含む抑うつ症状の改善を認めたが、MMSE 23点と認知機能障害の残存を認めた。精神病性うつ病についてはmECTの施行により、著明な改善を得ることができたが、認知機能障害は残存しており、今後は認知症についても注意深くの経過をフォローする必要があると考えられた。

発表に際し患者と家族の同意を取得し個人情報について配慮した。

Abstract

The patient is a woman in her 80s. No history of psychiatric disease. In the year X-1, She continued to feel a strong fear of the news about Covid-19, which was frequently reported. And she began to complain of hypochondriacal delusions. She had said, "I am sick with corona and I will not go out because I will pass it on to others." She refused to go out and spent her days in bed. She was admitted to our department in month Y of year X because her food intake continued to decrease. At the time of admission, in addition to the hypochondriacal delusions mentioned above, she also had delusions of poverty such as "I am bankrupt and have no money", and cognitive impairment with an MMSE score of 17. Since various antidepressants were ineffective, mECT has performed from month Y+2 of year X. After that, depressive symptoms including delusions of belittlement improved, but cognitive impairment with an MMSE score of 23 remained. The symptoms of psychotic depression were significantly improved by the implementation of mECT. But cognitive impairment has remained, so it is necessary to follow the course of dementia with caution in the future.

In this case report, consent was obtained from the patients and their families before the presentation, and consideration was given to personal information.

Key words: Covid-19、心気妄想、精神病性うつ病、認知機能障害、mECT

Covid-19, hypochondriacal delusion, psychotic depression, cognitive impairment, mECT

---

A patient with cognitive impairment who developed psychotic depression triggered by fear of Covid-19 infection and who was successfully treated with mECT

Rina ENAMI<sup>1)</sup>, Yoshimasa MAMIYA<sup>1)</sup>, Masahiro HATA<sup>1)</sup>, Kenji YOSHIYAMA<sup>1)</sup>, Masao IWASE<sup>2)</sup>, Manabu IKEDA<sup>1)</sup>

1) Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine.

2) Osaka Prefectural Psychiatric Medical Center

2-15 Yamadaoka Suita-shi Osaka-fu Japan

rina.aoki3337@gmail.com

---

## I. はじめに

2020年初頭から生じたCovid-19パンデミックはメンタルヘルスに様々な影響を及ぼしている<sup>4,6,11)</sup>。感染することに関連した不安・恐怖は多くみられる症状の1つと考えられる。

Covid-19に関連した精神障害で受診するケースが増えているが、それまでには指摘されていなかった認知機能障害が受診後に明らかになり、認知症と診断されることも散見されている。

今回、我々はCovid-19感染症への恐怖を契機に生じた精神病性うつ病について、精神科医療機関への受診後に認知機能障害が明らかになった症例を経験した。薬物治療抵抗性の抑うつ症状に対してmECTで効果を得ることができたとともに、possible DLBと診断された症例であり、若干の考察を加えて報告する。

なお、症例報告については、その目的や意義、個人情報保護を含む倫理的配慮を説明した上で、本人および家族の同意を得ている。

## II. 症例

### 1. 症例

80歳代前半 女性

### 2. 主訴

コロナにかかっている

### 3. 既往歴

大腸癌術後、左肺腺癌術後、糖尿病

### 4. 家族歴

精神疾患の遺伝負因なし

### 5. 生活歴

同胞5人中第3子。短期大学卒業、結婚後は専業主婦。2児をもうけた。現在は夫と長男と3人暮らしをしている。

元来穏やかな性格で、毎日のように運動ジムに通うほど活発であり、認知機能低下による日常生

活機能障害はみられず、これまでに物忘れを疑われることはなかった。

## 6. 現病歴

X-1年、テレビのニュースで頻繁にCovid-19感染症が報じられるようになると、糖尿病の持病があったことから基礎疾患を有するリスクに強い不安を感じるようになった。その後、「自分がコロナにかかっているから人にうつすため外出はしない。」と心気妄想を訴え、外出を拒否するようになった。「自宅が売却された」、「破産してお金がない」といった貧困妄想も訴えるようになった。

X年Y月、内科主治医から紹介され、当科初診。エスシタロプラムによる薬物療法が開始されたが、抑うつ症状は悪化し、食欲低下のために少量のゼリーしか食わず、臥床がちに過ごすような状態となったため、Y+2月に当科入院となった。

## 7. 入院時現症

診察時、意識清明であるが表情は乏しい。問いかけに対し、ほとんど答えようとせず「しんどい」「動けない」と言って夫に寄りかかる。

自宅では「何も食べられない」と言って食事を摂ることを拒否し、臥床がちに過ごしていた。

## 8. 入院時内服薬

エスシタロプラム 10mg、抑肝散 2.5g、グリメピリド 2mg、プラバスタチンナトリウム 5mg、シタグリプチンリン酸塩水和物 50mg、センノシドA・Bカルシウム塩 24mg、エソメプラゾールマグネシウム水和物カプセル 10mg

## 9. 検査所見

### 1) 血液検査

WBC 6940/ $\mu$ L、RBC 496万/ $\mu$ L、Hb 14.7g/dL、PLT 26.7万/ $\mu$ L、AST 17U/L、ALT 21U/L、 $\gamma$  GTP 42U/L、BUN 28mg/dL、Cr 0.49mg/dL、Na 139mEq/L、K 3.8mEq/L、Cl 106mEq/L、HbA1c 8.1%、RPR(-)、TPHA(-)、TSH 0.99



$\mu$  IU/mL、FT4 1.4ng/dL

2) 神経学的所見

パーキンソニズム: 両上肢の筋強剛(+)、マイヤーソン徴候(+)

自律神経症状(-)、幻覚を疑うエピソード(-)

3) 脳波検査

後頭葉優位に 8-9Hz  $\alpha$  波を認める。突発波なし

4) MMSE

17/30 点(時間の見当識 -2、3 単語記銘 -1、

serial 7 -5、模写 -1、作文 -1、遅延再生 -3)

5) 頭部単純 MRI 検査(図 1)

両側大脳半球に非特異的なびまん性脳萎縮あり。両側大脳半球に T2FLAIR で斑状高信号の散在を認め、慢性虚血性変化を認める。

6) 脳血流 SPECT(図 2)

左優位の前頭葉、頭頂葉、側頭葉外側部の血流低下、後頭葉内外側部の血流低下、側頭葉内側部血流低下を認める。

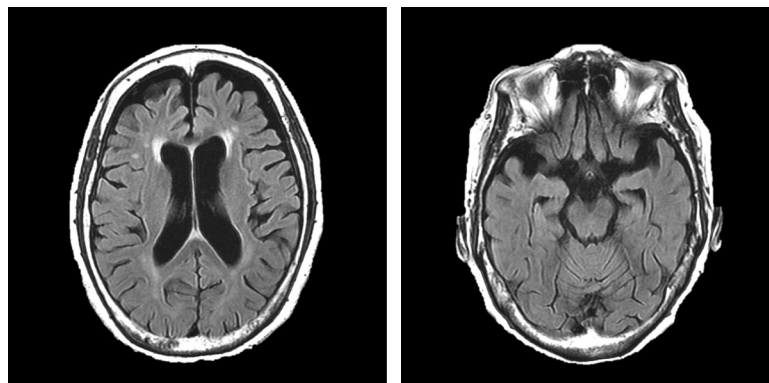


図 1 頭部 MRI

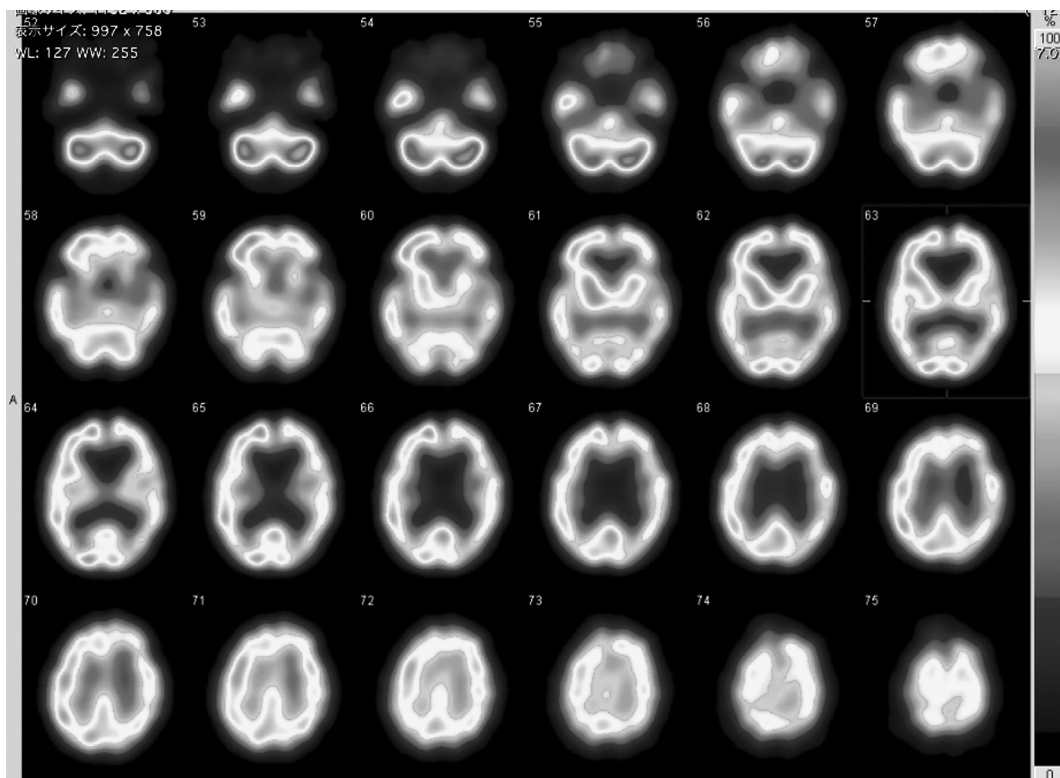


図 2 脳血流 SPECT

## 10. 治療経過

認知機能障害に加え、抑うつ気分、易疲労性、意欲低下、不眠、食欲低下、罪責感が確認された。また、「お金がないので入院費が払えない」といった貧困妄想や、面会に来た夫に対し「この人は夫ではない」といったカプグラ妄想も認めた。認知機能障害の評価・鑑別も必要と考えられたが、まずは精神病性うつ病の診断の下、入院環境での症状の変化を観察しながら抗うつ薬の増量・調整を行い、その後に認知機能障害の評価・鑑別を行う方針とした。初診時に処方されたエスシタロプラムを入院時から増量したが、臥床状態が続き、食欲も改善しないため、ミルタザピンを併用した。効果がないため、入院第27病日からエスシタロプラムをデュロキセチンに変更した。食事がとれないことが続くため、第40病日から経鼻経管栄養を要した。第55病日、発熱し好中球減少もみられたためアモキサピンを中止し、ボルチオキセチンに変更した。食事が摂れない状態や精神病症状が持続していることから治療の必要性は高いと考えられたが、種々の抗うつ薬で改善が得られなかった。本人・家族とこれまでの経過や今後の治療について話し合う中でmECTについても十分に説明した。本人は現実検討能力の低下があり同意能力は不十分と判断されたため、家族の同意も得た上で第75病日から

mECTを開始した。mECT実施3回目以降に食欲が改善し、経鼻経管栄養を終了することができた。4回目以降には意欲・活動性の改善がみられ病棟内でのラジオ体操や作業療法の参加が可能になり、デイルームで新聞や雑誌を読む姿もみられるようになった。計10回(1クール)のmECTを通じてMMSEは入院時17点から23点に、HAM-D21は35点から8点へと改善した(図3)。入院当初にみられた貧困妄想やカプグラ妄想の訴えはなくなり、「コロナにはかかっていません」と心気妄想も否定した。夫も「見違えるほど回復した。」と話すなど、状態の改善が得られたため第121病日に退院となった。認知機能障害については臨床所見、各種検査結果からレビー小体病によるMCIと診断し、退院後は精神病性うつ病の継続治療とともに、認知機能障害のfollowのため、当院外来を通院している。

## III. 考察

ここでは1. 認知機能障害と抑うつ症状、2. DLBに併存する大うつ病性障害に対するmECT、3. Covid-19パンデミックにおける抑うつ症状と認知機能障害についての文献的考察を行った上で、4. 本症例の治療経過とDLBの診断評価について考察する。

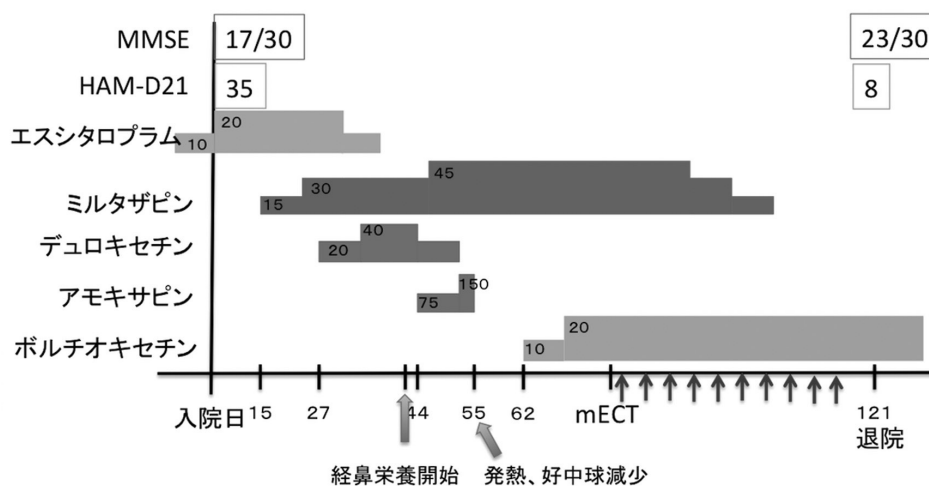


図3 治療経過

## 1. 認知機能障害と抑うつ症状

レビー小体型認知症(以下、DLB)では幻覚、妄想、抑うつ症状といった多彩な精神症状がみられる<sup>9,12)</sup>。一方で、うつ病のために認知機能障害を呈することもあり<sup>2)</sup>、認知機能障害がうつ病によるものなのか、認知症によるものなのかの鑑別を要する。

福田ら(2004)<sup>2)</sup>は、うつ病性仮性痴呆(以下、depressive pseudodementia: DPD)の論考から、上述の判断がつきにくい場合、まずは抗うつ薬によるうつ病の治療を開始し、『うつ病が寛解するにつれ、認知・記憶障害も消失してはじめて後方視的にDPDであったと決定することができる』としている。また、認知症の初発症状としての抑うつ症状の可能性、うつ病による認知機能障害から認知症に移行する可能性も指摘し、『長期的視点に立ち注意深く観察していく方がより有効』であるとしている。

## 2. DLBに併存する大うつ病性障害に対するmECT

Takahashiら(2009)は23例のDLBに併存する大うつ病性障害に対してmECTを行い、有意な改善(HAM-D24  $38.0 \pm 5.8 \rightarrow 15.0 \pm 9.6$ )がみられ、問題となる有害事象は生じなかったとしている<sup>10)</sup>。また森川ら(2018)は治療困難な精神症状を有するDLB 24例に対するmECTの安全性、有効性、長期予後に与える影響を検討し、安全かつ有効な治療選択となりうることを示した<sup>3)</sup>。

## 3. Covid-19パンデミックにおける抑うつ症状と認知機能障害

パンデミック発生後、不安・抑うつなどの精神症状で受診するケースが増え<sup>4,6,11)</sup>、受診後に見逃されていた認知機能障害が明らかになることも散見されている。

多くの高齢者は基礎疾患を有していることからCovid-19感染・重症化のリスクを有しており、感染への恐怖やパンデミック下特有のストレスがかかりやすい<sup>6)</sup>。そのため、多くの高齢者が精神症

状を来して精神科医療機関を受診することが想定される。とくにDLBでは精神症状が好発し<sup>9)</sup>、平常時にはみられなかったような精神症状を来しやすくなること、またDLBの前駆期にも抑うつ症状や妄想など多彩な精神症状がみられること<sup>8,12)</sup>から、このようなケースが目立つようになっているのではないか、と考えられた。

## 4. 本症例の治療経過とDLBの診断評価

本症例では入院時に精神病症状を伴う抑うつ症状と認知機能障害を認めた。mECTにより抑うつ症状は改善したが、認知機能障害についてはMMSE 17点→23点と軽減したものの遷延したことから精神病性うつ病に認知症性疾患が併存しているものと考えた。認知症性疾患の鑑別の1つとしてDLBが挙げられたが、診断基準<sup>7)</sup>の中核的特徴としては両上肢の筋強剛、マイヤーソン徴候がありパーキンソニズムを認めた。認知の変動や幻視、レム睡眠行動異常症は認めなかった。また支持的特徴として妄想、抑うつ症状を認めた。指標的バイオマーカーの評価としては、糖尿病、抗うつ薬の内服があったためにMIBG、Dat スキャンは実施されなかった。レム睡眠行動異常症のエピソードは確認できなかったことから睡眠ポリグラフ検査も実施されなかった。支持的バイオマーカーとして脳血流SPECTによる後頭葉の血流低下を認めた。以上のことからpossible DLBと判定し、今後も注意深く経過をフォローする必要があると考えられた。

## IV. 結語

見逃されていた認知機能障害があり、Covid-19感染恐怖を契機に精神病性うつ病を発症し、mECTにより抑うつ症状の改善が得られた症例を経験した。

MCIや認知症に併存する抑うつ症状に対しても、薬物療法で効果が得られない場合には積極的にmECTの検討が必要と考える。Covid-19感染症に関連して不安や抑うつなどの精神症状を呈し

て受診するケースが増えており、背景に認知症を有している可能性についても注意が必要である。

### 利益相反

本論文に関して開示すべき利益相反はない。

### V. 参考文献

- 1) 橋本学：認知症の行動・心理症状（BPSD）治療における電気けいれん療法（ECT）の意義と課題．臨床精神薬理 23:1249-1261, 2020.
- 2) 福田崇宏、天野直二：うつ病性仮性痴呆の再考．老年精神医学雑誌 15:1249-1255, 2004.
- 3) 森川文淑：レビー小体型認知症における修正型電気けいれん療法の安全性、有効性および長期予後に与える影響．老年精神医学雑誌 29:751-761, 2018.
- 4) Czeisler ME, Lane RI, Petrosky E, et al.:Mental health, substance use, and Suicidal Ideation During the COVID-19 Pandemic-United States, June 24-30, 2020. MMWR Morb. Mortal. Wkly Rep 69, 1049-1057, 2020
- 5) Hao F, Tan W, Jiang L, et al.:Do psychiatric patients experience more psychiatric symptoms during COVID-19 pandemic and lockdown? A case-control study with service and research implications for immunopsychiatry. Brain Behav. Immun., 87:100-106, 2020.
- 6) Lee Y,Lui L.M.W.,Chen-Li D, et al.: Government response moderates the mental health impact of COVID-19:A systematic review and meta-analysis of depression outcomes across countries. J. Affect. Disord., 290:364-377, 2021.
- 7) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, Halliday G, et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology, 89 (1) : 88-100, 2017.
- 8) McKeith IG, Ferman TJ, Thomas AJ, et al; prodromal DLB Diagnostic Study Group. Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. Neurology 28, 94 (17), 743-755, 2020
- 9) Nagahama Y, Okina T, Suzuki N, Matsllida M, et al. : Classification of psychotic symptoms in dementia with Lewy bodies. Am J Geriatr P. psychiatry. 15 (11) : 961-967, 2007.
- 10) Takahashi S, Katsuyoshi M, Fumihiko Y, and Takashi A.: Depression associated with dementia with Lewy bodies (DLB) and the effect of somatotherapy. PSYCHOGERIATRICS 9: 56–61, 2009.
- 11) Taquet M, Geddes J.R, Husain M.et al.: 6-month neutological and psychiatric outcomes in 236 379 survivors of COVID-19:a retrospective cohort study using electronic health records. Lancet Psychiatry, 8:416-427, 2021.
- 12) Utsumi K, et al.: Psychotic Features Among Patients in the Prodromal Stage of Dementia with Lewy Bodies During Longitudinal Observation. J Alzheimer Disorder., 83 (4) :1917-1927, 2021



## 仁明会精神医学研究本邦初訳論文

Deutsch

Français

Español

Русский

中國語

## 解題

大原一幸

## 1. ヘルダーリンが生きた頃のドイツ〔神聖ローマ帝国〕

ペーテルスのヘルダーリン論の今回訳出した前半部分を理解するには、当時のドイツ〔神聖ローマ帝国〕の政治的状況を一通りおさらいしておく必要がある。

1789年のフランス革命は、当時チュービンゲン大学の神学生であったヘーゲル、同級生のヘルダーリン、5歳年下のシェリングを歓喜させ、チュービンゲンに「自由の木」を植えたとの有名な伝説がある。当時300以上の小国(領邦)からなるドイツ〔神聖ローマ帝国〕でもフランス革命の興奮は知識人に広がっていた。しかしフランスでの状況と異なり、諸侯は経済人を領邦の要職に就けるなどしており、君主は必ずしも市民の対立項ではなかった。現にヘルダーリンはホンブルク方伯の王室司書であり、方伯夫人、その子女とも交流があった。シンクレアはホンブルク政府の高官であった。

1794年にライン川左岸地方がフランスに占領され、ナポレオンの政治的介入がなされると、領邦の再編が余儀なくされる。1803年に帝国代表者会議が開かれ、112の小邦が勝組への分配の対象とされ、その吸収により領土を拡大するヴェルテンベルクやプロイセンのような領邦もあれば、ホンブルクのようになんとか独立を保った小国もあった。1806年にはホンブルクも吸収され、神聖ローマ帝国自体が消滅する。ジャコバン運動はドイツ知識人に広がり、ヘルダーリンも影響を受けたが自己矛盾も抱えていたであろう。ヘルダーリンはその時〔1806年〕、祖国への愛と滅亡の危機感、自己確立の成功と挫折、理想主義的恋愛とその喪失、そして自らの精神の高揚と錯乱の中にあった。

参考文献：近代ドイツの歴史、若尾裕司、井上茂子編、京都、ミネルヴァ書房、2005

## 2. ヘルダーリンの時代の精神科治療について

今回訳出の後半部には、1806年以降にヘルダーリンの受けた精神科治療が語られている。アウテンリートの大学付属病院精神科での下剤処方のような身体的治療法をペーテルスは精神的な治療法ではないとするが、その当時は排出法や刺激法が精神の治療に有用とされていた。瀉血や打膿法などのほかに、非常に奇妙な治療法も存在していた。

精神療法については、ライルの保養法(イギリス)、ピネルのモラル トリートメント(フランス)が注目されていた頃である。しかしその後、本来の意味での心の手当(精神療法)は無効とされ衰弱していき、フランスでは厳しい規則を課すアジルでの施設(制度)精神療法がピネル、エスキロールにより活発となっていく。暴力による行動の制御についても、その側面から当時は価値が認められていて、チンメルが尊敬するヘルダーリンに対して学問的な支えなく無自覚に暴力による制裁を行っていたとはとても考えられない。チンメルによる塔での家族的看護は現在の中間施設での精神的支援に似ており、そこでの人間的交流がヘルダーリンの予後のある程度は良好にするのに貢献した可能性は高いものと思われる。

参考文献：Claude Quérel, Histoire de la folie de l'Antiquité à nos jours. Paris, Tallandier Éditions c/o BAM, 2009.

## 原典紹介

## U.H. ペーターテルス著「ヘルダーリン：高潔な詐病論者への異論」

大原一幸  
 武田敏伸  
 林三郎 共訳

(第3回、原書117頁から145頁まで訳出)

目次(今回掲載分)

## 第Ⅱ節 ヘルダーリンの心理史

## 1. ヘルダーリンの病気

…

政治的動機の側面

ホンブルク フォア デア ヘーエでの最後の月日

チュービンゲン

## 2. ヘルダーリンの癩癪持ち、熱狂者

…

## 第Ⅱ節 ヘルダーリンの心理史

## 1. ヘルダーリンの病気

## 政治的動機の側面

《私はジャコバン派にとどまろうとは思わない》というヘルダーリンの叫びに政治的側面があることは、彼の人生について幾分かの知識があれば極めて明らかである。しかしこのことには歴史的考察のみならず心理学的考察が必要である。シンクレアがヴェーヘラー〔訳者注、ヴェルテンベルクの官憲の主任〕によって逮捕された時、その際に彼の傍らにいたシンクレアの母親は、ヴェーヘラー自身によって報告されているように<sup>135)</sup>、息子に次のように言った。《そんなことはないでしょう〔あなたが善人なる母親に相応しくないというようなことは〕、著者による〕。息子よ、お前はこの悲しむべき状況に確かに潔白であったのに》。それに対してシンクレアは、《私は潔白です。しかしまた非常に軽率でした》と答えた。このことは、シンクレアの弁明に

向けた知性の素早さの証拠と一般的にはみなされる。そうであるかも知れない。しかし、法律専門家である審問委員会とハイデルベルクの鑑定家たちは、結局、そのような無実の結論〔革命の企ては無い〕に到ったことは注目されるべきである。今日的な考察でも、全ての報告と証言が知られており、無実であるが軽率であったとすることが出来る。

シンクレアは、1805年7月9日に半年の拘留の後に釈放された。審問委員会と鑑定部門は彼の無実を確定したからである。起訴されなかったのである。注目すべきは、後日の歴史的記述がこの判定に追従しているわけではなく、新しい不利な要因が全く明らかにされていないにもかかわらず、シンクレアは彼の性格の心理学的基底からは有罪であるとして、ストットガルト版の中でアドルフ ベックは以下のようにコメントする。

《ハイデルベルクの法律家が、経験のある〈実業家〉がそのような途方も無い計画を抱いているということは有り得そうもないとみなした時、彼らはシン

Japanese translation "Hölderlin : wider die These vom edlen Simulanten"

Kazuyuki OHARA, MD, PhD

Director, Ohara Mental Clinic (Motoyama Urban Life Bldg.115, 1-13-22 TanakaCho, HigashinadaKu, Kobe 658-0081)

Toshinobu TAKEDA, MD, PhD, Director, Jinmeikai Clinic

Saburo HAYASHI, MD, PhD

クレアの本質[著者による強調]を見誤っていた。彼はそのような途方も無い計画を事実抱いていた。つまり理想的思想と現実の救済とは不釣り合いな革命をである》<sup>136)</sup>。

委員会は客観的に、そしてまた正確に、以下のように判断した。

《真の目的…シンクレアの旅の目的に関係していること、それは…友達と話すことなのか、ヴォルムスのグルトホーファー〔訳者注、フランスの諜報員〕との関係を得るためなのか、そして反逆の旗を立てることだったのか。審問委員会の結果では、反逆の旗を立てるといような旅の目的は決して証明されなかった。シンクレア自身は供述の中で、一部は富くじの計画を憂慮しブランケンシュタインを支援すること、一部はニュルティンゲンの学士ヘルダーリンを連れ出すこと、が目的であると述べている》<sup>137)</sup>。

ハイデルベルクの法律部門の専門家の意見は、シンクレアに推定される動機についての判断を抛り所とせず、《この非常に長く入念になされた調査には、ほとんど重要性が認められない》<sup>138)</sup>と、最初の一行においてシンクレアの解放を要求した。

さらに調書ではシンクレアの過激な思想の意味に疑問が持たれており、とりわけその実現性を不可能とみなしていた。

《官職と世間的な事業により、そして時代精神により知られた人物が、罪を負わされる可能性のある途方もない計画を、非常に限定された方法で実行しようとしたのか、という非現実性が理由でもあった》<sup>139)</sup>。

このような審問委員会の結果の光の下で、私は今一度、シンクレアの態度について—心理学的ではなく—政治的な理由を指し示す出来事を巡りたいと思う。シンクレアは実際、ストットガルトへの旅行目的があった。しかし重要なことは疑いなく、彼が以前母親に手紙を書いているように、そして今また実行したように、ヘルダーリンをニュルティンゲンから連れ出すことであった。6月11日にシンクレアはストットガルトへ到着している。この頃そこでは緊張した政治情勢が支配していた。その前の夜、ヴェルテンベルクの選帝侯フリードリヒ《ヴェルテンベルク家の

最悪であるがもっとも才能のある息子》(トライチュケ[ドイツの歴史家]による)は、《ラント等族の小委員会》のメンバーを鋭く尋問させ、特にその日の午後、等族[シュテンデ]、とりわけラント等族顧問であり市長のクリスチャン フリードリヒ パーツを激しく咎めた。彼とシンクレアは以前よりの知己であった。またシンクレアは、ブランケンシュタインがミュンヘンに滞在していた1804年5月8日に、ニュルティンゲンのヘルダーリンと同様に、帰途にストットガルトのパーツを訪問するようブランケンシュタインに勧めていた。シンクレアが到着したその日の午後(6月11日)、彼はパーツと夕食を共にした。彼の他には、ブランケンシュタインとレオ フォン ゼッケンドルフが居合わせたか、しかしヘルダーリンは—ベルトーが誤って〈完全に確実であると〉述べている様には—居なかった。この日の興奮とこの夕食による彼らの反響は容易に予想される。パーツはその際、明らかに革命や、選帝侯の転覆と排除について、突っ込んで語っていた。その当時の全ての知的な人間がフランス革命に魅了されていた様にシンクレアがパーツの話の調子にも同調していたとしても、約束や計画、あるいはまたある種の陰謀について、何らかの形あるものは明らかに存在しなかった。後にヤーコブ フリードリヒ ヴァイスハールが述べた様に、シンクレアは《ハッキリとして定まった考え方と目的を持っている人間ではなかった》<sup>140)</sup>。次の日の1804年6月12日、シンクレアはヘルダーリンをニュルティンゲンからストットガルトへ連れ出しに行った。ヘルダーリンはシンクレアとブランケンシュタインと同様に〈ローマ帝国〉に宿泊したが、ヘルダーリンでは、ニュルティンゲンにいた直近の1804年の6月13日から18日は除外される。シンクレアが最終的にヘルダーリンを連れ出したのは6月18日であった。彼らはチュービンゲンで次の夜を過ごし、ストットガルトへと出発した。1804年6月20日あるいは21日、ストットガルトの〈ローマ帝国〉で食事が催され、その時にはシンクレアとブランケンシュタインの他に、今度はヴァイスハールとヘルダーリンが参加していた。政治的状況はさらに激しくなっていた。州議会

は6月21日に解散されていた。この食事が催された時、そのテーブルでその日の政治的出来事について強い言葉で論じられたことは殆ど確実である。しかし審問の対象はこの食事会ではなく、最初のもの[6月12日]である。第2番目の食事会でヘルダーリンは十分に反動的な秘密の会話に加わっていた可能性はあるが、おそらくそれもないだろう。

ヘルダーリンの罪は、もしそのようなことを考慮に入れるならば、ほとんど僅かとしか考えられない。政治的な発言や《私はジャコバン党ではない》あるいは《私はジャコバン党で最早あろうとは思わない》というような何時も繰り返される言葉に心理的な[罰をのがれる]目的はない、ということをはっきりと明らかにするために、私は細部に至るまでこの状況に言及した。

したがってヘルダーリンは自己防衛のために、いくらかでも狂気を振る舞う動機は全くない。シンクレアが無実であると証明されるとするならば、ヘルダーリンには不利益は全く予想されなかったのである。

今日の視点からはみると、ヴェルテムベルク政府がブランケンシュタインの告発にそもそも極めて強力に、むしろ度を越して反応したことは不思議に思われる。しかしその理由はその時代から容易に分かる。単に1804年夏の選帝侯国ヴェルテムベルクの政治的状況だけがそのことに寄与していたのではない。フランス革命以来、一般的に革命への憂慮がみなぎっていた。ホンブルクに隣接するマインツではそのような革命が既に勃発し、ジャコバンクラブ(《自由と平等の友の会》。あるいは短く《クラブ》と名付けられた)が創設され、選帝侯はたとえ殺害されなかったとしても、放逐された。マインツはフランス共和政府に加わった。マインツは1793年に連合軍[オーストリア、プロイセン]により確かに奪回されたが、さらに破壊され、その時以来マインツ独自の歴史的役割は永久に終わった。1804年現在、マインツは、6年来のフランスのモン＝トネール県(ドネースベルク)であって、ナポレオン統治の終わりまで続く。この展開には、文筆家でありマインツ選帝侯国大学司書ゲオルグ・フォルスターが決定的に関与した。彼の

家にはこの時代カロリーネ・シュレーゲル、後にヘルダーリンの古い友人であるシェリングの妻となる人、が住んでいた。シュヴァーベンにおいてもまた、そうした革命の危険があった。パーツは、ストットガルトの夕食を開催した時、その際にひとつのクーデターの準備に巻き込まれた。この経過の解明の中で、シンクレアの名前が挙げられた。専制君主制国家ヴェルテムベルクの権力保持の視点から、たとえ当局が、1804年-1805年の間に、その他に幾つかなされた告発全てに過剰に反応したとしても、それは了解できた。この様な状況の下で、事件は当局に注目し得る客観的な証拠を並び立てるので、シンクレアに対する告発を完全に断念した。

ところがベルトーは、ホンブルク方伯がヘルダーリンを守ろうとし、それ故狂気の仮面をでっち上げたとは言わないとしても、少なくとも手を貸した、と主張した。この議論に私は従うことは出来ない。全ての関係者においてヘルダーリンを助けようという意図があったことは十分に想定される。だが、でっち上げは暴露する危険なしには誰にも不可能で、せいぜい出来ることは強調することぐらいである。我々はブランケンシュタインの告発原文に今一度戻る必要がある。彼はそこでヘルダーリンに関して、《一種の狂気のようなものに陥った》と書き、その後ヘルダーリンの罵詈雑言の言葉と、自分はジャコバン派ではないと続く。ブランケンシュタインの告発は、ヘルダーリンの発言との関連において、そこではたとえ《一種の狂気のようなもの》という抑制された形であるとしても、《狂気》が問題であると初めて認識されたテキストの原文である。ブランケンシュタインは後日の彼への尋問の中で、自分は既にストットガルトで、また1804年の6月に、ヘルダーリンは狂っているとみなしていた、と述べていた。後日の認識からの解釈であり、それ故に私はそれを採用しようとは思わない。

キルヒナーの解釈をほとんど批判なく受け入れたヘルダーリン文献では、《波乱万丈》で《疑わしい過去》をもつ《山師》と考察されるブランケンシュタインが、



ヘルダーリンを最初から守ることを意図していたとしたらよいのだが[そうではない]。あるいはブランケンシュタインは思い違いをしていたのならばよいのだが[そうではない]。狂気とはその時代、それまで既にヘルダーリンについて話されていた気分の混乱とは異なり、悟性の混乱の障害の通常表現である。

この関連において、短く殆ど専門的ではなく表面的なミュラー博士の診断書が再び注目される。とういのもその中で、《理性的な言葉で、彼は話すことは出来ず》、《彼の会話》は《常に理解できない》だろう、と書かれていたからである。今やその限りにおいて、《半狂乱な彼の精神異常》は既に去っていた。《半狂乱》では、ただヘルダーリンに認められる興奮を意味することは既に言及した。注目すべきことは、単にミュラー博士が精神異常という言葉を用いただけでなく、彼がヘルダーリンの理解不能な表現について話題にした最初の人であったことである。読者の誰かがこの報告の中に後日のひとつの問題を完全に満たすヘルダーリンの発言の報告であると気付くなら、もっともその時に、その人はミュラー博士のこの注釈の中にヘルダーリンの後日の完全な言語障害を再認識することになる。勿論その時には、ミュラー博士はこの記述をでっち上げられたはずがない、との結論に至るはずである。それらは観察に基づいているに違いない。

結論：ヘルダーリンの言語錯乱はヘルダーリンの2回目のホンブルク滞在開始のすぐ後に始まった。それ[言語錯乱]に自己防衛機能は認められない。なぜなら《面目を失う》その表現[私はジャコバン派に…]はシンクレアに対する告発の前であると同時に、可能性として/おそらく、[言語錯乱の]最後の原因だからである。ヘルダーリンの発言の動機は政治的な部分が極めて少ないだけでなく、今や唯一となり最も密接な友人であるシンクレアに対する、彼との解明すべき関係に基づいている。

ホンブルク・フォア・デア・ヘーエでの最後の月日

シンクレアが拘留されていた半年間、ヘルダーリンはホンブルクで一人である。彼の部屋はシンクレアの住いの一部に過ぎず、それに対してその後も家

賃が支払われている。シンクレアの母親が、期日正しく支払われ、言い換えるとヘルダーリンの生活がそれで賄われるように配慮していた。この時期のヘルダーリンの状態に対する同時代の報告は存在しない。シンクレアは、方伯の機関での拘留から解放され、以前の公務に戻り、少なくとも9月中頃までの2ヶ月間ホンブルクに留まる。そのあと彼は方伯の指示により半年間以上、3月末までベルリンへ行かねばならない。ホンブルクへの帰還に際し、方伯領の崩壊が差し迫る。1806年7月12日、ほんの数ヶ月後にそれが起こる。ホンブルクは力を増しているヘッセン＝ダルムシャフト大公国に吸収され、地図から消される。方伯は不機嫌で引きこもる。シンクレアは俸給を更に縮小されるか最早失い、それ故にヘルダーリンをもう支援することが出来ない。シンクレア自身もホンブルクに留まることができず、マクデブルクのヘテンスレーベンの役職を引き受けた。ヘルダーリンはそれにより実際、外的な状況からも一人となり、もうホンブルクに居ることができない。しかしまた十分に真実であるのは、この二人の友人の緊密な絆が、既にシンクレアの逮捕以来、引き裂かれていることである。何れにせよシンクレアが後に再びヘルダーリンを気に掛けたとは知られていない。この出来事は、シンクレアがそれ故に彼を道義的に非難していることを意味するが、心理的にではない。両者は、外面的にも内面的にも以下の手紙の中で離別は明白である。その手紙の中でシンクレアは[ヘルダーリンの]母親に差し迫った変化を告白する。シンクレア自身がホンブルクを永遠に去る数日前に、ヘルダーリンは連れて行かれる。

ホンブルク 1806年8月3日  
高貴で尊敬される財務事務官[カメラート]夫人様！  
残念なことに！ 方伯様との関係で生じた変化は、方伯様を制限することを強めることは貴女様にもわかりでしょうし、私の当地での滞在も少なくとも一部停止されています。それ故に、狂気が異常に高まった段階にまで至っている私の不幸な友達は、長い間俸給を受け取り、ここホンブルクに滞在し

ていますが、残念ながら、貴女様に彼をここから連れて行って下さるようお願いしました。彼の思い違いがここでの下層の人々を非常に興奮させるので、私が不在な時に最も危険な虐待が彼の身に起こる懸念がありますし、彼の長い期間の自由そのものにより民衆が危険に曝されるも知れません。そしてその様な施設は当地には存在せず、彼をここから遠ざける明白な配慮が必要とされます。

それが私には極めて心痛めることか貴女様にはおわかりでしょうか、しかし急務であることに、如何なる感情も屈するに違いありません。そして今日では我々はこの強制を単に非常にしばしば経験するのです。私は将来ヘルダーリンに可能な限りの配慮を行う義務があるでしょうが、しかしながら状況がこのことに関して明確に述べることを今は許しません。貴女様は私の母と私から、貴女様と同様に、我々の高貴で尊敬に満ちた友情の保証をお受けになるでしょうし、その名誉を守り続けなければなりません。

貴下

geh.Dr.

I.v. シンクレア<sup>141)</sup>

このことはまた現在の知識とも合致する。ヘルダーリンはなんらかの病院に連れて行かれるのではない。何故なら彼の病気は初めて異様となっていて、診断とおそらく治療が今や期待されるが、それだけではなく、病気が非常な程度に達していたために、それに対する病院収容が不可避だったのであろう。収容理由は恐らく純粋に社会的な性質のものである。つまりヘルダーリンのこれまでの生活状況からの脱落、社会的地位、収入、人的結びつきの喪失が理由である。それでもヘルダーリンは1804年1月の事件の後、1年半、以前に構築されていた条件の下ではあるが、自由な生活が可能であった。最初にこの関係の破綻があり〔生活が維持できない〕、次いで入院への誘導が生じた。ホンブルクでの滞在の終焉とチュービンゲンの大学付属病院への入院は、それ故に社会的な出来事であり、精神病理学的なものではない。

理解すべきことは、ヘルダーリンはホンブルク

からの連れ去りに対して、その指示に対して彼はあらん限りの - 大きな - 身体的な力で抵抗する、ということである。ヘッセン-ホンブルク方伯妃カロリーネから彼女の娘マリアンネへのよく引用される手紙は、簡潔であるが故に深く印象深い。

ホンブルク 1806年9月11日

可哀想なヘルダーリンは今朝、彼の親の元に置かれるために連れて行かれました。彼は全力で馬車から飛び出ようと試みましたが、しかし彼を世話する男が彼を後部座席へと押し込みました。ヘルダーリンは衛兵たちが自分を連れて行くと呼び、再び飛び出そうしました。この時、この人間を伸びすぎた爪で引っ掻いたので、その者は血まみれになりました<sup>142)</sup>。〔フランス語〕

#### チュービンゲン

ヘルダーリンがチュービンゲンで激しく抵抗していたということ、そしてまた、ベルトーが全く根拠なく言っているような、つまりアウトテンリートのマスクを着けられたに違いないというようなことは全く根拠がない。チュービンゲンの大学付属病院でヘルダーリンの行動について唯一の知られた覚書は、入院の5週間後のもので、1806年10月21日の《散歩》について書かれており、以前からの穏やかな行動が語られている。

知られていることは、ヘルダーリンが受けていた医師の処方リストだけである。また今日では、医師の処方箋の帰納的推論により、この処方の動機となった状態像を引き出そうとすることは、全く好ましいことではない。

このことは多くの歴史的な処方にも当てはまる。薬剤歴史および精神医学史の知識のないベルトーのような人物がヘルダーリンの薬物処方から帰納的な推論を試みているが、私は少なくとも、一般的な解釈を試みよう。まず1806年のアウトテンリートの大学付属病院での処方リストの記録がある〔訳者注、斜字は略語、あるいはラテン語。後に解説があるので、ここでは原文の処方録をそのまま記載した〕。

d.16. Sept  
 M.Hölderlin  
 Rp. HB. *Belladonnae gr.* VI  
     *hb.digitalis purpureae gr.* II.  
     *infunde cum*  
     *Aq. Chamomillae anisatae* ̄ II.  
 Colat. D.S. Täglich 3 mahl einen Löffel voll  
 zu geben.

d. 17. u. 18.Sept.  
 Reitr.M: Hölderlin *mixtr: d. 16. Sept:pr.*  
     D.S. Täglich 4 Eßlöffel voll

d. 18. Sept.  
 Hölderlin  
 Einen Schoppen Wein auf 2 Tage.

M: Hölderlin d. 21. Sept  
     *Reit: Mixtr: d 16. Sept: pr.*  
     D.S. *ut ante.*

d.21. Sept: Hölderlin  
 Rp. *tr. cantharidum* J II.  
     *mercurii dulcis gr* XVI.  
     *opii puri gr* IV  
     *Saccharin albi* ̄β  
 M. *Div. in VIII part.aq.*  
     *Dent. ad chart. diss.*  
 Täglich 4 mahl ein Pulver zu geben.

M: Hölderlin d. 30. Sept:  
     *Reitr: pulvis d. 21. Sept:pr:*  
     D.S. *ut: ante:*

M: Hölderlin d. 16. Octr:  
     *Reitr: pulvis d. 21. Sept:pr:*  
     D.S. *ut. Ante:*

d.17. octr: Hölderlin

Rp. *Gummi aloes succotrinae* 3β.  
     *tart. vitriolati.* 3 III.  
     *Sacchari albi* ̄ I.β.  
     *Aq. chamomillae anisatae* ̄ I.β.  
     *Aq. anisi* ̄ III.  
 M.D.S. Alle 2 Stunde einen Löffel voll zu  
 nehmen

全体的にこの処方箋は当時の処方方法に従って  
 おり、ローマの計量システムによる各々の薬物量  
 が記載されている。1 ポンド(ヴェルテンベルクで  
 はおよそ 357g)が 12 オンスで、1 オンスが 8 ドラ  
 クマ、1 ドラクマが 3 スクルペル、1 スクルペルが  
 20 グレインである。

処方の原図式は以下である：

|                  |   |               |                     |
|------------------|---|---------------|---------------------|
| 薬物の記載            | { | Basis 主剤      | = 主な薬               |
|                  |   | Adjuvans 補助剤  | = 促進薬               |
|                  |   | Vehiculum 媒体  | = 溶媒<br>希釈液         |
|                  |   | Corrigens 矯正剤 | = 嫌な味や<br>臭いの調整     |
|                  |   |               |                     |
| 薬剤師への<br>指示      | { | M.[u.f.]      | = 混ぜ合わせよ<br>[そして作れ] |
|                  |   | D.            | = 与えよ               |
| 患者への指示<br>(ドイツ語) | { | S.            | = サインしなさい           |
|                  |   |               |                     |

私は続いて、逐一、ラテン語の処方と略語を解説  
 して挙げ、次いでドイツ語への翻訳と最終的な説  
 明を続ける…

Den16. Sept. [1806]  
 Magister Hölderlin(ヘルダーリン学士)  
 Recipe (処方せよ)  
 Herbae belladonnae 6 Gran

Herbae digitalis purpureae 2 Gran

infunde cum

Aquae chamomillae anisatae 2 Unzen

Colata

Da. Singa:

Täglich 3 mahl einen Löffel voll zu geben.

以下を使用しなさい

(乾燥させた)ベラドンナの葉(アトロピン ベラドンナ)0.375g

(乾燥させた)赤ジギタリスの葉 0.125g

浸出させよ(=5分間熱して)

60gのアニス酸カミツレ水の中で

(冷ました後に)圧搾せよ。

(その内容液を)与えよ。

サインせよ(紙片に服用指示が書かれており、瓶の足元に置かれる)。

一日に3回、スプーン一杯量を摂取せよ(スプーン一杯あたり約10gである)。

ここで重要なのはジギタリスの調整である。ジギタリスの作用は1785年、ウィリアム ウィザリングによりある種のお茶の混合物の中で見出されたが、そのお茶で薬草採りの女性が水腫を治療していた。

それにより最初の数10年、この薬は全てのタイプの水腫に利用されたが、今日では心臓衰弱(容易に水腫となる)の治療に対して用いられる。この薬の煎じ汁は非常に腐りやすい。そのため確実にその日の処方はその日に調整される(その処方箋は、9月17日、18日、そして21日に繰り返される)。大匙一杯は15gから20gである。(推定される)0.1%のジギタリス葉の作用含有量は、薬物学的に、一日量としては非常に強い薬効である。ジギタリス葉の1.2g~1.5g量は、急速完全ジギタリス飽和に用いられ、(その薬理学的変化は)また今日でも通用する。不要な副作用に対して、-当時では通常-ベラドンナの添加が不可欠である。

この投薬は、従って純粹に身体的障害(水腫)に対して用いる。前述の投薬による精神障害の治療

は当時の医学において定められておらず、また不可能である。

Den 21. Sept. [1806]: Hölderlin

Recipe

Tincturae cantharidum J 2.

Mercurii dulcis 16Gran

Opii puverati 4 Gran.

Saccharin albi 1/2Unze.

Misce

Divide in 8 partes aeuales

Dentur ad chartas disseminates

Täglich 4 mahl ein Pulver zu nehmen.

カンタリスチンキ(=削りクズ1を、10倍のエチルアルコールの中に落としたもの)2滴

塩化水銀 1g

粉末アヘン 0.25g

白糖(=蔗糖) 15g

混ぜて

8等分に分け

粉薬の三角袋に入れて一つずつ与えよ

ここでは、当時一般的に用いられた水による抽出物が問題である。この中に含まれているアヘンは、単に便秘作用に用いられている。というのも、この混合薬は強い下剤作用があったからである。

9月30日と10月16日には、同じ処方がまた繰り返されている。

17.Oktober 1806

Recipe

Gummi aloes succotrinae 1/2Drachme

Tartari vitriolati. 3 Drachmen

Sacchari albi 1.5Unzen.

Aquae chamomillae anisatae 1.5Unze.

Aquae anisi 3 Unzen

Misce. Da.

Signum : Alle 2 Stunde einen Löffel voll zu nehmen

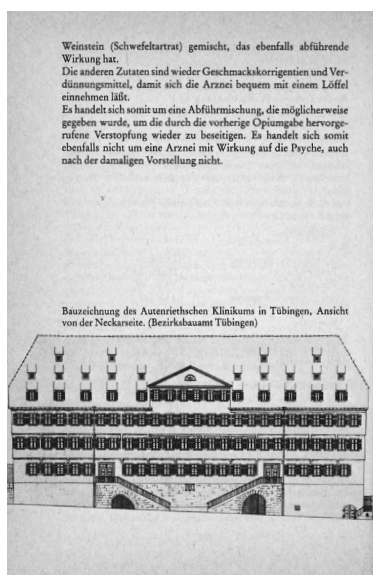


|                       |        |
|-----------------------|--------|
| アロエからアロエ樹脂(いわゆるアロエグミ) | 1.86g  |
| 酒石酸硫黄                 | 11.16g |
| 白糖(蔗糖)                | 45g    |
| アニス酸カミツレ水             | 45g    |
| アニス酸水                 | 90g    |

《Gummi aloes succotrinae》はひょっとすると書き間違いか写し間違いであろう。〈Soccotrinae〉であるかも知れないし、あるいはラテン語の変化型が用いられているかもしれない。いずれにせよ Aloes A. soccotrina〔アロエ〕の葉の濃縮された樹脂(=グミ)、つまり当時よく知られていたアロエグミあるいはアロエ樹脂の問題である。当時の医学では、これが下剤として用いられた(婦人には、月経の誘引と、民間療法では墮胎に用いられた)。これに酒石(酒石酸硫黄)が混ぜられ、同じく下剤作用があった。

他の添加物は味の調整と希釈剤であり、それによって薬は快適にスプーンによって服用された。

以上のように下剤混合が問題なのであり、それはひょっとすると、すぐ直前に投与されたアヘン投与による便秘を改善する目的で、与えられた可能性がある。このことからまた精神に対する作用としての薬ではないことが重要で、また当時の概念にはそのような投与は存在しない。



チュービンゲンのアウトエンリートの大学付属病院の建物図。ネッカー川側からの眺め(チュービンゲンの地区建設局)。

## 2. ヘルダーリンの癩癩持ち、熱狂

ヘルダーリンで幾度か報告されている癩癩発作は、いつもまた議論の対象であった。結局ベルトーによっては、こちらでは精神的な病気の症候として、あちらでは性格特性や家族特性として評価される。全ての経験ある精神科医は、精神病理学的診断にとって怒りの観察は余り有益ではないことが分かっている。誤解釈の極めて多くの可能性がありうる。最初にその様な観察〔癩癩〕が他の認識や事象と関連付けられる場合、構造的な観察がなされると、興奮は了解的に説明される。ヘルダーリンでは彼の病気に対する一つの伝記的図式が今では存在するので、人は癩癩発作の報告を彼の伝記的な流れで分析することも可能である。

アルベルト ディーフェンバッハは、1837年12月、チュービンゲンの神学生の時に偶然に、塔のヘルダーリンと知り合いとなる。彼自身の観察は殆どなく、多くの読んだことや伝聞を束ねている彼の報告書の中のある場所で、以下と記す。

《(怒りやすい気質は家族の特性である)》<sup>143)</sup>と。

この記述の出処は不明である。ディーフェンバッハ自身は取るに足らない逸脱として、その文章を括弧に入れている。彼はその報告の中でそのことに立ち戻らず、再び取り上げもしない。しかしディーフェンバッハの報告は的を射ており、その出処は信頼できる公算は高い。同郷人として彼は伝聞の可能性のある多くの情報を所持していた。その他には、癩癩の傾向は遺伝するとの医学的経験にも一致する。ヘルダーリン自身が、怒りの爆発の傾向についての最も古い資料を提供している。強い自己探求の時期であるマウルブロン修道院での17歳の時、その後そこでの友人となるイマニュエル ナストは必須な助言者であり相手役だが、その彼にヘルダーリンは1月の朝の4時にそのこと〔自分の癩癩の傾向〕を書いている。幾らか長いが私はそれを引用しようと思う、とういのもヘルダーリンは2つの相互に矛盾する特徴を-正しい自己認識と私は思うのだが-互いに密接した関連性の中に設定しているからである。つまり強い感傷と怒りである…。

《親愛なる君へ！ 驚かないで下さい－全てが痛く切り刻まれる時－そして矛盾しているように見えるのですが－私には子供の頃から－その頃からの心の傾向で－それは私にとって最も愛しいもので、それがあると君に言いたいのです－それは一つの蠟のような弱さであり、それが好機嫌の時にも私が全てに泣いてしまう理由です－私のこの部分により、修道院での長い時間、極めて酷く苦しめられました－ある人[ルイーゼ ナスト]へ多少熱中している問題で、自身では良き陽気なビルフィンガーが軽々しくも私を馬鹿もの呼ばわりしているのではなかろうか、と[苦しめられました]－そしてそれが原因で私には粗暴な行為の萌芽があります－私はしばしば何故か分からず激高に陥り、そして親友に対して憤っています－侮辱の証拠は殆どそこに無いのにはです》<sup>144)</sup>。

この文書で初めて証言されたことと同種の出来事に、チュービンゲンの神学校での19歳の時のものも該当する。この件はよく知られているが、屢々捩じ曲げられた形で報告されている。とりわけ、人々は後のヘルダーリンの発病の前駆症状をそこに見たのだが、それは疑いなくあり得ない。正確な経過はチュービンゲンの神学校の監督委員のメモから明らかであり、私はそれを完全に引用し、(円括弧の中で)中断して少し説明する。このメモはストットガルト版に引用されている。

《1789年11月16日の出来事では二人の上級世話人と私共の校長とも一致していた(ここで上級世話人と呼ばれている二人の教区監督者と校長は同じ意見であった)。

直前の火曜日、その月の10日、闇が訪れつつある午後、私と校長に、ここの少女学校の臨時代理司教(少女小学校の教師)であるマイヤーが以下のような不平を訴えた。彼がミュンツ通りを下っている時、彼の横に一人の奨学生がやって来た。この者はノイエンバウの方角から、通りの片側から他方の側へと彼を追いかけ、そしてその頭に被っていた帽子を地面へと投げつけ、言った。お前は奨学生の前で帽子を脱がないことに罪を感じない

のか。それで原告者は奨学生に対して、すぐに校長に告発する、と宣言し、奨学生は、良いだろう、自分も彼と一緒にいこう、と返答した。そして彼らは共に学生寮(学生の館、そこは古い学生寮の館で、後にそこにアウテンリートは自分の大学付属病院を開設し、病人となったヘルダーリンが治療された)を通して、校長の家へと向かった。家につくと奨学生は引き離され、修道院の門へと入った。その教師は、同じく門のところで質問された。その奨学生は誰か?と。そしてそれはC(大学修了試験受験資格者)ヘルダーリンであると、彼は答えた。ヘルダーリンは公的に学校にいたので、そのことに関して彼に償いをさせなければならなかった。私は夕食が終わった後にすぐ、大学生ヘルダーリンを校長の前に連れてこさせた。彼は事実を否定せず、教師がいつも、どの奨学生の前でも帽子をまったく脱ごうとしないことを引き合いに出した。おそらく被告は、弁明に際して落ち着いた態度を示し、そして以下が決定された。

Cヘルダーリンは教師に対する公的な場での侮辱で6時間の刑であった(大学生ヘルダーリンは小学校教師に対する公然での名誉毀損により6時間の禁足処分に罰せられた)。

教師にもまた、上司(学長、彼の下に学校と教師はある)であるメックラン博士によって、今後奨学生に対して、必ず礼儀正しく振舞うよう告げられた》<sup>145)</sup>。

この報告は一方では、その時代、些細な出来事がいかに入念に取り扱われ記録されているかが分かる意味深い証拠であり、そのことを原典の報告研究により再確認することができる。このことについて、二人の対立相手の罪がいかにして入念に調査され、それに従いかに裁定がなされたかが解る。ストットガルト版の注釈には、この事件の時代、フランス革命が起こった直ぐ後の空気が神学校にみなぎっていたことを指摘している。この考察はしかし当を得ていない。また文章の注釈のテキストでは、当時の階級制度では、神学校の奨学生が小学校教師よりも高い階級であることが明確にされており、もし教師が奨学生に出会い、また明らか

にまた見知らぬ者であった場合には、教師は奨学生の前で帽子を脱がなければならなかったのである。身分は、いずれにせよ、服装で分かっていた。ヘルダーリンは、階級的には、より低い身分の者に対して正しかったのであり、彼の行動はけっしてそれ自身、革命的なものではなかった。反対なのである。それ故、《どの奨学生の前でも帽子を脱がないことが常であった》という教師に対するヘルダーリンの釈明により、ヘルダーリンは教師を既に以前より知っており、奨学生に対する彼の態度にしばしば腹を立てていたことが推測される。その上、心理学者〔精神分析家〕ならば個人的な、ここでは触れられていない動機も推量できるだろう。

ヘルダーリンが単に－6時間の禁足処分であり非常に軽いが－罰せられたのは、彼の教師の態度に対する反応は不当であり、侮辱したものには違いなかったからである。しかし一方では、その理由は承認されたのである。ふさわしい対応方法は、上司への苦情だっただろう。

さらに詳しい観察では、精神病理学的には、ふさわしくない癇癢反応の瞬間が存在しただけだが、その態度についてはヘルダーリン自身も自ら嘆いていた。いくらかでも病的なものは、この過程では気づかれていない。

このことから少なくとも数年間、ヘルダーリンの癇癢については聞かれていない。彼が可能な限り抑制することを学び、彼の行動はどこでも不快を起さなかったということ以外には、この点で彼が変わり得たということの根拠はない。

ゴントルト家から去ることは、一般的にはよく知られているように、全体から見るとよく抑制された怒りの態度であるとみなされる。これについてはカール ユーゲルの報告がある。

《ヤーコプ フリードリヒ氏は、ヘルダーリンが彼の妻に本を持ってきて、彼女に幾度も新しい出版物の最上のものを読み聞かせていることを知っており、悪意も持っていなかった。彼は毎晩パーティを催しており、妻を彼の帰宅まで気持よくもてなしていると思い、満足していた。しかし家政婦は、彼女自身

にはなんの見通しが無いにも拘わらず、不満であった。家政婦はヘルダーリンが女主人との交流を楽しんでいたことに嫉妬し始めていた。家政婦は、J. フリードリヒ氏が帰宅した時、彼自身で戸を開けさせなければならぬよう手筈するよう意図した。そして彼がいつもの常套句〈妻は家にいるか?〉の問いが自分に向けられた時、家政婦はユックリと強調しつつ、再三繰り返えされた言葉、〈ヘルダーリン氏が奥様に読み聞かせています〉と答えるよう意図した。そしてついに、仕事上での不機嫌の瞬間に、爆発のような火花が起こったのであった。

嫉妬というよりは、むしろ感情を害されプライドが裏切られたことへの叫びである。〈その男はいつも、私の妻の横にいるのか!〉と彼は部屋に入り、ヘルダーリンに駆け寄った。突然の怒りが、その若い、無垢であるが事情を理解する詩人を打ち負かした。しかし驚いている婦人への一瞥がヘルダーリンに完全な落ち着きを与えなかったとしたら、最大限に腹立たしいシーンとなっていただろう。急いでヘルダーリンは部屋を去り、荷物をまとめ、その家での、より純粋に彼がそのことを意識してただけに益々一層より高い喜びであった関係に、その夜に背を向けたのであった<sup>146)</sup>。

この場面は巧妙な印象を与え、心理学的に納得できるように構成されている。自尊心を傷つけられたJ. フリードリヒ ゴントルト氏は立腹し、それはまず彼の側だが－怒りは伝染性の感情で－ヘルダーリンに癇癢を引き起し、しかし彼はそれを抑制する。ユーゲルは、デューレン出の書籍商で、ゴントルト家に広く用いられていて、当然、信用できない報告者である。それに原典が挙げられていない。彼の《報告》は事件後の相当後日に記述された。C. ユーゲルは1816年、その事件の18年後に、婚姻によってゴントルト家の血族となったのであり、それ以前はその件について殆ど知ることはできなかった。それ故、ストットガルト版は以下のように明確化する。

《詩人に突発の癇癢が襲ったという短い光景のその物語は、女主人の驚きの様子がその結末から彼を



守ったのだが、ヘンリー ゴンタルト〔ズゼットの息子〕の手紙(Ba36, bes. Z. 10-12)と合致しておらず、ズゼットの最初の手紙(Ba37, bes. Z. 88-99)ともさらに辻褃が合わない。だがそのこと〔手紙〕がユーゲルの報告と一致するのは、ヘルダーリン自身と主人との対決の後か、あるいは侮辱的屈辱的な言葉の後に、その場所から立ち去ったことである。－そしてまたそのことは、ゴンタルト夫人の意見と一致するが、彼女は直後の急激な行動の変化に対して、その出来事自体と同様に、無思慮であると感じていた点である》<sup>147)</sup>。

次のヘルダーリンの癩癩についての信頼できる報告は、ヘルダーリンがフランスから戻った後、直接的にはズゼット ゴンタルトの死去の後、ニュルティンゲンの母親の家に戻った時、再び新たに生じる。W. ヴァイプリンガーはこれに対して以下と報告した。

《ニュルティンゲンの母親の元に到着した時、彼は彼女と家に住む全員を半狂乱で家から追い出した》<sup>148)</sup>。

ベルトーは、ヘルダーリンはニュルティンゲンでは状況を前もって知っていたと事態の再構築を行い、おそらく核心に迫っている。ヘルダーリンはズゼット ゴンタルトの死の14日後に到着していた。ありそうなことは、彼女の死を知るのはより早いことである。ニュルティンゲンにおいては、リヒャルト ハーメルが彼の覚書の中で的確に次のように記述するようなことが起こっていた。

《ヘルダーリンの家族はフランクフルトでのヘルダーリンの恋愛について知っていた。最初に母親がフランスから彼に送られてきた靴を開けた時、彼女はそれ自体が秘密の入れ物の中にあっただろうとした書簡を見つけた》<sup>149)</sup>。

我々は17歳のヘルダーリンが既に自ら記述している感情の傷つき易さと癩癩の爆発の並列を知っている。傷つき易さは、彼の特別なズゼット ゴンタルトと、そして特に彼女のその直前のあっけない死と、特別にここでは深く関連する。一つの《恋愛》ではなく、ヘルダーリンの人生における最も重

要な切り所の問題である。それは彼の生命線に関わることであった。このことから十分わかることは、母親がこの手紙を知る事は禁じられていたことである。彼女が彼をそのことで非難したかどうかは確証されない。彼女の息子に対する計画は、疑いなく如何なる《色恋》とも相容れず、とりわけ社交界の結婚した女性との恋愛にはである。彼は彼女の目の中で《正しいこと》を為すべきであって、シュヴァーベンの牧師の娘と結婚し、最後には彼女にとっての慰めと保全となることを彼女自身は求めていた。その様な彼の深い感情の傷つきに対して、最も対外的な怒りは当然のように見える。(ヴァイプリンガーの報告の《半狂乱》はここでもまた、単に怒りの特別に強い程度を意味する)。ヘルダーリンが母親と家の住人全員を《家から》追い出したと分かると、彼の怒りが満たされたと、彼と同様に読者も受け取るかも知れない。もっとも注意されなければならないことは、ヘルダーリンが完全に自制心を失い、そしてその程度において彼の以前の行動とは一致しないことを行い(言ったのではない)、そしてベルトーが取り上げているように、それは翌年に支配的となる抑うつ相を導いている、ということの最初の報告であることである。

しかし決して単独の癩癩発作に留まっておらず、極めて短期間の後に省察が続いていた。このことには同時に裏の報告が存在する。母親は1803年7月4日にI. シンクレアに向けて以下と書いている。《彼にしばしば起こった激しさは、やれやれですが、ほとんど完全に失われました》<sup>150)</sup>。

同時代のものにCh. シュワープの報告がある。《現在[1842年の前]亡くなっている優秀なある教師は、当時ニュルティンゲンの学校を訪れていたが、後日しばしば語るのが常であったことは、彼〔ヘルダーリン〕の不幸な怒りの発作が懸念される時、彼がホメロスによるものと同様なそれ〔怒り発作〕にどうして至らざるを得ないのか、そしてその気分は如何にして奇跡的に回復したかであった》<sup>151)</sup>。

当時まだよく知られていない家系で、マックス プランク〔物理学者〕が出自する家の一員であるハ



ンイリヒ プランクが重要である。プラंकはこの頃、1802年から1804年(その朗読のより正確な時間は限定されない)14歳から16歳であり、中程度の背丈で、がっちりとした体格で肩幅が広く、高貴な顔つきであった。彼は良く響く感じのよい声の持ち主であった<sup>152)</sup>。プラंकはギリシャ語の初稿から読み聞かせていた。注意深い読者は、おそらく描写されている状況から同性愛的な調子を見誤らないことだろう(次の章を参照)。

我々は、ヘルダーリンの癩癩の発作が次第に消失するか、あるいは少なくとも和らいだことを確認する。またシンクレアは、ヘルダーリンを1804年にボンブルクまで連れて帰った時には、怒りの発作については何も苦言を呈していない。1805年にヘルダーリンが大声で続けてジンクレアを罵り始めた時は、このことには、我々が見出したように、深い心理学的理由があるが、統合失調[分裂]言語症の始まりの時とみなされる。この中では、癩癩発作は知られていない。

激しい怒り発作に至ったのは、1806年9月11日、ヘルダーリンがボンブルクからチュービンゲンに移送された時であり、それは方伯夫人の心を打つ報告で明らかである。ヘルダーリンはその際に抵抗し、馬車から脱出ようとし、彼を迎えに来た男たちを長くなった爪で引っかいた。非常に激しかったので、その者たちから血が溢れ出た。この恐ろしい光景は、方伯夫人のその日の記述によって、思い描くことが出来る。(原書p124参照)。とりわけヘルダーリンが初めて暴力的となったことが注目され、その後彼は、チンメルのところまで長い間、暴力的となっていた。

チンメルの所での日々では、多くの暴力の証拠があり、そのためにまさにチンメル自身の記述に引き戻される。それ故に先ず今一度、チンメル自身の記録に戻ろう。彼は1835年12月22日、誰か分からぬ者に以下のように書く。

《以前彼はしばしば激怒し、血は非常に頭に上ったため赤レンガ色に見え、そして彼を訪れる全ての人を侮辱した。しかし、激発が過ぎ去り、そして

彼はまた元の、伸直りのために手を差し出す以前の人となった》<sup>153)</sup>。

典型的な怒りの行動の記述が重要である。頭に血が上ることと、その際には赤くなることは、正常な自律神経の随伴症状に属している。この身体的現象は精神的なものの結果であり、それらが存在した時に随伴したものである。ベルトーがしたように、因果関係を逆にするような理論を結びつけることは出来ない。ベルトーは以下と述べていた。

《このことは正に具体的な生理学的経過と結びつけなければならない。つまり血の循環障害であり、このことにより一時的な心理学的結果-怒りの発作-をもたらしたのである。》<sup>154)</sup>

W. ヴァイプリンガーは、いくつかの補足とともに、チンメルの報告を繰り返し取り上げる…。

《初めの頃、ヘルダーリンが指物師の所にいた時、ヘルダーリンには非常に頻回に激怒と怒りの発作があり、そのために誰かが強い拳を用い、怒っている者をしっかりと殴りつけて威圧する必要があった。ある時、ヘルダーリンは彼の全ての友人を家から追い出し、ドアを閉めた。彼は大学付属病院の誰かれを見かけると、怒りと痙攣に陥った。》<sup>155)</sup>

《…しかし、この発作[著者注、暴れる]は、以前と比べると、激しいとはとても言えない。だが当時、ヘルダーリンが指物師たちを散々に殴ることは珍しいことではなかった》<sup>156)</sup>。

チュービンゲンの塔では、ヘルダーリンは、大学付属病院で最初に過ごした時と同様に、その怒りは激しかった。大学付属病院のメンバーが彼の怒りを誘発した、ということも大学付属病院での悪い治療と結びつけることは絶対に出来ない。チュービンゲンへの強制的な移送-そして彼の暴力的な防衛-は、時間的、因果論的、情緒的に密接な関係がある。

同時に、この考察はヘルダーリンとチンメルとの付き合いに対して一つの印象を与える。今日の精神医学的視点からは、チンメルがいかに正確にヘルダーリンに対する理解、好意、安定感を持っていたか、感心せざるを得ない。チンメルを見出したこと

はヘルダーリンにとっては幸運であった。ヘルダーリンはチンメル《指物師仲間を叩き》のめしたのであろうが、一方チンメルは《しっかりと殴って》《威圧していた》。チンメルはヘルダーリンに対して彼の肉体的な優位性を示していたのであった。当時は暴力の使用に対して、また限定的で抑制された暴力の使用に対して、もう一つの考えがあった。ヘルダーリンはチンメルの方法を受け入れたようである。

ヘルダーリンの癩癩発作を要約して考察すると、感情の傷つきに怒りで反応するような傾向を伴う胆汁質の気質であることは疑う余地はない。しかし、怒りの表現の型、その程度、その抑制は、大きく変化する生活上の出来事が生じた同じ時点で変化している。そして最初のうつ状態(ニユルティンゲン)から次の統合失調[分裂]言語症(ホンブルク)への根本的変化が続いた。そのように考えると、精神的変化を怒りの発作の中に読み取ることが可能であるが、怒りが出現した内面での意味関連性を正確に知ること無しには、それは不可能である。

これらの生活史的に重要な時点では、胆汁質者の癩癩、つまり《先天性の憤り》はもはや担い手を離れ、ヘルダーリンは《我を忘れた状態》に陥っていた。ひょっとするとヘルダーリンはこのことを自身で認識していたのかもしれない。というのは、ソポクレスのアリアスのテキストの翻訳の中で、以下の様に書かれているからである。

Wohl wird gepflegt vom alternden Tage  
Schneeweiß aber an Jahren  
Die Mutter, wenn von seiner Krankheit sie  
Dem Wahnsinn etwas höret,  
Das klagende, klagende, nicht  
Tauergesang der armen Nachtigal  
Aussprechen wird die nun, sondern  
Scharftönendes Lied wird  
Die klagen, und von Händen  
Geschlage werden auf die Brüste fallen  
Die Schläge und die Loken aus grauen Haare.

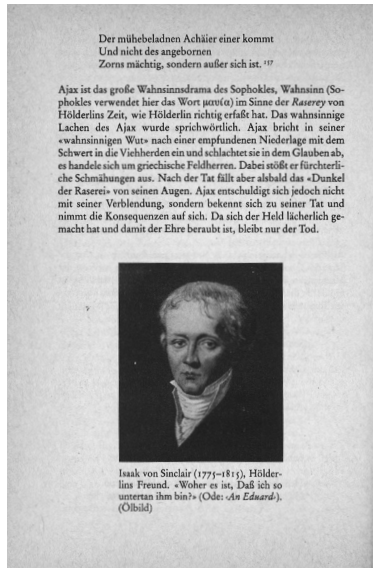
Denn besser ists zu schlafen in der Hölle,  
denn  
Nichtstaugend Krankseyen, wenn von  
heimlichen Geschlechte  
Der mühebeladnen Achäier einer kommt  
Und nicht des angeborenen  
Zorns mächtig, sondern außer sich ist.<sup>157)</sup>

旧き昔から十分に美しく整えられ  
しかし年齢により雪の様に白くなり  
その母が彼の病について  
狂気の何かを耳にする時、  
悲しく嘆くことは  
哀れな小夜啼鳥の悲歌を  
今語るのではなく、  
鋭い調子の叙事詩になろう  
その訴え、そして手による  
痛みは胸を打つこととなり  
白い髪からの打撃とうねりとなる

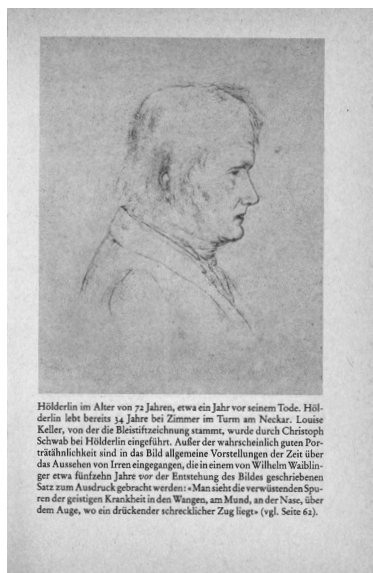
死者の国で眠ることはより良いことである、だが  
役に立たない病的存在である、古の種族の  
苦難を背負ったアカイア人がその者にやって来  
る時には  
それは生来の  
怒りが増したものではない、我が忘れられたの  
である<sup>157)</sup>

アイアスはソポクレスにとって重要な狂気の悲劇の主題であるが、その狂気(ソポクレスはここで、*μανία*[マニア]と言う語を用いている)は、ヘルダーリンが正しく理解していた様に、ヘルダーリンの時代の半狂乱の意味である(言語的錯乱ではない)。アイアスの狂気の刻印は皆の知るところとなった。アイアスは彼の《狂気じみた怒り》の中での感傷的な敗北の後、刀を持って家畜の群れに押し入り、そしてギリシャの將軍にとって重要なことと思込み、それらを畜利した。その時彼は恐ろしい程の叫び声を発していた。しかしその後すぐに《半狂乱の蒙昧》は

彼の目から去る。アイアスはしかし自分の分別喪失を許さず、自らその事実を認め、そして自らに結果を引き受ける。主人公は笑い者になり、名誉が奪われる、ただ死ぬことしか残されていない。



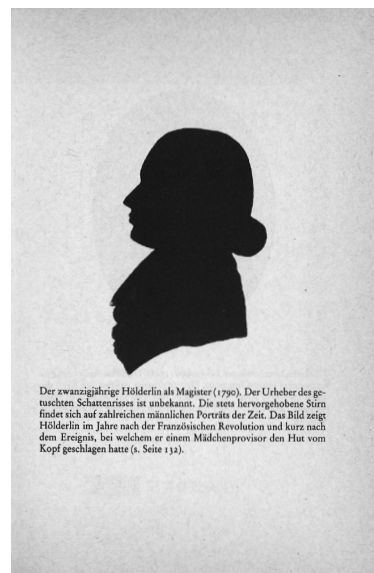
イザーク フォン シンクレア (1775-1815)、ヘルダーリンの友人。《私が彼に恭順なのは、どうしてか?》(頌歌、〈エデュアルトにて〉)。(油絵)



72 歳、死の約一年前のヘルダーリン。ヘルダーリンは既に 34 年間、ネッカー川沿いのチンメルスの塔で生活していた。この鉛筆画スケッチはルイズ ケラーによる。彼はクリストフ シュワブによってヘルダーリンの所に連れられてこられた。おそらく非常に優れた肖像画であることに加えて、この絵にはその当時の狂人の見かけについての観念が取り入れられている。それは W. ヴァイプリンガーがおよそ 15 年前に、文章で記述したイメージの表現の中で、以下のように表出されている。《頬、口、鼻、目に精神が荒廃した痕跡を見いだされ、そこには憂うつで恐ろしい表情がある》(原書 p62 参照)。

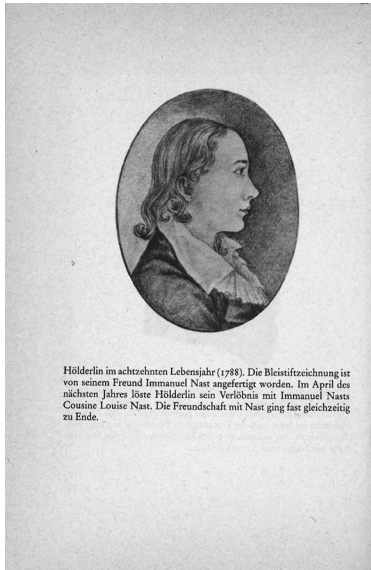


ヨーハン ゲオルク シュライナーとルドルフ ローバウエルによる鉛筆画 (左、1823 年) とヨーハン ゲオルク シュライナーによる木炭画 (右、1826 年) は、その画家が曲がった姿勢や前にでた額、寄り辺ない表情、そして《精神錯乱》の表情によりこの詩人の狂気を具体的に示そうと努力したような、年月による隔絶が明らかにされている。この像は、その時代の精神病患者の他の多くの肖像と一致している。二つの絵とも、エデュアルト メーリケが画家をヘルダーリンの所へ連れて行き、彼らはその肖像画を、記憶を手繰りに描いた。



20 歳、大学生 (1790 年) のヘルダーリン。この影絵の原作者は知られていない。額がいつも競り出ているのは、この時代の多くの肖像画に見られる。この像は、フランス革命の 1 年後のヘルダーリンであり、彼が少女学校の先生の帽子を地面に投げつけた直ぐ後のものである (原書 p132 を参照)。





18歳のヘルダーリン（1788年）。この鉛筆画は、彼の友達であるイマヌエル ナストによって作製された。翌年の4月、ヘルダーリンはイマヌエル ナストの従妹であるルイーゼ ナストとの婚約を解消した。ナストとの友情は、ほとんど同時に終わりを告げた。



1786年、マールブロン修道院での16歳のヘルダーリン。この色付きの鉛筆画の原作者は不明である。表情の繊細さは、今日のヘルダーリンのイメージに強く一致する。この時代、ヘルダーリンは、髪の毛（巻いた）や服装、そして牧師の職業への準備と整えることにより、母親の承認を得ようとしていた。

#### 注

- 135) St.A. 7,2:330.  
 136) St.A. 7,2:347.  
 137) St.A. 7,2:346f.  
 138) St.A. 7,2:347.  
 139) St.A. 7,2:347.  
 140) St.A. 7,2:342.

- 141) St.A. 7,2:352.  
 142) St.A. 7,2:353f.  
 143) St.A. 7,3:148.  
 144) St.A. 6,1:7.  
 145) St.A. 7,1:402/403.  
 146) St.A. 7,2:66f.  
 147) St.A. 7,2:68.  
 148) St.A. 7,3:60.  
 149) St.A. 7,2:158.  
 150) St.A. 7,2:270.  
 151) St.A. 7,2:235.  
 152) St.A. 7,2:235.  
 153) St.A. 7,3:134.  
 154) BERTAUX 268.  
 155) St.A. 7,2:63.  
 156) HELLINGRAHT-Ausgabe ヘリングラート版 VI, 443ff,  
 zit. n. BERTAUX 215.  
 157) St.A. 5:279.



コラム

## 忘れられない患者さんたち

### 2. 祇園祭に行きたい

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史

その患者は武庫川病院時代に入院し30年あまりを病院で暮らしている50代の男性であった。身寄りも無く面会に訪れる家族も無かった。統合失調症と診断されているが、私が診るようになってからは毎回同じ処方薬を繰り返すばかりで何の変化も無いままに年月が過ぎ去っていった。幻覚や妄想を訴えることも無く、不安や焦燥、抑うつ気分といった症状もない。終日無為にホールで将棋を指している毎日であった。院内では目立たずホールに一人で座りスポーツ紙を熱心に読み耽っている姿が印象に残っているくらいである。ほかの患者とトラブルになるような言動も全くないし、職員に対する要求も無く、身体的な問題も無い、病院にとっては一番困らない、ある意味で楽な患者であっただろう。一ヶ月に一回程度は病院のバスに乗って近くの駅までたばこを買うために外出をしていた。外出しても駅前の喫茶店でたばこを吸い、しばらく時間を潰してから1時間後のバスに乗って帰院するだけである。外出するという行動もルーチン化された儀式のような繰り返しでしかなかった。いつしか面接もおざりになり、外出する許可を出す外には仕事らしいものは無かった。印象に残る会話や行動などは何ひとつ記憶していない。無関心で極めて表面的な疎通しか取れない。時々退院を目指して活動してみないかといった話題も投げかけてみるのだが、「そんな無理ですわ」と全く乗ってくる気配も無かった。

このような日常が続いていたある日のことである。「先生、祇園祭見に行ってみたいんやけど」と、突然予想もしなかった言葉が飛び出した。病院から京都まではいつも買い物に出かける駅からでも、電車に乗り継いで1時間以上かかる。彼は30年あまりの病院生活であり自分で切符を買って電車に乗るという行為をしたことすら無かった。これはさすがに無理だろうと思う反面、彼の思いをなんとか実現させることができないかとの気持ちも同時に去来した。

スタッフに「彼を祇園祭りに行かせたいのだが・・・」と相談したが、「一人でやるのはソラ絶対無理です！職員ついて行けませんし！」予想通りの反対意見が多かった。それでも中には「やらしてみたらどうですか」と言う意見を述べるものもいた。反対するものもいたが、彼に祇園祭に行かせてみたいと言う思いが勝った。スタッフはそれぞれに彼が無事に京都まで出かけて帰院することができるためには、どのようなサポートが必要かについて検討を重ねてくれた。混雑した祇園祭の京都で道に迷うことはないか、一人で食事をすることができるだろうか、電車の乗り換えは間違えずにできるのだろうか、30年以上の入院生活を送っている患者である、不安を列挙すると幾つでも出てくるのであった。それらの一つ一つについてスタッフは彼に説明や助言をしてくれた。そうして日はいつの間にか夏になり祇園祭の当日となった。この日は朝はやくに病院を出ることになる。山鉦巡行は日曜日であった。普段利用している病院バスは運行していない。路線バスを使って出かけることにした。

彼はいつものように痩せた体を風に吹かれるように、淡々といつもの足取りで出掛けていったと

Unforgettable patients : No.2: Want to go to the Gion Festival  
Yasushi MORIMURA MD, PhD, President, Jinmeikai Foundation  
53-20 Kabutoyama, Nishinomiya, Hyogo 662-0001 Japan  
rijicho@ohmura-hp.net

いう。

我々が心配していたことなど全く気にも止めておらず、彼は何事もなかったように平気な顔をして無事に帰ってきた。祇園祭はどうだったか、行き来には困ったことはなかったかなど尋ねてみても、彼の口からは「よかったですよ」と言う以上の答えは無かった。あれだけ皆で検討して京都まで行かせた割には拍子抜けするような感想しか得られなかった。

この祇園祭をきっかけにして彼を退院させることを目標にして我々は動き出した。相変わらず表面的で無関心な態度であるが、それまで退院の話には全く乗ってこなかった彼も、祇園祭で外の世界の面白さを思い出してくれたのか、その話題を頭から拒否することは無くなった。積極的に退院を望んでいる様子ではなく、自信もなさそうであったが我々の勧めに少しずつ応じてくださるようになっていった。会話はやはり必要なことのみで雑談もほとんどなく疎通が深まっていくことはなかった。

それでもアパートで独居生活をさせるための能力評価や必要なスキルについても検討した。長期間の入院生活を送っていたが、知的水準が高いこともあり、能力低下は予想されていたよりも目立たなかった。PSWが手伝って自分からアパート探をしてくれるようになり、退院への意思もようやく固まってきたように見えた。OTも日常生活に必要なサポートを行なった。訪問看護とヘルパーを入れ、デイケアを利用することにして、ようやく退院へと漕ぎ着けることができたのである。

長年、主治医として付き合い、苦勞して退院に結びつけたのであるから、退院してからも私の外来に来てくれるものだと思っていたが、彼は私の外来日の曜日が合わないと言う理由だけで、あっさりと他の先生に担当を変えてしまったのである。退院後は飄々と自転車をこぎ、ゆっくりと街を移動している彼の姿が印象に残っている。80歳に近づいた頃、彼は癌を患い自宅のアパートでひっそりと亡くなった。誰にも見守られない孤独

な死であった。

長期入院の統合失調症患者が祇園祭を契機にして退院することができた。この患者を退院させることができたことが私やスタッフの自信にもなり、その後も院内で沈殿していた長期入院患者を順に退院させることができたのである。超長期入院であっても、少々の病的体験があろうとも、医療者が思う以上に社会で生活する能力が失われていないことを思い知らされた。我々にその気さえあれば退院へとつながる患者は大勢いることを知るきっかけとなった症例である。

## 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、原典紹介、学会記事などを掲載します。
  2. 原著論文においては、編集委員会の依頼する査読者による査読を行った上で、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. 論文題名、著者名、所属先、所属先住所、メールアドレスを日本語と英語でお付けください。
  5. 300語以内の英文抄録をお付けください。
  6. **Key words**(キーワード)を、日本語と英語で5-10個お付けください。
  7. テキスト本文の章立てについては、「Ⅰ. はじめに」から始めて、以下の章立て番号は、「Ⅱ. ○○○」、「Ⅲ. ○○○」のように大文字のローマ数字を章立て番号としてください。  
各段落内の章立ては、(第二段階)アラビア数字、(第三段階)アラビア数字片カッコ、(第四段階)小文字アルファベット片カッコ、(第五段階)小文字ローマ数字片カッコを使用してください。  
第一段階 Ⅰ. Ⅱ. Ⅲ.  
第二段階 1. 2. 3.  
第三段階 1) 2) 3)  
第四段階 a) b) c)  
第五段階 i) ii) iii) (ローマ数字：小文字)
  8. 図表については、図と表とのそれぞれに通し番号を付けてください。原則として、図のタイトルと説明は図の下に、表のタイトルは表の上に配置します。
  9. 文献の記載は、日本語外国語を問わず筆頭著者名のABC順に並べ、番号を付けて記載してください。また、本文中の引用個所には肩番号を付してください。
  10. 文献の表記は、以下の例に従ってください。
    - 1) 雑誌の場合  
著者名：表題・雑誌名 巻(号)，頁 - 頁，発行西暦年  
1) 森村安史：認知症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) Tolin DF, Stevens MC, Villavicencio AL, et al.: Neuronal mechanisms of decision making in hoarding disorder. Arch Gen Psychiat 69, 832-841, 2012
    - 2) 単行本の場合  
著者名：書名・版数・頁 - 頁，発行所，発行地，発行西暦年  
著者名：論文名・(編者名)シリーズ叢書名巻数；各巻書名・頁 - 頁，発行所，発行地，発行西暦年
-

- 3) 三好功峰：大脳疾患の精神医学. 中山書店, 東京, 2010
- 4) 篠崎和弘、鷗飼聡、武田雅俊：高齢者の不安神経症. 精神科ケースライブラリー-高齢者の精神障害 (風祭元、武田雅俊編集). pp253-265, 中山書店, 東京, 1998
- 5) Miyoshi K, Morimura Y: Clinical Manifestations of Neuropsychiatric Disorders. In: Neuropsychiatric Disorders (eds. Miyoshi K, Morimura Y, Maeda K). pp.3-15. Springer, 2010

11. 原稿の送付先

- 1) Email: rijicho@ohmura-hp.net
- 2) 郵送: 662-0864 兵庫県西宮市越水町 4-31  
一般財団法人仁明会 精神医学研究所 仁明会精神医学研究編集委員会  
電話 0798-75-1333

12. 利益相反について

利益相反について記載をお願いします。校正時に当方からお送りする利益相反申告書にご記入の上ご返送ください。利益相反がない場合には論文末尾に「なお、本論文に関して開示すべき利益相反はない」とご記載ください。

13. 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の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いただくことをご了承ください。

14. 編集委員会

武田 雅俊(編集長)、大塚 恒子、武田 敏伸、前田 潔、松永 寿人、三好 功峰

令和2年3月改定



## 編集後記

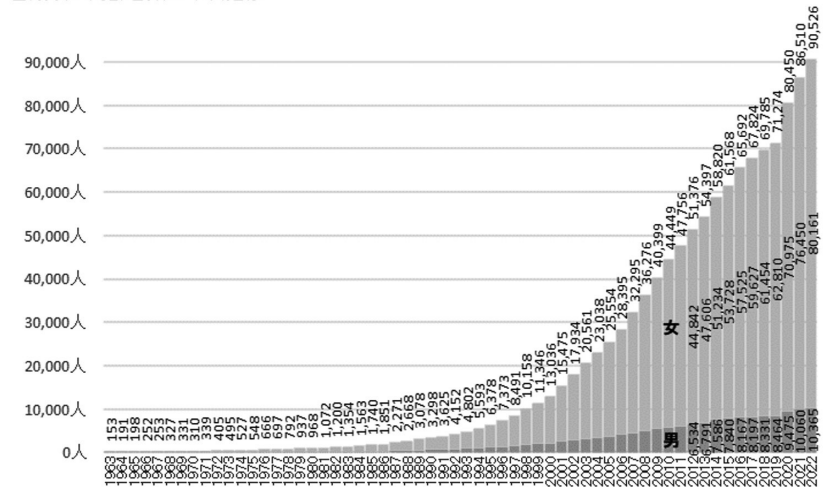
本号では、笠原嘉名古屋大学藤田医科大学名誉教授による「病後の生活史に伴奏する私の小精神療法」と松岡洋夫東北大学名誉教授による「高齢者での非けいれん性てんかん重積状態：最近の動向と精神医学での新たな課題」の2本の特別寄稿論文をお届けする。第21巻を迎える本誌にとって、このような優れた内容の論考を掲載できることは有難いことであり、笠原嘉先生、松岡洋夫先生に感謝申し上げたい。

コロナ禍もあり定年退官後はお会いする機会が減ってしまっていたが、松岡先生には非けいれん性てんかん重積状態(NCSE)について最新知見を入れ込んだ秀逸な論考をお届けいただいた。高齢者診療においてすぐにも役立つ内容が盛り込まれており、松岡先生の研究教育への変わらぬ姿勢を感じさせていただいた。

さて、九月の第三月曜日は「敬老の日」である。その起源については、聖徳太子が悲田院を開設し高齢者に食べ物を配布した日、元正天皇が養老の滝に御幸され高齢者に賜品を下した日など伝承されているが、国民の祝日となったきっかけは、1947年に兵庫県多可郡野間谷村(現在の多可町八千代区)が9月15日を「老人を大切に、年寄りの知恵を借りて村作りを」との趣旨で「年寄りの日」を定めたことによる。9月15日の日は、農閑期で気候も良い9月中旬ということで決められたらしい。今でも八千代コミュニティプラザ玄関前に「敬老の日」提唱の地、保木南交差点付近に「敬老の日」発祥の町の石碑がある。野間谷村の動きが全国に拡大し、1966年に祝日法により9月15日が敬老の日と制定され、祝日法改正(いわゆるハッピーマンデー制度)により、2003年からは9月第3月曜日が敬老の日となった。

敬老の日には、新たに百歳になった人に銀杯が贈られるのが習わしとなっているが、我が国の百歳以上高齢者(centenarian)数は近年急増している。1963年は153人に過ぎなかったのが、1981年に1,000人を超え、1998年に1万人を超え、2012年に5万人を、2015年に6万人、2020年に8万人、2022年に9万人を越えた。センテネリアンは現時点で約10万人を数えるが、女性が約9割と圧倒的に多い。人口10万人当たりセンテネリアン数をみると、東日本より西日本で多く、鳥根県、高知県、鳥取県が上位3県である。2009年度までは沖縄県が1位であったが、その後は低下し続けて現在は25位となっている。世界の人口10万人当たりセンテネリアン数を比較すると、最も多いのは日本(62)であり、フランス(30)、米国(29)、イタリア(27)、ベトナム(25)英国(23)、ドイツ(23)、ブラジル(10)、中国(5)、インド(3)の順となっている。

百歳以上高齢者数の年次推移



年齢は認知症の最大のリスクであり、百歳を超えると認知症発症率は50%を超える。百歳を超えると認知機能低下を示す人の方が普通であり、むしろ百歳を超えて認知機能低下のない人はスーパーノーマルなのかもしれない。

笠原嘉先生は、編集子が敬愛してやまないスーパーノーマルな大先輩である。先生は1928(昭和3)年1月26日のお生まれで御年95歳と聞く。笠原嘉先生におそるおそるお手紙を差し上げたところ、貴重な玉稿を頂

戴した。先生は、「今年1月で95歳になり、学術論文を書くなどとは到底無理な年齢になりました。したがって大学をやめてから25年の間に少しばかり力を入れてやった「精神科クリニックでの私なりの診察作法」のようなものを書きしるします」と、先生の外来精神療法の神髄をご披露いただいたのであるが、一読して望外の喜びに包まれた。外来を担当する精神科医にとって教えられるところの多い内容が詰まっており、編集子にも何回も読み返す楽しみを与えていただいた。多くの読者も同様の感想をお持ちになると思うが、このような貴重な論考を掲載させていただくことができるのは編集子冥利に尽きると思っている。笠原先生には、大阪大学精神科との繋がりについてもご紹介いただいたことに笠原先生の編集子に対するお心遣いを感じた。

笠原嘉先生が、京都大学医学部医学科卒業され(1952年)、村上仁教授の京都大学精神科に入局された頃は、わが国の精神科薬物療法の黎明期であった。1955年から抗精神病薬としてのクロルプロマジン、抗うつ薬としてのレセルピン、抗パーキンソン病薬としてのL-DOPAなどの薬物療法がわが国に導入されたのであるが、その当時、薬物療法導入に積極的であった阪大精神科のことにもお触れいただいた。当時、阪大精神科は金子仁郎教授(s31-s53)が主宰されていたが、佐野勇先生は阪大高次脳機能研究所教授となられ、生化学に強い阪大精神科の一翼を担われ、多くの弟子を育てられた。笠原先生の玉稿にも工藤義雄先生、柿本康男先生のお名前が挙げられている。笠原先生が日本精神神経学会理事長として学会運営にご苦労されていた時に、工藤義雄先生は精神神経学会理事として大阪学会を担当された。工藤義雄先生が再三西村健教授を訪ねてこられ、阪大として精神神経学会をお引き受けすべきと話しておられたことを思い出す。工藤義雄先生は、警察病院精神科部長から第二警察病院院長、浅香山病院院長を勤められたが、浅香山病院ご在職中に病に倒れられた。時の経過は早いもので、編集子の教室に入局したご子息の工藤喬君は阪大保健センター教授として活躍されているが、来年には定年を迎えられるという。柿本康男先生は新設された愛媛大学精神科の初代教授として赴任された。愛媛大学精神科から、堀口淳先生が島根大精神科教授、佐野勇先生のご子息、佐野輝先生が鹿児島大精神科教授(現鹿児島大学学長)、池田学先生が熊本大学精神科教授(現阪大精神科教授)、上野修一先生が田辺敬貴先生急逝後の愛媛大学精神科教授に就任され、見事に次の世代の人たちに引き継がれているのを見ることは喜ばしい。

編集子が阪大精神科教授を勤めていた頃、阪大精神科教室には生化学、生理学、脳波睡眠、薬理学、精神病理学、行動療法のグループがあった。編集子は、先代の西村健教授と同じく生化学グループの取り纏め役であったが、精神病理学グループは、笠原先生が記載されたように、日本精神病理学会事務局を勤めており、清水将之、山本晃、井上洋一、小笠原将之が尽力し、辻悟と福永知子が中心となったロールシャッハ研究会の活動も続けられていた。親教室に加えて、高次研薬理生化学と、健康体育部・保健センターの教室があったが、高次研薬理生化学の教室は、佐野勇(S42-S50)、垣内史朗(S51-S59)、祖父江憲治(S63-H23)と引き継がれ、保健センターは白石純三(S56-H6)、杉田義郎(H8-H25)、井上洋一(H11-H25)、水田一郎(H25-R4)、工藤喬(H25-R6)、足立浩祥(R5-)の教授に引き継がれていることを、補足として付け足しておきたい。

編集子も大学を定年退官して8年が経過し、敬老の日をお祝いする方からお祝いされる方に立場が変わりつつあるが、現役時代にご指導を受けお世話になった先輩の諸先生が、今なお元気に活躍されているお姿からは大きな力をいただいている。編集子の世代が懸け橋となり、本誌の読者に先輩方が築き上げてこられた歴史と伝統の一部でも引き継ぐことができているとすれば、本誌と編集子にとって望外の喜びである。

神戸大精神科に菱本明豊教授がお戻りになったことを契機に、本号からご教室からの論文を寄せていただくことになった。次号以降、兵庫医大、神戸大、阪大の若手精神科医による症例報告が蓄積されていくことを楽しみにしている。

編集委員長 武田 雅俊



---

タイトル 「夕日の中で」  
撮影場所 メキシコ合衆国  
撮影年月 2008年12月  
撮 影 者 森村安史  
コメント

カリブ海に沈む夕陽を受けて、この日の楽しいダイビングの思い出を語らうカップルの上をかもめが祝福しているかのように舞っていた。ここはカンクンの海岸から少し沖に出たところである。反対側を見るとすぐそこにリゾートホテルが立ち並んでいるのであるが、写真で切り取ってみると広々としたカリブ海の中で漂っているようにしか見えない。三好先生のお供をして出かけた国際神経精神医学会後の休日の一コマである。

---

仁明会精神医学研究  
Jinmeikai Journal of Psychiatry

発行人：森村 安史  
発行：一般財団法人 仁 明 会  
発行日：2023年9月29日  
編集委員会：武田 雅俊（編集委員長）  
池田 学、大塚 恒子  
武田 敏伸、菱本 明豊  
松永 寿人、三好 功峰  
（五十音順）  
印刷：兵田印刷工芸株式会社

## 目次 仁明会精神医学研究 第21巻 (1) 2023年9月

## ■ 巻頭言

## ■ 夜と霧

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 1

## ■ 特別寄稿

## ■ 「病後の生活史」に伴走する私の小精神療法—

—武田雅俊先生への返信 (2023-4-4) として—

笠原嘉 …… 2

## ■ 高齢者での非けいれん性てんかん重積状態：最近の動向と精神医学での新たな課題

東北大学 名誉教授、こだまホスピタル 特別顧問、清山会 教育顧問 松岡洋夫 …… 9

## ■ 総説

## ■ 前頭側頭型認知症の症状と診断

一般財団法人仁明会 阿部和夫 …… 24

## ■ アルツハイマー病に対する抗体治療薬の導入とこれからの課題

一般財団法人仁明会 精神衛生研究所、大阪河崎リハビリテーション大学 武田雅俊 …… 36

## ■ 精神疾患とエピゲノム、そしてエピゲノム年齢

神戸大学大学院医学研究科 精神医学分野 岡崎賢志 他 …… 51

## ■ 症例報告

## ■ 認知機能障害があり、Covid-19 感染恐怖を契機に精神病性うつ病を発症し mECT が著効した一例

大阪大学大学院 医学系研究科 精神医学教室 榎並里菜 他 …… 72

## ■ 原典紹介

## ■ U.H. ベーテルス著「ヘルダーリン：高潔な詐病論者への異論」

大原一幸

武田敏伸

林三郎 共訳 …… 78

## ■ コラム

## ■ 忘れられない患者さんたち 2. 祇園祭に行きたい

一般財団法人仁明会 理事長 森村安史 …… 94

■ 仁明会精神医学研究・執筆規定 …… 96

■ 編集後記 …… 98

