

## 学 位 論 文 の 要 旨

学位の種類	博 士	氏 名	田 端 一 基
<p>学 位 論 文 題 目</p> <p>Association of premorbid personality with behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease patients (レビー小体型認知症における病前性格と認知症の行動・心理症状の関連： アルツハイマー型認知症と比較して)</p> <p>共 著 者 名</p> <p>西條 泰明，森川 文淑，直江 寿一郎，吉岡 英治，川西 康之， 中木 良彦，吉田 貴彦</p> <p>Psychiatry and Clinical Neuroscience (印刷中)</p> <p>研 究 目 的</p> <p>レビー小体型認知症(DLB)はアルツハイマー型認知症(AD)に続いて多い認知症である。DLBは、認知症の初期段階から認知症の行動・心理症状(BPSD)が出現することで知られ、さらにDLBは認知症のごく初期の段階から妄想、幻覚、アパシー、睡眠障害を呈し、ADに比べて介護者に負担を強いることもわかっている。実際BPSDによる介護者の負担は認知機能低下に対するそれよりも大きく、介護者に心理ストレスやうつを引き起こす。またBPSDは認知症患者の入院や施設入所にもつながる。BPSDは生物学的要因、心理的要因、社会的要因によって生じ、それぞれ薬物療法、心理的介入、環境調整が行われる。心理的介入でBPSDが軽減する報告もある。心理的介入の1つに“患者を個人として扱う”パーソンセンタード・ケアがあり、この方法は患者のパーソナリティを理解するのに役立つ。ADにおいては病前神経症傾向が気分と、病前調和性が興奮、アパシー、易怒性と関連があるという複数の先行研究がある。しかしDLBにおいてはわれわれが検索した限り同様の報告はない。今回われわれはDLBにおいて病前の性格傾向とBPSDの関連について検討した。比較対象としてADにも同様の検討を行った。</p>			

## 材 料 ・ 方 法

旭川圭泉会病院もの忘れ外来を受診したDLB41例，AD98例を対象とした．対象者には一般的身体，神経学的診察，Mini-Mental State Examination (MMSE)を含む神経心理検査を施行した．頭部CT又は脳MRIによる形態画像検査，甲状腺機能を含む基本的な血液・生化学検査を施行した．脳卒中，頭部外傷，アルコール依存症，精神病，明らかな神経学的異常のある者は除外した．認知症の臨床診断は3名の認知症専門医によって行った．DLBは2005年のMcKeithらの Consensus criteria for DLB，ADは2011年のMcKhannらの National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups の診断基準を用いた．BPSDの評価は Neuropsychiatric Inventory (NPI)を用い，対象者と濃厚な接触のある家族，介護者に臨床心理士が直接面接して行った．病前性格の評価はNEO Five Factor Inventory (NEO-FFI)を用い，臨床心理士が直接配偶者，子供に面接し対象者が40歳代の頃を想起してもらい施行した．NEO-FFIを用いて，後方視的に病前性格を評価できることは先行論文で確認されている．統計解析は5つの病前性格（神経症傾向，外向性，開放性，調和性，誠実性）の各スコアとNPIの各10ドメイン（妄想，幻覚，興奮，うつ，不安，多幸，アパシー，脱抑制，易怒性，異常な運動行動）のスコアについてピアソンの相関解析を行った．交絡を調整する多変量解析として重回帰分析を行い，NPIの総スコア，NPIの各ドメインのスコアを従属変数とし，年齢，性，MMSE得点を強制投入による調整変数として，病前性格の5つのスコアを説明変数とした変数減少法による解析を行った．

## 成 績

ピアソンの相関解析では，DLBについて病前開放性はNPIの総スコア，不安と有意の負の関連，病前誠実性は興奮と有意の正の関連を認め，ADにおいて病前神経症傾向はうつと有意の正の関連，病前外向性はアパシーと有意の負の関連，病前開放性は易怒性と有意の負の関連，病前調和性はアパシー，易怒性と有意の負の関連を示した．

重回帰分析でDLBにおいては病前開放性の増加により有意にNPIの総スコア ( $\beta = -0.347$ ,  $p = 0.021$ )，不安 ( $\beta = -0.346$ ,  $p = 0.033$ )が減少し，病前調和性の増加により有意に妄想が減少し ( $\beta = -0.367$ ,  $p = 0.028$ )，病前誠実性の増加により有意に興奮が増加した ( $\beta = 0.383$ ,  $p = 0.015$ )．ADにおいて，病前神経症傾向の増加により有意にうつが増加し ( $\beta = 0.232$ ,  $p = 0.026$ )，病前調和性の増加により有意に興奮 ( $\beta = -0.222$ ,  $p = 0.034$ )，アパシー ( $\beta = -0.245$ ,  $p = 0.019$ )，易怒性 ( $\beta = -0.238$ ,  $p = 0.025$ )が減少した．

## 考 案

DLBとADにおいて病前性格とBPSDの関連について検討し病前調和性において、DLBでは後の妄想に関連しADでは後の興奮、アパシー、易怒性に関連することが示唆された。

BPSDの出現は多様な因子が関与している。認知機能は動物実験で検証可能だが、性格傾向と精神症状の関連については動物実験が困難でありこれらの関連は明らかにされていない。レビュー論文ではADにおいてBPSDの神経生物学的検索は心理病理学的、生化学的、心理生理学的手法が用いられるとされている。

BPSDと脳の機能的、病理的变化については様々な報告があり、DLBではsingle-photon emission tomography (SPECT) や 18F-fluoro-2-deoxy-glucose positron-emission-tomography (FDG-PET) を用い、妄想と前頭葉機能低下や右前頭葉の代謝低下との関連が報告され、ADではstructural MRIの手法を用い、アパシーと両側の前部帯状回の病理変化との関連の報告、FDG-PETを用いて興奮が前頭、側頭葉の代謝低下と関連している報告、structural MRIの手法を用い島や前部帯状回の病理変化と関連している報告がある。前頭葉の変化はDLBにおいては妄想、ADにおいてはアパシー、興奮と関連することが考えられ、詳しい機構は不明だがこれらの違いはDLBとADにおける病前性格とBPSDの関連の違いに関係するかもしれない。

ADと比較しDLBではNPI得点が高くかつ妄想、幻覚、不安の症状の頻度が高い報告があり本研究で得られた結果を支持している。ADにおける大規模な先行研究は病前神経症傾向は多幸、不安、うつのような感情症状と有意に関連しないと報告している。しかし病前神経症傾向とうつに有意な正の関連を示す複数の報告があり本研究の知見と合致する。このことよりADにおいて病前神経症傾向はうつと関連すると考えられる。また本研究ではADにおいて病前調和性は興奮、アパシー、易怒性と有意に負の関連をすることが示されており先行研究とも合致する。機構は不明だが病前性格とBPSDの関連においてDLBとADでは違いがあると仮定される。

BPSDの出現は多様な要因があり、大まかに生物学的要因、社会的要因、心理的要因が挙げられる。BPSDは認知症の種類によってその他の要因と影響の強弱はあるが病前性格のような心理的要因に影響されると考えられる。本研究は生物学的要因は評価しておらずさらなる検討を要する。

本研究はDLBとADにおいて病前性格とBPSDの関連を調べたが、血管性認知症や前頭側頭型認知症においてもまた異なる関連があると考えられる。先行研究では前頭側頭型認知症においては病前性格とBPSDの関連は認めないという報告がある。

BPSDへの心理社会的介入で興奮，うつを軽減がみられる報告がある。パーソンセンタード・ケア(PCC)はランダム化試験で興奮を軽減する報告がある。パーソンセンタード・ケアの原則の一つは“患者を個人として扱う”で、提唱者のTom Kitwoodも個人の性格傾向を理解し個人のユニークさを認識するよう強調している。しかし先のランダム化試験は性格傾向を詳細に評価していない。病前性格は何らかの影響をBPSDに与えておりパーソンセンタード・ケアを用い病前性格を評価することはBPSDの軽減につながると考えられる。

## 結 論

本研究の結果、DLB患者とAD患者では病前性格とBPSDの関連が異なることがわかった。病前調和性において、DLBでは後の妄想に関連しADでは後の興奮、アパシー、易怒性に関連することが示唆された。BPSDへの心理的介入の際にはDLBとADにおける病前性格とBPSDの関連の違いを考慮し、その違いを踏まえた上でのBPSD介入を検討していく必要があるとと考えられた。




引 用 文 献

1. Archer N, Brown RG, Reeves SJ et al. Premorbid personality and behavioral and psychological symptoms in probable alzheimer disease. *American Journal of Geriatric Psychiatry* 2007; **15**: 202-13.
2. Archer N, Brown RG, Boothby H, Foy C, Nicholas H, Lovestone S. The NEO-FFI is a reliable measure of premorbid personality in patients with probable Alzheimer's disease. *International Journal Of Geriatric Psychiatry* 2006; **21**: 477-484.

参 考 論 文

1. 田端 一基, 中川 朋, 猪俣 光孝 et al. Creutzfeldt-Jakob病の2例に認められたCyclic EEG Changesに類似する脳波所見について Diazepam静脈内投与による検討. *日本薬物脳波学会雑誌* 2000; **2**: 56-58.
2. Tamura Y, Chiba S, Takasaki H, Tabata K, Ishimaru Y, Ishimoto T. Biperiden-induced delirium model in rats: a behavioral and electroencephalographic study. *Brain Res* 2006; **1115**: 194-9.
3. Nunomura A, Tabata K, Chiba S, Smith MA, Perry G. Temporal Primacy of Oxidative Stress in the Pathological Cascade of Alzheimer Disease. *Oxidative Stress and Age-Related Neurodegeneration*. CRC Press, 2005.

## 学位論文の審査結果の要旨

報告番号	第 号		
学位の種類	博士(医学)	氏 名	田端 一基
審査委員長 大田 哲生 			
審査委員 千葉 茂 			
審査委員 西條 泰明 			
<h3 style="margin: 0;">学 位 論 文 題 目</h3> <p style="margin: 10px 0 0 0;"> <b>Association of premorbid personality with behavioral and psychological symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease patients</b>                      (レビー小体型認知症における病前性格と認知症の行動・心理症状の関連：                      アルツハイマー型認知症と比較して)                 </p>			
<p>                     認知症における行動・心理症状 (BPSD) は、介護者にとって大きな負担となる。代表的な認知症としてレビー小体型認知症 (DLB) とアルツハイマー型認知症 (AD) があるが、DLB はごく初期の段階から妄想や幻覚をきたし、AD に比して介護者への BPSD の負担が多いといわれる。BPSD への対応の一つに心理的介入があり、これは患者の性格に関連させたものも含まれる。DLB の病前性格と BPSD の関連についての報告は見当たらず、本論文ではこの関連につき検討するとともに、AD 患者と比較した。                 </p> <p>                     41名の DLB 患者と 98名の AD 患者に対し Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いて BPSD を評価し、NEO Five-Factor Inventory (NEO-FFI) を用いて家族から病前性格を調査した。                 </p> <p>                     その結果、DLB では病前開放性は NPI の総スコア、不安と負の関連を認め、病前誠実性は興奮と正の関連を、病前調和性はアパシーと負の関連を認めた。AD では、病前神経症傾向はうつと正の関連を認め、病前外向性                 </p>			

はアパシーと負の関連を、病前開放性は易怒性と負の関連を、病前調和性はアパシー、易怒性と負の関連を認めた。

また、病前調和性の増加は DLB では妄想の減少に、AD では興奮、アパシー、易怒性の減少に関連していた。

機能的、病理的観点から、前頭葉の機能低下が DLB では妄想と関連し、AD ではアパシー、興奮などの BPSD に関連するとされている。同じ前頭葉の機能低下が、異なる BPSD に関連するのは、病前性格が影響することを本論文は示している。BPSD の出現にはさまざまな要因が関与するが、認知症の種類によって病前性格のような心理的要因が関与している可能性を示した点で本論文は意義があると判断する。他要因に対する検討が不十分だが、病前性格より、起こりうる BPSD を予測できれば、心理的介入を主体とした悪化予防戦略を立てることが可能となり、超高齢社会の認知症対策に大きな示唆を与えうると考える。

筆者は審査委員による関連分野における試問に対しても的確に答えられており、本論文をもって学位を授与するに適切であると判断した。