

令和元年6月17日現在

機関番号：34438

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K01438

研究課題名(和文) 自律神経に着目した認知症のBPSDに対する予防的介入に向けた実証的研究

研究課題名(英文) Research for preventive intervention for BPSD of dementia focusing on autonomic nerve

研究代表者

木村 大介 (Kimura, Daisuke)

関西医療大学・保健医療学部・准教授

研究者番号：90513747

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：認知症にみられる行動・精神症状(BPSD)は、脳機能障害にストレスフルな状態が重なると発現すると言われる。本研究では、認知症高齢者のストレスを非侵襲的な自律神経系の評価法で測定し、BPSDの発現予測について検証する。また、自律神経系の評価法を指標に、BPSDへの非薬物的介入が持つ特性をも分析する。BPSDの発現予測と介入特性を示すことができれば、BPSD発現前から個々の認知症高齢者に対する予防的介入が可能となり、認知症ケアの現場では、画期的な介入方法になると考えられ、家族や関係者に多くの恩恵をもたらすことになる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、認知症のBPSDの発現予測とその特徴を自律神経系の計測によるストレス状態という観点から明らかにすることを試みた。その結果、BPSDの発現には、認知症の進行による脳機能障害に、ストレス状態でも特に副交感神経が優位な状態になるとBPSDのうちの陰性症状に分類される抑うつや意欲の低下などが発現し易い状態になることが明らかになった。BPSDの陰性症状は、興奮や暴力、異常行動などの陽性症状に比べ注目されない傾向にあるが、発症頻度は高く早期介入が必要な症状である。つまり、BPSDの発現の予測に自律神経系の計測によるストレス状態の把握は有用である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Dementia BPSD develops when stressful state overlaps with brain dysfunction. In this study, the stress of elderly people with dementia is measured by the noninvasive evaluation method of the autonomic nervous system, and the prediction of BPSD is verified. In addition, BPSD analyzes the characteristics of non-drug intervention based on the evaluation method of autonomic nervous system. If BPSD prediction and intervention characteristics can be shown, preventive intervention for elderly people with individual dementia is possible before BPSD occurs, and it will bring many benefits to families and stakeholders in the field of dementia care. Furthermore, in this research, by consolidating the autonomic nerve evaluation method into a check sheet that anyone can easily carry out, it can contribute to the improvement of the BPSD evaluation method in dementia measures, and it helps the dementia measures promotion 5-year plan. It is possible research.

研究分野：認知症高齢者へのリハビリテーション

キーワード：認知症 BPSD 自律神経

## 1. 研究開始当初の背景

認知症高齢者の在宅生活を困難にさせる最たる要因は認知症の症状の中でも「認知症の行動・精神症状( **Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD** )」であることは、多くの認知症研究者が認めるところである。オレンジプランでは **BPSD** の把握の方法として、観察による認知機能評価と生活機能評価を実施し、その結果を医師、看護師、作業療法士などの専門職が協議によって判断、介入指針を決定することになっている。つまり、**BPSD** を神経生理学的基盤に基づく客観的な評価方法を用いて把握することを想定していない。したがって、**BPSD** の介入方針決定には、専門職の個々の技量と経験に頼らざるを得ないため、統一的で普遍的な介入プロトコルが体系化されるとは考えにくい。**BPSD** は、不安や幻覚妄想などの精神症状、徘徊などの行動障害があり、認知症の初期から出現し、全体の **64%** に認められる( **Devan and et.al,1997** )。また、我が国の家族介護者は、一度 **BPSD** を経験すると、介護に対しての意欲が低下し、施設利用を検討しはじめる( 杉浦, **2007** )。したがって、認知症高齢者の在宅生活を継続するためには、**BPSD** の発現を予測し、**BPSD** の発現前からの早期介入( **BPSD** の発現予防)を行うことが最も効果的である。しかしながら、**BPSD** の評価指標のほとんどは、**BPSD** 発症後の症状の分類や重症度判定のために用いられており、**BPSD** 発現予測という観点に立った評価は存在しない。

脳機能障害にストレスフルな状態が重なると、**BPSD** が発現しやすい状況となる( 百々, **2010** )。したがって、**BPSD** の発現を予測するためには、認知症高齢者のストレス評価を神経生理学的基盤に基づき客観的に測定することが合理的である。その方法として、近年、自律神経系の測定が着目されている。自律神経の測定は、血中エピネフリン濃度などで評価されてきたが、これら侵襲的方法にかわり、非侵襲的な方法として、心拍変動解析が用いられはじめている。この方法は自律神経の活動が心拍の揺らぎに反映されるという生理学的背景に基づいている。**R-R** 間隔をスペクトル解析することで、交感神経と副交感神経のバランスを非侵襲的に評価することができる。このような非侵襲的な測定方法を用いることで、**BPSD** に伴うストレス状態を連続的・継続的に測定が可能となり、これは、**BPSD** の発現予測のための基礎的データとなり得る。

一方、**BPSD** 発現前からの予防的介入のプロトコルを体系化するためには、**BPSD** に対する介入法が持つ特性も神経生物学的な観点から確認する必要がある。非薬物的介入の多くは、心理療法の一つである行動療法の技法を用いている。行動療法は学習理論を背景とし、生体の行動を認知的反応、身体的反応、行為的反応の相互作用として捉える。これらを踏まえ、介入を実施した時に引き起こされる、身体的反応と行為的反応で見られる自律神経の変化をモニターすることで、さまざまな介入法が持つ特性( 交感神経を優位にできる介入か、副交感神経を優位にできる介入か)を明らかにすることができる。

このように、自律神経という、ヒトに共通する神経生理学的基盤に基づいた評価で、認知症高齢者の在宅生活を困難にさせる **BPSD** の発現を予測し、介入法の特性を示すことができれば、**BPSD** 発現前からの予防介入プロトコルの体系化に必要な、発現予測と発現を抑える介入の手段を得ることになり、これまで困難であった **BPSD** 発現を防ぐことが可能となる。そして、本研究では、その予防介入のプロトコルをいつでも誰もが実施可能な簡便な評価方法に集約することで、認知症施策における **BPSD** 評価法の改善に寄与することも、波及効果として期待している。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、認知症高齢者のストレスを非侵襲的な自律神経系の評価法で測定し、**BPSD** の発現予測について検証することである。また、自律神経系の評価法を指標に、**BPSD** への非薬物的介入が持つ特性も分析する。**BPSD** の発現予測と介入特性を示すことができれば、**BPSD** 発現前から個々の認知症高齢者に対する予防的介入が可能となり、認知症ケアの現場では、画期的な介入方法になると考えられ、家族や関係者に多くの恩恵をもたらすことになる。

## 3. 研究の方法

本研究では、**BPSD** の発現の有無を Neuropsychiatric Inventory (NPI) で分類し、さらに、自律神経バランスを測定し、データ解析を実施した。自律神経の測定は、先行研究では、唾液中のアミラーゼなどを測定してきた( 井澤, **2007** ) が、申請者らが行った研究では、個体によるバラツキが大きく、測定指標としては不十分であった( 未発表データ)。本研究では、自律神経測定に自律神経機能計測システムの TAS9VIEW を用いた。この機器は、自律神経系の活動レベルと、交感神経系と副交感神経系のバランスの測定・分析を行うことができ、脈波センサーで、心拍変動測定する非侵襲的な測定方法であることが特徴である。このような非侵襲的な測定方法を用いることでストレス状態を連続的・継続的に測定可能となった。

これら検査・測定を用い、本研究では、次の5つの分析を行った。具体的には、認知症高齢者の行動・精神症状( **BPSD** )と自律神経の関連性、**BPSD** が認知症高齢者の自律神経系に与える影響に関する検討、認知機能、行動・精神症状( **BPSD** )、自律神経バランスに想定される双方向の因果関係に対する共分散構造分析による検討、認知症高齢者の認知機能と自律神経活動の関連性に関する検討、認知症高齢者の活動的反応と維持的反応が認知機能に与える影響についての検討

#### 4. 研究成果

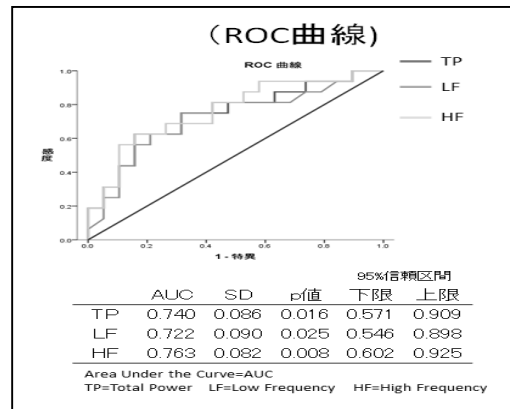
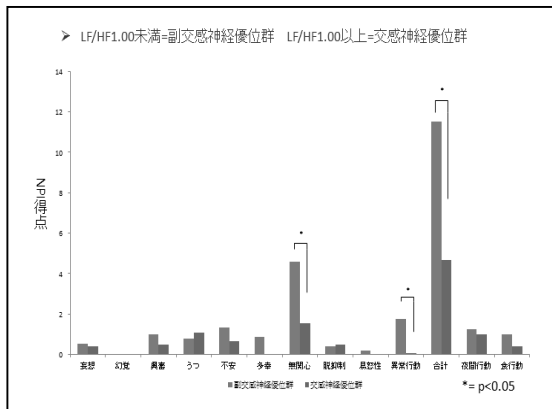
##### (1) 認知症高齢者の行動・精神症状 (BPSD) と自律神経の関連性

本分析では、心拍変動解析による自律神経測定値が BPSD を予測できるのか、その有用性を検討すること、自律神経バランスと関連する BPSD 項目を検討することを目的とする。

対象は、認知症高齢者 42 名 (平均年齢  $85.4 \pm 6.1$  歳, 男性 11 名, 女性 31 名) である。評価は、BPSD を Neuropsychiatric Inventory (NPI), 自律神経測定には、TAS9 VIEW (株式会社 YKC) で計測した。自律神経の評価は、同時間に同環境 (室温, 照明) で測定した。自律神経の計測パラメータには、HF (High Frequency), LF (Low Frequency), VLF (Very Low Frequency), 自律神経バランスのパラメータは LF/HF を用いた。分析方法は、まず、NPI の中央値を算出、高値群と低値群の 2 群に分類し、自律神経の各パラメータを比較した。次に、有意差の認められた自律神経パラメータの Receiver Operating Characteristic curve (ROC) を作成、Area under the curve (AUC) を比較し、自律神経パラメータの有用性を検討した。さらに、自律神経バランスを示す LF/HF の 1.00 以上を交感神経優位群、未満を副交感神経優位群の 2 群に分類し、NPI 合計得点および下位項目得点を比較した。

結果は、NPI の中央値は 3 点であり、3 点以上を高値群、3 点未満を低値群に分類し、自律神経の各パラメータを比較した結果、LnTP, LnLF, LnHF で有意差が認められた。これら 3 つのパラメータの ROC の AUC を比較したところ、いずれの AUC も 45 度直線下面積と比較して有意差が認められ、有用性が確認された。一方、自律神経バランスによる NPI 項目の比較では、副交感神経優位時に、合計得点、無関心、異常行動で有意差が認められた。

TP は自律神経の活性を示し、LF はやや副交感神経優位の成分を、HF は副交感神経成分を反映する。したがって、BPSD の発現時は、自律神経が活性化しており、その成分は副交感神経に由来すると解釈される。BPSD は交感神経優位なストレスフルな状態で発言する。しかし、本結果では副交感神経優位時に無関心と異常行動が BPSD として発現することが示された。自律神経バランスは、視床下部で調整され、認知症による脳障害は視床下部にも影響する。したがって、BPSD を発現している認知症高齢者は、視床下部の脳障害を合併し、自律神経バランス調整機能が低下、その影響から副交感神経優位となる可能性が示された。

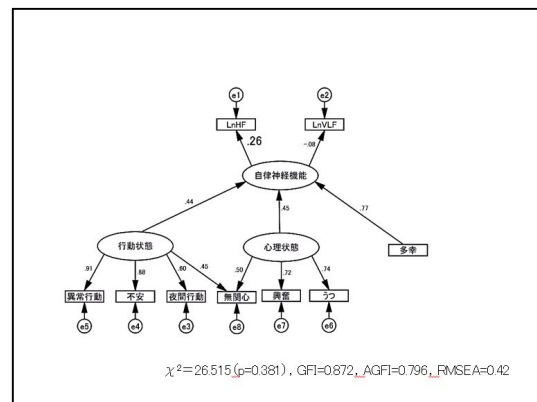


##### (2) BPSD が認知症高齢者の自律神経系に与える影響に関する検討

本分析では、認知症高齢者の BPSD を活動的の反応と維持的の反応に分類し、活動的の反応と維持的の反応が認知機能に与える影響を検証することを目的とする。

対象は、介護老人保健施設入所中の認知症高齢者 23 名である。評価内容は、認知機能を改訂長谷川式簡易知能評価スケール、BPSD を Neuropsychiatric Inventory (NPI), 自律神経は TAS9VIEW (YKC 社製) で測定した。分析は、まず NPI の下位項目に探索的因子分析を行い、活動的の反応と維持的の反応を構成する因子を分類した。得られた因子を用いて活動的の反応と維持的の反応が認知機能に影響するという因果仮説モデルを構築し、その仮説モデルに共分散構造分析を行った。

この因果モデルの適合度指標は、 $\chi^2$  値 16.624 ( $p=0.410$ ), GFI=0.784, AGFI=0.622, RMSEA=0.042 で適合の許容範囲内にあることが確認された。観測変数「活動的の反応」から「MMSE」への直接効果を示す標準化係数は -0.17、「維持的の反応」から「MMSE」へは -0.47 であった。「活動的の反応」に比べ、「維持的の反応」が認知機能に強く影響する要因であると解釈された。認知症の BPSD は、介護負担と関連が強い「攻撃性」「興奮」「徘徊」などの活動的の反応に焦点が



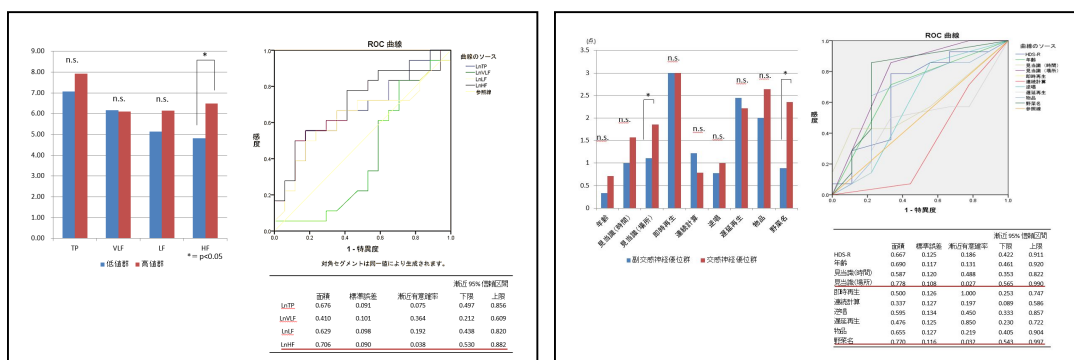
あてられ、治療や対処方法が提示されている。一方、「うつ」や「不安」などの維持的反応は介護負担の観点からは着目されることが少ない。しかし、本結果からは、これら維持的反応が強く認知機能低下に影響する因子であることが明らかになった。BPSDの発現頻度をみると「うつ」「意欲低下」「妄想」「不安」「易刺激性」が高率に認められる（IPA Complete Guides to BPSD, 2018）。このように、維持的反応に分類される「うつ」「意欲低下」「不安」も高頻度で発現している。しかしながら、維持的反応は、活動的反応に比べ、見落とされやすく放置されていることも多い（服部 2017）維持的反応が認知機能低下に強く影響するのであれば見落とすことなく、早期から治療、対応する必要がある、これら早期対応はBPSDを抑えるばかりでなく、認知機能低下の抑制にもつながると考えられる。

### （3）認知症高齢者の認知機能と自律神経活動の関連性に関する検討

本分析の目的は、認知機能が自律神経に關与するか否かを実証検証する事である。対象は、介護老人保健施設入所中の認知症高齢者 35 名である。評価内容は、認知機能を改訂長谷川式簡易知能評価スケール（HDS-R）、精神・行動障害（BPSD）を Neuropsychiatric Inventory（NPI）、自律神経は TAS9VIEW（YKC 社製）で測定した。自律神経の評価は、同時間に同環境（室温、照明）で測定し、Total power：TP（全自律神経活動）、High Frequency：HF（副交感神経活動）、Low Frequency：LF（交感・副交感神経活動）、Very Low Frequency：VLF（交感神経活動）をパラメータとして用いた。分析方法は、まず、自律神経バランスを示す LF/HF の 1.00 以上を交感神経優位群、1.00 未満を副交感神経優位群に分類し、2 群間の HDS-R の 9 項目の下位項目を比較した。また、NPI の中央値を算出、高値群と低値群の 2 群に分類し、自律神経の各パラメータを比較した。次に、有意差の認められた自律神経パラメータ及び HDS-R の下位項目の Receiver Operating Characteristic curve（ROC）を作成、Area under the curve（AUC）を比較し、有用性を検討した。比較検討にはいずれも対応のない t 検定を用い、有意水準は 5% とした。

交感神経優位群と副交感神経優位群の HDS-R 下位項目を比較した結果、見当識（場所）（交感神経優位群 1.86 ± 0.36 点、副交感神経優位群 1.11 ± 0.78 点、 $p < 0.05$ ）に有意差が認められた。また、HDS-R の下位 9 項目の AUC を比較したところ、見当識（場所）、言語流暢性課題の 2 項目で 45 度直線下面積に比べ有意差が認められた。一方、NPI の中央値は 3 点で、3 点以上を高値群、3 点未満を低値群に分類し、自律神経の各パラメータを比較した結果、HF（高値群 4.82 ± 2.34、低値群 6.49 ± 2.55、 $p < 0.05$ ）に有意差が認められ、AUC の比較でも 45 度直線下面積と比較して有意差が認められた。

本結果を解釈すると、認知機能の見当識と言語流暢性の低下は、副交感神経の優位性（自律神経バランス）に關与し、加えて、副交感神経活動の優位性は、BPSD に關与すると考えられた。堀ら（2001）は、言語流暢性課題は認知機能低下の初期より低下し、場所の見当識は認知症の軽度から中等度の状態にかけて低下が目立つと報告している。このように、中等度以上に認知機能が低下した状態、つまり、脳機能障害がある程度進行した状態にあると、認知症高齢者は自律神経バランスを崩し、その結果、副交感神経優位となり BPSD につながると解釈される。しかしながら、認知機能低下が BPSD の直接的影響要因であることは周知の事実であり、認知機能低下が BPSD の起因となり、それが自律神経バランスに反映されるという逆方向の因果関係も想定され、その可能性は本結果では否定できない。したがって、これら認知機能、自律神経バランス、BPSD にある因果関係を捉えるには、高次多変量解析による同時分析が必要であり、それが本研究の限界と課題であると考えられる。



### （4）認知機能、行動・精神症状（BPSD）、自律神経バランスに想定される双方向の因果関係に対する共分散構造分析による検討

本分析では、認知機能、BPSD、自律神経バランスの三者間に内在する因果関係を明らかにすることである。

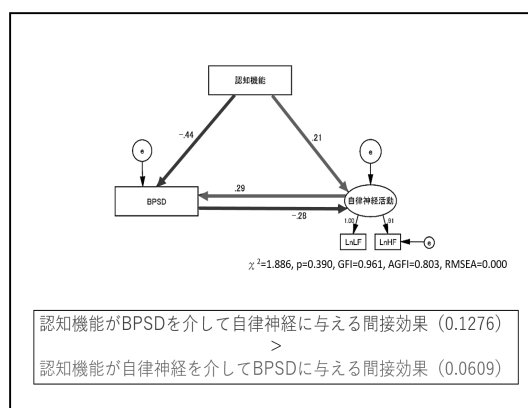
対象は、介護老人保健施設入所中の認知症高齢者 23 名である。評価内容は、認知機能を改訂長谷川式簡易知能評価スケール、BPSD を Neuropsychiatric Inventory、自律神経は、TAS9VIEW（YKC 社製）で測定した。分析は、認知機能が BPSD に影響して自律神経バランスに作用すると



という因果構造と、認知機能が自律神経バランスに影響して BPSD に作用するという因果構造を一つの体系内に集約した因果仮説モデルを構築し、その仮説モデルに共分散構造分析を行った。

この因果モデルの適合度指標は、 $\chi^2$  値 1.886 ( $p=0.390$ ),  $GFI=0.961$ ,  $AGFI=0.803$ ,  $RMSEA=0.000$  で適合の許容範囲内にあることが確認された。観測変数「認知機能」から「BPSD」への直接効果を示す標準化係数は-0.44, 「BPSD」から「自律神経バランス」へは-0.28 で、「認知機能」が「BPSD」に影響して「自律神経バランス」に作用する間接効果は 0.13 であった。一方、「認知機能」から「自律神経バランス」へは 0.21, 「自律神経バランス」から「BPSD」へは 0.29 で、「認知機能」が「自律神経バランス」に影響して「BPSD」に作用する間接効果は 0.06 であった。間接効果の係数を比較すると「認知機能」が「BPSD」に影響して「自律神経バランス」に作用する影響が強い一方で、直接効果では、「自律神経バランス」は「BPSD」にも少なからず影響する要因であると解釈された。

本結果で示したように、認知機能障害が BPSD の原因であるならば、認知機能改善に向けた介入方法を選択すべきであるが、客観的に効果が立証されている介入法は少ない。したがって、これまで主に実践されてきた、BPSD が発現する状況を把握し、認知症高齢者にストレスを与えないように丁寧に対応する対症療法的介入が支持される。その一方で、本研究で得られた新しい知見は、直接効果を見ると「BPSD」に対して「自律神経バランス」がもたらす影響は少なくないことである。運動や対人交流を促すことは交感神経を刺激する(中村, 2004)であろうし、リラクゼーション効果の高い介入は交感神経の過活動を抑制する(Callahan RJ, 2001)であろう。このような介入による自律神経バランスの改善は、BPSD に好影響を及ぼす可能性があると考えられる。



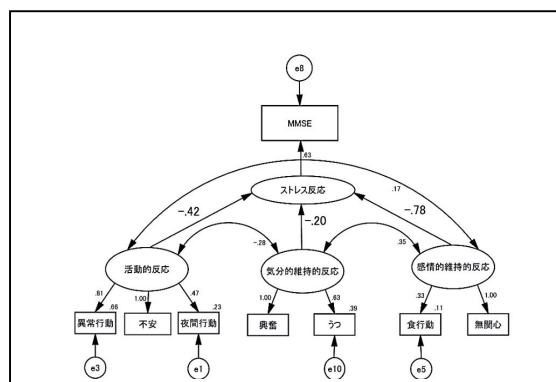
### (5) 認知症高齢者の活動的反応と維持的反応が認知機能に与える影響についての検討

本分析では、認知症高齢者の BPSD を活動的反応と維持的反応に分類し、活動的反応と維持的反応が認知機能に与える影響を検証することを目的とする。

対象は、介護老人保健施設入所中の認知症高齢者 23 名である。評価内容は、認知機能を改訂長谷川式簡易知能評価スケール、BPSD を Neuropsychiatric Inventory (NPI)、自律神経は TAS9VIEW (YKC 社製) で測定した。分析は、まず NPI の下位項目に探索的因子分析を行い、活動的反応と維持的反応を構成する因子を分類した。得られた因子を用いて活動的反応と維持的反応が認知機能に影響するという因果仮説モデルを構築し、その仮説モデルに共分散構造分析を行った。

この因果モデルの適合度指標は、 $\chi^2$  値 16.624 ( $p=0.410$ ),  $GFI=0.784$ ,  $AGFI=0.622$ ,  $RMSEA=0.042$  で適合の許容範囲内にあることが確認された。観測変数「活動的反応」から「MMSE」への直接効果を示す標準化係数は-0.17, 「維持的反応」から「MMSE」へは-0.47 であった。「活動的反応」に比べ、「維持的反応」が認知機能に強く影響する要因であると解釈された。

認知症の BPSD は、介護負担と関連が強い「攻撃性」「興奮」「徘徊」などの活動的反応に焦点があてられ、治療や対処方法が提示されている。一方、「うつ」や「不安」などの維持的反応は介護負担の観点からは着目されることが少ない。しかし、本結果からは、これら維持的反応が強く認知機能低下に影響する因子であることが明らかになった。BPSD の発現頻度をみると「うつ」「意欲低下」「妄想」「不安」「易刺激性」が高率に認められる (IPA Complete Guides to BPSD, 2018)。このように、維持的反応に分類される「うつ」「意欲低下」「不安」も高頻度で発現している。しかしながら、維持的反応は、活動的反応に比べ、見落とされやすく放置されていることも多い (服部, 2017)。維持的反応が認知機能低下に強く影響するのであれば見落とすことなく、早期から治療、対応する必要があり、これら早期対応は BPSD を抑えるばかりでなく、認知機能低下の抑制にもつながると考えられる。



## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計2件)

- 1) 木村大介, 能登谷晶子, 今井あい子, 大歳太郎: 認知症高齢者の行動・精神症状 (BPSD) と自律神経活動の関連性. 作業療法 37(4), 377-384, 2018
- 2) Daisuke Kimura, Ken Nakatani, Masako Notoya, Aiko Imai, Taro Ohtoshi: The influence of behavioral and psychological symptoms of dementia on the autonomic nervous system. World Journal of Neuroscience 7(4), 383-390, 2017

〔学会発表〕(計10件)

- 1) 木村大介, 富山直輝, 今井あい子, 備前宏紀: 認知症高齢者の活動的反応と維持的反応が認知機能に与える影響についての検討. 第52回日本作業療法学会, 2018
- 2) 山田洋樹, 木村大介, 山田和政: 被殻出血により CRPS を呈した患者の自律神経活動に着目した痛みの評価. 第22回岐阜県作業療法士学会, 2018.
- 3) Daisuke Kimura, Naoki Tomiyama, Kazumasa Yamada: The relationship between the autonomic nervous system and behavioral and psychological symptoms of dementia. 27th National Conference and Exhibition 2017 (Australia), 2017
- 4) 木村大介, 富山直輝, 今井あい子, 備前宏紀, 山田和政: 認知機能, 行動・精神症状 (BPSD), 自律神経バランスに想定される双方向の因果関係に対する共分散構造分析による検討. 第51回日本作業療法学会, 2017
- 5) 石川真太郎, 木村大介, 富山直輝, 今井あい子, 山田和政: 認知症高齢者の認知機能と自律神経の関連性に関する検討. 第51回日本作業療法学会, 2017
- 6) 田原涼馬, 木村大介, 横山真也, 石川真太郎, 山田和政: 「目的」「意味」を持つ作業に焦点をあてた作業療法介入による治療効果の検討. 第17回東海北陸作業療法学会, 2017
- 7) 木村大介, 立岩慧士, 富山直輝, 備前宏紀, 山田和政: 認知症高齢者の行動・精神症状 (BPSD) と自律神経の関連性, 第50回日本作業療法学会, 2016
- 8) 木村大介, 立岩慧士, 今井あい子, 備前宏紀, 山田和政: BPSD が認知症高齢者の自律神経系に与える影響に関する検討, 第6回日本認知症予防学会, 2016
- 9) 田原涼馬, 石川真太郎, 山田和政, 木村大介: 活動の種類による長期臥床患者の自律神経の変化に対する検証, 第21回岐阜県作業療法学会, 2016
- 10) 立岩慧士, 木村大介, 今井優利, 堺澤大貴, 山田和政: 97. 自律神経バランスと心理・行動障害の関連に関する事例検討. 第15回東海北陸作業療法学会, 2015

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 能登谷 昌子

ローマ字氏名: **Notoya Masako**

所属研究機関名: 京都学園大学

部局名: 保健医療学部

職名: 教授

研究者番号 (8桁): **30262570**

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。