

平成22年6月5日現在

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2007～2009

課題番号：19730447

研究課題名（和文）

アルツハイマー型認知症患者の不安反応の抑制のための心理学的介入に関する研究

研究課題名（英文）

Examination of effectiveness of psychological intervention to control anxiety for patients with Alzheimer's dementia (AD)

研究代表者

百々 尚美 (DODO NAOMI)

大阪人間科学大学・人間科学部健康心理学科・准教授

研究者番号：70351707

研究成果の概要（和文）：

本研究の目的は、アルツハイマー型認知症（AD）患者のQOL低下の要因である認知症の行動および精神症状（BPSD）に対する治療プログラムを確立することであった。BPSDは多彩な症状の総称であるが、本研究では最も患者を苦しませ介護の負担ともなる精神症状の一つである不安反応を標的的症状とした。本研究において検討するリラクゼーションプログラムは、健常者に対し有効であることが認められており（例えば、百々他，2003）、認知機能障害を有する患者においても実施可能であった（百々・坂野，2007）。本研究は先行研究の結果を踏まえ、AD患者を対象とし、通常治療との比較ならびにプログラムのプラセボ効果を検討した。その結果、継続的なプログラムへの参加により不安反応の抑制が認められた。またこの効果はプラセボ効果によるものではなかった。さらに通常治療のみでは身体的QOLは悪化するが、定期的に心理学的介入を行うことで維持することが可能であることが認められた。

AD患者にとって、認知機能障害の重篤度よりも、BPSDの有無がQOL低下の要因となっている。アルツハイマー型認知症（AD）患者のQOL低下は認知機能障害よりもBPSDによる。BPSD発現とストレスとの関係が指摘されている。近年ストレス評価として精神免疫学的指標が広く活用されている。しかしながらAD患者を対象とした研究はほとんどなされておらず、基礎的資料は十分ではない。そこで本研究では、第二研究として、精神免疫学的指標の一つである唾液中コルチゾールが、AD患者のストレス評価の指標として適用できるかを検討した。その結果、唾液中コルチゾール濃度とBPSDの重症度との比較的強い相関関係が認められた。また唾液中コルチゾール濃度の日内変動が崩れていたことから、患者が慢性ストレス下にあることが示唆された。本研究より、唾液中コルチゾールはAD患者のストレス評価指標として活用する可能性が示唆されたと考える。

研究成果の概要（英文）：

The purpose of the present study was to develop program of therapy to control BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) which is the major cause of the reduction in QOL with patients with AD (Dementia of Alzheimer's Type). The previous findings of our study demonstrated that this relaxation program was effective in controlling anxiety for healthy people and patients with cognitive dysfunction (Dodo et al., 2003; Dodo & Sakano, 2007). This study conducted the randomized phase III trial of 3 groups (Control group, Relaxation group, and Video group). As results, participants of the relaxation group significantly controlled anxiety after sessions. These results demonstrated that this relaxation program help patient with AD succeed in maintaining QOL.

The reduction in QOL with patients with AD depends on BPSD more than cognitive impairment. It has been pointed out that BPSD is related to stress. In recent years, psychoimmunological index is utilized widely as an index which can estimate stress. However, few empirical studies for AD patients have been done. The number of the basic

materials is not good enough. The purpose of the present study is to examine whether salivary cortisol secretion can be applied as an index to estimate stress. The research showed a relatively-strong correlation between salivary cortisol density and severity of BPSD and that the patients might be subject to the chronic stress because the circadian of salivary cortisol density fell into disorder. This study might indicate the possibility of using salivary cortisol density as an indicator of AD patient's stress.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,800,000	540,000	2,340,000
2008年度	900,000	270,000	1,170,000
2009年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	3,200,000	960,000	4,160,000

研究分野：社会科学

科研費の分科・細目：心理学・臨床心理学

キーワード：心理学的介入，認知症，アルツハイマー型，不安

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症患者の行動および精神症状 (BPSD)

超高齢化がすすむ我が国では、認知症患者、特にアルツハイマー型認知症 (Dementia of Alzheimer's Type: AD) の有病率が増加傾向にある。AD患者は記憶障害や見当識障害などの中核症状のみならず、随伴症状である認知症の行動および精神症状 (BPSD) によっても苦しみ、QOLを大きく損なっている (Finkel et al, 1996)。国際老年精神医学会 (2000) は BPSD の諸症状を頻度と治療の困難度別に分類している。BPSD の発現は AD のさまざまな病期においても起こり、全ての患者がいずれかの BPSD を呈すると示唆されている (Reisberg et al, 1989)。

(2) AD 患者の不安反応

BPSD の諸症状の中でも興奮、攻撃性などの行動症状は、介護者にとって介護が困難になるという点で注目されやすい症状である。そのため我が国でも BPSD への治療方法として、行動症状軽減へ効果的なリスペリドンやオランザピンなどの薬物療法が主となっている (日本神経学会治療ガイドライン, 2002)。しかし見落とされがちではあるが、不安反応などの精神症状は介護者へ介護困難を感じさせる以上に、患者本人にとってつらく不快な状態である。また不安反応は単に精神的な側面のみではなく、認知機能の低下や廃用症候群などの生活能力の低下をもたらすこともある。例えば不安を示す AD 患者は、発症

前は心配することのなかった経済状態、将来、健康面に関して懸念を示したり、ストレスを感じなかった出来事への不安を示したりする (Reisberg et al, 1986)。さらに AD 患者の示す不安反応は独立して生じることもあるが、他の BPSD の発現に関係することもある。また重篤な不安反応は、患者自身だけでなく、患者の置かれている環境に対しても影響を与えるので、QOL を悪化させる原因と考えられる。AD 患者の QOL を向上するには、興奮や攻撃性などの行動症状のみではなく不安反応への対策が必要である。

(3) 不安反応を抑制するための心理学的介入の必要性

脳内の神経病理学的変化に関する研究結果から、不安反応を示す AD 患者へのベンゾジアゼピン系抗不安薬の投与の有効性が示唆されている (谷向, 2004)。しかし、高齢者は生理機能が低下しているため、治療薬の作用開始の遅延、作用持続時間の延長、薬物の体内蓄積による副作用が引き起こされるので、長時間の使用は避けなくてはならない。また突然の退薬は反跳現象としての不安や焦燥、歩行時の浮腫感を引き起こすことも考慮しなくてはならない (守田, 2002)。そのため薬物療法のみではなく、心理的・環境的要因へ働きかける非薬物療法の検討が求められている。認知症患者の施設などで取り入れられている非薬物療法としてリアリティ・オリエンテーションなどがある。しかし

適応条件があいまいなまま取り入れられるなど、治療効果に関する検証は不十分なままである(須貝・竹中, 1995; 長田, 2005)。

(4) AD 患者における精神的免疫学的指標の変化

AD 患者にとって、認知機能障害の重篤度よりも、BPSD の有無が QOL 低下の要因となっている。BPSD が発現する要因は、脳の局所病変および神経伝達物質の異常などの器質性要因、患者の病前性格・心理的要因、患者の置かれている環境・社会的要因などさまざまあげられている(IPA, 2003)。特に患者がストレスフルなイベントにさらされると、視床下部-下垂体-副腎(HPA)系の活性が亢進され、焦燥や抑うつ気分などを発現することが指摘されている。近年ストレス評価として精神免疫学的指標が広く活用されている。しかしながら AD を対象とした研究はほとんどなされておらず、基礎的資料は十分ではない。

2. 研究の目的

第 I 研究

本研究の目的は AD を原因疾患とする認知症患者の不安反応を抑制するための効果的な治療プログラムを確立することである。エビデンスに基づいた治療プログラムを確立するためには、エビデンスを蓄積するという方法論を徹底させることが求められている。本研究でも薬物療法での臨床試験の方法論に基づき 3 相からなる研究デザインに基づき、プログラムの安全性、有効性を検討した。

本研究において検討する腹式呼吸と漸進的筋弛緩訓練法(PR)、スキット「あなたの特別な場所」(GAS 研究会, 2000)の読み聞かせを取り入れたリラクゼーションプログラムは、中学生(山田他, 2000)、地域在住の一般成人(百々他, 2004)、ならびに健常な高齢者を対象とした場合においても不安反応の抑制効果が認められた(Dodo et al., 2000; 百々他, 2003)。さらにパーキンソン病、および在宅酸素療法の患者会に所属している難病高齢患者に対しても同プログラムを実施し、プログラム前後での血圧、脈拍などの生理指標の有意な変化が認められた(山田他, 2003)。上記の研究は第 I 相試験に相当し、リラクゼーションプログラムの安全性が確保されていることが明らかとなった。

さらに第 II 相試験に相当する少数の特定不能の認知症患者を対象とした先行研究(百々・坂野, 2007)にて、認知機能障害を有していてもプログラムの理解は可能であり、プログラムに参加することで生理指標の変化が認められ、リラックスできたとの内省報告も得た。そこで本研究では第 III 相試験として、リラクゼーションプログラムの有効性を明らかにするために、複数の AD 患者を対

象としてプログラムを実施する群と実施しない統制群との比較、ならびにプログラムのプラセボ効果を検討するための偽介入群との比較を行うことを目的とした。本研究は第 III 相試験に位置すると考えられる。

第 II 研究

唾液に含まれる精神免疫学的指標の活用は、血液中の指標よりも採取する際対象者へ痛みを与えるなどの侵襲が少なく、かつ医師以外の研究者においても採取できることが利点である(井澤他, 2007)。特に、唾液中の神経免疫学的指標の 1 つであるコルチゾールは広く活用されている。心理的・身体的な急性ストレスフルなイベントにさらされると、副腎皮質から放出されるストロイドホルモンであるコルチゾールは増加する。また朝起床時のコルチゾール濃度が最も高く、以後時間経過と共に降下する特徴がある(山田, 1998)。しかしながら、慢性ストレスや長期的なストレスを体験している人ではコルチゾールが本来持つサーカディアンリズムが崩れていることが最近の研究にて指摘されている(Sephton et al., 2000; 荒木・平川, 2001; 織田他, 2005)。BPSD の発現と患者のストレスとの関係は指摘されているにも関わらず、これまで AD 患者の BPSD の発現と唾液中コルチゾールとの関係を検討した研究はみられない。そこで第 II 研究研究では AD 患者の唾液中コルチゾールを評価する機会を得たので、BPSD の重篤度との関連を検討した。

3. 研究の方法

第 I 研究

精神科病院の老人性認知症疾患治療病棟に入院している認知症患者から、専門医によって DSM-IV-TR(APA, 2000)にて診断した結果 AD と診断され、リラクゼーションプログラムに参加可能な座位を保持できる不安反応を示す患者を対象とした。対象者は介入 1 週間前のスクリーニングで得られた認知機能障害(MMSE)、全般的な BPSD の重症度(日本版 BEHAVE-AD)、および不安反応(日本版 BEHAVE-AD の不安および恐怖得点)別にリラクゼーション群、映像鑑賞群、通常治療群の 3 群に無作為に振り分けた。

リラクゼーション群へは、第 II 相試験に相当する百々・坂野(2007)の結果を踏まえ、毎回 40 分のプログラムを週 1 回計 4 回行った。映像鑑賞群でもリラクゼーション群と同時間帯に映像鑑賞プログラムを実施した。介入を行ったリラクゼーション群と映像鑑賞群では毎回プログラム前後で血圧、脈拍、指先皮膚温を測定した。全 4 回のセッション終了 1 週間後に、介入後の評価を行うために再び 3 群の参加者へ MMSE を実施した。同時に

スクリーニング時と同じ担当看護師へ日本版 BEHAVE-AD, SF-8 への回答を依頼した。実験手続きを Fig. 1 へ示す。

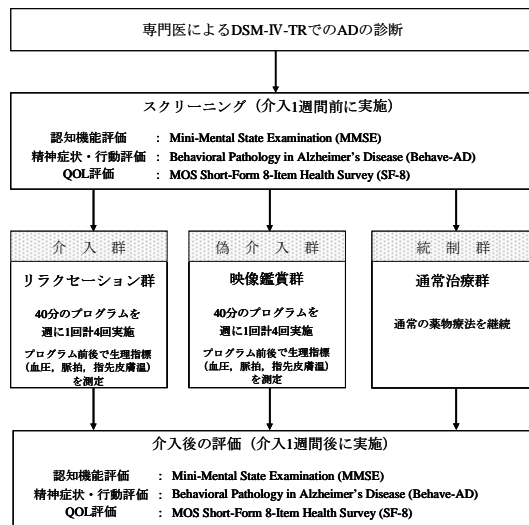


Fig. 1. Procedure of this experiment.

なお、本研究の参加者は、協力施設の責任者および主治医の同意を得、施設責任者および主治医が参加可能であると判断した参加者と参加者の家族へ研究の目的と方法について口答および書面で説明した後、参加者の家族より研究への参加を書面で同意を得た。さらに参加者へは毎回プログラム開始時に研究の説明を行い、同意を得ている。

第II研究

研究Iと同様に、専門医によってDSM-IV-TR (APA, 2000)にて診断した結果ADと診断された精神科病院の老人性認知症疾患治療病棟への入院患者を対象とした。分析対象者29名であった。対象者の認知機能障害(MMSE)を測定し、担当看護師によってBPSDの重症度(日本版BEHAVE-AD)へ評価してもらった。精神免疫学的指標を測定するために、対象者へは同日の朝食2時間後の10:00、昼食2時間後の15:00に対象者の唾液を採取した。唾液中のコルチゾール濃度は、放射免疫測定法(RIA)によって測定・分析された。

4. 研究成果

第I研究

(1)分析対象者の属性

最終的な分析対象者19名の介入前のMMSE得点は平均13.58 (SD=6.36)点 (range: 0-27)であった。各群に割り当てられた参加者のスクリーニング調査時のMMSE得点、BEHAVE-AD尺度の下位項目である「不安および恐怖」得点と、合計得点であるBEHAVE-AD得点、年齢を比較した結果有意差は認められなかった。この結果から、介入前の認知機能障害、不安反応、全般的なBPSDの重症度が無作為になるように参加者が3群に割り付けられたといえる。

(2)介入前後でのBPSDの変化

介入前後での不安反応と全般的なBPSDの変化についてリラクゼーション群、映像鑑賞群、通常治療群の群間差を検討したところ、「不安および恐怖」得点とBEHAVE-AD得点に関して有意な群間差が認められた(「不安および恐怖」: $H=12.07, p<.00$; BEHAVE-AD: $H=6.06, p<.05$) (Table 1.)。そこでいずれの群間において有意な差が認められるかを明らかにするためにSteel-Dwass検定を行った。その結果、不安および恐怖得点ではリラクゼーション群と映像鑑賞群、リラクゼーション群と通常治療群においてのみ有意差が認められた ($p<.05$)。リラクゼーション群の不安および恐怖得点は介入前から介入後減少したが、映像鑑賞群では介入前後ではほとんど変化はみられなかった。通常治療群では逆に介入前から介入後増加していた。BEHAVE-AD得点についてもSteel-Dwass検定を行ったが、いずれの群の対比較においても有意差は認められなかった ($p<.n.s.$)。

Table 1. The Anxiety and phobias score and BEHAVE-AD score before and after interventi

		Group					
		Relaxation		Video		Control	
		Before	After	Before	After	Before	After
Anxiety and phobias	M	2.83	1.00	1.71	1.71	2.00	2.67
	(SD)	(1.17)	(0.89)	(0.76)	(1.70)	(0.89)	(2.25)
BEHAVE-AD	M	16.33	4.50	11.43	6.71	11.50	13.33
	(SD)	(9.63)	(2.17)	(6.45)	(5.28)	(5.43)	(10.58)

Note. Anxiety and phobias score is maximum score = 12. The higher the score, the severer anxiety. BEHAVE-AD score is maximum score = 78. The higher the score, the severer BPSD.

本研究の結果から、継続期にリラクゼーションプログラムへ参加することで参加者の日常生活で観察される不安反応が下がるといえる。また、映像鑑賞群と通常治療群とでは有意な群間差が認められなかったことから、不安反応の低下はプラセボ効果によるものではないと考えられる。しかし、BEHAVE-AD得点の介入前後での変化は多重比較の結果では有意な群間差は認められなかった。この結果は、リラクゼーションプログラムによって参加者の不安反応は低下するが、全般的なBPSDへの般化はなかったためと考えられる。

(3)介入前後でのQOL評価の変化

QOL評価についても介入前後での変化を検討するために、身体的サマリースコア(PCS-8)、精神的サマリースコア(MCS-8)を算出した。両得点ともに標準化化されているので、介入前後と群を要因としたパラメトリックな手法の反復測定分散分析を行った。PCS-8では介入前後の主効果は認められたが、介入前後×群の交互作用はみられなかった。MCS-8についても介入前後の主効果は認められたが、介入前後×群の交互作用はみられな

かった (介入前後: $F(1, 16.00)=19.57, p<.00$; 介入前後×群: $F(2, 16.00)=.21, n.s.$)。全参加者の介入前の MCS-8 は介入後増加したが、国民標準値には満たなかった。

PCS-8, MCS-8 両得点ともに介入前後×群の交互作用は有意でなく、群間差も認められなかったが、定期的な介入の有無で差があるかを確認するために、介入を行ったリラクゼーション群と映像鑑賞群と、介入を行わなかった通常治療群との2群を比較した (Fig. 2.)。

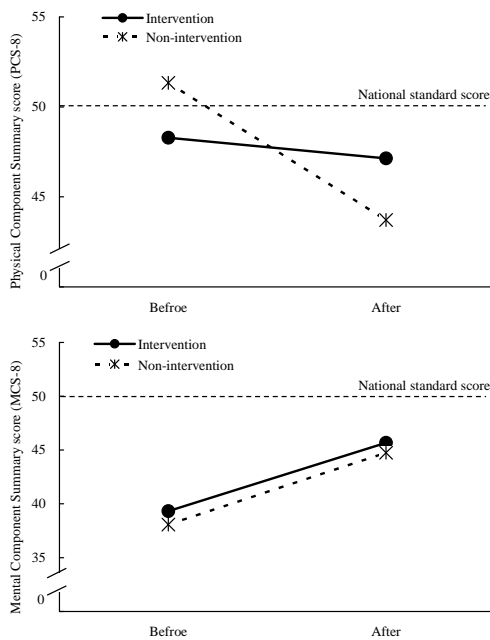


Fig. 2. Change of the SF-8 (PCS-8 and MCS-8) score in intervention.

Note. Intervention: Relaxation group and Video group. Non-intervention: Control group. National standard score = 50. The higher the score, the greater the health.

両得点について、介入前後と介入の有・無を要因としたパラメトリックな手法の反復測定分散分析を行った。その結果、介入前後×介入の有・無の交互作用が PCS-8 では認められ、MCS-8 では認められなかった (PCS-8: $F(1, 17.00)=5.26, p<.05$; MCS-8: $F(1, 17.00)=.01, n.s.$)。交互作用が認められた PCS-8 について多重比較を行ったところ、介入を行ったリラクゼーション群、映像鑑賞群では PCS-8 は介入後へと有意な変化は認められなかったが、介入を行わなかった通常治療群では介入後低下傾向を示した ($F(1, 5)=.01, p<.10$.)。

MCS-8 では3群とも介入前後の主効果のみが認められ、セッションが終了した1ヵ月後には向上したことが明らかとなった。介入期間中いずれの群においても薬物療法は継続されていたことから、精神的 QOL の向上は薬物療法の効果ではないかと考えられる。しかし依然として国民標準値を達することはなかったため、参加者の精神的 QOL が改善したとは言い難い。対して PCS-8 では介入前後×群の交互作用は認められなかったが非薬物療法の介入の有無について検討したところ、

リラクゼーションプログラムもしくは映像鑑賞プログラムを定期的に行った群では介入前後で変化は認められなかったが、定期的な介入を行わなかった通常治療群では介入後低下する傾向が示唆された。この結果から、通常の薬物療法のみで定期的な非薬物療法の介入を行わないでいると、AD 患者の身体的 QOL 低下を食い止めることが難しくなる可能性が考えられる。

(4) 介入前後での認知機能障害の変化

認知機能障害の重症度に介入前後で群間差が認められたかを検討したところ、介入前後の主効果、介入前後×群の交互作用ともに有意ではなかった (介入前後: $F(1, 16.00)=.65, n.s.$; 介入前後×群: $F(2, 16.00)=.66, n.s.$)。群間差は認められず、全参加者の MMSE 得点は介入後有意な改善は認められなかった。この結果は、本研究で用いたリラクゼーションプログラム、映像鑑賞プログラムともに、AD の認知機能障害の改善を目的としたプログラムではなかったためと考えられる。プログラムの目的から考えると本研究の結果は妥当だといえる。

以上の結果から、本研究で検討したリラクゼーションプログラムは認知機能障害を有している AD を対象とした場合でもリラクゼーション効果を得ることができ、全般的な BPSD の変化には至らなかったものの、継続な実施を通して標的症状であった日常生活で観察される不安反応を抑制できることが示唆された。

第II研究

(1) コルチゾール濃度と認知機能障害、BPSD との関係

朝食2時間後の10:00に採取したコルチゾール濃度と MMSE 得点と BEHAVE-AD の各尺度得点について Pearson の積率相関係数を算出した (Table 2.)。その結果、BEHAVE-AD による BPSD 得点、ならびに下位項目である攻撃性得点において有意な相関係数が認められた (BPSD 得点: $r=.38, p<.05$; 攻撃性得点: $r=.44, p<.05$)。また、妄想観念得点との相関関係の傾向もみられた ($r=.36, p<.10$)。

唾液中コルチゾール濃度は急性ストレス状態では約50~100%増加することが指摘されている (井澤他, 2007)。また AD 患者がストレスフルなイベントに遭遇することで、HPA axis が亢進し、副腎皮質より分泌されたコルチゾールに患者の脳が暴露されることによって、BPSD の諸症状が発現することも示唆されている (Meijer & de Kloet, 1998)。本研究の結果からも、唾液中コルチゾール濃度と BPSD の重篤度とが関連していえよう。なお、本研究では唾液中コルチゾール濃度と MMSE 得点との相関は見られなかった。本結果

から、ストレスにさらされることで分泌される唾液中コルチゾール濃度と認知機能障害の程度には直接的な関係は見出されなかったものとする。

Table 2.コルチゾール濃度とMMSE, Behave-ADとの相関

		コルチゾール濃度
MMSE		-0.20
Behave-ad	BPSD得点	.38 *
	妄想観念	.36 +
	幻覚	.10
	行動障害	.11
	攻撃性	.44 *
	日内リズム	-.05
	感情障害	-.03
	不安および恐怖	.23
	全般評価	.16

* $p < .05$ + $p < .10$

(2) 日内変動

日内変動を検討するために、同日午前午後採取した唾液よりコルチゾール濃度を算出できた20名について比較した。その結果、10:00と15:00でのコルチゾール濃度に有意な変動は認められなかった($t=0.48$, $n.s.$) (Fig. 3.)。一般的に唾液中コルチゾール濃度は起床時に高く、時間経過と共に低下するというサーカディアンリズムを有している(井澤他, 2007)。しかしながら本研究結果では有意な差異は認められなかった。個人ごとでデータを検討したところ、時間経過とともに低下した者は分析対象者20名中8名に過ぎなかった。慢性ストレス状態においてコルチゾール濃度の日内変動が乱れる可能性が指摘されている(荒木・平川, 2007; 織田他, 2005)。本研究においても対象者が慢性ストレス状態にあるため、午前から午後へかけての変動が崩れてしまったものとする。

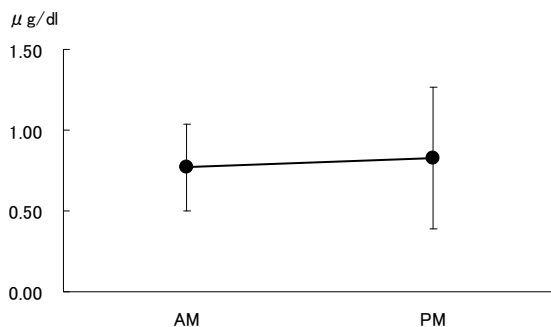


Fig.3.コルチゾール濃度の日内変動

これまで客観的にAD患者のストレス評価を測定する指標は十分に確立されていなかった。本研究は29名と十分な人数による結果とは言い難いが、唾液中コルチゾール濃度の測定がAD患者のストレス反応を客観的に評価する指標として活用する可能性が示唆されたものとする。また、患者のコルチゾール濃度の日内変動の崩れも、ストレス反応を評価する指標として重要なものであると

考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計3件)

- ① 百々尚美、アルツハイマー型認知症患者の精神神経免疫学的指標に関する予備的研究、日本認知症ケア学会誌、査読有、Vol. 9、2010、pp. 83-88、
- ② 百々尚美・坂野雄二、アルツハイマー型認知症患者の不安反応を抑制するためのリラクゼーションの効果、行動医学研究、査読有、Vol. 15、2009、pp. 10-21、
- ③ 百々尚美・坂野雄二、認知症患者の不安反応を抑制するためのリラクゼーションプログラムの効果検討、ストレスマネジメント研究、査読有、Vol. 4、2008、pp. 3-12、

[学会発表] (計4件)

- ① 百々尚美、ローレンツプロット解析を用いたリラクゼーションプログラム時の自律神経系の変化、日本心理学会、平成21年8月28日、立命館大学
- ② 百々尚美・坂野雄二、アルツハイマー型認知症患者の精神免疫学的指標に関する予備的研究、日本健康心理学会、平成20年9月12日、桜美林大学、
- ③ 百々尚美・坂野雄二、アルツハイマー型認知症患者の不安反応に対するリラクゼーションプログラムの効果、日本行動療法学会第33回大会、平成19年12月2日、神戸国際会議場、
- ④ Dodo, N., & Sakano, Y. Examination of effectiveness of relaxation program to control anxiety for patients with SDAT (Senile Dementia of Alzheimer's Type). V World Congress of Behavioural & Cognitive Therapies Poster Abstracts. 平成19年7月12日 Barcelona International Convention Centre (CCIB)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

百々 尚美 (NAOMI DODO)

大阪人間科学大学・人間科学部・准教授

研究者番号：70351707

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：