

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 16 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861020

研究課題名(和文) 認知症患者におけるhypersexualityのメカニズムに関する研究

研究課題名(英文) The mechanism of hypersexuality in patient with dementia

研究代表者

矢田部 裕介 (Yatabe, Yusuke)

熊本大学・医学部附属病院・非常勤診療医師

研究者番号：50508637

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：認知症者は時に不適切な性行動(inappropriate sexual behavior: ISB)を呈し、介護者にとって最も負担の高い症候とされるが、認知症者のISBに関するメカニズムはあまり良く知られていない。本研究では、認知症外来を受診した連続442名を調査し、ISBのメカニズムを検討した。442名中16名(3.6%)がISBを示し、認知症の背景疾患の間で有症率に有意差はなかった。一方、ISBは男性、認知機能障害が軽い、妄想、興奮、多幸、抗パーキンソン病薬やコリンエステラーゼ阻害薬の使用と関連していた。本研究の結果は認知症者のISBに対する治療やケアを考えるうえで重要な示唆を含む。

研究成果の概要(英文)：Patients with dementia occasionally exhibit inappropriate sexual behavior (ISB). Although ISB is one of the problematic symptoms for caregivers, little is known concerning the mechanism of ISB in dementia. The purpose of this study is to investigate the prevalence of ISB and factors related to it in patients with dementia. The sample consisted of 442 consecutive outpatients with dementia. We evaluated ISB by using an original question. Of the 442 patients with dementia, 16 (3.6%) showed ISB. The prevalence of ISB did not significantly differ by dementia type. Multiple logistic regression showed that ISB was significantly associated with male sex, high MMSE score, delusions, agitation, euphoria, antiparkinson drug use, and cholinesterase inhibitors use. Our results suggest that if patients with dementia present with ISB, we should consider reducing their dosage of antiparkinson drugs or cholinesterase inhibitors as well as treatment of delusions, agitation, and euphoria.

研究分野：老年精神医学

キーワード：hypersexuality 不適切な性行動 認知症 BPSD

1. 研究開始当初の背景

(1) 近年、急速な高齢化に伴う認知症患者の増加が社会問題となっており、認知症医療、介護の現場はその対応に迫られている。特に、認知症にみられる精神症状・行動障害 (behavioral and psychological symptoms of dementia : BPSD) は患者や家族の QOL を低下させるだけでなく、早期の施設入所をもたらし、その結果、医療費を増大させることが知られている[1]。BPSD には、妄想や幻覚、興奮、うつ、無為、徘徊などが含まれ、各症候と背景の認知症性疾患との関連、あるいは認知機能や神経画像検査所見との関連を調べることにより、症候のメカニズムの解明のみならず疾患別治療法の開発が進んでいる。一方、介護負担度の高い BPSD のひとつである hypersexuality については、疾患との関連や症候のメカニズムなど未解明な部分が多い。

(2) ヒトの性欲亢進に関する神経基盤は、脳損傷により性欲亢進や性嗜好の変化を来した稀有な症例の報告から得られた知見がほとんどである。例えば、hypersexuality を呈する病態として Klüver-Busy 症候群や前頭葉損傷例が知られており、その責任病巣である扁桃体や前頭葉眼窩面が hypersexuality を起こす重要な脳部位と考えられている。一方で、認知症性疾患でもしばしば性欲亢進や性的脱抑制行動がみられるが、必ずしも扁桃体や前頭葉の機能低下とは関連せず、hypersexuality のメカニズムは多様なものであることが想定される。この多様なメカニズムの解明ないしは整理がなされておらず、hypersexuality への効果的な介入手法も未知のままであり、介護破綻や施設退所の原因となっている。

2. 研究の目的

本研究では認知症患者の呈する精神症状・行動障害 (BPSD) のうち、hypersexuality に焦点を当て、そのメカニズムの解明を主たる目的とする。まず、Hypersexuality を含む不適切な性行動 (inappropriate sexual behavior : ISB) を評価可能な尺度を開発し、認知症性疾患における ISB の有症率を明らかにする。さらに、ISB と患者背景、認知機能障害、他の BPSD との関連性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 本研究は熊本大学倫理委員会の承認を得て行った。また、すべての患者もしくは家族に研究参加の同意を書面で得た。対象は熊本大学医学部附属病院認知症専門外来を受診した連続例から選択した。全ての患者は、認知症および老年精神医学の専門医による神経精神医学的診察、Mini-Mental State Examination (MMSE) [2]を含む神経心理学的検査、血液検査 (甲状腺ホルモン、ビタミン B1、B12、葉酸を含む) 頭部 MRI もしくは CT、SPECT を施行され、専門医 2 名の一致

による臨床診断がなされた。各認知症の背景疾患は国際的にコンセンサスの得られた診断基準を用いてなされた。認知症の発症以前に、統合失調症や大うつ病等の重篤な精神障害、発達障害、物質乱用を有する者は対象から除外した。信頼できる情報提供者がいない者も除外した。442 名 (女性 278 名、男性 164 名) の認知症患者が上記基準を満たし、本研究にエントリーされた。対象の平均年齢 (±標準偏差) は 76.4 ± 8.3 歳、平均教育年数 (±標準偏差) は 10.9 ± 2.6 年、平均罹病期間 (±標準偏差) は 3.2 ± 2.2 年、平均 MMSE スコア (±標準偏差) は 19.0 ± 5.7 点であった。

(2) ISB の評価は、12 項目版 Neuropsychiatric Inventory (NPI-12) [3]を参考に作成した半構造化面接 (色情評価尺度、表 1) を用いて行った。また、ISB に関連する要因として、患者背景 (性別、年齢、教育年数、罹病期間) MMSE、NPI-12 を前向きに評価した。

主質問

「患者さんは、色情的なことを言ったり、色情的な行動をとったりしますか」

下位質問

1. 異性の身体 (胸やお尻など) に触りたがりますか
2. 異性に交際を迫る発言をしたり、キスや性行為をしようと言うなどの色情的なことを言いますか
3. 家族や他人に卑猥な写真などをみせようとしていますか
4. 卑猥な写真などをみたりしますか
5. 配偶者に頻回に性行為を要求したり、公衆の面前で配偶者の胸やお尻を触ったりしますか
6. 公衆の面前では通常隠すような身体の部分を露出したり、人に触らせようとしていますか
7. その他、色情的な行為はありますか

表 1. 色情評価尺度

(3) 主要疾患 (20 例以上) 間の ISB 有症率の比較はフィッシャー正確確率検定を用いて行った。また、ISB の有無を従属変数、臨床背景、MMSE スコア、NPI-12 下位項目有症率、抗パーキンソン病薬使用の有無、コリンエステラーゼ阻害薬使用の有無を共変量とし、ロジスティック回帰分析を用いて ISB に関連する要因を検討した。

4. 研究成果

(1) 特定の認知症性疾患と ISB の関係について ISB は 442 名中 16 名 (3.6%) に認められた。主要疾患ごとの ISB 有症率は、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) が最も高頻度であり (7.0%)、次いで前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration : FTLD) (4.3%)、血管性認知症 (vascular dementia : VaD) (2.9%)、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) (2.1%) の順であ

ったが、疾患群間で統計学的有意差は認めなかった (P=0.16) (表2)。

	AD n = 289	DLB n = 43	VaD n = 38	FTLD n = 23	P 値
平均年齢 (歳)	76.7	79.8	73.6	66.8	-
男性/女性 (n/n)	94/195	19/24	22/16	9/14	-
教育年数 (年)	10.8	10.6	11.1	11.2	-
罹病期間 (年)	3.2	3.2	3	3	-
MMSE 得点	18.7	17.8	19.9	21.3	-
NPI 得点	12.5	20.1	12.7	18.3	-
ISB 有症率 n (%)	6 (2.1)	3 (7.0)	1 (2.9)	1 (4.3)	0.16

表2. 主要疾患の患者背景と ISB 有症率

ISB と FTLD の関連を示す多くの報告もあるが[4]、本研究では診断群間で ISB の有症率に統計学的有意差は認めなかった。Mendez と Shapira は行動障害優位型の前頭側頭型認知症 (behavioral variant of frontotemporal dementia : bvFTD) の 13% に ISB を認め、早発性 AD では一人も認めなかったことを報告している [5]。一方で、Miller らは AD と FTLD の間で ISB の有症率に差はないと報告している[6]。FTLD と ISB の関連についてはさらなる検証が必要であろう。

(2) 認知症者の ISB に関連する要因について：ロジスティック回帰分析では、男性、MMSE スコア高値、妄想、興奮、多幸、抗パーキンソン病薬及びコリンエステラーゼ阻害薬の使用が、ISB の出現と有意に関連していた (表3)。

	OR	95%CI	P 値
性別	7.25	1.55 33.91	0.01
年齢	0.98	0.92 1.04	0.56
教育年数	0.99	0.8 1.24	0.96
MMSE スコア	1.19	1.01 1.4	0.04
罹病期間	0.99	0.75 1.35	0.98
妄想	6.03	1.41 25.78	0.02
幻覚	0.18	0.02 1.58	0.12
興奮	4.38	1.1 17.46	0.04
うつ	0.72	0.16 3.33	0.68
不安	0.57	0.13 2.48	0.45
多幸	13.85	1.13 171.02	0.04
アパシー	1.11	0.27 4.62	0.88
脱抑制	0.66	0.1 4.16	0.65
易刺激性	0.95	0.24 3.76	0.94
異常行動	0.27	0.04 1.75	0.17
睡眠障害	3.02	0.81 11.26	0.1

食行動異常	2.51	0.74	8.53	0.14
抗パーキンソン病薬	16.81	1.76	168.02	0.02
コリンエステラーゼ阻害薬	6.26	1.55	25.24	0.01
Model χ^2	50.42			

表3. ISB と関連する要因

最も注目すべきは、認知機能障害が軽症なほど ISB が出現しやすいという結果であろう。Alagiakrishnan らは、ISB が軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) の段階から出現すると報告し[7]、本研究の結果と一致する。しかし、先行研究の多くは、認知機能障害が高度になるほど ISB が増えることを報告している[8]。本研究結果と先行研究とのディスレパンシーは、各研究コホートにおける認知症重症度の差異で説明され得るかもしれない。本研究対象は、ほとんどが地域在住の軽症から中等症の認知機能障害を有する認知症患者であった。一方で、先行研究の多くは、施設入所や入院を要する中等症から重症の患者が研究対象に多く含まれていた[8]。本研究を含めたこれらの結果は、認知症患者における ISB の出現は、軽症期と進行期の二峰性ピークをとる可能性を示唆する。

多くの研究者が ISB と脱抑制との関連を示唆しているが、本研究ではその関連性は認めなかった。その一方で、妄想や興奮、多幸といった BPSD と ISB の関連が示された。脱抑制は本来、認知症軽症期には少なく、病状進行に伴い増加していく症候である[9]。こうした背景からも認知症軽症期の患者では、妄想などの脱抑制以外の精神症状が ISB と関連し、軽症認知症患者と高度認知症患者では、ISB の出現機序が異なる可能性が考えられた。

本研究では、コリンエステラーゼ阻害薬や抗パーキンソン病薬の投与と ISB の関連性が見出された。パーキンソン病患者における抗パーキンソン病薬と ISB の関連はよく知られている[10]。コリンエステラーゼ阻害薬においては、同薬や経口コリンサプリメントが ISB を惹起したとする報告[11,12]がある一方で、コリンエステラーゼ阻害薬が ISB の治療に効果的であったとする報告もある[13,14]。本研究結果は、抗パーキンソン病薬やコリンエステラーゼ阻害薬を服用中の認知症患者が ISB を呈した際には、それらの薬剤の減量・中止を考慮すべきであることを示唆する。

(3) 研究限界とまとめ：本研究には幾つかの方法論的限界がある。第一に、サンプルサイズが小さく、統計学的検出力が十分ではなかった可能性がある。第二に、本研究対象のほとんどは軽度から中等度の認知機能障害を有する地域在住者であり、高度認知症患者がほとんど含まれていなかった。ゆえに、本研究結果を認知症の全患者層へ当てはめる際には注意が必要である。第三に、認知症の ISB を評価するための標準化された方法がな

く、本研究では独自に作成した半構造化面接を用いて ISB を評価した。今後、色情評価尺度の標準化が必要である。これらの研究限界に関わらず、前向性の研究デザインで実施した本研究から得られた結果は非常に信頼性が高く、認知症患者の ISB 治療やケアを考えるうえで多くの示唆的な知見が得られた。これをまとめると以下ようになる。

認知症患者が ISB を呈した場合、抗パーキンソン病薬やコリンエステラーゼ阻害薬の投与に細心の注意を払う必要がある。

認知症の背景疾患に関わらず、ISB の出現に注意を要する。

女性や中等症認知症患者よりも、男性や軽症認知症患者において、ISB に注意を払う必要がある。

特定の BPSD (妄想、興奮、多幸) を治療しておくことは、ISB の予防や治療に寄与する可能性がある。

<引用文献>

- Finkel S, Costa E, Silva J, et al. Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia: A consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr* 1996; 8(Suppl 3): S497-500.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR, et al. 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, et al. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314.
- Mendez MF, Chen AK, Shapira JS, Miller BL. Acquired sociopathy and frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20: 99-104.
- Mendez MF, Shapira JS. Hypersexual behavior in frontotemporal dementia: a comparison with early-onset Alzheimer's disease. *Arch Sex Behav* 2013; 42: 501-509.
- Miller BL, Darby AL, Swartz JR, Yener GG, Mena I. Dietary changes, compulsions and sexual behavior in frontotemporal degeneration. *Dementia* 1995; 6: 195-199.
- Alagiakrishnan K, Lim D, Brahim A, et al. Sexually inappropriate behavior in demented elderly people. *Postgrad Med J* 2005; 81: 463-466.
- Black B, Muralee S, Tampi RR. Inappropriate sexual behaviors in dementia. *J Geriatric Psychiatry Neurol* 2005; 18: 155-162.
- Fuh JL, Wang SJ, Cummings JL. Neuropsychiatric profiles in patients with Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76:

1337-1341.

Klos KJ, Bower JH, Josephs KA, et al. Pathological hypersexuality predominantly linked to adjuvant dopamine agonist therapy in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Parkinsonism Relat Disord* 2005; 11: 375-386.

Chemali Z. Donepezil and hypersexuality: a report of two cases. *Prim Psychiatry* 2003; 10: 78-79.

Calabro RS, Cordici F, Genovese C, Bramanti P. Choline associated hypersexuality in a 79-year-old man. *Arch Sex Behav* 2014; 43: 187-189.

Alagiakrishnan K, Sclater A, Robertson D. Role of cholinesterase inhibitor in the management of sexual aggression in an elderly demented woman. *J Am Geriatr Soc* 2003; 51: 1326.

Canevelli M, Talarico G, Tosto G, et al. Rivastigmine in the treatment of hypersexuality in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013; 27: 287-288.

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7件)

Hashimoto M, Yatabe Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Kaneda K, Honda K, Yuki S, Ogawa Y, Imamura T, Kazui H, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 2015; 5: 244-252. 査読有

DOI: 10.1159/000381800

Tanaka H, Hashimoto M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yatabe Y, Kaneda K, Yuuki S, Honda K, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Hatada Y, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2015; 15: 242-247. 査読有

DOI: 10.1111/psyg.12108

Hasegawa N, Hashimoto M, Koyama A, Ishikawa T, Yatabe Y, Honda K, Yuuki S, Araki K, Ikeda M. Patient-related factors associated with depressive state in caregivers of patients with dementia at home. *J Am Med Dir Assoc* 2014; 15: 15-18. 査読有

DOI: 10.1016/j.jamda.2014.02.007

品川俊一郎、矢田部裕介、繁信和恵、福原竜治、橋本 衛、池田 学、中山和彦。

本邦における FTLD に対する off-label 処方の実態について . Dementia Japan 29 : 78-85 , 2014 . 査読有
藤瀬 昇 , 矢田部裕介 , 池田 学 . コタール症候群と認知症の抑うつ . Dementia Japan 28 : 245-251 , 2014 . 査読無
Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Ikeda M. Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study. Psychogeriatrics 2013; 13: 88-93. 査読有
DOI: 10.1111/psyg.12004
矢田部裕介 , 池田 学 . 前頭側頭型認知症 vs. 躁病 . 精神科 23 : 631-636 , 2013 . 査読無

〔学会発表〕(計 2 件)

矢田部裕介、アルツハイマー病と色情、第 91 回熊本精神神経学会、2015 年 2 月 21 日、ANA クラウンプラザホテル熊本 ニュースカイ(熊本県・熊本市)
矢田部裕介、認知症における色情のメカニズム、第 18 回日本神経精神医学会、2013 年 12 月 14 日、千里ライフサイエンスセンター(大阪府・豊中市)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

矢田部 裕介 (YATABE, Yusuke)

熊本大学医学部附属病院非常勤診療医師

研究者番号 : 50508637

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

なし

(4)研究協力者

なし