

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 14 日現在

機関番号：17601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2014～2016
課題番号：26461751
研究課題名(和文) BPSD発現予測因子としてのバイオマーカーの応用研究

研究課題名(英文) Biomarkers predict the occurrence of BPSD

研究代表者
林 要人 (Hayashi, Yoshihito)
宮崎大学・医学部・准教授

研究者番号：20295223
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：現在の日本の直面する課題は認知症数の増加である。家庭生活が難しくなる原因は中核症状と言われる認知機能の低下よりも精神症状や問題行動などのBPSDと言われる症状である。BPSDへの対応は症状発現後のため予測に役立つものが必要で生体内のバイオマーカー(唾液中のコルチゾール、メラトニン)が使用できるのではと考え、認知症患者の症状とバイオマーカーの変化を1年間追跡した。結果：明らかな症状変化が現れる以前の各ホルモン値を調べると明らかな変化が生じている可能性があることがわかった。バイオマーカーの変化によって症状変化を予測することができる可能性があることがわかった。

研究成果の概要(英文)：Current Japan is super aged society, and a major problem to face is increase of the number of dementia. The cause that the patients are refused to be stayed at home is occurrence of BPSD. A cerebral pathologic change and the stress consisting of environmental factors influence BPSD. Therefore we must predict the occurrence of BPSD to care them immediately. This time, I could take in vivo biomarkers (cortisol, melatonin in saliva) and evaluate psychological symptoms and cognitive functions at the same time every three months for a year. Result: I knew that some apparent changes might occur when I checked each hormone level before big change of psychological symptoms appeared. Therefore, I thought that I might predict a symptom change by seeing changes of the biomarkers. I think that these methods lead to improvement of the quality of life of the patient and the reduction of the burden on caregiver.

研究分野：老年精神医学

キーワード：認知症 バイオマーカー BPSD

1. 研究開始当初の背景

非薬物療法、薬物治療)を行っている場合には治療効果判定の指標として活用できる可能性があり、患者に対する治療的介入の仕方を認知症疾患の原因究明と治療法の開発及び介護対策は急速に進行する超高齢化社会が抱える悲願であり、その重要性に関しては言及する必要のない課題である。認知症症状の中で介護者側の大きな負担となるのは記憶障害などの中核症状よりも幻覚、妄想、興奮、抑うつ、不眠、徘徊、拒絶、暴力行為等の BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) といわれる症状である。BPSD を生じる要因としては心理・社会的要因および大脳の神経病理学的変化の影響による神経伝達物質の異常を含む身体的要因がありそれらが単独もしくは複合して発生すると考えられる。BPSD に対する治療法はいまだ確立されておらず抗精神病薬などを用いた対症療法である。精神状態を客観的に評価し、症状発現予測する為の神経免疫学的指標 (バイオマーカー) に対する研究報告は無いのが現状である。実臨床では、BPSD の症状発現後に対応することになり、治療開始の遅れから介護負担の増加を招き、入院・入所を早める結果となっている可能性が高い¹⁾。BPSD は 60~80% の認知症患者で認められ、現時点で発現していなくても将来的に発現する可能性は高いと考えられる²⁾。疾患の予防的観点に立てば症状発現防止策についての検討が必要となる。このため BPSD の発現を予測できるバイオマーカーが発見されれば、症状発現前の早期の段階で環境調整や薬物治療などの治療的介入が可能となり、症状発現の抑制や防止が可能となるものと考えられる。BPSD の抑制による介護負担減少により認知症患者の在宅介護がより長期に可能となれば、医療経済効果もあると思われる。また、すでに BPSD に対する何らかの治療 (決定する指標となることが予想される。

近年、人間の概日リズムの異常はうつ病などの精神疾患のみならず老化現象、循環器疾患やメタボリックシンドロームのような代謝性疾患、がんの発症との関連が示唆されるようになっている。それらの疾患は認知症の危険因子とされており認知症の発症、進展に強い相関関係が予想される³⁾。アルツハイマー型認知症 (AD) 患者の脳では睡眠・覚醒や生物時計の制御核、神経投射路が存在する視床下部・脳幹の器質的異常により、多様な障害が認められる。AD 患者では概日リズムを示す睡眠・覚醒リズムの指標となる松果体ホルモンのメラトニンの分泌異常が報告されている⁴⁾。メラトニンリズムの異常がアミロイドの産生や代謝に影響し AD の病態に關与している可能性は高いと考える。またコルチゾールも概日リズムを呈するホルモンであるが、AD 患者がストレスフルなイベントに遭遇することで視床下部-下垂体-副腎軸 (HPA axis) が亢進し副腎皮質からのコルチゾール分泌過剰が生じ BPSD を発現することを示唆する報告がある⁵⁾。

2. 研究の目的

今回は、BPSD の発現には大脳の病理学的変化に加え患者自身の持つ元来の性格傾向と認知機能低下によってもたらされる生活環境上の不適応によるストレスが強く關与しているものと考え、これらのストレス状況に反応する形として生体内ではストレスに關するコルチゾールやメラトニンといったホルモン、いわゆる生体のバイオマーカーの分泌量もしくは分泌パターンの変化が起きていると考えた。患者が表出する BPSD の症状発現前にはこれらホルモンの変化が生じ症状発現に影響もしくは反映しているものと考え、2 種類のコルチゾール、メラトニンをストレスに關するバイオマーカーとしてそれらの分泌量、分泌パターンなどを BPSD 各症状と同時に定期的に測定し症状発現との相関について前向視的に検討することを

目的とした。さらに BPSD 発現と介護うつ
の状況及び介護負担度についても BPSD 発現と
の相関を観察するために同時に評価し検討
することを目的とした。

3. 研究の方法

宮崎大学医学部附属病院精神科外来を認知症
の診断にて通院中の患者とその介護者を対象
とした。認知症患者については、下記の基準
を満たすこととした。

〔選択基準〕1) 年齢：50歳以上の認知症と診
断された患者 2) 性別の種別は不問 3) 外来
患者 4) 本試験の参加に関して同意が得られ
る患者

〔除外基準〕

患者個々の背景因子を考慮する以外に、以下
の項目を除外例とした。1) 重度の精神障害を
合併する患者 2) 悪性新生物などの重篤な疾
患を有する患者 3) その他、調査担当医師が
本調査への参加が不適と判断した患者
介護者は、患者の日常生活の援助を行ってい
る主たる介護者とし、下記の基準を満たすこ
ととする。(患者家族に限るものではない)

〔選択基準〕1) 患者の日常生活について評価
可能な介護者(性別不問) 2) 本試験の参加に
関して同意が得られる介護者

〔除外基準〕

1) 患者の日常生活について評価不可能な介護
者 2) 研究期間を通じて、患者の介護継続が
困難な介護者 3) その他、調査担当医師が本
調査への参加が不適と判断した介護者

認知症患者に対して行動・心理症状について
は NPI (NeuroPsychiatric Inventory)、認知
機能については MMSE (Mini-Mental
Examination)、来院時時点での状態について
は FAST (Function Assessment Staging) にて
評価した。同時に唾液採取を行いコルチゾー
ル、メラトニン検査を行った。各検査は3ヶ

月毎に1年間施行した。介護者に対しては、
介護負担については ZBI-8 (Zarit Burden
Interview-8) および介護うつについては
SDS (Self-rating Depression Scale) を用い
て患者に対する検査同様に3ヶ月毎に1年間
追跡調査し評価を行った。唾液中のメラトニ
ン、コルチゾール分泌量の測定には
Salimetrics 社コルチゾール及びメラトニン
Salivary EIA Kit を用いた。結果は吸光度マ
ルチプレートリーダーを用いて測定した。計
測時には既存のスタンダード試料の測定を
毎回施行しその都度検量線を作成し、唾液中
の各ホルモン量を測定した。

結果

今回の研究期間においては9名の症例をエン
トリーすることができた。1年間の調査を施
行したが途中での脱落例はいなかった。症例
の内訳として疾患、開始時平均年齢、開始時
平均 MMSE を以下に示す。アルツハイマー型
認知症7例(男女比は2:5)、平均年齢72.9歳、
平均 MMSE 18.7点。レビー小体型認知症1例、
男性、年齢84、MMSE 21点。軽度認知機能障
害1例、男性、年齢81歳、MMSE 23点であ
った。

表1にBPSDの評価を1年間行った総NPI
の結果を示す。図1にはコルチゾールの分泌
量の求め方について示した。計測した各ホル
モン値をプロットし分泌曲線を描き時間経
過で面積(図1における黄色にて囲まれた部
分)を求めることでその分泌量とした。メラ
トニンについても同様の方法で分泌量を計
測した。表2に各症例のコルチゾール、メラ
トニン分泌量の変化率についての結果を示
す。症状変化をきたす3ヶ月前の時点でその
3ヶ月前からの変化がコルチゾール、もしく
はメラトニンの両方もしくはどちらか一方
の変化が認められた。総NPIスコアは時間経
過とともに上昇する傾向にあるが、治療経過
とともに減少する変化も見られた。NPI値の

増加に伴って介護負担は増加し、介護うつの状況も悪化した。

表1. 各症例(A~I)の総NPI値の経時的変化(網かけ部分は25%以上の増加を示す直前の値)

	0m	3m	6m	9m	12m
A	4	4	9	5	8
B	9	6	12	12	8
C	0	1	2	5	1
D	9	6	12	12	32
E	20	33	49	37	37
F	14	34	37	41	44
G	5	7	8	11	4
H	14	22	24	29	32
I	15	4	14	10	14

分泌量(ug/dl)

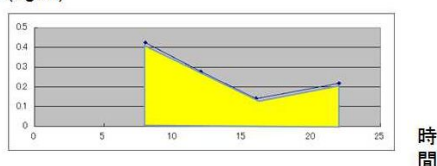


図1 コルチゾール分泌量の求め方 (分泌曲線で囲まれた黄色い部分の面積を分泌量とした。)

表2 各症例のコルチゾール、メラトニン量の変化率

症例	コルチゾール%	メラトニン%
A	-9.90	-52.27*
B	-9.09	-33.12*
C	-28.64*	2.28
D	-24.38*	51.29*
G	-19.07*	13.24*
I	2.33	34.80*

t検定 * p < 0.05

-: マイナスは減少 符号無しは増加を示す。

4. 研究成果

今回のように2種類の異なるコルチゾール、メラトニンといったストレス関連ホルモンをバイオマーカーとして精神症状及び行動障害、いわゆるBPSDの経時的変化と同時に経過を追跡することで症状変化を予測することができる可能性がある。これからさらに頻回に詳しく検査を施行することで症状とバイオマーカーとの関係がより明らかとなり症状発現を正

確に予測することが可能となる。強いストレスを受けていてもそれを明確に周囲の介護者などに訴え、処理することの困難な認知症患者がその表現型としてBPSDを表出する前に介護者はその状況に対して理解が可能となり、認知症患者に対する対応が今より一層容易になる可能性があると思われる。治療的介入も早期になり生命予後も延長する可能性がある。このため在宅にて生活可能な期間が現在より長くなることが予想される。結果として介護にかかる費用軽減にも繋がるものと思われる。今回は症例数が少ないこと、試料採取の方法や測定までの保存方法の問題点、検査にかかる費用、神経心理検査の評価及び唾液の測定間隔の長さなど、今後改善しなければならない問題が数多く残されている。また、試料の採取に関しては今回の研究方法と同程度の患者に対してストレスのより少ない方法により今回とは異なる、例えば汗液や涙液など異なる種類の体液中のバイオマーカーについての検討も必要になる。これらのことを含めて今後さらに症例を増やしてBPSD症状の出現もしくは変化を反映する生体のバイオマーカーについての有効性と有用性について検討する必要があると思われる。

参考文献

- 1) Tanji et al : Dementia caregiver ' s burdens and use of public service. Geriatrics and Gerontology International 5(2): 94-98,2005
- 2) B.Lawlor : Managing behavioural and psychological symptoms in dementia Br J Psychiatr, 181 463-465, 2002
- 3) Barnes DE, Yaffe K.: The projected effect of risk factor reduction on Alzheimer's disease prevalence. Lancet Neurol. 10(9):819-28, 2011
- 4) Ohashi Y et al : Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light

exposure in patients with dementia of the Alzheimer ' s type Biological Psychiatry, 45(12), 1646-1652,1999

5)Meijer OC1, de Kloet ER : Corticosterone and serotonergic neurotransmission in the hippocampus: functional implications of central corticosteroid receptor diversity. Crit Rev Neurobiol 12(1-2):1-20,1998

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 0 件)

[学会発表] (計 0 件)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
出願年月日 :
国内外の別 :

取得状況 (計 0 件)

名称 :
発明者 :
権利者 :
種類 :
番号 :
取得年月日 :
国内外の別 :

[その他]
ホームページ等

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

林 要人 (Hayashi Yoshihito)

宮崎大学 ・ 医学部 ・ 准教授

研究者番号 : 20295223

(2) 研究分担者

()

研究者番号 :

(3) 連携研究者

()

研究者番号 :

(4) 研究協力者

()