

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 26 日現在

機関番号：16301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591711

研究課題名(和文) 認知症で見られる作話・取り繕い、妄想の客観的臨床指標の作成とバイオマーカーの確立

研究課題名(英文) The establishment of clinical index and biomarker for confabulation and delusion in dementia.

研究代表者

谷向 知 (TANIMUKAI, Satoshiu)

愛媛大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：90361336

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：睡眠状況、特に午睡の有無について質問すると、多くの認知症は否定的な回答をする。しかし、「午睡をする」と回答したものは、全例家人の回答と一致し作話を認めなかった。睡眠状況についての自・他覚的評価が一致する場合には作話を認めず、ものとられ妄想の出現も少ない。自覚的なうつを評価するGDSにおいては、抑うつ傾向は作話なし群の方で高い傾向にあった。経過中に作話が出現した3例では、GDSも下がっていた。ビタミンB1、B12値は3症状の有無とは相関は認めないが、作話なし、取り繕いあり群では、正常範囲ではあるが葉酸が低値であった。また、3例中2例は初診時のB12が低値であった。

研究成果の概要(英文)：Many demented people answer "No", if we ask them, "Do you take a nap?". But all the demented people who answer "Yes" to the same question, did not showed confabulation symptom in our study. Confabulation is not present, when the patient and family were made same evaluation about the patient's sleeping condition. In the Geriatric Depression Scale (GDS), Their score tends to be low towards the confabulation symptom. There was no correlation with confabulation symptom, between serum vitamin B1, vitamin B12 and folic acid. In patients, who occurred confabulation symptom during the observation period, their GDS score has been reduced. And they showed, low serum level of vitamin B12 at the initial visit.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知症 作話 取り繕い 妄想 ビタミンB1 葉酸

1. 研究開始当初の背景

(1) 認知症では記憶障害、注意障害、遂行機能障害、言語障害をはじめとする認知機能の低下に加え、妄想、抑うつ、不安、興奮などをはじめとする精神症状・行動障害を認める。これらの症状は認知症に罹患した高齢者の日常生活だけでなく、精神活動にも影響を及ぼし生活の質 (quality of life; QOL) を脅かす要因になっている。認知症で見られる認知機能の障害や精神症状・行動障害については、多くの研究報告がある。しかし、作話は、「取り繕い」とともに認知症で見られる症状の一つではあるが、その理解は十分されていないとは言えない。そればかりか、認知症の介護を行うものにとっては、虚言や言い訳との区別をつけることができず、時として介護者などに陰性感情を抱かせる原因となり、適切な介護が提供されることを妨げる要因の一つになっている (谷向ら、2003)。

(2) 作話に関する先行研究では、ビタミン B1 欠乏によるウェルニケ・コルサコフ症候群の脳血流シンチによる検討や脳血管障害や頭部外傷など (Benson DF et al, 1996、安部ら、2001) から、作話は前頭葉に責任病巣がある前頭葉症候と考えられている。しかし、前頭葉機能が低下する前頭側型認知症においては、考え不精は認めるものの作話がみられる症例は皆無ある。また、作話は記憶障害との関連が強いとされているが、健忘症患者の記憶障害の重症度が作話の程度と相関しない (Mercer B et al, 1977) という報告がみられる点からも明らかでない点が多い。一方、取り繕いに関しては、認知症とほかの疾患とを鑑別するうえで、臨床的に着目すべき症候として近年注目されているが、その背景についての検討はされていない。

2. 研究の目的

(1) 認知症の症状として初期からみられる近時記憶の欠損を補う言動(作話、取り繕い)

は、うつ病や他の疾患などとの鑑別を行う上で着目すべき症候であると言われている。しかし、これらの言動を客観的に評価する方法は開発されていない。そのため、作話・取り繕いを客観的に評価できる指標を作成することを目的とする。

(2) 作話・取り繕いの生物学的背景についても十分な知見が得られていない。ウェルニケ・コルサコフ症候群では記銘力障害、失見当識、作話が主たる 3 兆といわれており、その病態にはビタミン B1 の低下が指摘されている。本研究では、認知症の鑑別診断で通常行う、ビタミン B1、B12、葉酸と取り繕いとの関連についての検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 認知症の専門外来を受診した患者を対象に、神経心理学的検査、画像検査、血液検査を実施する。診察、神経心理学的検査は日本老年精神医学会専門医が、構造化面接を行い、臨床的に作話・取り繕い、もの盗られ妄想について評価を行う。また、対象者に研究協力者(臨床心理士)が構造化面接を行い、作話・取り繕い、もの盗られ妄想について判定を行う。構造化面接の内容を以下に示す。

「どのようなことでお困りですか？」と尋ねる (質問)。

改めて「最近、ものの置忘れやものを探すことが増えていませんか？」と尋ねる (質問)。

の質問で『置忘れや探し物が増えた』と回答したひとに、『探し物が見つかった時にはどう思いますか？』と尋ねる (質問)。

質問 で、『何でこんなところから出てきたのだろう』あるいは『そういえば、そこに置いたと気づく』の回答のほか、『誰かがそこに動かした(隠していた)』と思う 3 群に分けて、物とられ妄想の有無との関連を判定。

(2)「お昼寝をしていますか？」と認知症の人と家族個別に質問し、自覚的な睡眠の状況の把握を行い、作話の有無との関連を検討。

(3) 心理学的検査(ミニメンタルテスト: MMSE、老年期抑うつ尺度: GDS)、ビタミン B1、B12、葉酸を測定し、作話、取り繕い、診察中に家人の方を振り返る振り返り現象との関連について検討。

4. 研究成果

(1) アルツハイマー型認知症 (AD) 23 例中作話のみ認めるのも 10 例、妄想のみ認めるもの 4 例、双方認めるもの 4 例、いずれも認めないもの 5 例であった。前頭側頭葉変性症 (FTLD) では、作話あるいは妄想を認めるものはいなかったが、取り繕いがみられるのが 2 例であった。この 2 例はどちらも意味性認知症であった。

従来いわれていた通り、前頭側頭型認知症では作話・取り繕い、妄想はみられないと考えられる。一方、SD では作話、妄想は認めないものの取り繕いはみられることがあり診断に注意が必要である。

(2) AD に行った構造化面接では、質問に対して、『何も困っていない』と回答した患者は 10 例であった。一方、『物忘れがあつて』と回答した 13 例の中にも、『家族に言われるので...』と本人自身はさほど気にしていない患者が 8 例であった。

質問を行ったところ、『そんなことは全くない』と全否定する 1 例のみであった。実際に困っていると自覚しているかどうかはともかく、作話や妄想の有無に関係なく以前と比べると何らかの形で、物忘れを自覚していることが明らかになった。

質問で『誰かがそこに動かした(隠した)』という内容の回答をした患者が 6 例あり、全症例にも盗られ妄想をみとめた。

(3) AD 患者とその家族 23 組に行った睡眠状況についての質問で、『午睡をしている』と認める回答は、患者本人で 5 例、家人で、17 名であった。このなかで、午睡していることを認めた患者全例で、家人も午睡を認めていた。午睡を認めた患者では、作話を認めなかった。

昼寝の有無について本人と家族に尋ねて、自覚的にも他覚的にも昼寝をしていることを認める症例では作話はみられないと考えられる。

(4) 取り繕いを客観的にとらえることが難しいために、診察中尋ねられたことに対して患者が同伴者の方に尋ねる、あるいは振り返る head turning sign (振り返り現象)との関連を検討したところ、23 例中 13 例の AD で観察された。この中で取り繕いがあると考えられる症例は 8 例であった。また、妄想を認めるものも 4 例認めた。妄想を認める症例でみられた振り返り現象は、どちらかといえば家人に同意を求めるといよりは、家人の発言を否定するためのものであった。

取り繕いと振り返り現象との関連については振り返り現象を細分化してもう少し慎重に検討する必要がある。

(5) 作話を認めた AD は 14 例であった。MMSE 総点は作話あり群 20.9、なし群 21.6 と差はみられなかった。MMSE の下位項目である 3 単語遅延再生においては作話あり群が 1.3、なし群 0.6 であり、近時記憶障害との関連が示唆されたが、有意差は認めなかった。自覚的なうつを評価する GDS においては、作話あり群 4.2、なし群 6.1 で抑うつ傾向は作話あり群の方が低かった。ビタミン B1、B12、葉酸の血中濃度は、作話あり群で 39.5、448、11.5 に対し、なし群 31、378、7.2 であり、と作話あり群の方がいず

れも傾向を認めた。

当初作話を認めなかった3例で、経過中作話を認めるようになった。この3例では、初診時に比べ、GDSが低下していた。ビタミンB1とコルサコフ症候群との関連が言われているが、正常値を下回る症例は1例のみで作話を認めるのみであり、老年期に現れるビタミンB1と作話の関連については否定であると考えられた。

(6) 取り繕いは13例のADで認め、取り繕いあり群のMMSE総点及び遅延再生は21.5、1.1。なし群では20.6、0.5と作話と同様、近時記憶障害との関連が示唆された。また、GDSでは作話と同様、取り繕いなし群の方がむしろ高い(3.5; 5.7)傾向がみられた。一方、ビタミンB1、B12、葉酸の血中濃度は、取り繕いあり群で40.8、442、6.6に対し、なし群33.7、409、11.5であり、全例異常低下を示す症例はなかったが、取り繕いあり群では葉酸値が低い傾向がみられた。

振り返り現象に関しては、MMSE及び3単語遅延再生においてあり群(10例)において作話、取り繕いと同様な傾向を認めたが、B1、B12、葉酸値全てにおいて、なし群と差を認めなかった。

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 4件)

Mori T, Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (査読有) **85**:2014, 449-455

石丸喬士, 越智紳一郎, 松本光央, 吉田

卓, 安部賢郎, 豊田泰孝, 福原竜治, 谷向知, 上野修一. 多彩な神経症状を呈し, 遺伝子診断によりAPP遺伝子変異を認めた若年Alzheimer病の1例. *精神神経医学雑誌* (査読有) **115**: 2013, 1042-1050

Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Hidaka S, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Michikawa M, Asada T. Association between cognitive function and plasma lipids of the elderly after controlling for apolipoprotein E genotype. *Am J Geriatr Psychiatry* (査読有) **20**: 2012, 574-583

Shimizu H, Komori K, Fukuhara R, Shinagawa S, Toyota Y, Kashibayashi T, Sonobe N, Matsumoto T, Mori T, Ishikawa T, Hokoishi K, Tanimukai S, Ueno S, Ikeda M. Clinical profiles of late-onset semantic dementia, compared with early-onset semantic dementia and late-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. (査読有) **11**:2011, 46-53

〔学会発表〕(計 2件)

吉田 卓, 森 崇明, 園部直美, 清水秀明, 松本光央, 谷向知, 上野修一. レビ-小体型認知症における脳血流と精神症状の関係、第28回日本老年精神医学会、2013年6月4日-6日、大阪国際会議場
瀬野隆太, 福原竜治, 森 崇明, 松本光央, 豊田泰孝, 園部直美, 清水秀明, 坂根真弓, 吉田 卓, 森 蓉子, 谷向知. 4年の経過で正常圧水頭症の画像を呈したアルツハイマー型認知症の1例、第26回日本老年精神医学会、2011年6月15日-17日、京王プラザホテル

〔図書〕(計 6件)

小森憲治郎, 谷向知. 認知症によるコミュ

なし

ニケーションの障害に対する評価のポイント、
言語療法の組み立て方や技法について教
えてください。失語症 Q&A, 種村純編, 新
興医学出版社, 東京, pp176-179, 2013

谷向 知, 「脳とこころのプライマリケア 2
知能の衰え」, 専門医との連携. 池田 学編,
シナジー, 東京, 2013, pp509-515

谷向 知, 坂根真弓, 酒井ミサヲ, 吉田 卓,
藤田君子, 豊田泰孝, 小森憲治郎. 認知
症介護における介護者支援のための課題
介護うつ. 老年社会科学, 34: 2013,
511-515

谷向 知, 認知症をきたす主要疾患 特徴
的な臨床像と診断基準 前頭側頭葉変性
症 Medical Practice 29 : 2012, 757-762

谷向 知, 認知症の人の生活を知る 帰宅
願望ともの盗られ妄想. クリニシアン 59 :
2012, :357-362

榎林哲雄, 福原竜治, 清水秀明, 谷向 知.
「脳とこころのプライマリケア6 幻覚と妄想」,
Korsakoff 症候群. 2011, pp379-384, 堀口
淳編, シナジー, 東京

〔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
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

谷向 知 (Tanimukai, Satoshi)
愛媛大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号 : 90361336

(2) 研究分担者

松本 光央 (Matysumoto, Teruhisa)
愛媛大学・医学部附属病院・助教
研究者番号 : 20581094

福原 竜治 (Fukuhara, Ryuji)
愛媛大学・医学部附属病院・講師
研究者番号 : 60346682

(3) 連携研究者