

学位論文

「Yokukansan improves distress of medical staff, and cognitive function and motivation in patients with destructive and aggressive behaviors after traumatic brain injury」

(抑肝散は頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者における認知機能、意欲、医療スタッフの苦痛を改善する)

指導教授名 浅利 靖

申請者氏名 神應 知道

## 著者の宣言

本学位論文は、著者の責任において実験を遂行し、得られた真実の結果に基づいて正確に作成したものに相違ないことをここに宣言する。

## 要旨

漢方薬の抑肝散（構成生薬：釣藤鈎（ちょうとうこう）、柴胡（さいこ）、川芎（せんきゅう）、当帰（とうき）、蒼朮（そうじゅつ）、茯苓（ぶくりょう）、甘草（かんそう））は介護者の負担が大きい認知症患者における行動・心理症状（多動・徘徊・焦燥・攻撃性・無気力・摂食異常・睡眠障害・不安・抑うつ・幻覚・妄想など）に対して安全で有効であると報告されてきている。この症状は、頭部外傷後に見られる破壊的、攻撃的な行動に非常に似ている。本研究では、頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者における抑肝散の効果を検討した。

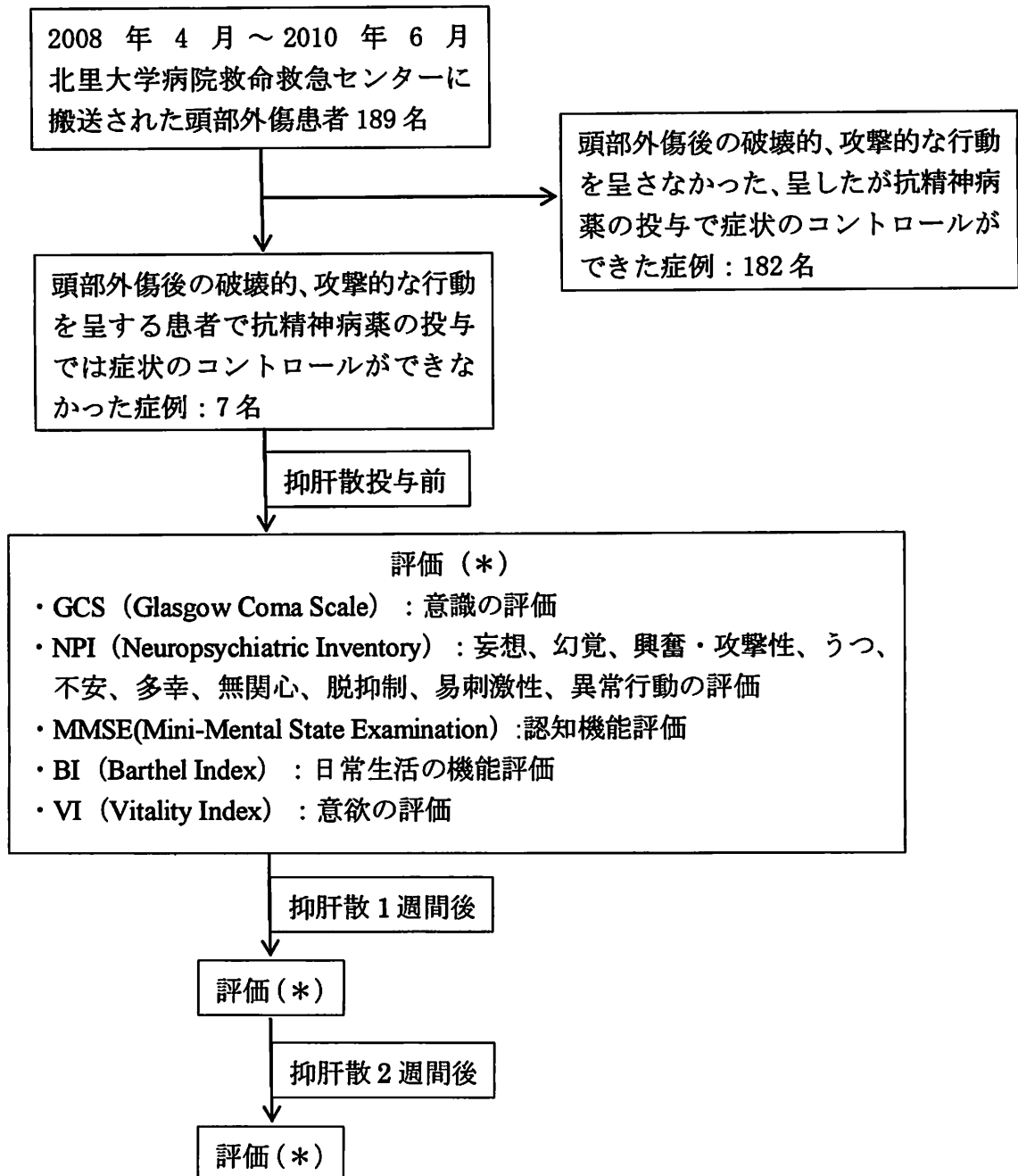
2008年4月から2010年6月までに北里大学病院救命救急センターに搬送された頭部外傷患者189名のうち頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動に対し、抗精神病薬の投与では症状のコントロールができなかった症例は7名であり、それらの症例に対し抑肝散を投与した。評価は、投与前、投与1週間後、2週間後に行った。症例2では、来院時GCS (Glasgow Coma Scale) 9点で脳挫傷、胸腹部外傷を伴う重症外傷患者において、図1に示すような<sup>123</sup>I-IMPによる脳血流シンチグラフィにおいて脳血流改善効果を認めた。さらに、頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者において、対応し難い興奮性・攻撃性、脱抑制という項目に着目したNPI (Neuropsychiatric Inventory) のサブスケールに関して、興奮性・攻撃性に関しては、投与前平均  $6.2 \pm 4.7$ 点であったのに対し、投与1週間後の平均  $1.6 \pm 3.6$ 点、投与2週間後の平均  $0 \pm 0$ 、脱抑制に関しては、投与前平均  $8 \pm 4.9$ 点であったのに対し、投与1週間後の平均  $2.6 \pm 3.4$ 点、投与2週間後の平均  $2.2 \pm 2.0$ 点といずれも有意な改善を認めた。

そして、認知症患者において医療スタッフの苦痛を示すといわれているNPI (Neuropsychiatric Inventory) に関しても、投与前平均  $40.8 \pm 17.2$ 点、投与1週間後の平均  $17.4 \pm 20.3$ 点、投与2週間後の平均  $6.0 \pm 5.8$ 点と抑肝散投与後に有意に改善された。さらに、認知機能を示すMMSE (Mini-Mental State Examination) は、投与前平均  $1.4 \pm 3.1$ 点、投与1週間後の平均  $16.2 \pm 11.4$ 点、投与2週間後の平均  $17.6 \pm 11.0$ 点、GCS は、投与前平均  $11.1 \pm 2.5$ 、投与1週間後の平均  $14 \pm 1.8$ 、投与2週間後の平均  $14.6 \pm 1.1$ 、日常生活の機能評価を示すBI (Barthel Index) は、投与前平均  $9.0 \pm 20.1$ 点、投与1週間後の平均  $47 \pm 41.1$ 、投与2週間後の平均  $56 \pm 38.5$ 点、意欲の評価を示すVI (Vitality Index) は、投与前平均  $2.0 \pm 2.3$ 点、投与1週間後の平均  $5.8 \pm 3.1$ 、投与2週間後の平均  $8.0 \pm 2.9$ 点といずれの項目も投与後に有意に改善した。そして、全ての症例において西洋薬との相互作用、副作用は認められなかった。

動物実験では、抑肝散は神経形成の促進、記憶障害の改善、5HT<sub>1A</sub>受容体のアゴニスト作用、5HT<sub>2A</sub>レセプター発現抑制、異常なグルタミンの放出の補正、抑肝散の構成生薬である釣藤鈎がアセチルコリン神経伝達系を活性化、甘草が、星状神経膠細胞でのグルタミン取り込みの改善、当帰がGABA伝達系の調整を行っていることが報告されており、これら神経伝達物質の調整作用が頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を改善させ

ていると考えられた。

### 参考



## 目次

|  | 頁  |
|--|----|
| 1. 序論 .....  | 1  |
| 2. 方法 .....  | 1  |
| 2-1. 倫理 .....  | 1  |
| 2-2. 対象患者 .....                                      | 1  |
| 2-3. 評価方法 .....                                      | 1  |
| 2-4. 介入方法 .....                                      | 1  |
| 2-5. 統計処理 .....                                      | 2  |
| 3. 結果 .....  | 2  |
| 3-1. 患者背景 .....                                      | 2  |
| 3-2. 抑肝散の効果 .....                                    | 2  |
| 3-1-1. $^{123}\text{I}$ -IMP による脳血流シンチグラフィーの変化 ..... | 2  |
| 3-1-2. NPI のサブスケールの変化 .....                          | 2  |
| 3-1-3. GCS, NPI, MMSE, BI, VI の変化 .....              | 2  |
| 3-3. 抑肝散の副作用, 相互作用 .....                             | 3  |
| 4. 考察 .....  | 3  |
| 4-1. 抑肝散の効果 .....                                    | 3  |
| 4-2. 抑肝散の副作用, 相互作用 .....                             | 4  |
| 4-3. 抑肝散の作用機序 .....                                  | 4  |
| 5. 総括 .....  | 5  |
| 6. 今後の課題 .....                                       | 5  |
| 7. 謝辞 .....  | 5  |
| 8. 引用文献 .....  | 5  |
| 9. 業績目録 .....  | 8  |
| 10. 図表 .....   | 11 |

## 1. 序論

頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動は、患者、その家族のみならず医療従事者にとって対応が非常に難しい症状である。特に、前頭葉に頭部外傷を負った外傷患者の破壊的、攻撃的な行動が起きる頻度は3~14%と報告されている<sup>1)~3)</sup>。この症状に対する薬物治療として、 $\beta$ ブロッカー、神経遮断薬、抗痙攣薬、抗うつ薬、神経覚醒剤、リチウム製剤が使用されているが、この症状に対して現在確立された治療方法はない<sup>4)</sup>。さらにSchneiderらは、神経遮断薬のような薬剤の使用は死亡のリスクを増加させると報告し、安易な薬物の使用に警笛を鳴らしている<sup>5)</sup>。

漢方薬の抑肝散は、1555年に空海が小児の不穏・興奮状態に使用したことが報告されている<sup>6)</sup>。近年では、介護者の負担が増大する認知症患者における行動・心理症状（多動・徘徊・焦燥・攻撃性・無気力・摂食異常・睡眠障害・不安・抑うつ・幻覚・妄想など）に対して安全で有効であると報告されてきている<sup>6)・7)</sup>。この症状は、頭部外傷後に見られる破壊的、攻撃的な行動に非常に似ている。

本研究は、頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者に抑肝散が有効であると考え臨床的に検討した。

## 2. 方法

### 2-1. 倫理

本研究は、人間を対象とする医学研究の倫理的原則（ヘルシンキ宣言）に則り、投与前に口頭で患者の家族に期待される効果、考えられる副作用の詳細について詳細に説明を行った。

### 2-2. 対象患者

2008年4月~2010年6月に北里大学病院救命救急センターに搬送された頭部外傷患者189名であった。そのうち、頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者で抗精神病薬の投与では症状のコントロールができなかった症例7名（男性5名、女性2名、平均年齢36歳、20歳~78歳）を対象とした。

### 2-3. 評価方法

評価項目は以下の6つとした。①意識の評価として、Glasgow Coma Scale (GCS : 15点満点で高いほうが意識がよい) (Appendix 1) , ②医療スタッフの苦痛の評価として、Neuropsychiatric Inventory<sup>8)</sup> (NPI : 低値なほど苦痛が少ない) (Appendix 2) , そのサブスケール (妄想、幻覚、興奮・攻撃性、うつ、不安、多幸、無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動) , ③認知機能評価として、Mini-Mental State Examination<sup>9)</sup> (MMSE : 高値が良好) (Appendix 3) , ④日常生活の機能評価として、Barthel Index<sup>10)</sup> (BI : 高値が良好) (Appendix 4) , ⑤意欲の評価として、Vitality Index<sup>11)</sup> (VI : 高値が良好) (Appendix 5)をそれぞれ投与前、投与1週間後、2週間後に行った。さらに、症例2のみ⑥として<sup>123</sup>I-IMPによる脳血流シンチグラフィにて脳血流の評価を投与前と投与2週間後に行った。

#### 2-4. 投与方法

本研究で使用した漢方薬である抑肝散は、釣藤鈎（ちょうとうこう）、柴胡（さいこ）、川芎（せんきゅう）、当帰（とうき）、蒼朮（そうじゅつ）、茯苓（ぶくりょう）、甘草（かんぞう）から構成されており、神経症、不眠症、小児夜なき、小児疳症に適応がある。この抑肝散を食前に1回2.5g、1日3回の投与を胃管から行った。

#### 2-5. 統計処理

統計処理は、SPSS for Windows を使用し、一元配置分散分析法を行った。P値 0.05 未満で有意とした。

### 3. 結果

#### 3-1. 患者背景

本研究の患者背景を表1に示す。7名の患者のうち3名が交通外傷、3名が墜落外傷、1名が争闘によるものであった。どの患者も頭部外傷を含んだ重症外傷で、外傷の重症度を示す Injury Severity Score<sup>12)</sup>は平均 35±11 と高値であった。すべての患者にハロペリドールの点滴静注が行われていた。さらに症例4, 5では抜管後にプロポフォールの持続点滴静注が必要であった。入院から抑肝散による治療までに要した時間は4日から242日と症例ごとにばらつきを認めた。特に症例1は頭部外傷後の髄膜炎による遷延性意識障害が回復してから症状を呈したので使用開始が遅くなった。

#### 3-2. 抑肝散の効果

##### 3-2-1. <sup>123</sup>I-IMPによる脳血流シンチグラフィーの変化(図1)

症例2において抑肝散投与前と投与2週間後に<sup>123</sup>I-IMPによる脳血流シンチグラフィー撮影を行った。投与前(図1A)では、右小脳、右前頭葉、左頭頂葉、右視床に血流低下を認めたのに対し、投与2週間後(図1B)では、投与前に血流が低下していたいずれの部位の血流も改善を認めた。

##### 3-2-2. NPIサブスケールの変化(表2)

NPIのサブスケール(妄想、幻覚、興奮・攻撃性、うつ、不安、多幸、無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動)において、興奮性・攻撃性に関しては、投与前平均 6.2±4.7点であったのに対し、投与1週間後の平均 1.6±3.6点、投与2週間後の平均 0±0、脱抑制に関しては、投与前平均 8±4.9点であったのに対し、投与1週間後の平均 2.6±3.4点、投与2週間後の平均 2.2±2.0点といずれも有意な改善を認めた。

##### 3-2-3. GCS, NPI, MMSE, BI, VIの変化(表3)

意識レベルを表す GCS, 医療スタッフの苦痛を表す NPI, 認知機能を表す MMSE, 日常生活機能を表す BI, 意欲を表す VI に関しては、抑肝散投与によりい

ずれも有意差を持って改善した。

### 3-3. 抑肝散の副作用, 相互作用

すべての症例において, 有害事象は認めなかった。

## 4. 考察

### 4-1. 抑肝散の効果

#### 4-1-1. 抑肝散の脳血流改善効果

症例2では,  $^{123}\text{I}$ -IMPによる脳血流シンチグラフィーによる脳血流改善効果を検討したところ, 抑肝散の投与により脳血流の低下した部分の血流改善効果が認められた。Miyaokaらは, シャルルボネ症候群患者に対し, 抑肝散の投与が,  $^{123}\text{I}$ -IMPによる脳血流シンチグラフィーの血流改善に有効であると報告している<sup>13)</sup>。本研究も1例のみであるが同様の結果が得られ, 抑肝散は障害部位の脳血流を改善することで症状改善につながっている可能性が示唆された。

#### 4-1-2. NPI サブスケールの変化

本研究で NPI サブスケールについては, 興奮・攻撃性, 脱抑制の項目が有意に改善することが示された。NPI サブスケールは, 妄想, 幻覚, 興奮・攻撃性, うつ, 不安, 多幸, 無関心, 脱抑制, 易刺激性, 異常行動の10項目に関して, 頻度と重症度を乗じてスコア化している<sup>8)</sup>。この中でも, 有意差が認められた興奮・攻撃性, 脱抑制の症状は, 頭部外傷後の破壊的, 攻撃的な行動の主な症状であると同時に最も対応し難い症状であると考えられ, 今後抑肝散が頭部外傷後の破壊的, 攻撃的な行動を呈する患者のファーストラインの治療薬になりうると考えられた。

#### 4-1-3. GCS, NPI, MMSE, BI, VI の変化

本研究では, 抗精神病薬の投与が無効であった頭部外傷後の破壊的, 攻撃的な行動を呈する7名の患者に対し, 抑肝散を投与したところ, GCS, NPI, MMSE, BI, VI が有意に改善した。過去の報告では, Iwasakiらは, 介護者の負担が増大する認知症患者における行動・心理症状(多動・徘徊・焦燥・攻撃性・無気力・摂食異常・睡眠障害・不安・抑うつ・幻覚・妄想など)に対し, 52名の無作為盲検試験で抑肝散の有効性を報告した<sup>6)</sup>。Mizukamiらは106人のアルツハイマー型認知症患者の行動・心理症状に対し, 無作為クロスオーバー試験で有効性を報告した<sup>7)</sup>。さらに, Iwasakiらは, 14人のレビー小体型認知症患者の神経精神症状に対し, 抑肝散の有効性を報告している<sup>14)</sup>。これらの報告で見られる患者の症状は, 頭部外傷後の破壊的, 攻撃的な行動に非常に類似していると思われ, 本研究を行った。前述の3つの研究では, NPIは有意に改善したが, GCS, MMSE, BI, VIは変化がなかったと報告されている。Ikarashiらによると, ビタミンB1欠乏で攻撃性が増加し社会性が低下しているラットモデルにおいて, 抑肝散は記憶障害を改善させたと報告している<sup>15)</sup>。



また、Tanakaらは抑肝散は、若いラットの神経再生を高めると報告している<sup>16)</sup>。これらの報告から、抑肝散は、認知機能を改善させる可能性は十分あると考えられる。過去の報告で認知機能に改善が見られなかった理由として、いずれの報告も平均年齢が、70歳代と高いということと関係があると考えられる。Tasakiらは、重症頭部外傷患者の好ましい神経学的予後において年齢は重要な因子であると報告<sup>17)</sup>しており、本研究の対象患者の平均年齢が、36歳と若いということが、認知機能の改善に寄与していた可能性があると考えられる。そして、認知機能が改善することでその他のGCS, BI, VIも改善したと推察された。

#### 4-2. 抑肝散の副作用、相互作用

本研究では、すべての症例において、有害事象は認めなかった。過去の報告では、抑肝散には軽度ではあるが、副作用が報告されている。過去に報告があった244例で副作用は20例に報告されていた<sup>6), 7), 14), 18)・21)</sup>。具体的には、吐き気5例、低カリウム血症4例、めまい3例、疲労感2例、嘔吐、下痢、心窩部不快感、便秘、下腿浮腫、頭痛各1例ずつであった。いずれの症例も抑肝散の投与中止で速やかに症状は改善している。今後も抑肝散投与時にはこれらの副作用にも注意をして投与すべきである。また、Itoらの報告によると抑肝散は、シトクロームP450とP糖たんぱく質に関与した薬剤の相互作用が起きにくいと報告<sup>22)</sup>されており、薬剤を多く使用する救急集中治療領域でも安全に使用可能な薬剤と考えられた。

#### 4-3. 抑肝散の作用機序

頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者に使用されるβブロッカーや抗精神病薬などの西洋薬の作用点は1つの薬剤に対し1つの作用点である。一方、漢方薬で代表される東洋医学において、漢方薬には、様々な生薬が含まれており、複数の作用点があると考えられる。多くの研究で抑肝散の作用機序は報告されてきた。頭部外傷の患者に対する抑肝散の作用機序で最も重要だと考えられる点は、抑肝散の神経伝達物質への調整効果である。抑肝散は5HT<sub>1A</sub>に対するアゴニスト効果<sup>23)</sup>があり、さらに前頭前皮質の5HT<sub>2A</sub>レセプターの発現を減少させる効果<sup>24)</sup>を持っている。さらに抑肝散は異常なグルタミンの放出の予防と調整作用が報告<sup>25)</sup>されている。また、抑肝散の構成生薬である甘草とその代謝物は、多くの漢方薬に含まれており、抑肝散の作用の主ではないと考えられるが、ビタミンB1欠乏により生じるラットの皮質星状神経膠細胞におけるグルタミン取り込みを改善すると報告<sup>26)</sup>されている。また、当帰はGABA伝達系を調整<sup>27)</sup>し、釣藤鈎はアセチルコリン神経伝達系を活性化する<sup>28)</sup>と報告されている。さらに釣藤鈎には、アルツハイマー型認知症のモデルであるTg2576マウスに対する行動改善効果が報告されている<sup>29)</sup>。このような神経伝達物質の調整作用が、認知症患者における行動・心理症状<sup>6)・7)</sup>、レビー小体型認知症の神経精神症状<sup>14)</sup>、境界型人格障害<sup>18)</sup>、遅発性ジスキネジア<sup>19)</sup>、統合失調症の精神症状<sup>20)</sup>、前側頭型認知症<sup>21)</sup>、頭部外傷後の破壊

的、攻撃的な行動に対する症状<sup>30)</sup>を改善させることにつながったと考えられた。そして、今回の研究で、頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動に対して抑肝散が、GCS, NPI, MMSE, BI, VI という客観的な項目を改善させることが示され、今後更なる検討を行うことで新たな有効性が報告できる可能性があると考えられた。

## 5. 総括

頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動を呈する患者に対する、抑肝散投与は、GCS, NPI, MMSE, BI, VI を改善させ、副作用、西洋薬との相互作用を認めず安全に投与可能であった。抑肝散は頭部外傷後の患者の神経伝達物質の調整を行うことで、症状が改善していると考えられた。

## 6. 今後の課題

本研究で頭部外傷後の破壊的、攻撃的な行動に対する抑肝散の有効性、安全性は示唆されたが、客観的な評価をさらに行うためには、無作為比較試験が必要であると考えられる。さらに、作用機序から考えると頭部外傷患者だけではなく、脳卒中患者の意識、認知機能、日常生活機能、意欲の改善の改善効果も期待できるため、更なる検討が必要であると考えられる。

## 7. 謝辞

なし。

## 8. 引用文献

- 1) Grafman J, Schwab K, Warden D, Pridgen A, Brown HR, Salazar AM. Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology* 1996; 46: 1231–8.
- 2) Lishman WA. Brain damage in relation to psychiatric disability after head injury. *Br. J. Psychiatry* 1968; 114: 373–410.
- 3) Virkkunen M, Nuutila A, Huusko S. Effect of brain injury on social adaptability. *Acta Psychiatr. Scand.* 1976; 53: 168–72.
- 4) Chew E, Zafonte RD. Pharmacological management of neurobehavioral disorders following traumatic brain injury—a state-of-the-art review. *J. Rehabil. Res. Dev.* 2009; 46: 851–79.
- 5) Schneider LS, Dagerman KS, Insel P. Risk of death with atypical antipsychotic drug treatment for dementia: meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *JAMA* 2005; 294: 1934–43.

- 6) Iwasaki K, Satoh-Nakagawa T, Maruyama M, Monma Y, Nemoto M, Tomita N, et al. A randomized, observer-blind, controlled trial of the traditional Chinese medicine Yi-Gan San for improvement of behavioral and psychological symptoms and activities of daily living in dementia patients. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 248–52.
- 7) Mizukami K, Asada T, Kinoshita T, Tanaka K, Sonohara K, Nakai R, et al. A randomized crossover study of a traditional Japanese medicine (kampo), yokukansan, in the treatment of the behavioral and psychological symptoms of dementia. *Int. J. Neuropsychopharmacol* 2009; 12: 191–9.
- 8) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308–14.
- 9) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. “Mini-mental state”. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res* 1975; 12: 189–98.
- 10) Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. *Md State Med. J* 1965; 14: 61–5.
- 11) Toba K, Nakai R, Akishita M, Iijima S, Nishinaga M, Mizoguchi T, et al. Vitality Index as a useful tool to assess elderly with dementia. *Geriatr. Gerontol. Int* 2002; 2: 23–9.
- 12) Baker SP, O’Neill B, Haddon W Jr, Long WB. The injury severity score: a method for describing patients with multiple injuries and evaluating emergency care. *J. Trauma* 1974; 14: 187–96.
- 13) Miyaoka T, Nagahama M, Tsuchie K, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, et al. Charles Bonnet syndrome: successful treatment of visual hallucinations due to vision loss with Yi-gan san. *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry* 2009; 33: 382–3.
- 14) Iwasaki K, Maruyama M, Tomita N, Furukawa K, Nemoto M, Fujiwara H, et al. Effects of the traditional Chinese herbal medicine Yi-Gan San for cholinesterase inhibitor-resistant visual hallucinations and neuropsychiatric symptoms in patients with dementia with Lewy bodies. *J. Clin. Psychiatry* 2005; 66: 1612–3.
- 15) Ikarashi Y, Iizuka S, Imamura S, Yamaguchi T, Sekiguchi K, Kanno H, et al. Effects of Yokukansan, a traditional Japanese medicine, on memory disturbance and behavioral and psychological symptoms of dementia in thiamine-deficient rats. *Biol. Pharm. Bull.* 2009; 32: 1701–9.

- 16) Tanaka Y, Mizoguchi K. Influence of aging on chondroitin sulphate proteoglycan expression and neural stem/progenitor cells in rat brain and improving effects of an herbal medicine, yokukansan. *Neuroscience* 2009; 164: 1224–34.
- 17) Tasaki O, Shiozaki T, Hamasaki T *et al.* Prognostic indicators and outcome prediction model for severe traumatic brain injury. *J. Trauma* 2009; 66: 304–8.
- 18) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashi M, Inagaki T, Horiguchi J. Yi-gan san for the treatment of borderline personality disorder: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 150–4.
- 19) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, *et al.* Yi-gan san for the treatment of neuroleptic-induced tardive dyskinesia: an open-label study. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 761–4.
- 20) Miyaoka T, Furuya M, Yasuda H, Hayashida M, Nishida A, Inagaki T, *et al.* Yi-gan san as adjunctive therapy for treatment-resistant schizophrenia: an open-label study. *Clin. Neuropharmacol* 2009; 32: 6–9.
- 21) Kimura T, Hayashida H, Furukawa H, Takamatsu J. Pilot study of pharmacological treatment for frontotemporal dementia: effect of Yokukansan on behavioral symptoms. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2010; 64: 207–10.
- 22) Ito K, Satoh T, Watanabe Y *et al.* Effects of Kampo medicines on CYP and P-gp activity *in vitro*. *Biol. Pharm. Bull* 2008; 31: 893–6.
- 23) Kanno H, Sekiguchi K, Yamaguchi T, Terawaki K, Yuzurihara M, Kase Y, *et al.* Effect of yokukansan, a traditional Japanese medicine, on social and aggressive behaviour of para-chloroamphetamine-injected rats. *J. Pharm. Pharmacol* 2009; 61: 1249–56.
- 24) Egashira N, Iwasaki K, Ishibashi A, Hayakawa K, Okuno R, Abe M, *et al.* Repeated administration of Yokukansan inhibits DOI-induced head-twitch response and decreases expression of 5-hydroxytryptamine (5-HT)<sub>2A</sub> receptors in the prefrontal cortex. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2008; 32: 1515–20.
- 25) Takeda A, Tamano H, Itoh H, Oku N. Attenuation of abnormal glutamate release in zinc deficiency by zinc and Yokukansan. *Neurochem. Int.* 2008; 53: 230–5.
- 26) Kawakami Z, Ikarashi Y, Kase Y. Glycyrrhizin and its metabolite 18 beta-glycyrrhetic acid in glycyrrhiza, a constituent herb of yokukansan, ameliorate thiamine deficiency-induced dysfunction of glutamate transport in cultured rat cortical astrocytes. *Eur. J. Pharmacol* 2010; 626: 154–8.

- 27) Liao JF, Jan YM, Huang SY, Wang HH, Yu LL, Chen CF. Evaluation with receptor binding assay on the water extracts of ten CNS-active Chinese herbal drugs. Proc. Natl Sci. Counc. Repub. China B 1995; 19: 151–8.
- 28) Murakami Y, Zhao Q, Harada K, Tohda M, Watanabe H, Matsumoto K. Choto-san, a Kampo formula, improves chronic cerebral hypoperfusion-induced spatial learning deficit via stimulation of muscarinic M1 receptor. Pharmacol Biochem Behav 2005; 81: 616–25.
- 29) Matsumoto K, Zhao Q, Niu Y, Fujiwara H, Tanaka K, Sasaki-Hamada S, et al. Kampo formulations, chotosan, and yokukansan, for dementia therapy: existing clinical and preclinical evidence. J. Pharmacol. Sci 2013; 122: 257–69.
- 30) Saito S, Kobayashi T, Osawa T, Kato S. Effectiveness of Japanese herbal medicine yokukansan for alleviating psychiatric symptoms after traumatic brain injury. Psychogeriatrics 2010; 10: 45–8.

## 9. 業績目録

### (I) 原著

1. Tomomichi Kan'o, Jing-Yan Han, Kuniaki Nakahara, Shingo Konno, Mayuko Shibata, Takao Kitahara, Kazui Soma: Yokukansan improves distress of medical staff, and cognitive function and motivation in patients with destructive and aggressive behaviors after traumatic brain injury. Acute Medicine & Surgery, 1: 88–93, 2014.
2. Yuichi Kataoka, Tomomichi Kan'o, Takashi Asahara, Koji Nomoto, Kazui Soma: Synbiotics reduce infectious complications by improving the intestinal milieu and enhancing the immune function in critically ill emergency surgical patients. Kitasato Med J, 43: 17-25, 2013.
3. Toru Yoshida, Jun Hattori, Fumie Kashimi, Tomomichi Kan'o, Chie Satoh, Hiroshi Imai, Kazui Soma : Relationship between the prognosis of emergency center patients and their biomarker levels on arrival. 日本救急医学会雑誌, 22 : 245–254, 2011.
4. 吉田徹, 服部潤, 神應知道, 片岡祐一, 上條吉人, 今井寛, 北原孝雄, 相馬一亥: 救命救急センター三次搬送患者の来院時バイオマーカー (B型ナトリウム利尿ペプチドとトロポニン I、D-dimer) による予後予測. ICU と CCU, 35 : 77–83, 2011.

### (II) 著書

1. 坂本哲也、畑中哲夫編集、神應知道 : 分担執筆, 救急用語辞典, 第1版, ばーそん書房, 東京, 2013.

2. 猪又孝元編集、神應知道：分担執筆，Heart，2013年10月号，学びなおしで疑問とサヨナラ！輸液管理の基礎から実践まで，医学出版，2013，輸液の基礎知識。
3. 片岡祐一，神應知道：【静脈・経腸栄養(第3版) 基礎・臨床研究のアップデート】各種疾患、病態における静脈・経腸栄養の実際 外傷(解説/特集)，日本臨床，68：静脈・経腸栄養，453-456，2010。
4. 神應知道，片岡祐一，上條吉人：救命救急センターにおけるNST，精神科，15：225-228，2009。
5. 神應知道，相馬一亥：肺炎ガイドライン活用のための抗菌薬のかしこい使い方，南江堂，東京，特殊な肺炎，242-250，2009。
6. 神應知道，上條吉人：臨床雑誌「内科」特集 Emergency 実戦ガイド，南江堂，東京，胃洗浄，1028-1031，2009。
7. 神應知道，鈴木卓：救急外来「まさか！」の症例53，第1版，羊土社，東京，89-93，152-156，2008。
8. 神應知道，相馬一亥：初学者に必要なARDS診療ノウハウ，第1版，診断と治療社，東京，外傷性ARDS，129-133，2008。
9. 西巻博，櫻見文枝，ウッドハムス玲子，神應知道，河村沙織，松永敬二，相馬一亥：【救急のIVR】腹腔内出血に対する緊急IVR(解説/特集)，IVR: Interventional Radiology，23，153-165，2008。
10. 神應知道：【呼吸器救急】救急病態 急性呼吸不全(解説/特集)，救急医学，32，276-278，2008。
11. 神應知道，相馬一亥：【これだけは知っておきたい中毒診療 Q&A】中毒症候と対症療法 呼吸系の症候と対症療法(Q&A/特集)：救急・集中治療，19，316-322，2007。
12. 神應知道，相馬一亥：【Q&A で学ぶ実践!NPPV 急性期から、在宅ケアまで】NPPV の実際 インフォームド・コンセント(Q&A/特集)，救急・集中治療，18，1259-1263，2006。

### (Ⅲ) 総説・講座

なし

### (Ⅳ) 症例・臨床治験・その他

1. Tomomichi Kan'o, Yoshihito Kamijo, Jun Hattori, Fumie Kashimi, Chie Sato, Kuniko Yoshimura. Refractory status epilepticus, circulatory collapse after cardiac arrest, and acute respiratory distress syndrome caused by severe isolated fluvoxamine poisoning: a case report. Acute Medicine & Surgery, (in press).

2. Kan'o T, Nishimaki H, Kataoka Y, Soma K. Pulse-spray treatment of total occlusive jugular venous suppurative thrombophlebitis. Intern Med, 52: 819-22, 2013.
3. Kamijo Y, Mekari M, Yoshimura K, Kan'o T, Soma K.: Glyphosate-surfactant herbicide products containing glyphosate potassium salt can cause fatal hyperkalemia if ingested in massive amounts. Clin Toxicol (Phila), 50: 159, 2012.
4. Iwashita Y, Kan'o T, Hattori J, Konno S, Imai H, Kitahara T, Soma K. A case of HELLP syndrome with multiple complications. Intern Med, 51: 2227-2230, 2012.
5. 榎見文枝, 西巻博, 片岡祐一, 山谷立大, 神應知道, ウッドハムス玲子, 松永敬二, 相馬一亥: [肝損傷に対する Non-operative management] 鈍的肝損傷に対する TAE の有用性. 日本腹部救急医学会雑誌, 31: 613-617, 2011.
6. 片岡祐一, 島田謙, 榎見文枝, 神應知道, 花島資, ウッドハムス玲子, 相馬一亥: [NOMI(non-occlusive mesenteric ischemia)をいかに診断し、治療するか] NOMI(non-occlusive mesenteric ischemia)の診断と治療に関する検討—特に動注療法の有用性について—. 日本腹部救急医学会雑誌, 31: 1015-1019, 2011.
7. 神應知道, 韓晶岩, 相馬一亥: 集中治療後の食欲低下患者に対して東洋医学的アプローチを行った3症例. 日本集中治療医学会雑誌, 16: 211-212, 2009.
8. 佐藤千恵, 猿田貴之, 服部潤, 榎見文枝, 神應知道, 今井寛, 相馬一亥: 当院救命救急センターに搬送された内分泌疾患の3症例. 日本臨床救急医学会雑誌, 11: 315-319, 2008.
9. 吉田徹, 竹端均, 神應知道, 佐藤千恵, 上條吉人, 今井寛, 北原孝雄, 相馬一亥: 急性肺血栓塞栓症を合併した汎下垂体機能低下症の1例. 日本集中治療医学会雑誌, 15: 313-317, 2008.
10. Kamijo Y, Kondo I, Watanabe M, Kan'o T, Ide A, Soma K.: Gastric stenosis in severe corrosive gastritis: prognostic evaluation by endoscopic ultrasonography. Clin Toxicol (Phila). 45: 284-286, 2007.
11. 佐藤千恵, 井出俊光, 上條吉人, 榎見文枝, 神應知道, 今井寛, 北原孝雄, 相馬一亥: 両側海馬と脳梁膝部および黒質に MRI 異常信号を認めた CO 中毒の1例. 日本救急医学会関東地方会雑誌, 27: 134-135, 2006.
12. 井出文子, 上條吉人, 佐藤千恵, 神應知道, 相馬一亥: 覚醒剤による心筋障害が疑われた1例. 日本救急医学会関東地方会雑誌, 27: 132-133, 2006.
13. 田中正巳, 藤井幹雄, 桑島賢介, 二川原真治, 神應知道, 宮崎康, 米田高志, 露木静夫, 高見茂人: コントロール不良の糖尿病に、急速に増大する Klebsiella 肝膿瘍を合併した1剖検例. 埼玉県医学会雑誌, 37: 34-36, 2002.

14. 田中正巳, 神應知道, 宮崎康, 飯原雅季, 小原孝男: 腹腔鏡下膵尾部切除術で摘出され, 局在診断に選択的動脈内 Ca 負荷試験が, 摘除の確認にクイック IRI が有効であったインスリノーマの1例. 内科, 89:566-568, 2002.



## 10. 図表

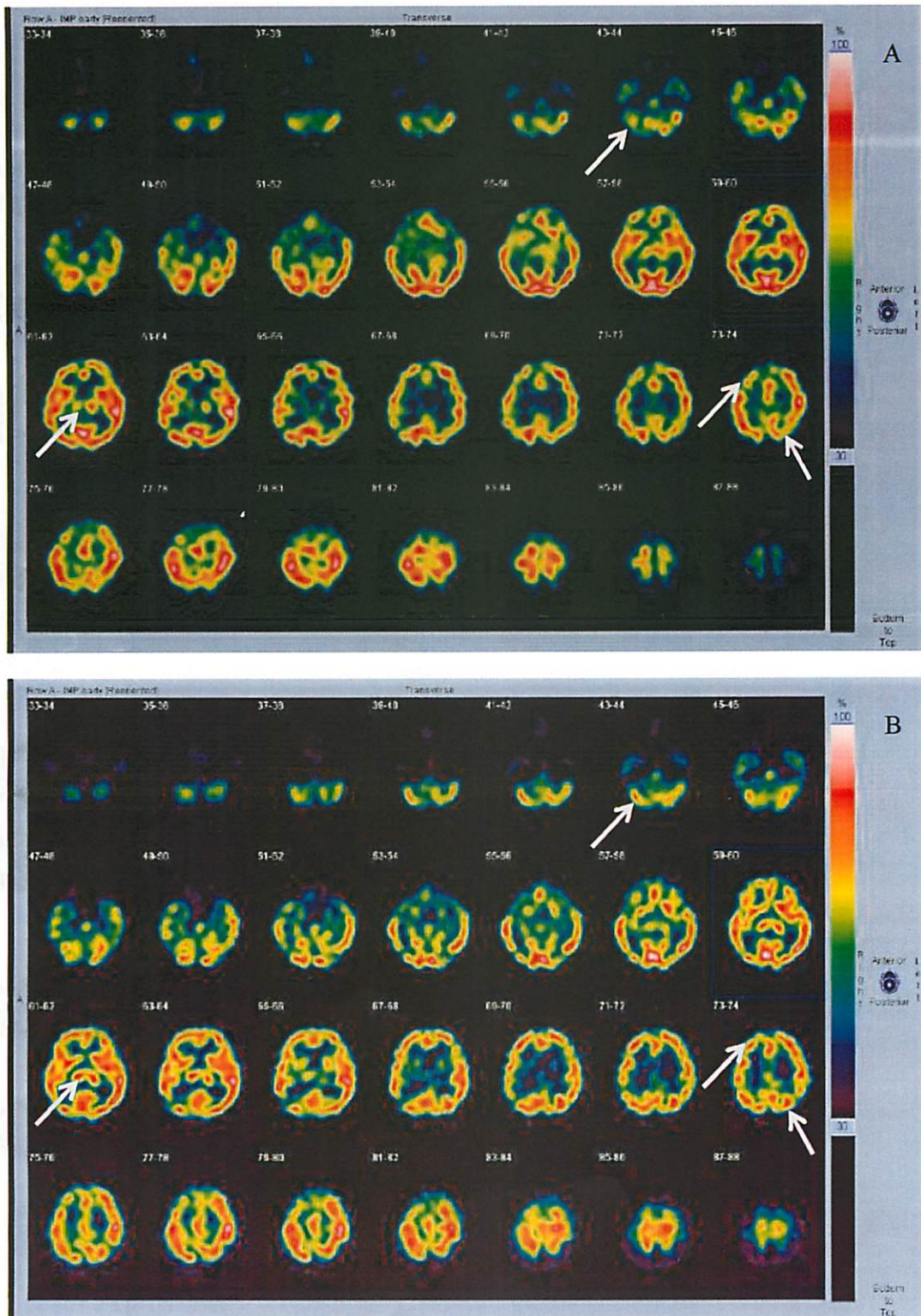
**表 1. Patients characteristics**

| Patient | Age/<br>Sex | Cause of<br>injury    | GCS<br>on<br>arrival | Brain<br>injury      | Other<br>injury                        | ISS | Days from<br>admission to<br>administration<br>of Yokukansan |
|---------|-------------|-----------------------|----------------------|----------------------|--|-----|--|
| 1       | 20/M        | MVC                   | 7                    | SDH,<br>BC,<br>t-SAH | Upper and<br>lower<br>extremities      | 35  | 242  |
| 2       | 23/F        | Fall<br>(12 m height) | 9                    | BC                   | Thorax,<br>Abdomen                     | 50  | 20   |
| 3       | 22/M        | MVC                   | 13                   | SDH, BC              | Thorax,<br>Abdomen                     | 41  | 4  |
| 4       | 32/M        | MVC                   | 6                    | EDH,<br>t-SAH        | Face                                   | 17  | 18   |
| 5       | 30/F        | Fall<br>(9 m height)  | 4                    | EDH, BC              | Thorax,<br>Abdomen,<br>Lumbar<br>spine | 40  | 20   |
| 6       | 54/M        | Fight                 | 6                    | BC                   | Face,<br>Abdomen                       | 30  | 19   |
| 7       | 78/M        | Fall<br>(3 m height)  | 8                    | BC,<br>t-SAH         | Face                                   | 29  | 6  |

GCS, Glasgow Coma Scale; ISS, Injury Severity Score; MVC, motor vehicle collision; SDH, subdural hematoma; BC, brain contusion; t-SAH, traumatic subarachnoid hemorrhage; EDH, epidural hematoma

- ・対象患者は7名で男性5名，女性2名，平均年齢36歳，20歳～78歳であった。
- ・外傷の受傷機転は，3名が交通外傷，3名が墜落外傷，1名が争闘によるものであった。
- ・どの患者も頭部外傷を含んだ重症外傷で，外傷の重症度を示す Injury Severity Score は平均 35±11 と高値であった。
- ・入院から抑肝散による治療までに要した時間は4日から242日と症例ごとにばらつきを認めた。

図. 1



投与前 (図 1A) では、右小脳、右前頭葉、左頭頂葉、右視床に血流低下を認めたのに対し、投与 2 週間後 (図 1B) では、投与前に血流が低下していたいずれの部位の血流も改善を認めた。

**表 2. Changes in Neuropsychiatric Inventory subscales**

| Subscale                |   | Mean±SD | P value | F value |
|-------------------------|---|---------|---------|---------|
| Delusions               | 0 | 0±0     | 0.374   | 1.000   |
|                         | 1 | 0.6±1.3 |         |         |
|                         | 2 | 0±0     |         |         |
| Hallucinations          | 0 | 0.6±1.3 | 0.478   | 0.651   |
|                         | 1 | 0.2±0.4 |         |         |
|                         | 2 | 0±0     |         |         |
| Agitation/ aggression   | 0 | 6.2±4.7 | 0.042   | 8.658   |
|                         | 1 | 1.6±3.6 |         |         |
|                         | 2 | 0±0     |         |         |
| Dysphoria               | 0 | 4.2±4.5 | 0.074   | 4.319   |
|                         | 1 | 2.6±2.6 |         |         |
|                         | 2 | 0.6±1.3 |         |         |
| Anxiety                 | 0 | 6.2±4.7 | 0.063   | 4.223   |
|                         | 1 | 3.2±5.2 |         |         |
|                         | 2 | 1.0±1.5 |         |         |
| Euphoria                | 0 | 0.6±1.3 | 0.580   | 0.464   |
|                         | 1 | 0.8±1.8 |         |         |
|                         | 2 | 0±0     |         |         |
| Apathy                  | 0 | 3.2±4.4 | 0.180   | 2.591   |
|                         | 1 | 0.4±0.9 |         |         |
|                         | 2 | 0±0     |         |         |
| Disinhibition           | 0 | 8±4.9   | 0.039   | 6.799   |
|                         | 1 | 2.6±3.4 |         |         |
|                         | 2 | 2.2±2.0 |         |         |
| Irritability/lability   | 0 | 4.8±4.4 | 0.080   | 5.444   |
|                         | 1 | 2.4±3.6 |         |         |
|                         | 2 | 0.6±1.3 |         |         |
| Aberrant motor behavior | 0 | 7.0±5.4 | 0.061   | 6.688   |
|                         | 1 | 3.0±3.3 |         |         |
|                         | 2 | 1.6±2.2 |         |         |

0, at administration; 1, one week after administration; 2, two weeks after administration;

NPI のサブスケール（妄想、幻覚、興奮・攻撃性、うつ、不安、多幸、無関心、脱抑制、易刺激性、異常行動）に関して、抑肝散投与により興奮・攻撃性、脱抑制の項目のみ有意差をもって改善した。

**表 3. Efficacy of Yokukansan**

|      |   | Mean±SD   | P value | F value |
|------|---|-----------|---------|---------|
| GCS  | 0 | 11.1±2.5  | 0.001   | 36.412  |
|      | 1 | 14±1.8    |         |         |
|      | 2 | 14.6±1.1  |         |         |
| NPI  | 0 | 40.8±17.2 | 0.016   | 9.772   |
|      | 1 | 17.4±20.3 |         |         |
|      | 2 | 6.0±5.8   |         |         |
| MMSE | 0 | 1.4±3.1   | 0.029   | 10.022  |
|      | 1 | 16.2±11.4 |         |         |
|      | 2 | 17.6±11.0 |         |         |
| BI   | 0 | 9.0±20.1  | 0.043   | 6.833   |
|      | 1 | 47±41.1   |         |         |
|      | 2 | 56±38.5   |         |         |
| VI   | 0 | 2.0±2.3   | 0.013   | 14.247  |
|      | 1 | 5.8±3.1   |         |         |
|      | 2 | 8.0±2.9   |         |         |

GCS, Glasgow Coma Scale; NPI, Neuropsychiatric Inventory; MMSE, Mini-Mental Examination; BI, Barthel Index; VI, Vitality Index;  
0, at administration; 1, one week after administration; 2, two weeks after administration;  
SD, standard deviation

意識レベルを表す GCS, 医療スタッフの苦痛を表す NPI, 認知機能を表す MMSE, 日常生活機能を表す BI, 意欲を表す VI に関して, 抑肝散投与によりいずれも有意差を持って改善した。

Appendix 1

Glasgow Coma Scale ; GCS

|                                     |   |
|-------------------------------------|---|
| 1. 開眼 (eye opening, E)              | E |
| 自発的に開眼                              | 4 |
| 呼びかけにより開眼                           | 3 |
| 痛み刺激により開眼                           | 2 |
| なし                                  | 1 |
| 2. 最良言語反応 (best verbal response, V) | V |
| 見当識あり                               | 5 |
| 混乱した会話                              | 4 |
| 不適切な発語                              | 3 |
| 理解不明の音声                             | 2 |
| なし                                  | 1 |
| 3. 最良運動反応 (best motor response, M)  | M |
| 命令に応じて可                             | 6 |
| 疼痛部位へ                               | 5 |
| 逃避反応として                             | 4 |
| 異常な屈曲運動                             | 3 |
| 伸展反応 (除脳姿勢)                         | 2 |
| なし                                  | 1 |

Appendix 2

日本語版 Neuropsychiatric Inventory  
-Caregiver Distress Scale 付き version-

|      | N/A | 頻度 |   |   |   | 重症度 |   |   |   | 頻度と重症度の積 | 負担度 |
|------|-----|----|---|---|---|-----|---|---|---|----------|-----|
| 妄想   | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 幻覚   | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 興奮   | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| うつ   | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 不安   | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 多幸   | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 無関心  | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 脱抑制  | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 易刺激性 | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |
| 異常行動 | 0   | 1  | 2 | 3 | 4 | 0   | 1 | 2 | 3 |          |     |

診断名

MMSE

年齢

性別

罹病期間

教育歴

治療内容

---



---



---



---



---



---



---



---



---



---

## 序文

Neuropsychiatric Inventory(NPI)の目的は、脳病変を有する患者の精神病理学的症状の存在に関する情報を得ることである。NPIは、アルツハイマー病や他の痴呆性疾患に適用されるべく開発されたが、他の疾患における行動変化の評価にも有用であろう。本尺度に用いる情報は患者の行動をよく知っている配偶者などから得られるが、患者の直接観察や患者への質問により情報量は増えるであろう。インタビューは患者に席を外してもらい、介護者が患者の前では言えないような行動を忌憚なく述べられるようにして行うのが最も良い。質問は書かれてあるように正確に尋ねるべきである。介護者が質問を理解できないときには説明が必要である。この場合は質問の内容を別の言葉で言い換えることが望ましい。回答として発症以後に認められた患者の行動の変化を答えてもらう。患者の人生を通じて存在し、疾患発症後も変化していないものは、たとえそれが異常であっても(例えば不安、うつ)加点しない。人生を通じ存在したが発症後変化したものは加点する。(例えば、患者はいつも無為を示していたが、調査期間中に無為が明らかに増加した場合。)疾患発症後に現れた患者の行動の変化について答えるように、回答者に時々教示する必要がある。

一部の研究では、NPIは治療に反応して生じた変化や、最後に外来を訪れて以来の変化を示すためにも用いられるだろう。その場合は、関心のある最近の変化を反映するよう質問の時間枠を修正することになる。介護者に疾患発症後に生じたあるいは変化した行動について質問していることを強調しなくてはならない。例えば質問は次のような言い回しになるかもしれない。「新しい薬により治療を開始してから・・・」あるいは「薬の量が増えてから・・・」。

主質問により行動変化の有無を判定する。主質問に対し「なし」と答えられた場合には「なし」に丸をつけ、下位質問をすることなく次の主質問に進む。主質問に対し「あり」と答えられた場合や介護者の回答にあやふやなところがわずかでもある場合、あるいは介護者の回答と臨床家が知りうる他の情報との間に不一致がわずかでもある場合(例えば多幸に対する主質問に対し、介護者は「なし」と答えたが、患者は臨床家が診ると多幸がありそうな場合)は、下位質問により、より深く検討する。下位質問により主質問への回答が確認されたときには、行動の重症度と頻度を、各行動につき用意された基準に従って判定する。頻度と重症度を判定する際には、下位質問により最も異常とされた行動を用いる。例えば、興奮の項の下位質問をおこなったとき、介護者が反抗行動を特に問題とした場合には、興奮の頻度と重症度に関する判断に反抗行動を用いる。

時には、介護者は主質問に対し「あり」と答えながら、全ての下位質問に対

し「なし」と答えるかもしれない。このような場合どうして主質問に対し「あり」と答えたか説明してもらおう。もし、介護者が当該の行動に関連するが異なった用語での情報を示した場合には、当該行動は通常通り重症度と頻度を判定する。もし、最初の「あり」の答えが誤りであり、その結果全ての下位質問が「なし」と答えられたときは、当該行動は「なし」と記録する。(主質問で「なし」と記録する。)



頻度を判定する際には、回答者に「今から、これらのこと（下位質問で最も問題とされた行動を述べる）がどの程度の頻度で生じているかを質問します。週に1度未満ですか、殆ど週に一度ですか、毎日ではないが週に数回以上ですか、毎日ですか。」と言う。無為などのいくつかの行動は實際上、持続して存在するようになることから、「常に存在する」を「毎日」の代わりとする。重症度を判定する際には、回答者に「これらの行動が、どの程度重症かを質問します。重症度とは、これらの行動がどの程度、患者の平静を乱し、ダメにするかということです。（行動は）軽度ですか、中等度ですか、重度ですか。」という。各項目にはインタビュアーが重症度の各段階をはっきりと説明するのに役に立つ、追加記述が用意されている。本尺度を始めるときには、介護者に「これらの質問は、あなたの（夫/妻/などの）行動を評価するために作られています。ふつうは「あり」か「なし」かで答えることができますので、簡潔に答えて下さい。」と言う。介護者が、ほとんど役に立つ情報のない話を長々と始めたときには簡潔に話をするように教示する。

非常に重症の患者や特殊な医学状況にある患者の場合には、いくつかの質問は意味を持たないことがある。例えば、寝たきりの患者は幻覚や興奮を呈することはあっても異常行動を呈することはない。臨床家や介護者がその質問が不適切であると判断した場合にはその項目はNA（各項目の右上隅にある）に丸をつけ、その項目についてはそれ以上記載しない。同様に、臨床家が回答が有効でないと感じたとき（例えば介護者が尋ねられた質問の意味を理解していないように思われたとき）は、同様にNAに丸をつける。

#### 介護者負担尺度

本バージョンには、これらの行動がどの程度、介護者の負担になっているかを尋ねる尺度が付されている。各下位項目につき頻度と重症度の判定の終了後、介護者の負担について尋ねる。このときには、今評価した行動がどの程度、「情動的に、あるいは心理的に」負担となっているかを介護者に尋ねる。介護者には負担の程度を、0-全くなし、1-ごく軽度、2-軽度、3-中等度、4-重度、5-非常に重度あるいは極度の6段階で評価してもらう。この負担度得点は、頻度と重症度の積であるNPI得点には加算しない。この尺度は1998年にD.Kauferにより開発追加されている。

NPIはJeffrey L. Cummings教授により開発され、Cummings教授の許可を得て日本語版が作成された。NPIの英語版および全ての言語への翻訳に関する著作権はCummings教授にある。部分的にでも商用利用する場合は、Cummings教授の書面による同意が必要であることをここに明記する。

## A.妄想

(NA)

「患者さんは事実でないとわかっていることを信じ込んでいますか。例えば誰かが患者さんに危害を加えようとしたり、患者さんから金品を盗もうとしたりしていると言ったりしますか。家族の誰かが偽者であったり、家が自分の家でないと言ったりしますか。単なる疑いではなく、実際に起こったことであると患者さんが確信しているか否かで答えて下さい。」

なし ( 次の主質問に進む )

あり ( 下位質問に進む )

- 1.誰かが危害を加えようと企てていると信じていますか。
- 2.誰かが金品を盗んでいると信じていますか。
- 3.配偶者が浮気をしていると信じていますか。
- 4.誰か招かれざる客が家の中にいるように信じていますか。
- 5.家人が偽者であるように信じていますか。
- 6.自分の家が自分の家でないと感じていますか。
- 7.家人が自分を捨てようとして企てていると信じていますか。
- 8.テレビや雑誌が報じていることを実際に家の中であったことのように信じていますか。( それらと話したり接触したりしようとしていますか )
- 9.その他普通でないことを信じていますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

### 頻度

- 1.週に一度未満
- 2.殆ど週に一度
- 3.週に数回だが毎日ではない
- 4.一日一度以上

### 重症度

- 1.妄想は存在するが、害はなく、患者に苦痛もほとんどない。
- 2.妄想は苦痛であり破綻をもたらすものである。
- 3.妄想は非常に強く、行動破綻の主要な原因となる。( 薬物を投与されている時は重症度とする )

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

- 0.全くなし
- 1.ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
- 2.軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
- 3.中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
- 4.重度：非常に負担で、処理するのが難しい
- 5.非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

## B.幻覚

(NA)

「患者さんは幻視や幻聴がありますか。実際にはないものが見えたり聞こえたり、経験したりしてる様に見えますか。死んだ人が生きているかの様に言うような単なる誤った考えではなく、実際に音や、映像などの異常な経験をしているかでお答え下さい。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

- 1.声や音が聞こえると言ったりあたかも声や音が聞こえているかのように行動しますか。
- 2.実際には存在しない人と話をしますか。
- 3.他の人には見えないもの（人、動物、光など）が見えると言ったり、見えているかの様に振る舞ったりしますか。
- 4.他の人には臭わない臭いがすると言いますか。
- 5.皮膚に何か触れていると言ったり、何かが這ったり触っているのを感じているかの様に見えますか。
- 6.明らかな原因がないのに、何かの味がすると言ったりしますか。
- 7.その他、普通でない感覚体験を言ったりしますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

### 頻度

- 1.週に一度未満
- 2.殆ど週に一度
- 3.週に数回だが毎日ではない
- 4.一日一度以上

### 重症度

- 1.幻覚は存在するが、害はなく、患者に苦痛もほとんどない。
- 2.幻覚は苦痛であり破綻をもたらすものである。
- 3.幻覚は非常に強く、行動破綻の主要な原因となる。（薬物を投与されている時は重度とする）

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

- 0.全くなし
- 1.ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
- 2.軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
- 3.中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
- 4.重度：非常に負担で、処理するのが難しい
- 5.非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

「患者さんが協力することを拒否したり、介助を拒むときがありますか。患者さんは扱いにくいですか。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

1. 介護をしようとしたときに混乱したり、入浴や更衣などの活動を拒否したりすることはありませんか。
2. 頑固で自分のやり方に固執しますか。
3. 非協力的で他からの介護を拒否したりしますか。
4. 扱いにくくなるような他の行動をしますか。
5. 叫んだり悪態をついたりしますか。
6. ドアをばたんと閉めたり、家具を蹴ったり、ものを投げたりしますか。
7. 他人を傷つけたり、殴ったりしようとしていますか。
8. その他、攻撃的なあるいは興奮した行動をしますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

#### 頻度

1. 週に一度未満
2. 殆ど週に一度
3. 週に数回だが毎日ではない
4. 一日一度以上

#### 重症度

1. 行動は破綻をもたらすものだが、気を紛らわせたり、安心させることでコントロールできる。
2. 行動は破綻をもたらすもので他に気をそらせたり、コントロールすることは難しい。
3. 攻撃性は非常に破綻的で困難の主な原因となっている。人を傷つける恐れがある。薬物がしばしばいる。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

0. 全くなし
1. ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
2. 軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
3. 中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
4. 重度：非常に負担で、処理するのが難しい
5. 非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

「患者さんは、悲しそうであったり、落ち込んでいるように見えたり、そのように言ったりしますか。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

1. 悲しんでいることを意味するような涙ぐみやむせび泣きをすることがありますか。
2. 悲しかったり元気がないような言動がありますか。
3. 自分を卑下したり、失敗するような気がすると言ったりしますか。
4. 自分を悪人であるとか、罰せられるべき人間であると言ったりしますか。
5. 非常にがっかりしたような感じであったり、未来がないと言ったりしますか。
6. 家族の重荷であるとか、自分がいなくなった方が家族はうまくいくと言ったりすることはありますか。
7. 死にたいと言ったり、自殺について語ったりすることはありますか。
8. その他、うつや悲哀を示すような徴候はありますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

#### 頻度

1. 週に一度未満
2. 殆ど週に一度
3. 週に数回だが毎日ではない
4. ほとんどずっと

#### 重症度

1. うつは苦痛であるが、気を紛らわせたり、安心させることに反応する。
2. うつは苦痛であり、自発的に表明され、やわらげることは難しい。
3. うつは非常に苦痛で、患者さんの苦痛の主な原因となっている。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

0. 全くなし
1. ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
2. 軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
3. 中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
4. 重度：非常に負担で、処理するのが難しい
5. 非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

## E.不安

(NA)

「患者さんは、特に理由もないのに非常に神経質になったり、心配したり、恐れたりしていますか。あるいは非常に緊張したり、落ちつかなかったりしますか。介護者がいなくなることをいやがりますか。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

- 1.計画された事物に対して心配であると言いますか。
- 2.ふるえを感じたり、リラックスできなかつたり、過剰に緊張しているときがありますか。
- 3.明らかな原因がなく、神経質に息苦しさや、あえぎや溜息をついたり訴えたりしますか。
- 4.明らかな病気がないのに、神経質に胃がむかむかしたり、動悸がしたりすると訴えたりしますか。
- 5.車に乗ったり、友達と会ったり、人混みに出たりする事などの落ちつかない場所や状況をいやがりますか。
- 6.介護者がいなくなると落ちつかなくなつたり、混乱したりしますか。（そばを離れないようにしてと懇願しますか。）
- 7.その他、不安を示すような徴候はありますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

### 頻度

- 1.週に一度未満
- 2.殆ど週に一度
- 3.週に数回だが毎日ではない
- 4.一日一度以上

### 重症度

- 1.不安は苦痛であるが、気を紛らわせたり、安心させることに反応する。
- 2.不安は苦痛であり、自発的に表明され、やわらげることは難しい。
- 3.不安は非常に苦痛で、患者さんの苦痛の主な原因となっている。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

- 0.全くなし
- 1.ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
- 2.軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
- 3.中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
- 4.重度：非常に負担で、処理するのが難しい
- 5.非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

## F. 多幸

(NA)

「理由もないのに過度に機嫌がよかったり幸せそうであることはありますか。友達にあったとか、プレゼントをもらったとか家族と一緒に過ごしているとかの明らかな理由のある正常の幸福感を言っているではありません。持続する異常な上機嫌や他の人は面白くないのに、一人で面白がっていることがないかどうかでお答え下さい。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

1. 今までと違って異常に上機嫌であったり、幸せそうに見えますか。
2. 他の人にはおもしろくないことをおもしろがって笑ったりしますか。
3. 誰か他の人に不幸が起こったときなど不適切な場面で笑ったりするような子供っぽいユーモア感覚がありますか。
4. 他の人にはユーモアととれないが、自分ではおもしろがっている冗談や発言をしますか。
5. おもしろがってつねったり、ものをもって返さないような子供っぽい悪戯をしますか。
6. 物事を大げさに言ったり、実際より高い能力や富があるかのように言うことはありますか。
7. その他、異常に機嫌が良かったり異常に幸福であることを示すような徴候はありますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

### 頻度

1. 週に一度未満
2. 殆ど週に一度
3. 週に数回だが毎日ではない
4. ほとんどずっと

### 重症度

1. 上機嫌は友達や家族に見て取られるが破綻を生じるようなものではない。
2. 上機嫌は明らかに異常である。
3. 上機嫌は非常に強い。患者さんは多幸的で殆どすべてのものをおもしろがる。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

0. 全くなし
1. ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
2. 軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
3. 中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
4. 重度：非常に負担で、処理するのが難しい
5. 非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

「患者さんは周囲の事に関心を失っていますか。物事を行うことに関心をなくしたり、新しいことを始めようとする気がなくなっていますか。会話や雑用に参加することが難しくなっていますか。無為あるいは無関心でありますか。」

なし ( 次の主質問に進む )

あり ( 下位質問に進む )

1. 今までに比べて自発性や活発さが少なくなっているように見えますか。
2. 会話しようとするのが少なくなりましたか。
3. 今までに比べて感情が平板になっていますか。
4. 家事に対しての貢献が少なくなっていますか。
5. 他人の活動や計画に関心がなくなってきたように見受けられますか。
6. 友達や家人に対する関心を失っていますか。
7. 今までの興味に対し熱心でなくなっていますか。
8. その他、新しいことに関心を示さないことを示すような徴候はありますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

#### 頻度

1. 週に一度未満
2. 殆ど週に一度
3. 週に数回だが毎日ではない
4. ほとんどずっと

#### 重症度

1. 無為ははっきりしているが、日常生活に影響を与えるほどではなく、今までの生活とわずかに異なっているのみ。活動に参加するような指示には反応する。
2. 無為は非常にはっきりしている。介護者の強いすすめで克服できることもある。近い親戚や家人が来たなどの強力な事項にしか自発的には反応しない。
3. 無為は非常にはっきりとしており、通常、激励や外的出来事に反応しない。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

0. 全くなし
1. ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
2. 軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
3. 中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
4. 重度：非常に負担で、処理するのが難しい
5. 非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない



「患者さんは深く考えずに衝動的に行動する様に見えますか。公衆の面前では通常行ったり言わないようなことを行ったり言ったりしますか。介護者や他人を困らせるようなことをしますか。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

- 1.結果を考えているようには思えないように衝動的に行動しますか。
- 2.全く見ず知らずの人にあたかも知人であるように話しかけますか。
- 3.他人の感情を配慮しない、あるいは傷つけるようなことを言いますか。
- 4.今までは言わなかった粗野なことや卑わいなことを言ったりしますか。
- 5.公衆の面前では通常話されないような非常に個人的なプライベートなことを開けっぴろげに話したりしますか。
- 6.今までの彼の人格からは予想されないような風に他人に無礼を働いたり、触ったり抱きしめたりしますか。
- 7.その他、衝動の自制を失っていることを示す徴候はありませんか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

#### 頻度

- 1.週に一度未満
- 2.殆ど週に一度
- 3.週に数回だが毎日ではない
- 4.ほとんどずっと

#### 重症度

- 1.脱抑制は明らかであるが、方向を変えることや、指示に反応する。
- 2.脱抑制は非常にはつきりしており、介護者が克復することは難しい。
- 3.脱抑制は通常、介護者のあらゆる介入に反応せず、患者さんの困惑や社会的苦痛の主な原因となっている。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

- 0.全くなし
- 1.ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
- 2.軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
- 3.中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
- 4.重度：非常に負担で、処理するのが難しい
- 5.非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

「患者さんは易刺激的で容易に平穩を乱されますか。患者さんの気分は非常に変わりやすいですか。異常に気が短いですか。記憶障害や今までの行為ができなくなった事による葛藤ではなく、今までとは異なった異常な易刺激性、短気、急速な情動の変化についてお答え下さい。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

1. 些細なことで不機嫌になったり、興奮して怒ることがありますか。
2. 機嫌が良かったのが一分後には怒っているように急激な気分の変化がありますか。
3. 瞬間的に怒りますか。
4. 計画されたことが遅れたり待たされたりすることをうまく処理できず、短気ですか。
5. 気むずかしく、易刺激的ですか。
6. 議論好きで調子を合わせていくことが難しいですか。
7. その他、易刺激性を示す徴候はありませんか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

#### 頻度

1. 週に一度未満
2. 殆ど週に一度
3. 週に数回だが毎日ではない
4. ほとんどずっと

#### 重症度

1. 易刺激性や不安定性は明らかであるが、気を紛らわせたり、安心させることに通常反応する。
2. 易刺激性や不安定性は非常にはつきりしており、介護者が克復することは難しい。
3. 易刺激性や不安定性は通常、介護者のあらゆる干渉に反応せず、患者さんの困難の主な原因となっている。

負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

0. 全くなし
1. ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
2. 軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
3. 中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
4. 重度：非常に負担で、処理するのが難しい
5. 非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

「患者さんは歩き回ったり、繰り返し繰り返しクローゼットや引き出しをあけたり、繰り返しつまみ上げたり、ひもや糸を巻きとったりしますか。」

なし（次の主質問に進む）

あり（下位質問に進む）

- 1.明らかな目的もなく家の周辺を歩いたりしますか。
- 2.引き出しや戸棚などを開けて引っかけ回しますか。
- 3.繰り返しして服を脱いだり着たりしますか。
- 4.繰り返し繰り返し行う行動や「習慣」はありますか。
- 5.ボタンをもてあそんだり、摘んだり、ひもを巻きとったりするなどの繰り返し行為を行いますか。
- 6.過剰にせかせかして、じっと座ってられなかったり、過剰に足や指をとんとんと叩くことはありますか。
- 7.その他、何か繰り返し行う行為はありますか。

主質問が確認された場合には、頻度と重症度を判定する。

#### 頻度

- 1.週に一度未満
- 2.殆ど週に一度
- 3.週に数回だが毎日ではない
- 4.ほとんどずっと

#### 重症度

- 1.異常行動ははっきりしているが、日常生活に影響を与えるほどではない。
- 2.異常行動は非常にはっきりしている。介護者が克服できる。
- 3.異常行動は非常にはっきりしており、通常介護者のあらゆる干渉に反応せず、患者さんの困難の主な原因となっている。

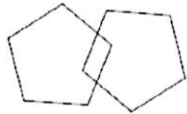
負担度 この行動をどの程度負担に感じていますか？

- 0.全くなし
- 1.ごく軽度：ごく軽度負担には感じるが、処理するのに問題はない
- 2.軽度：それほど大きな負担ではなく、通常は大きな問題なく処理できる
- 3.中等度：かなり負担で、時に処理するのが難しい
- 4.重度：非常に負担で、処理するのが難しい
- 5.非常に重度あるいは極度：極度に負担で、処理できない

(translated by Nobutsugu Hirono, M.D.)

Appendix 3

Mini-Mental State Examination (MMSE)

|                      | 質問内容   | 得点 |
|----------------------|--|----|
| 1<br>5点              | 今年は何年ですか (1点)<br>今の季節は何ですか(1点)<br>今日は何曜日ですか(1点)<br>今日は何月(1点) 何日(1点)ですか                                     |    |
| 2<br>5点              | ここは何県ですか(1点)<br>ここは何市ですか(1点)<br>ここは何病院ですか(1点)<br>ここは何階ですか(1点)<br>ここは何地方ですか(例 関東地方)(1点)                     |    |
| 3<br>3点<br>正答1個につき1点 | 相互に無関係な物品名3個の名前を、検者が一秒間に一個ずつ言い、その後、患者さんに繰り返してもらいます<br>3例全て言うまで繰り返してもらいます(6回まで)                             |    |
| 4<br>5点<br>正答1個につき1点 | 100から順に7を引き答えさせる(5回まで)<br>あるいは「フジノヤマ」を逆唱してもらいます  |    |
| 5<br>3点<br>正答1個につき1点 | 3で示した物品名を再度復唱してもらいます   |    |
| 6<br>2点              | (時計を見せながら)これはなんですか (1点)<br>(鉛筆を見せながら)これはなんですか (1点)   |    |
| 7<br>1点              | 次の文章を繰り返し言ってもらいます<br>「みんなで力をあわせて綱を引きます」  |    |
| 8<br>3点              | (3段階の指示を患者さんにしてください)<br>「右手にこの紙を持ってください」(1点)<br>「それを半分に折りたたんでください」(1点)<br>「机の上に置いてください」(1点)                |    |
| 9<br>1点              | (次の文章を読んでその指示に従ってもらってください)<br>「目を閉じてください」  |    |
| 10<br>1点             | (口頭で指示してください)<br>「何か文章を書いてください」  |    |
| 11<br>1点             | 「下の図形と同じものを書いてください」<br> |    |

合計得点  
30

Appendix 4

バーセルインデックス(Barthel Index; 機能的評価)

|                    | 点数 | 質問内容  | 得点 |
|--------------------|----|---|----|
| 1 食事               | 10 | 自立、自助具などの装着可、標準的時間内に食べ終える                   |    |
|                    | 5  | 部分介助(たとえば、おかずを切って細かくしてもらう)                  |    |
|                    | 0  | 全介助   |    |
| 2 車椅子から<br>ベッドへの移動 | 15 | 自立、ブレーキ、フットレストの操作も含む(非行自立も含む)               |    |
|                    | 10 | 軽度の部分介助または監視を要する                            |    |
|                    | 5  | 座ることは可能であるがほぼ全介助                            |    |
| 3 整容               | 5  | 自立(洗面、整髪、歯磨き、ひげ剃り)                          |    |
|                    | 0  | 部分介助または不可能                                  |    |
|                    | 0  | 部分介助または不可能                                  |    |
| 4 トイレ動作            | 10 | 自立(衣服の操作、後始末を含む、ポータブル便器などを使用している場合はその洗浄も含む) |    |
|                    | 5  | 部分介助、体を支える、衣服、後始末に介助を要する                    |    |
|                    | 0  | 全介助または不可能                                   |    |
| 5 入浴               | 5  | 自立  |    |
|                    | 0  | 部分介助または不可能                                  |    |
|                    | 0  | 部分介助または不可能                                  |    |
| 6 歩行               | 15 | 45M以上の歩行、補装具(車椅子、歩行器は除く)の使用の有無は問わず          |    |
|                    | 10 | 45M以上の介助歩行、歩行器の使用を含む                        |    |
|                    | 5  | 歩行不能の場合、車椅子にて45M以上の操作可能                     |    |
|                    | 0  | 上記以外  |    |
| 7 階段昇降             | 10 | 自立、手すりなどの使用の有無は問わない                         |    |
|                    | 5  | 介助または監視を要する                                 |    |
|                    | 0  | 不能  |    |
| 8 着替え              | 10 | 自立、靴、ファスナー、装具の着脱を含む                         |    |
|                    | 5  | 部分介助、標準的な時間内、半分以上は自分で行える                    |    |
|                    | 0  | 上記以外  |    |
| 9 排便コントロール         | 10 | 失禁なし、洗腸、坐薬の取り扱いも可能                          |    |
|                    | 5  | ときに失禁あり、洗腸、坐薬の取り扱いに介助を要する者も含む               |    |
|                    | 0  | 上記以外  |    |
| 10 排尿コントロール        | 10 | 失禁なし、収尿器の取り扱いも可能                            |    |
|                    | 5  | ときに失禁あり、収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む                 |    |
|                    | 0  | 上記以外  |    |

合計得点  
100

## Appendix 5

意欲の指標 (Vitality Index)

|  | 点数 | 質問内容                            | 得点 |
|--|----|---------------------------------|----|
| 1 起床<br>(Wake up)                          | 2  | いつも定時に起床している                    |    |
|  | 1  | 起こさないと起床しないことがある                |    |
|  | 0  | 自分から起床することはない                   |    |
| 2 意思疎通<br>(Communication)                  | 2  | 自分から挨拶する、話し掛ける                  |    |
|  | 1  | 挨拶、呼びかけに対して返答や笑顔が見られる           |    |
|  | 0  | 反応がない                           |    |
| 3 食事<br>(Feeding)                          | 2  | 自分から進んで食べようとする                  |    |
|  | 1  | 促されると食べようとしめない                  |    |
|  | 0  | 食事に関心がない、全く食べようとしめない            |    |
| 4 排泄<br>(On and Off<br>Toilet)             | 2  | いつも自ら便意尿意を伝える、あるいは自分で排尿排便を伝える   |    |
|  | 1  | 時々、尿意便意を伝える                     |    |
|  | 0  | 排泄に全く関心がない                      |    |
| 5 リハビリ・活動<br>(Rehabilitation,<br>Activity) | 2  | 自らリハに向かう、リクレーションに積極的に参加することを求める |    |
|  | 1  | 促されて向かう                         |    |
|  | 0  | 拒否、無関心                          |    |

合計得点

10