

「精神神経医学」を再考する ——精神医学と神経医学のボーダーランド——

Neuropsychiatry Revisited :
The Borderland Between Psychiatry and Neurology

曾根 大地¹⁾, 品川 俊一郎¹⁾, 藤盛 寿一²⁾, 高尾 昌樹³⁾, 兼本 浩祐⁴⁾
Daichi Sone, Shunichiro Shinagawa, Juichi Fujimori, Masaki Takao, Kousuke Kanemoto

精神医学 (psychiatry) と神経医学 (neurology) は歴史的にさまざまなかわりがあり、オーバーラップしている部分も少なからずあるものの、現在はそれぞれが独立した診療科として臨床が行われている。かつては精神医学と神経医学、そして脳病理学はほぼ同義であり、顕微鏡を用いて観察可能な物質の解明が研究の唯一の方法論であった。この方法論によって老人斑やレビー小体の発見など、神経変性疾患では着実な進展があったが、精神疾患においては発見できた物質はなく、精神疾患の研究においては、精神病理学や精神分析学といった方法論が主流となっていき、20世紀の中盤以降に精神医学と神経医学は次第に袂を分かつことになった。しかし、その後も精神医学と神経医学の境界領域は常に存在し、器質性疾患や脳損傷、神経疾患に出現する行動変容・精神症状、身体疾患に伴う精神症状などを中心として学問的関心を集めていた。実際のところ、神経疾患や神経症状の知識は精神科臨床でも重要になり、脳を侵す神経疾患では必然的に多くの精神症状や行動変容を呈しうることから、両者の境界域にある病態や臨床の理解を深めることは、より良い「脳の臨床」へとつながると考えられる。本稿では、第119回日本精神神経学会学術総会で行われたシンポジウムをもとに、両者の境界域にある病態や臨床を取りあげて、精神神経医学 (neuropsychiatry) について再考する。

索引用語

精神神経医学, てんかん, 認知症, 多発性硬化症, 神経病理

はじめに

精神医学 (psychiatry) と神経医学 (neurology) は歴

史的にさまざまなかわりがあり、オーバーラップしている部分も少なからずあるものの、現在はそれぞれが独立した診療科として臨床が行われている。19世紀後半から20世紀初頭にかけては、精神医学と神経医学に区別はなく、

著者所属 : 1) 東京慈恵会医科大学精神医学講座, Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

2) 東北医科薬科大学脳神経内科, Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

3) 国立精神・神経医療研究センター臨床検査部, Department of Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry

4) 愛知医科大学精神科学講座, Neuropsychiatric Department, Aichi Medical University

受理日 : 2024年4月15日

doi : 10.57369/pnj.24-094

神経医学の父 Charcot, J. M. がヒステリー研究に熱中したことはよく知られている。Kraepelin, E. の時代においても、神経医学と精神医学と脳病理学はほぼ同義であり、顕微鏡を用いて観察可能な物質の解明が研究の唯一の方法論であった。しかしながら、精神疾患においてはこの手法で発見できた物質はなく、精神疾患の研究においては、精神病理学や精神分析学といった方法論が 20 世紀前半の主流となっていく。本邦においても呉秀三は留学して Kraepelin に師事し、1902 年に「日本神経學會」(現・日本精神神経学会)を設立したが、20 世紀の中盤以降に精神医学と神経医学は次第に袂を分かつことになった³⁶⁾。現在に至っても、神経疾患や神経症状の知識は精神科臨床でも重要になるし、脳を侵す神経疾患では必然的に多くの精神症状や行動変容を呈しうる。本稿では、第 119 回日本精神神経学会学術総会で行われたシンポジウムをもとに、両者の境界域にある病態や臨床を取りあげて、精神神経医学 (neuropsychiatry) について再考する。

精神神経医学は、神経精神医学とも訳されるが、「精神疾患や行動異常を理解するうえで神経医学が関連する分野」と定義される³⁴⁾。あるいは、「ヒトの行動と脳機能との複雑な関係に関心をおき、精神・行動障害を神経生物学的要因と心理社会的要因の相互作用に基づいて理解を試みる医学分野」とも定義される⁶⁸⁾。精神現象を神経現象に必ずしも還元できないことがあるのは確かだが、精神神経医学では心を脳の創発的な性質とみなし、精神障害を脳の障害として捉える⁶⁸⁾。すなわち、精神医学、神経医学、神経心理学を統合した専門分野とも言えるだろう³⁴⁾。

1. てんかんと精神神経医学

1. てんかんと精神・行動症状の双方向性

「epilepsy」の語源であるギリシャ語の動詞「epilambainein」は「突然つかまれる (to be seized)」ことを意味し、発作「seizure」とともに、人知の及ばない存在に突然つかみかかられることを表している⁵⁵⁾。Hippocrates の時代から 18 世紀頃まで、神聖病や悪霊説などさまざまな名称や概念で括られたが、Jackson, J. H. の示唆に富んだ論考「Epilepsy is the name of occasional, sudden, excessive, rapid and local discharges of grey matter」や⁹²⁾、Berger, H. による脳波の発見を経て、現在の neurology の一分野としてのてんかんが確立された⁵⁵⁾。

しかしながら、高頻度の精神症状の合併に加え、てんか

んと精神症状の間には双方向性の関係が存在することが近年は提唱されている³¹⁾。てんかんにおける精神症状の生涯有病率は 35% で⁸⁶⁾、てんかんのない人に対するオッズ比は 2~3 倍と報告されている¹⁹⁾。これは、気管支喘息など他の慢性疾患に比べても高いことから¹⁵⁾、単に慢性疾患を有していることだけに起因しないと考えられている。一方、双方向的関係の根拠として、精神症状がてんかん発作に影響することも知られている。抑うつ症状や不安症状があるとてんかんを発症しやすく、抑うつ症状があると薬物療法や外科治療の発作予後を悪化させる³¹⁾。さらには、精神症状に対する電気けいれん療法の治療効果なども⁶⁹⁾、両者の双方向的関係性を支持する論拠となるだろう。しかしながら、双方向的関係性とは、あくまで「どちらか一方的な関係ではない」という以上の意味をもたず、双方向的だと述べるだけではそれ以上の何かが明らかになるわけではない。実際の両者の病態的関連性を明らかにするためには、脳構造・機能変化や神経伝達物質、神経免疫、内分泌系といった、いくつかの想定されるメカニズムに関する研究が多く必要である³¹⁾。

2. てんかんで生じる精神・行動症状および高次脳機能障害

てんかんで生じる精神症状では、他の精神疾患のように症状の内容による分類に加えて、発作との時間的関連による分類がしばしば行われる。発作の 1~2 日前から生じる発作前症状、発作そのものに該当する発作時症状、発作後数日程度生じる発作後症状などが傍発作症状 (peri-ictal symptoms) であり、発作間欠期に生じる症状と区別される^{45,48)}。てんかん発作の抑制や脳波の正常化に伴って精神症状が出現することもあり、強制正常化や交代性精神病の概念が提唱されたが、これはいまだ議論が残るところである⁴⁸⁾。

症状の内容によるカテゴリーとしては、認知機能障害、精神病症状、気分症状・不安症状、パーソナリティ変化・特性などが挙げられる³⁵⁾。前述のような発作や脳波との関連や、抗てんかん発作薬治療との因果関係なども考慮される。

3. てんかんと精神病症状

てんかんにおける幻覚や妄想といった精神病症状の出現のオッズ比は、一般人口に比べて 7.8 倍と報告される¹⁰⁾。発作後精神病では⁴⁸⁾、典型的には、発作 (特に群発) 後 1 週間以内に急激な興奮、錯乱、情動的色彩を伴う幻覚妄想状態が出現し、数週間以内に消失する。このとき、発作後

1～2 日程度の意識清明期 (lucid interval) と呼ばれる無症状期をしばしば伴う。発作後精神病は発症後 10 年以上経過した側頭葉てんかんで特に多い。それに対して、発作間欠期精神病は必ずしも側頭葉てんかんでなくとも生じ、てんかん発症から 15 年前後で生じやすい。症状はより統合失調症に近いが、陰性症状が目立ちにくいとされる³²⁾。

このようなてんかんにおける精神症状の神経基盤についてさまざまな研究が行われてきたが、一貫性に欠ける報告もあり、メカニズムの解明には至っていない⁷⁴⁾。近年では特に、後方海馬の萎縮や¹⁾、脳ネットワーク機能の異常^{2,71,72)}、糖代謝の亢進⁷⁶⁾、脳加齢の異常⁷³⁾などが示唆されているが、今後のさらなる生物学的基盤の解明が待たれる。

4. てんかんと抑うつ・不安症状

うつ病性障害を有する人が、てんかんを発症するリスクが高いことは繰り返し報告されており³¹⁾、これは最初のてんかん発作が生じる以前の prodromal な脳の徴候をみているのかもしれない。てんかんにおける抑うつ症状は、発作以上に生活の質に影響を与え²²⁾、薬物療法や外科治療の発作治療成績をも悪化させる³¹⁾。臨床徴候の特徴としては、易刺激性、抑うつ、疼痛、不安、不眠、多幸感などを特徴とする不快感分症 (dysphoric disorder) を提唱するグループもあるが⁴⁴⁾、てんかんに特異的ではない可能性も指摘され²⁴⁾、いまだ議論が分かれている。治療に関しては、てんかん合併うつ病に対する抗うつ薬のプラセボ対照二重盲検 (randomized controlled trial : RCT) は小規模の 1 本のみで、かつプラセボを上回らなかった^{39,65)}。それ以外の RCT も少なく^{16,23)}、通常の大うつ病と同じように治療してよいのかはエビデンスも不足している。

神経基盤については、セロトニン受容体の異常や、interleukin (IL)-1 β や IL-6 といった神経炎症の関与、視床下部-下垂体-副腎皮質系の関与などが提唱されてきた⁶³⁾。近年では、発作の繰り返しによるオピオイド受容体の脱感作の関与も示唆されている⁷⁷⁾。前述のように、てんかんにおける気分症状は発作の初発に先行することもあるため、その神経基盤の解明は臨床的に生活の質の改善に貢献する可能性があるだけでなく、てんかん発症のメカニズムも明らかにしうるものであり、今後の進展が期待される。

5. てんかんと認知機能障害

てんかんに伴う認知機能障害は多様である。小児のてんかん性脳症に伴うもの (Landau-Kleffner 症候群など) か

ら、一般的な側頭葉てんかんなどにみられる高次脳機能障害、一過性てんかん性健忘などの特異的な記憶障害、認知症や神経変性疾患と関連するてんかんなどまで、多くの病態が挙げられる。

海馬などの内側側頭葉にてんかん原性をもつ内側側頭葉てんかんでは、言語優位半球側に焦点をもつ場合は言語記憶障害や喚語困難がみられやすく、非優位半球側ではパターンがはっきりしないという、いわゆる material-specific theory が従来提唱されている⁸⁹⁾。加えて、言語優位側の内側側頭葉てんかんでは、発作治療のための外科的切除術後にも記憶障害を発症しやすく、特に海馬後方の切除と関連すると報告されている⁷⁵⁾。また、topiramate や zonisamide など一部の抗てんかん発作薬で言語機能障害が起こることも報告されており、機能 MRI による薬剤の影響の可視化も行われている^{88,91)}。

長期的な認知機能としては、罹病期間が長く高齢になった側頭葉てんかん患者の約 60% が軽度認知機能障害 (mild cognitive impairment : MCI) 基準を満たし、通常の健忘型 MCI に比べると、記銘力低下は軽度で、言語障害が大きいと報告され⁶⁴⁾、内側側頭葉の萎縮パターンは両方で類似しているとされた²⁹⁾。側頭葉てんかん以外のてんかん症候群での認知機能障害はより報告が少ないが、基本的に知能が正常とされてきた若年ミオクロニーてんかんでも前頭葉機能の低下が報告されるなど⁵⁸⁾、今後の解明が待たれる。こういった高次脳機能障害は、てんかん症候群と結び付けられてきた特定のパーソナリティなどとも関連しているかもしれない。

一過性てんかん性健忘は、てんかん発作に伴う健忘症で、65 歳以上の男性に多くみられる。起床時に起こりやすく、発作中は記憶の想起と記銘力が障害され、たいていは 1 時間以内に元に戻る。抗てんかん発作薬への反応は良好で、治療によりほとんどの例で健忘発作が消失する^{8,93)}。数日以上経つと記憶が保持できなくなる忘却加速現象や、重要なライフイベントの記憶が消える自伝的記憶喪失との関連も提唱されている。忘却加速現象は、記憶の定着が阻害される前向性健忘で、1 時間程度までは記憶が保持されるため、通常の検査では異常が見つからないが、数週間経つと忘却している現象である⁴⁰⁾。自伝的記憶喪失は、忘れがたいはずの重要なライフイベント (結婚式など) の記憶がなくなる現象で、写真などを見せられても記憶自体が消えているため思い出すことができない^{8,38)}。これらの記憶障害はてんかん性もしくはてんかんに特異的とされてお

り、忘却加速現象と海馬 CA1 サブフィールド萎縮などの関連が報告されるが⁴³⁾、詳細な神経基盤メカニズムは未解明である。

認知症とてんかんの双方向的関係性についてはすでに多くの文献があり、詳細はそちらに譲るが、認知症がある場合、てんかんの発症リスクが4倍以上になり、てんかん患者における認知症の有病率も高い^{60,78)}。認知症にてんかんを発症した場合に、認知機能低下が数年早まるというデータや⁷⁰⁾、50歳以上の難治性側頭葉てんかんの外科手術神経病理でリン酸化タウを認めた報告もあり⁸⁰⁾、てんかんと認知症の密接な関係性が示唆される。

6. てんかんと神経発達症

てんかんに自閉スペクトラム症を併存する率は、てんかん三次医療施設では特に高く32%¹²⁾、人口ベースの統計でも8.1%とされる⁶¹⁾。注意欠如・多動症はより報告の幅が大きく、28~70%でオッズ比が2.7倍とされている⁵²⁾。一方、自閉スペクトラム症のなかでてんかんを併存するのは13~38%で、発作はなくとも脳波異常を認める例は22%である⁹⁾。特に結節性硬化症や脆弱X症候群など、てんかんと自閉スペクトラム症を合併しやすい疾患も存在し、知的発達症も伴いやすい。てんかんと神経発達症との間には遺伝子、脳構造、代謝、免疫、神経伝達物質などさまざまな要因が複雑に関係していると考えられ、介在ニューロンの機能異常²⁸⁾や興奮系と抑制系のバランス異常⁷⁾などの関与が提唱されている。

II. 認知症領域とBPSDにおける精神神経医学

1. 歴史的背景

先述のように、かつて精神医学と神経医学、脳病理学はほぼ同義であり、顕微鏡による脳の観察により、認知症領域においてはAlzheimer, A.による最初のアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)症例の報告³⁾やLewy, F.によるレビー小体の発見²⁷⁾など、着実な進展があった。当時のこの方法論は精神疾患の病態解明をもたらすことはできず、次第に学問的に両者は離れることとなったが、その後も精神医学と神経学の境界領域は常に存在し、主に認知症を含む器質性疾患や脳損傷、神経疾患に出現する行動変容・精神症状、身体疾患に伴う精神症状などを中心として学問的関心を集めていた。例えばBenson, F.(ボストン学派の神経心理学者)とBlumer, D.(精神科医)の編著であ

る『Psychiatric Aspects of Neurologic Disease (1975, 邦題: 精神医学と神経学の境界領域)』においても、認知症領域における行動変容の問題に多くの記載が割かれている⁵⁾。

2. 認知症領域における行動変容の扱い

神経変性疾患による認知症において、行動変容・精神症状が出現することは、以前より多く知られていた。Pick, A.の後にPick病と名付けられる症例報告においても⁵⁹⁾、言語症状に加え、精神上の異常が記載されている。前述のAlzheimerによる最初のAD症例Auguste D.の発表においても³⁾、記銘力障害や錯語に加え、妄想、幻聴などの症状が記載されている。このように、神経変性疾患による認知症に出現する行動変容・精神症状は常に臨床的に重要な問題であり続けた。

一方で、その対応についてはこれといった方法がなく、20世紀中盤まで精神科病院への収容が続けられていた。1950年代にhaloperidolやchlorpromazineなどの抗精神病薬が開発されると、それらが認知症領域でも用いられていくようになる。

本邦における扱いでは、認知症に伴う行動変容は「問題行動」という介護者からみた捉え方をされていた時期があり、その時期を経て「行動障害」という捉え方をされていた時期もある。この捉え方は多少なりともその原因を想定した捉え方とも言える。その後、「中核症状」と「周辺症状」という呼び方が多くなされるようになった。しかし、この呼び方は本邦独特のものであり、また、例えば、後述する前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia: FTD)やレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)といった疾患では疾患そのものの「中核的」症状として行動変容が出現するため、適切な表現でないことに注意が必要である。

1990年代になって国際老年精神医学会(International Psychogeriatric Association: IPA)により、BPSD (behavioral and psychological symptoms of dementia)の概念が提唱され、普及した²⁰⁾。BPSDは「認知症患者にしばしば出現する知覚や思考内容、気分あるいは行動の障害」と定義され、行動症状として焦燥・不穏、多動(徘徊)、不適切な行動、攻撃性(言語的・身体的)、摂食・食欲障害、リズム障害(睡眠・覚醒)、社会的に不適切な行動などが含まれる。心理症状としては感情面の障害として不安・易刺激性や抑うつ・感情不安定、無気力が、妄想/誤認症候群として物盗られ妄想や「我が家でない」妄想、偽者妄想、嫉妬

妄想が、幻覚として幻視・幻聴・幻嗅・体感幻覚が含まれる。BPSD 概念が普及してから四半世紀になるが、BPSD 概念により、「認知症のさまざまな症状に注目する必要があることを明確にした」「心理・社会的因子に目を向ける必要がある点を明確にした」「BPSD は対応可能である点を明確にした」「スティグマを与える用語からの脱却にも貢献した」などのメリットがある。一方で、「BPSD というだけで行動を理解したつもりになり思考停止に陥る」「病態の異なる多様な症状が混同されやすい」といったデメリットもあることには注意が必要である⁵³⁾。

他方、これらの症状は主に研究分野では精神神経症状 (neuropsychiatric symptoms : NPS) と呼ばれ、まさに精神医学と神経医学の境界領域の症状であることがわかる。「neuropsychiatric symptoms」「dementia」で検索すると、1980 年代から報告が散見され、1990 年代から報告数が増えてくる。これはまさに BPSD 概念の成立と前後している。1990 年代に前述の Benson の弟子にあたる Cummings, J. L. が客観的評価尺度である Neuropsychiatric Inventory (NPI) を提唱した¹³⁾。これにより行動変容や精神症状をその種類と頻度、重症度で量的に評価することが可能となり、ここで BPSD あるいは NPS は自然科学の対象として明確に規定されるようになった。

3. 精神神経症状研究の進歩と限界

NPI を中心とした評価尺度を用い、NPS を定量化することで、さまざまな NPS と認知機能検査との関連、神経画像との関連、血液バイオマーカーとの関連など多くの研究がこの四半世紀で生まれた⁶⁶⁾。

著者らも種々の評価尺度を用い、例えば、AD における異常行動が前頭葉機能低下と関連するといった報告⁵⁰⁾や、AD における妄想的観念は前頭葉機能低下と関連するといった報告⁴⁹⁾、あるいはバイオマーカーを用いて AD における攻撃性が血漿脳由来神経栄養因子 (brain-derived neurotrophic factor : BDNF) 量と関連するといった報告⁵¹⁾、また、脳形態画像および機能画像を用いて、AD における不安が後頭葉の血流低下および前頭葉の血流増加と関連するといった報告⁷⁹⁾など多くの研究を行ってきた。

しかしながら、特に AD においては、多数の研究の結果はなかなか一致せず、NPS の背景となる神経基盤や生物学的背景については統一した見解が得られていないのが現状である。2016 年の AD の NPS の神経画像研究のメタアナリシスでは、多くの部位が多くの症状に関与するという結

果であり⁶⁾、結果の不均一性・異質性を際立たせるものであった。例えば、AD における「アパシー」や「アジテーション」といったような、広範かつさまざまな要因が関与する症状の背景を単一の要因で語るのは困難である。一方で、前頭葉眼窩面-帯状回-島-扁桃体を含むネットワークがさまざまな NPS に関与している可能性は多く報告されており^{33,66)}、単純な局在というより、large-scale network を用いたフレームワークのほうが NPS の病態解明には有用かもしれない。

AD の行動変容を考えるうえでは、生物学的、臨床的、心理社会的な要素、具体的には遺伝的要因、原因蛋白、神経伝達物質、皮質の損傷部位、人種、年齢、性別、認知機能、教育水準、身体状況、併存疾患、神経学的要因、内服薬、生活史、病前性格、介護環境、居住環境、婚姻状況、介護者との関係性など多くの要因をアセスメントする必要がある。例えば、AD における典型的な物盗られ妄想の出現には、海馬周囲の神経細胞の損傷に伴う近時記憶障害に加え、社会的役割の喪失・介護者への依存といった心理側面の理解が不可欠である⁴⁷⁾。心理・社会的な側面をも含む総合的な代理マーカーの研究が求められていると言えよう。

一方で、AD 以外の変性認知症性疾患の場合、FTD では前頭葉の損傷そのものによって脱抑制や常同行動といった行動変容が出現し⁶²⁾、また、DLB においては、中核的症状として幻視やレム睡眠行動障害が出現する⁴¹⁾。これらはまさに疾患そのものの症状であり、これらを研究することは行動変容や精神症状の生物学的な神経基盤に直結する。これらの非 AD 性の変性認知症性疾患の病態解明が、今後の精神神経医学の中心となっていくであろう。

4. 認知症領域の精神神経医学の重要性

最後に、認知症領域の精神神経医学の重要性について触れる。近年の精神疾患の脳画像研究やゲノム研究、遺伝子発現研究では、多くの結果に診断特異性がなく、結果に重なりが大きいことが明らかになりつつある。現行の精神疾患のカテゴリーは生物学的妥当性を欠くとも言われている。

そのため、精神疾患の病態解明は、単一の方法論では困難となっており、多数例のビッグデータを用い、神経画像や生理学的手法、認知機能などの多くの方法論を使った (マルチモーダルな) 手法で、疾患横断的・次元的アプローチに基づき、機械学習や人工知能技術の手法を適用する方法が主流となりつつある。一方で、村井は著書のなかで、「大量の被験者のバイオ・サイコ・ソーシャルの全て

の次元のデータを放り込んで、一挙に解析すれば精神症状そのものが解明されるという夢想」と記しており、このような方法論には否定的である⁴⁶⁾。どのようにして行動変容と種々のモダリティの方法論の結果を統一させていくかが課題である。

認知症における行動変容や精神症状は、これからも精神医学と神経医学の境界領域でありつづけ、心理社会的な側面と生物学的基盤という異なる次元の問題を、どのように「同じ土俵」に乗せて自然科学として扱うかという課題をわれわれに突きつけている。認知症領域の精神神経医学は、100年前に認知症領域の神経病理学が生物学的精神医学の嚆矢となったように、現在も精神疾患、そして人間の行動変容を解明するための鍵となりえる。そのためには、neurology と psychiatry とが連携した哲学の再構築が必要である。

III. 多発性硬化症における高次脳機能障害とうつ

多発性硬化症 (multiple sclerosis : MS) は、若年者に好発する中枢神経疾患で、平均発病年齢は 30 歳前後とされている。現役で仕事や家事をしている世代に好発するため、高次脳機能障害の合併により、解雇、QOL の低下といった問題が生じている³⁰⁾。患者数は年々増加傾向にあり、アジアにおいても 2013~2020 年の 7 年間で約 1.5 倍に増加している⁸⁷⁾。このため、MS 専門医の間では、高次脳機能障害の合併をいかに軽減させるかが、重要な課題の 1 つになっている。本稿では MS の高次脳機能障害および、それに影響を与える、抑うつ症状について概説する。

1. MS の高次脳機能障害の神経基盤

MS は、脳室周囲白質、灰白質、脳幹、脊髄、視神経など複数の領域に病変を生じる空間的多発性と、再発や寛解を繰り返す時間的多発性を特徴とする疾患である⁸⁷⁾。しかし、再発寛解型 MS の約半数は、次第に二次進行型 MS に移行し、それに伴い症状が緩徐に進行していく⁸⁷⁾。一方 MS では、白質の脱髄病変がよく知られているが、視床をはじめとする深部灰白質にも、炎症性変化や脱髄が認められる。また、白質病変内の軸索断裂によって順行性もしくは逆行性に神経変性が生じ、深部灰白質の萎縮をきたす⁵⁴⁾。さらに、皮質灰白質にも脱髄が観察されるが、この所見は再発寛解型 MS に比べて、進行型 MS で顕著になる²⁵⁾。以上のようにして、MS の脳内では炎症だけでなく、

神経変性が白質だけでなく灰白質に生じ、進行していく。

このような病理学的背景を受けて、MS の高次脳機能障害の神経基盤に関しては、複数の領域が責任病巣として挙げられている。まず、白質においては、局所の脱髄病変や normal appearing white matter における微細構造の変化、びまん性の萎縮などによって脳の戦略的領域間の経路が遮断され、disconnection が生じる。また、皮質灰白質の脱髄病変や萎縮、認知機能に関して重要な領域である視床などの深部灰白質の萎縮、さらに海馬の萎縮や小脳病変の関与が指摘されている¹⁴⁾。

2. MS の高次脳機能障害の特徴と評価

MS の高次脳機能障害は成人の 40~70% に認められ、情報処理速度が 20~50%、作業、エピソード記憶が 33~65%、遂行機能が 17~19%、視空間認知機能が 25% 以下、注意が 12~25% の頻度で障害される⁴⁾。最近の研究では、情報処理速度→視覚性記憶→言語性記憶→作業記憶/注意→遂行機能の順に障害されるとの報告もある⁹⁰⁾。また、高次脳機能障害の罹患率は、MS の前段階である clinically isolated syndrome (CIS) で 35%、再発寛解型 MS で 45% とされ、その内容も情報処理速度の低下などに限定されているのに対して、進行期には二次進行型 MS で 80% と大幅に増加し、その内容も多岐にわたるようになる。これは脳の神経変性が進行し大脳皮質に病変が及ぶためではないかと考えられている^{4,67)}。

MS の高次脳機能障害を評価するための、主な神経心理検査バッテリーとしては、Brief Repeatable Battery of Neuropsychological Tests in Multiple Sclerosis (BRB-N)、Minimal Assessment of Cognitive Function in Multiple Sclerosis (MACFIMS)、Brief International Cognitive Assessment for MS (BICAMS) の 3 つが知られている。これらはいずれもさまざまな神経心理検査のなかから、MS の高次脳機能障害を検出しやすい検査を選び、それらを組み合わせて作成されている。MACFIMS は包括的である一方で所要時間が 90 分と長いものに対して、BRB-N は 45 分、BICAMS は 15 分と所要時間が短縮されている。例えば、BICAMS であれば、言語性記憶を California Verbal Learning Test Second Edition、視覚性記憶を Brief Visuospatial Memory Test-Revised、注意機能やそれに反映される情報処理速度を Symbol Digit Modalities Test (SDMT) で評価する。また、より簡便には SDMT 単独によるスクリーニング検査が推奨されている³⁰⁾。近年開発された iPad

版の Processing speed test である CogEval では、年齢や教育歴を入力することで、素点に加えて Z スコアが算出されるが、米国に加えて日本の規範研究に基づいた調整済み Z スコアが算出可能である。

3. MS における抑うつ症状

MS における抑うつ症状の頻度は約 25~50% とされている。また、疲労が 60~90%、疼痛が 55~70% の頻度で認められるとされているが、これらは互いに関連し、しばしば併存するとされている。一方で、うつ病と診断される割合は、一般集団よりも 2~3 倍高いとされ、自殺率も一般集団の約 2 倍とされている。なお自殺は、診断から数年以内の若い男性に目立つ傾向があり、うつ病の合併、うつ病の重症度、社会的孤立、アルコール中毒などが自殺念慮のリスクファクターとして知られている。QOL の低下、認知機能への影響、人間関係の破綻、疾患修飾薬のコンプライアンスの低下などさまざまな問題を生じうるため、うつを適切に管理することは重要である^{17,18,26,57)}。

MS におけるうつ病の病因は多因子的である。一方で、抑うつ、疲労、痛みは MS において併存しやすいが、これらを伴う MS 患者では、前頭前皮質、線条体、辺縁系などの灰白質に萎縮が認められ、それらの領域間に連絡障害が認められることが指摘されている。前頭前皮質、線条体、辺縁系は、mesocorticolimbic system と呼ばれる報酬処理に関する経路に含まれており、この経路の変性や機能障害により、anhedonia が生じ、疲労、抑うつ、疼痛につながるなどの報告もある。そのほか、視床下部-下垂体-副腎皮質系や、GABA 作動性神経伝達などの関与も指摘されている²⁶⁾。

MS に合併するうつ病の診断のためのスクリーニング検査としては、2014 年に米国神経学会から提示されたガイドラインにおいて、Beck Depression Inventory (BDI) と 2-Question screen の 2 つの検査が Level C で推奨されている。また、広義の emotional disturbance をスクリーニングするための検査として General Health Questionnaire がレベル C で推奨されている。一方で、抑うつ病の診断に際しては、emotional disturbance を鑑別する必要があるが、このスクリーニングには Center for Neurologic Study Emotional Lability Scale がレベル C で推奨されている⁴²⁾。

治療に関しては、電話による認知行動療法プログラムがレベル C とされたのに対して、抗うつ薬、個人およびグループ療法は、効果を判断するには十分なエビデンスに乏しいと判断されている⁴²⁾。したがって、MS のうつに対し

て、どの薬剤を選択するかについては確固たるエビデンスはないが、最近の文献では以下のように述べている。すなわち、(i) 三環系抗うつ薬に関しては抗コリン作用に留意する必要があるが、選択的セロトニン再取り込み阻害薬 (selective serotonin reuptake inhibitor: SSRI) 製剤の paroxetine に関しても軽度の抗コリン作用があり、尿閉、認知機能、かすみ目を悪化させる傾向があるため注意が必要であり、SSRI 製剤による性機能障害にも注意が必要である。(ii) duloxetine などのセロトニン・ノルアドレナリン再取り込み阻害薬 (serotonin noradrenaline reuptake inhibitor: SNRI) は SSRI と比較してノルエピネフリンの放出を促進することで、不安を軽減し、疲労や疼痛を改善する可能性がある。(iii) vortioxetine は、臨床的に重大な抗コリン作用をもたず、理論的には認知機能の改善や不安の軽減が期待され、性的機能に対する影響が少ないと述べている¹⁰⁾。

一方で、MS 患者に認められうる症状と、その際に留意すべき薬剤としては、(i) 疲労：鎮静作用のある薬剤 (一部の抗うつ薬 (trazodone, mirtazapine, amitriptyline など))、(ii) 高次脳機能障害：抗コリン作用の高い抗うつ薬 (三環系抗うつ薬, paroxetine など)、(iii) バランス障害：起立性低血圧を引き起こす傾向のある抗うつ薬 (三環系抗うつ薬, trazodone, mirtazapine)、(iv) fingolimod 導入時の徐脈/一過性の房室伝導遅延：QTc 間隔を延長させる薬剤 (SSRI など)、(v) 神経因性膀胱：三環系抗うつ薬など、(vi) 性機能不全：SSRI などが挙げられている⁵⁶⁾。

疾患修飾薬に関しては、第一世代の interferon β は MS のうつを悪化させないと報告されてきた。その後、fingolimod, natalizumab, dimethyl fumarate などの第二、第三世代の疾患修飾薬に関する検討がなされ、これらの薬剤も MS の精神面に対して悪影響はなかったと報告されている。一方で、メタアナリシスの結果、fingolimod 治療群でうつ症状が改善したと報告されているが、これが薬剤の直接作用なのか間接作用なのかについてはわかっていない²¹⁾。

再発寛解型 MS に関しては、国内で使用可能な疾患修飾薬の種類がここ数年で大幅に増加した。最近のメタアナリシスによると、再発寛解型 MS において、疾患修飾薬が情報処理速度を改善させたとの報告もある³⁷⁾。一方で、進行期 MS の高次脳機能障害には有効な治療薬はなく、いかに高次脳機能障害を早期に捉え治療介入できるかが重要になる。うつ症状についても同様の早期評価・介入が望まれる。

IV. 神経病理学からみた精神神経医学

精神疾患の多くは、現在の神経病理学的手法では形態的な異常を認めることはできない場合が多い。むしろ異常を認めるのであれば、神経変性疾患や脳血管疾患などの既存の病態に分類をされるのが一般的である。神経病理学的な立場から、脳疾患の病理変化は新たな知見も加わり、複雑さを増している。同時に、精神疾患や精神症状を理解するうえで、神経病理学としての基本的な理解も必要である。ここでは、基本的な脳の肉眼所見などに関してまとめる。神経病理診断にかかわる詳細や疾患との関連は、他誌でも発表し重複する部分もあるので、そちらも参照されたい^{81~85)}。まず、病理解剖で取り出した脳をホルマリンで固定することで、固くなり標本作製できるようになる。この固定した標本を、ナイフで切り出して、適当な大きさにして顕微鏡で観察をするための標本作製する。通常は2×3 cm程度の大きさである。すなわち、顕微鏡で脳全部を観察することはできない。それを補う意味もあって、古典的な染色あるいは疾患関連蛋白などに特異的な抗体を用いた免疫染色、電子顕微鏡による検討、さらには分子生物学的検討を加えることで正確な診断を行う。精神疾患すべてを病理学的に理解することは大変困難なことであるが、さまざまな病態を呈する患者の脳に、こういった変化が起きている可能性があるのかを想像するだけでも、診療におけるスタンスが大きく変わると考えている。そのなかで重要な点として、「一人の患者に1つの疾患しかない」とは限らないことは十分認識すべきである。高齢者のDLB患者が、さまざまな精神症状を呈した場合を考えてみる。個々の症状がどの病理変化に関連するかは難しいかもしれないが、患者を診るまでもなく、脳の中にはレビー小体の出現だけでなく、ADにみられる老人斑や神経原線維変化もあるだろうし、脳梗塞や脳出血などもあるかもしれないなど、さまざまな脳病理変化を生じている可能性は高い。そういった、混合病理の存在を理解することも、精神症状の理解からは重要である。

1. 脳血管疾患

脳血管疾患の大まかな分類は、脳梗塞と脳出血である。脳梗塞の原因として、アテローム血栓性脳梗塞、心原性脳塞栓、ラクナ梗塞の3つが重要である。アテローム血栓性脳梗塞は脳主幹動脈や皮質動脈における動脈硬化による狭

窄や閉塞であり、失語などの大脳皮質症状が出現する。心原性脳塞栓は、心臓の中にできた血栓による塞栓症が主体で、大きな脳梗塞が生じて重篤になりやすい。ラクナ梗塞は、穿通枝の閉塞で基底核、視床、脳幹に多く、運動障害だけでなく失語、認知症などの高次脳機能障害を呈する。脳出血は、高血圧性脳出血が代表疾患である。穿通枝動脈が破綻することで、脳実質内に出血をきたす。

2. 神経変性疾患

関連する疾患は多岐にわたるので、認知症と関連する主な疾患だけに言及する。頻度としては、AD、DLBが多い。FTDは、頻度は少ないが、精神科医が内科医に比し診療にかかわることが多いと考えられる。ADは、海馬を中心とする萎縮と顕微鏡的には老人斑と神経原線維変化の2種類の病理変化がみられる。老人斑はアミロイド β 蛋白、神経原線維変化はタウ蛋白からなることはよく知られる。両者の拡がりや出現の程度によって病理学的に診断をする。ただ、臨床病理学的にはADとまでは言えない程度の変化でも、高次脳機能や精神症状に何らかのかたちで影響を与える可能性はある。DLBは、脳内に α シヌクレインからなるレビー小体がみられることが特徴である。レビー小体の拡がりや程度が、診断に重要である。

また、高齢者ではAlzheimer病理変化を併発することが一般的で、個々の病理変化と臨床症候との関連を検討することも重要である。FTDは臨床的な名称であって、病理学的には前頭側頭葉変性症がより適切である。代表的な疾患はPick病であり、神経細胞内にタウ蛋白が凝集したPick球がみられる。しかし、臨床的にPick病と診断をされても、病理学的にむしろTDP-43が凝集をした病態が多いと考えられる。それ以外にも、タウ蛋白の凝集を生じる疾患はさまざまであり、パーキンソン症候群と関連する進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症なども前頭側頭葉変性症に分類され、進行性核上性麻痺においても大脳皮質病変はよくみられる。

3. ブレインバンクを活用する研究

精神疾患の病態解明が進むなかで、ヒト死後脳を用いた検討はきわめて重要である。しかし、日本で病理解剖数の激減がみられるなか、特に精神疾患の死後脳を研究することが難しいことは間違いない。こういった状況を解決するための手段の1つとして、ブレインバンクによる死後脳の系統的なバンク化、研究使用は重要な課題である。現在、

日本ブレインバンクネットが、AMEDの研究費支援により活動を行っている。ブレインバンクの使用希望に関しては神経変性疾患などが多いが、精神疾患の研究も重要であり、ブレインバンクによって神経病理学的診断・所見が確定している症例を研究に使用することは、精緻な研究を行う点からも必須である。精神科に携わる医師や研究者においても、今後ブレインバンクを用いたヒト死後脳研究に積極的に参画することが望まれる。

おわりに

てんかん、認知症、MS、神経病理の各分野からみた精神神経医学に関して、シンポジウムの各演題をもとに概説した。これらの知見と振り返りが精神医学と神経医学の境界領域のさらなる探求と解明の一助となれば幸いである。Hippocratesの時代から、精神疾患に脳が一定の役割を果たすという考えは受け入れられてきた³⁴⁾。精神障害を脳の障害として捉える精神神経医学の立場は、昨今の生物学的精神医学や精神神経薬理学などともオーバーラップする部分があると考えられる。一方、客観的検査異常が確立されない狭義の精神疾患を対象にいわば手探りで脳を探索するのに対して、神経医学を包含する精神神経医学の立場から、すでに脳に客観的異常が確立されている病態の精神・行動症状を考えることは、脳に関する新たな知見をうる手段にもなりうるだろう。患者の主観的体験を最大限に聞き取りながら、それを脳の論理で考えるという特異な位置取りを要することを鑑みれば、各領域から、やはりあらためて学問分野としてneuropsychiatryを確立すべきと考える。今後のより良い「脳の臨床」のため、この分野のさらなる発展を期待したい。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

謝辞

本稿は、第119回日本精神神経学会学術総会でのシンポジウム(「精神神経医学」を再考する—精神医学と神経医学のボーダーランド—)をもとに作成しました。シンポジウムの機会をいただいた、学術総会会長の伊豫雅臣教授(千葉大学大学院医学研究院精神医学)に心より感謝申し上げます。また、発表の一部は、日本医療研究開発機構(21wm0425019h0001)、国立精神神経医療研究センター精神・神経疾患研究開発費(3-8)、科研費(22H04923)により支援されました。

文献

- 1) Allebone, J., Kanaan, R., Maller, J., et al. : Bilateral volume reduction in posterior hippocampus in psychosis of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 90 (6) ; 688-694, 2019
- 2) Allebone, J., Wilson, S. J., Bradlow, R. C. J., et al. : Increased cortical thickness in nodes of the cognitive control and default mode networks in psychosis of epilepsy. *Seizure*, 101 ; 244-252, 2022
- 3) Alzheimer, A. : über eigenartige Krankheitsfälle des späteren Alters. *Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie*, 4 ; 356-385, 1911
- 4) Amato, M. P., Prestipino, E., Bellinva, A. : Identifying risk factors for cognitive issues in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 19 (4) ; 333-347, 2019
- 5) Benson, D. F., Blumer, D. : 精神医学と神経学の境界領域 (山下格監訳). 金剛出版, 東京, 1982
- 6) Boublay, N., Schott, A. M., Krolak-Salmon, P. : Neuroimaging correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : a review of 20 years of research. *Eur J Neurol*, 23 (10) ; 1500-1509, 2016
- 7) Bozzi, Y., Provenzano, G., Casarosa, S. : Neurobiological bases of autism-epilepsy comorbidity : a focus on excitation/inhibition imbalance. *Eur J Neurosci*, 47 (6) ; 534-548, 2018
- 8) Butler, C. R., Graham, K. S., Hodges, J. R., et al. : The syndrome of transient epileptic amnesia. *Ann Neurol*, 61 (6) ; 587-598, 2007
- 9) Canitano, R., Luchetti, A., Zappella, M. : Epilepsy, electroencephalographic abnormalities, and regression in children with autism. *J Child Neurol*, 20 (1) ; 27-31, 2005
- 10) Carta, M. G., Paribello, P., Anastasia, A., et al. : Pharmacological management of depression in patients with multiple sclerosis. *Expert Opin Pharmacother*, 19 (14) ; 1533-1540, 2018
- 11) Clancy, M. J., Clarke, M. C., Connor, D. J., et al. : The prevalence of psychosis in epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, 14 ; 75, 2014
- 12) Clarke, D. F., Roberts, W., Daraksan, M., et al. : The prevalence of autistic spectrum disorder in children surveyed in a tertiary care epilepsy clinic. *Epilepsia*, 46 (12) ; 1970-1977, 2005
- 13) Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., et al. : The Neuropsychiatric Inventory : comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44 (12) ; 2308-2314, 1994
- 14) Di Filippo, M., Portaccio, E., Mancini, A., et al. : Multiple sclerosis and cognition : synaptic failure and network dysfunction. *Nat Rev Neurosci*, 19 (10) ; 599-609, 2018
- 15) Ettinger, A., Reed, M., Cramer, J., et al. : Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, 63 (6) ; 1008-1014, 2004
- 16) Ettinger, A. B., Kustra, R. P., Hammer, A. E. : Effect of lamotrigine on depressive symptoms in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*, 10 (1) ; 148-154, 2007
- 17) Feinstein, A. : Multiple sclerosis and depression. *Mult Scler*, 17 (11) ; 1276-1281, 2011
- 18) Feinstein, A., Pavisian, B. : Multiple sclerosis and suicide. *Mult Scler*, 23 (7) ; 923-927, 2017

- 19) Fiest, K. M., Dykeman, J., Patten, S. B., et al. : Depression in epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 80 (6) ; 590-599, 2013
- 20) Finkel, S. I., Costa e Silva, J., Cohen, G., et al. : Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia : a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. *Int Psychogeriatr*, 8 (Suppl 3) ; 497-500, 1996
- 21) Gasim, M., Bernstein, C. N., Graff, L. A., et al. : Adverse psychiatric effects of disease-modifying therapies in multiple Sclerosis : a systematic review. *Mult Scler Relat Disord*, 26 ; 124-156, 2018
- 22) Gilliam, F. G., Hecimovic, H., Sheline, Y. : Psychiatric comorbidity, health, and function in epilepsy. *Epilepsy Behav*, 4 (Suppl 4) ; S26-30, 2003
- 23) Gilliam, F. G., Black, K. J., Carter, J., et al. : A trial of sertraline or cognitive behavior therapy for depression in epilepsy. *Ann Neurol*, 86 (4) ; 552-560, 2019
- 24) Grzegorzewska, A. M., Wiglusz, M. S., Cubala, W. J., et al. : Dysphoria and irritability - diagnostic pitfalls in the assessment of interictal dysphoric disorder in epilepsy. *J Clin Med*, 10 (19) ; 4624, 2021
- 25) Haider, L., Simeonidou, C., Steinberger, G., et al. : Multiple sclerosis deep grey matter : the relation between demyelination, neurodegeneration, inflammation and iron. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 85 (12) ; 1386-1395, 2014
- 26) Heitmann, H., Andlauer, T. F. M., Korn, T., et al. : Fatigue, depression, and pain in multiple sclerosis : how neuroinflammation translates into dysfunctional reward processing and anhedonic symptoms. *Mult Scler*, 28 (7) ; 1020-1027, 2022
- 27) Holdorff, B. : Friedrich Heinrich Lewy (1885-1950) and his work. *J Hist Neurosci*, 11 (1) ; 19-28, 2002
- 28) Jacob, J. : Cortical interneuron dysfunction in epilepsy associated with autism spectrum disorders. *Epilepsia*, 57 (2) ; 182-193, 2016
- 29) Kaestner, E., Reyes, A., Chen, A., et al. : Atrophy and cognitive profiles in older adults with temporal lobe epilepsy are similar to mild cognitive impairment. *Brain*, 144 (1) ; 236-250, 2021
- 30) Kalb, R., Beier, M., Benedict, R. H., et al. : Recommendations for cognitive screening and management in multiple sclerosis care. *Mult Scler*, 24 (13) ; 1665-1680, 2018
- 31) Kanner, A. M. : Can neurobiological pathogenic mechanisms of depression facilitate the development of seizure disorders? *Lancet Neurol*, 11 (12) ; 1093-1102, 2012
- 32) Kanner, A. M., Rivas-Grajales, A. M. : Psychosis of epilepsy : a multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr*, 21 (3) ; 247-257, 2016
- 33) Keszycki, R. M., Fisher, D. W., Dong, H. : The Hyperactivity-impulsivity-irritability-disinhibition-aggression-agitation domain in Alzheimer's disease : current management and future directions. *Front Pharmacol*, 10 ; 1109, 2019
- 34) Koliatsos, V. E., Wisner-Carlson, R., Watkins, C. : Neuropsychiatry : definitions, concepts, and patient types. *Psychiatr Clin North Am*, 43 (2) ; 213-227, 2020
- 35) Krishnamoorthy, E. S., Trimble, M. R., Blumer, D. : The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy : a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy Behav*, 10 (3) ; 349-353, 2007
- 36) 葛原茂樹 : 第 59 回日本神経学会学術大会特別講演 (2018) 日本神経学会創立 (1902) から 116 年—歴史に学び教訓を未来に活かす—。 *臨床神経学*, 60 (1) ; 1-19, 2020
- 37) Landmeyer, N. C., Bürkner, P. C., Wiendl, H., et al. : Disease-modifying treatments and cognition in relapsing-remitting multiple sclerosis : a meta-analysis. *Neurology*, 94 (22) ; e2373-2383, 2020
- 38) Lemesle, B., Planton, M., Pagès, B., et al. : Accelerated long-term forgetting and autobiographical memory disorders in temporal lobe epilepsy : one entity or two? *Rev Neurol (Paris)*, 173 (7-8) ; 498-505, 2017
- 39) Maguire, M. J., Marson, A. G., Nevitt, S. J. : Antidepressants for people with epilepsy and depression. *Cochrane Database Syst Rev*, 4 (4) ; CD010682, 2021
- 40) Mameniskienė, R., Puteikis, K., Jasionis, A., et al. : A review of accelerated long-term forgetting in epilepsy. *Brain Sci*, 10 (12) ; 945, 2020
- 41) McKeith, I. G., Boeve, B. F., Dickson, D. W., et al. : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies : fourth consensus report of the DLB Consortium. *Neurology*, 89 (1) ; 88-100, 2017
- 42) Minden, S. L., Feinstein, A., Kalb, R. C., et al. : Evidence-based guideline : assessment and management of psychiatric disorders in individuals with MS : report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 82 (2) ; 174-181, 2014
- 43) Mukaino, T., Uehara, T., Yokohama, J., et al. : Atrophy of the hippocampal CA1 subfield relates to long-term forgetting in focal epilepsy. *Epilepsia*, 63 (10) ; 2623-2636, 2022
- 44) Mula, M., Jauch, R., Cavanna, A., et al. : Clinical and psychopathological definition of the interictal dysphoric disorder of epilepsy. *Epilepsia*, 49 (4) ; 650-656, 2008
- 45) Mula, M. : Developments in depression in epilepsy : screening, diagnosis, and treatment. *Expert Rev Neurother*, 19 (3) ; 269-276, 2019
- 46) 村井俊哉 : 精神医学の概念デバイス。 創元社, 大阪, 2018
- 47) Murayama, N., Iseki, E., Endo, T., et al. : Risk factors for delusion of theft in patients with Alzheimer's disease showing mild dementia in Japan. *Aging Ment Health*, 13 (4) ; 563-568, 2009
- 48) Nadkarni, S., Arnedo, V., Devinsky, O. : Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia*, 48 (Suppl 9) ; 17-19, 2007
- 49) Nagata, T., Ishii, K., Ito, T., et al. : Correlation between a reduction in Frontal Assessment Battery scores and delusional thoughts in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry Clin Neurosci*, 63 (4) ; 449-454, 2009
- 50) Nagata, T., Shinagawa, S., Ochiai, Y., et al. : Relationship of frontal lobe dysfunction and aberrant motor behaviors in patients with Alzheimer's disease. *Int Psychogeriatr*, 22 (3) ; 463-469, 2010
- 51) Nagata, T., Kobayashi, N., Shinagawa, S., et al. : Plasma BDNF levels are correlated with aggressiveness in patients with amnesic mild cognitive impairment or Alzheimer disease. *J Neural Transm (Vienna)*, 121 (4) ; 433-441, 2014
- 52) Nickels, K. C., Zaccariello, M. J., Hamiwka, L. D., et al. : Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy. *Nat Rev Neurol*, 12 (8) ; 465-476, 2016
- 53) 大石 智 : 認知症の行動・心理症状 (BPSD) 概念の功罪。 老年

- 54) Ontaneda, D., Raza, P. C., Mahajan, K. R., et al. : Deep grey matter injury in multiple sclerosis : a NAIMS consensus statement. *Brain*, 144 (7); 1974-1984, 2021
- 55) Patel, P., Moshé, S. L. : The evolution of the concepts of seizures and epilepsy : what's in a name? *Epilepsia Open*, 5 (1); 22-35, 2020
- 56) Patten, S. B. : Psychopharmacology of multiple sclerosis. *Handb Clin Neurol*, 165; 309-315, 2019
- 57) Patten, S. B. : Current perspectives on co-morbid depression and multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother*, 20 (8); 867-874, 2020
- 58) Piazzini, A., Turner, K., Vignoli, A., et al. : Frontal cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 49 (4); 657-662, 2008
- 59) Pick, A. : Über die Beziehungen der senilen Hirnatrophie zur Aphasie. *Prag Med Wochenschr*, 17; 165-167, 1892
- 60) Pugh, M. J., Knoefel, J. E., Mortensen, E. M., et al. : New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *J Am Geriatr Soc*, 57 (2); 237-242, 2009
- 61) Rai, D., Kerr, M. P., McManus, S., et al. : Epilepsy and psychiatric comorbidity : a nationally representative population-based study. *Epilepsia*, 53 (6); 1095-1103, 2012
- 62) Rascovsky, K., Hodges, J. R., Knopman, D., et al. : Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. *Brain*, 134 (Pt 9); 2456-2477, 2011
- 63) Ravizza, T., Onat, F. Y., Brooks-Kayal, A. R., et al. : WONOEP appraisal : biomarkers of epilepsy-associated comorbidities. *Epilepsia*, 58 (3); 331-342, 2017
- 64) Reyes, A., Kaestner, E., Edmonds, E. C., et al. : Diagnosing cognitive disorders in older adults with epilepsy. *Epilepsia*, 62 (2); 460-471, 2021
- 65) Robertson, M. M., Trimble, M. R. : The treatment of depression in patients with epilepsy. A double-blind trial. *J Affect Disord*, 9 (2); 127-136, 1985
- 66) Rosenberg, P. B., Nowrangi, M. A., Lyketsos, C. G. : Neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease : what might be associated brain circuits? *Mol Aspects Med*, 43-44; 25-37, 2015
- 67) Ruano, L., Portaccio, E., Goretti, B., et al. : Age and disability drive cognitive impairment in multiple sclerosis across disease subtypes. *Mult Scler*, 23 (9); 1258-1267, 2017
- 68) Sachdev, P. S., Mohan, A. : Neuropsychiatry : where are we and where do we go from here? *Mens Sana Monogr*, 11 (1); 4-15, 2013
- 69) Sauvaget, A., Bulteau, S., Galvao, F., et al. : ECT : an essential therapy in psychiatry. *Encephale*, 49 (1); 103-106, 2023
- 70) Sen, A., Capelli, V., Husain, M. : Cognition and dementia in older patients with epilepsy. *Brain*, 141 (6); 1592-1608, 2018
- 71) Sone, D., Matsuda, H., Ota, M., et al. : Graph theoretical analysis of structural neuroimaging in temporal lobe epilepsy with and without psychosis. *PLoS One*, 11 (7); e0158728, 2016
- 72) Sone, D., Sato, N., Shigemoto, Y., et al. : Disrupted white matter integrity and structural brain networks in temporal lobe epilepsy with and without interictal psychosis. *Front Neurol*, 11; 556569, 2020
- 73) Sone, D., Beheshti, I., Maikusa, N., et al. : Neuroimaging-based brain-age prediction in diverse forms of epilepsy : a signature of psychosis and beyond. *Mol Psychiatry*, 26 (3); 825-834, 2021
- 74) Sone, D. : Neurobiological mechanisms of psychosis in epilepsy : findings from neuroimaging studies. *Front Psychiatry*, 13; 1079295, 2022
- 75) Sone, D., Ahmad, M., Thompson, P. J., et al. : Optimal surgical extent for memory and seizure outcome in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol*, 91 (1); 131-144, 2022
- 76) Sone, D., Sato, N., Shigemoto, Y., et al. : Upper cerebellar glucose hypermetabolism in patients with temporal lobe epilepsy and interictal psychosis. *Epilepsia Open*, 7 (4); 657-664, 2022
- 77) Sone, D., Galovic, M., Myers, J., et al. : Contribution of the μ -opioid receptor system to affective disorders in temporal lobe epilepsy : a bidirectional relationship? *Epilepsia*, 64 (2); 420-429, 2023
- 78) Subota, A., Pham, T., Jetté, N., et al. : The association between dementia and epilepsy : a systematic review and meta-analysis. *Epilepsia*, 58 (6); 962-972, 2017
- 79) Tagai, K., Nagata, T., Shinagawa, S., et al. : Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 38 (3-4); 153-160, 2014
- 80) Tai, X. Y., Koepp, M., Duncan, J. S., et al. : Hyperphosphorylated tau in patients with refractory epilepsy correlates with cognitive decline : a study of temporal lobe resections. *Brain*, 139 (Pt 9); 2441-2455, 2016
- 81) 高尾昌樹 : 剖検における神経病理診断—神経内科医の立場から—。診断病理, 33 (4); 267-282, 2016
- 82) 高尾昌樹 : 神経心理学者が知っておくべき神経病理の知識。神経心理学, 38 (2); 80-85, 2022
- 83) 高尾昌樹 : その他の認知症。日本医師会雑誌, 151 (特別号 2); S258-S260, 2022
- 84) 高尾昌樹 : ブレインバンクにおける脳神経内科と精神科の連携。臨床精神医学, 51 (5); 549-554, 2022
- 85) 高尾昌樹 : ブレインバンク。実験医学, 41 (12); 2047-2050, 2023
- 86) Tellez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., et al. : Psychiatric comorbidity in epilepsy : a population-based analysis. *Epilepsia*, 48 (12); 2336-2344, 2007
- 87) Walton, C., King, R., Rechtman, L., et al. : Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide : insights from the Atlas of MS, third edition. *Mult Scler*, 26 (14); 1816-1821, 2020
- 88) Wandschneider, B., Burdett, J., Townsend, L., et al. : Effect of topiramate and zonisamide on fMRI cognitive networks. *Neurology*, 88 (12); 1165-1171, 2017
- 89) Willment, K. C., Golby, A. : Hemispheric lateralization interrupted : material-specific memory deficits in temporal lobe epilepsy. *Front Hum Neurosci*, 7; 546, 2013
- 90) Wojcik, C., Fuchs, T. A., Tran, H., et al. : Staging and stratifying cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *Mult Scler*, 28 (3); 463-471, 2022
- 91) Xiao, F., Caciagli, L., Wandschneider, B., et al. : Effects of carbamazepine and lamotrigine on functional magnetic resonance imaging cognitive networks. *Epilepsia*, 59 (7); 1362-1371, 2018

- 92) York, G. K., 3rd, Steinberg, D. A. : Hughlings Jackson's neurological ideas. *Brain*, 134 (Pt 10) ; 3106-3113, 2011
- 93) Zeman, A. Z., Boniface, S. J., Hodges, J. R. : Transient epileptic

amnesia : a description of the clinical and neuropsychological features in 10 cases and a review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 64 (4) ; 435-443, 1998

Neuropsychiatry Revisited : The Borderland Between Psychiatry and Neurology

Daichi SONE¹⁾, Shunichiro SHINAGAWA¹⁾, Juichi FUJIMORI²⁾,
Masaki TAKAO³⁾, Kousuke KANEMOTO⁴⁾

1) Department of Psychiatry, Jikei University School of Medicine

2) Division of Neurology, Tohoku Medical and Pharmaceutical University

3) Department of Laboratory Medicine, National Center of Neurology and Psychiatry

4) Neuropsychiatric Department, Aichi Medical University

Although psychiatry and neurology have had complex historical associations and overlap in no small part, each of them is now practiced as an independent clinical department. In the past, psychiatry, neurology, and brain pathology were nearly synonymous, with the sole methodology of research being the elucidation of brain tissues through the microscope. While this methodology led to progress in neurodegenerative diseases, such as the discovery of senile plaques and Lewy bodies, nothing was discovered in psychiatric disorders. However, the boundary between psychiatry and neurology has always existed since then, with academic interest centering on neurodegeneration, brain injury, behavioral changes and psychiatric symptoms that appear in neurological diseases, and psychiatric symptoms associated with physical diseases. In fact, since knowledge of neurological symptoms and diseases is important in clinical psychiatry, and since neurological diseases that involve the brain can inevitably present with various psychiatric and behavioral symptoms, a better understanding of pathophysiology and clinical practice in the borderland between the two will lead to better “brain” clinical practice. In this article, based on the symposium held at the 119th Annual Meeting of the Japanese Society of Psychiatry and Neurology, we discuss the pathophysiology and clinical practice at the borderline between the two and reconsider neuropsychiatry.

Authors' abstract

Keywords neuropsychiatry, epilepsy, dementia, multiple sclerosis, neuropathology