

老年精神疾患と進化精神医学

池田 学✉

老年精神医学の対象（例えば、アルツハイマー病）は、他の年齢層の精神疾患と比べると生物学的（器質的）要因が比較的明らかになってきている。最近のバイオマーカー（例えば、アルツハイマー病におけるアミロイド PET やレビー小体病における MIBG 心筋シンチグラフィ）の著しい進歩によって、多彩な精神症状が認知障害に先行して出現していることも明らかになってきた。例えば、抑うつ、不安、幻覚、妄想などが認知機能の低下を認めるはるか前から顕在化してくることもしばしばある。一方で、これらの病理変化（ β アミロイドやリン酸化タウなどのアルツハイマー病理や α シヌクレインなどのレビー小体病理）を有していても、ほとんど症状を呈さない高齢者がいることも明らかになりつつある。このような精神症状の有無や多様性の背景には、脳の生物学的変化と、心理的背景、文化や社会などの環境との相互作用が決定的な役割を果たしている可能性が高い。本稿では、老年期サイコースと神経変性疾患の関係を、バイオマーカーによって明らかになってきた神経変性疾患による認知症の長い prodromal 期における精神症状という生物学的視点と、超高齢化と世帯構造の急激な変化によって高齢者が社会から孤立し、孤独や不安に直面しやすくなった心理的、社会・文化的視点から、進化精神学的見地も含めて論じた。

索引用語

老年精神医学, 老年期サイコース, 神経変性疾患, 認知症, 進化精神医学

はじめに

著者は、医学を志す前に、理学部で自然人類学を学んだ。かじった程度ではあったが、動物行動学、特に霊長類のフィールドワークからヒトの進化を考える視点は、今でも興味をもち続けている。その後、医学部では、脳と心（精神活動）の関係を研究する神経心理学という研究領域か

ら、老年精神医学の主たる対象である認知症や老年期のサイコースの病態解明や治療法の開発をめざしている。老年精神医学の対象（例えば、アルツハイマー病（Alzheimer's disease : AD））は、他の年齢層の精神疾患と比べると生物学的（器質的）要因が比較的明らかになっている。最近のバイオマーカー（例えば、AD におけるアミロイド PET やレビー小体病における MIBG 心筋シンチグラフィ）の著しい進歩によって、多彩な精神症状が認知障害に先行

著者所属：大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室

編注：本特集は第 119 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに加藤 敏（小山富士見台病院）を代表として企画された。

✉ E mail : mikeda@psy.med.osaka-u.ac.jp

受付日：2024 年 2 月 21 日

受理日：2024 年 9 月 2 日

doi : 10.57369/pnj.25-018

して出現していることも明らかになってきた。例えば、抑うつ、不安、幻覚、妄想などが認知機能の低下を認めるはるか前から顕在化してくることもしばしばある。一方で、これらの病理変化（ β アミロイドやリン酸化タウなどのAD病理や α シヌクレインなどのレビー小体病理）を有していても、ほとんど症状を呈さない高齢者がいることも明らかになりつつある。このような精神症状の有無や多様性の背景には、脳の生物学的変化と、心理的背景、文化や社会などの環境との相互作用が決定的な役割を果たしている可能性が高い。

本稿では、最近、著者の教室で取り組んでいる老年期サイコースと神経変性疾患の関連に関する研究を進化精神医学的視点も含めて考えてみたい。

Ⅰ. 高齢発症のサイコースの主要概念と歴史

老年期のサイコースについては、早発性の統合失調症の延長線上にある晩発性の統合失調症と考えるのか、認知症の初期症状と考えるのか、あるいは独立した疾患単位として考えるのか、長年議論が繰り返されてきた¹⁴⁾。Roth, M.は、60歳以降に発症する高齢者の“非器質性”幻覚妄想状態（特に体系化した妄想）に対して、遅発パラフレニー（late paraphrenia）概念を提唱し、認知症圏ならびに気分障害圏の疾患と区別した²⁰⁾。そして、女性、独身、社会からの孤立、難聴、脳の器質的病変、病前性格異常が危険因子として抽出された¹⁰⁾。後者のKay, D.W.との共同研究は、今日の高齢発症サイコース研究の嚆矢となったもので、古茶はいわゆるbio-psycho-socialモデルの始まりを告げるものであったと評価している¹³⁾。1973年には、Janzarik, W.が保健所での相談から抽出された症例で、孤独な生活状況の女性に多く、精神病の発症にも症状の改善にも孤立状況が深くかかわっている慢性精神病を接触欠損パラノイドとして統合失調症圏に位置付けている⁷⁾。2000年には、Howard, R.らによる国際晩発性統合失調症の研究グループ（International Late-Onset Schizophrenia Group）が、40歳以前に発症する早発性統合失調症（early-onset schizophrenia : EOS）に対して、40歳以降発症の遅発性統合失調症（late-onset schizophrenia : LOS）、60歳以降発症の最遅発性統合失調症様精神病（very late-onset schizophrenia-like psychosis : VLOSLP）とする分類を提唱した⁵⁾。VLOSLPにおいても、女性、加齢、感覚障害、移民などが危険因子として指摘され、一方、EOSと異な

り、遺伝的要因の関与は少なく（統合失調症の家族歴は乏しい）、感情の平板化や思考形式の障害は目立たず、社会から孤立しているものの基本的なADLが保たれていることが指摘されている。すなわち、老年期サイコースはすでにその概念の形成過程において、生物、心理、社会や文化などからの多面的アプローチが必要であり、有用であることが示唆されてきたように思われる。

Ⅱ. 超高齢社会と進化適応環境

図1は、霊長類の繁殖期間を比較したものである³⁾。ニホンザルやアカゲザルなどのマカク類の平均寿命は25年程度、類人猿のなかでもヒトにもっとも近縁のチンパンジーの平均寿命は40歳前後であるが、いずれも亡くなる直前まで繁殖期で、出産や育児を続ける。すなわち、霊長類を含む哺乳類では、ほとんどが繁殖力の終了時期が寿命の尽きる時期と一致している。一方、ヒトは閉経後も20年以上も生き続ける。進化生物学的には、この現象を「おばあさん仮説」で説明することが多い。すなわち、ヒトは、繁殖力が衰えた後も、一般的な体力の低下は緩やかで、ある時点で女性は繁殖をやめ、孫など次世代の子育てを手伝ったほうが、実質的に適応的だったのではないかと、いう説である⁴⁾。理論的には、自分の繁殖をやめることは自分の適応度を減らすことにはなるのだが、遺伝子のある確率で共有している自分の血縁者の子育てを助けることにより血縁者の適応度が上がると、血縁度に合わせて自分の適応度も上がることになる。そして、後者が前者よりも大きくなるとき、全体的な自分の適応度（包括適応度）が上がることになり、血縁者の子育て支援という利他的行動は進化することになると考えられている。すなわち、集団で共同生活を営む社会を作ってきたヒトは、長い時間をかけて、自分の繁殖を終えたのちも、次世代（多くは自分の子ども）の子育てを手伝うことにより、自分の適応度を上げる（遺伝子を残す）方向に進化してきたと思われる。そして、ヒトは、繁殖を終えた後も、社会のなかで重要な役割を果たし続けることになったと考えられる。

ところが、近年特に先進国では、急速に高齢化が進み、同時に核家族化という世帯構造の変化が起こってきた。日本人の平均寿命は、1955年では男性63.6歳、女性67.8歳、1990年では男性75.9歳、女性が81.9歳、2023年では男性81.1歳、女性87.1歳である。すなわち、子どもの子育てで支援や就労を続けられた年齢よりもさらに寿命が延

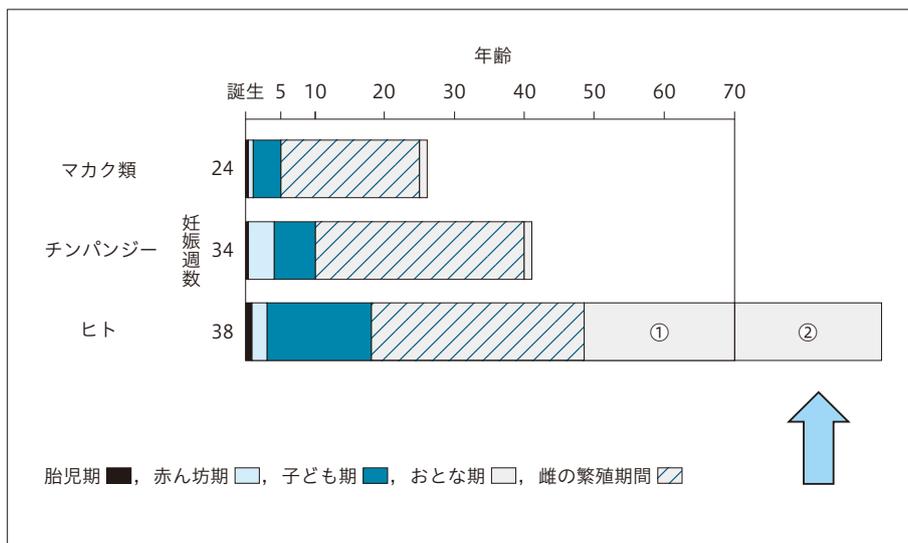


図1 マカク類・チンパンジー・現代人の生活史

ニホンザルなどのマカク類もチンパンジーなどの類人猿も、亡くなる直前まで繁殖期で、出産や育児を続ける。一方、ヒトは閉経後も20年以上は生き続け、自分の子どもなど血縁者の子育て支援などの役割を担い、集団で共同生活を営む社会を作ってきた(①)。超高齢社会に生きる現代人は、子どもの子育て支援や就労を続けられた年齢よりもさらに寿命が延伸し(②)、介護(支援)を受ける側になる高齢者が急速に増え続けている。(文献3を改変)

伸し(図1)、介護(支援)を受ける側になる高齢者が急速に増え続けている。認知機能が若干低下している介護保険の「要支援1~2」の高齢者では、独居かどうかにかかわらず、外出頻度が週1回未満の割合が20~40%を占めることが報告されている⁹⁾。また、図2はわが国の65歳以上の高齢者を含む世帯構造の変化を示しているが、単独世帯(独居老人)と夫婦二人のみの世帯が増加し、三世帯同居の世帯は激減している¹⁵⁾。つまり、社会構造の変化から、以前に比べてそもそも子どもの子育て支援などに参画する機会が減少し、高齢者における身体疾患や精神疾患の危険因子としても注目されている社会からの孤立や主観的な孤独¹⁾が増加しやすい環境になっている。また、超高齢化に伴い心理的には生き生きと社会や家族との交流を希求しているにもかかわらず、身体面や認知面の脆弱性から、社会からの孤立や孤独感に直面せざるを得ない高齢者も多い。進化適応環境(本特集内高野論文参照)から、このあまりにも急速な高齢化や世帯構造の変化が起こっている(先進国の)現代社会環境へ、十分な適応がヒトとしても社会としても追いついていないことも、後述するような老年期サイコシスの発症にかかわっているのかもしれない。

III. 老年期サイコシスから認知症への移行

上述したように、RothやJanzarik, Howardら、高齢発症の“非器質性”幻覚・妄想状態を、統合失調症の高齢発症群ないし統合失調症のサブタイプ、すなわち統合失調症圏に位置付ける大きな流れがある。しかし、これらの診断基準は、基本的に横断面的の状態像から非器質性を条件としているだけで、病因として器質性を厳密に除外しているものではない¹²⁾。

VLOSLPの少ない縦断研究においては、一般高齢者に比べると認知症の発症率が高いことが指摘されてきた。例えば、スウェーデンの国民登録データを用いた15,409名のVLOSLPと15万人の対照群との比較では、VLOSLP群で診断後1年目に認知症と診断されるリスク(hazard ratio: HR)が最大となり、VLOSLPのほうが認知症発症リスクが高い傾向は20年後まで続くことが明らかになっている²⁴⁾。同様に、米国の60歳以上の認知機能正常者12,452名の追跡研究では、開始時に affective symptoms や agitation symptoms を有する高齢者よりも psychotic symptoms を呈していた高齢者のほうが認知症を発症するリスクが高いことが明らかになっている¹⁶⁾。また、Utsumi,

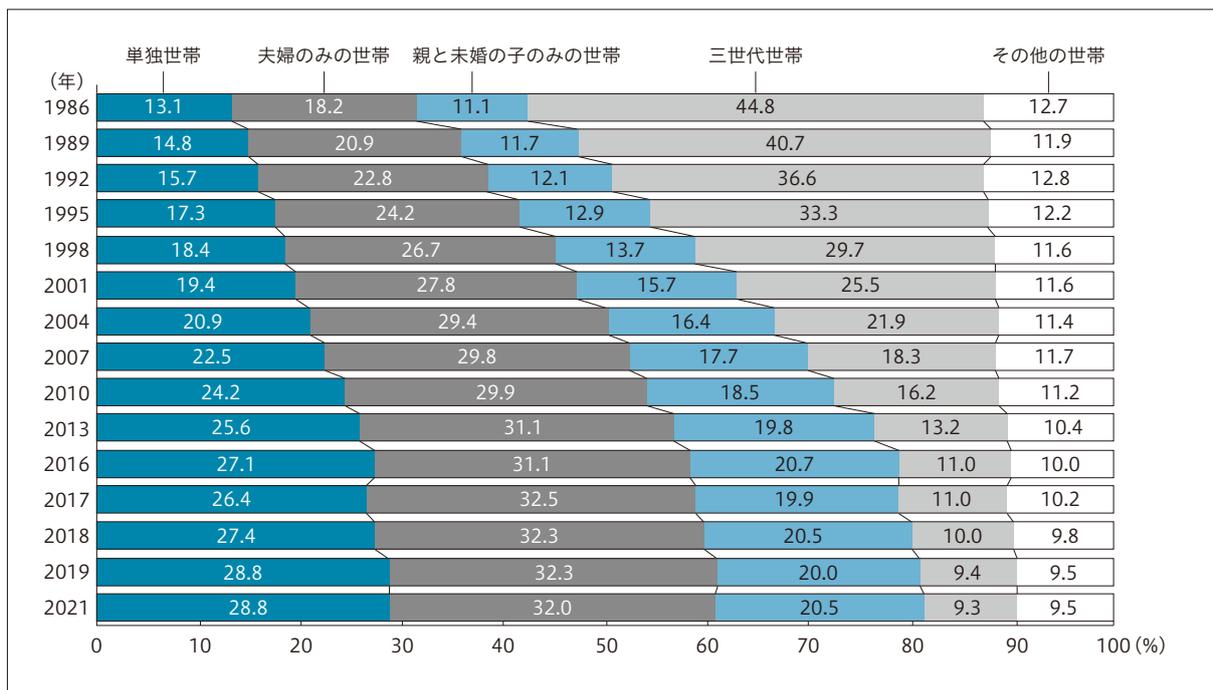


図2 わが国の65歳以上の者がいる世帯における世帯構造の推移
(文献15より引用)

K.らは、幻覚・妄想、カタトニア、躁・うつ、といった激しい精神症状のため精神科病棟に入院して治療を受け、平均9.1年後にレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies : DLB) を発症した21名の特徴を検討しているが、5名が prodromal 期間中の主たる精神症状が幻覚・妄想であった。また、prodromal 期間中に何らかの幻覚・妄想状態を呈したのは11名であることを報告している²⁵⁾。

65歳以上で発症した統合失調症および妄想性障害 (late-onset schizophrenia and delusional disorder : LOSD) 患者11名と、年齢を統制した健常対照36名の剖検報告では、タウオパチーである嗜銀顆粒病 (36.4% vs 8.3%)、レビー小体病 (36.4% vs 19.4%) いずれの病理も LOSD 群で頻度が高かったという報告もある¹⁹⁾。

IV. 認知症の prodromal 状態としての 老年期サイコース

このように、幻覚・妄想は神経変性性認知症の前駆状態もしくはリスクファクターの可能性が示唆されているが、このなかでも、特に高齢者における有病率が比較的高く、多彩な精神症状を初期から呈し¹¹⁾、幻覚・妄想の主要な治療薬である抗精神病薬に対して過敏性をもつことが多い

DLB と VLOSPL の関係は、治療戦略上も重要である。実際に、2020年に発表された DLB の前駆状態 (prodromal DLB) の研究用診断基準では、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) から認知症に至る MCI-onset, せん妄を初発症状とする delirium-onset, そしてうつ病や妄想性障害, 統合失調症と診断される状態を呈した後に認知症を呈する psychiatric-onset というサブタイプが提唱された。このうち psychiatric-onset DLB では、幻視やその他の幻覚、カプグラ妄想を含む体系化された妄想を呈する遅発性精神病と初期診断されるケースが挙げられている¹⁸⁾。幻覚・妄想を初発症状とする psychiatric-onset DLB の特徴を検討するため、われわれは DLB の指標的バイオマーカーの検索を実施した VLOSPL 患者を、検査結果が陽性 (VLOSPL+LB) か陰性 (VLOSPL-LB) かで群分けし、その臨床症状を比較した⁸⁾。その結果、34名の VLOSPL 患者のうち、11名 (32%) がバイオマーカー陽性となり、指標的バイオマーカーにて DLB の前駆状態である可能性が考えられる VLOSPL 患者では、そうでない VLOSPL 患者に比べ、全般的な認知機能に差はないものの、精神運動速度が遅く、幻視の有症率が高く、幻聴がある場合は幻視を伴うことが多く、後頭・頭頂葉の血流が低下しているといった、DLB でも報告されている特徴が確認された。この

ような症例において、治療においては抗精神病薬に対する過敏性に注意しつつ、DLB への移行の可能性を念頭においた経過観察、環境調整などの非薬物的介入が重要であろう。

また、先に紹介した LOSD 患者 11 名の剖検報告では、もの盗られ妄想を呈した症例を除外されていたためか、病理学的に単独で AD の診断基準を満たす症例はなかったと報告されているが¹⁹⁾、横断的には VLOSLP と診断される AD バイオマーカー陽性の患者が存在する²¹⁾。実際にわれわれの検討では、33 名の VLOSLP 患者において AD バイオマーカー陽性の症例は 9 名 (27%) 存在し、MCI due to AD と比べると記憶障害は軽いものの、AD バイオマーカー陰性の VLOSLP と比べて複雑な記憶課題における直後再生から遅延再生での得点の低下が大きかった²³⁾。記憶課題における直後再生から遅延再生での得点の低下は、MCI において AD への移行リスクとも関係していると報告されている²⁾。そもそも、55 歳で死亡した Alzheimer, A. による最初の報告例は、51 歳時頃に夫に対する嫉妬妄想から発症したことが知られている¹⁷⁾。

一方、治療面では、老年期サイコーススは、家族の同居や入院・入所により、症状が著しく改善することが多いこともわかってきた²²⁾。接触欠損パラノイドも、孤独を解消する環境調節が治療として有効であり、孤立状況に戻ると再発することが指摘されている⁷⁾。おそらく、社会からの孤立や主観的な孤独、不安などが誘発因子、あるいは増悪因子になっている可能性が高い。

おわりに

老年期サイコーススは病態解明が進んでおらず、その大きな理由の 1 つは、この臨床症候群が、病識は欠如し、(少なくとも受診前後では) 認知機能はほぼ保たれ、ADL もほぼ自立していることから、妄想に基づく近隣とトラブルが大きくなったり、通院拒否による身体疾患の重篤化で入院治療が必要になる場合を除いて、長期的に経過を追うことが非常に困難な一群であることによる。Janzarik が、医療の場にはなかなか登場することがないと指摘しておりである⁷⁾。101 名の VLOSLP に対して実施された抗精神病薬を用いた唯一の大規模 RCT においても、6 ヶ月間の治験を終了できたのは、わずか 34 名であった⁶⁾。認知症初期集中支援チームの報告において、受診拒否や介入拒否、訪問拒否などを示し社会から孤立しているいわゆる困難事

例の半数近くは独居者であり、老年期サイコーススが多数含まれていると思われる²²⁾。著者は、統合失調症圏の疾患に生物学的に迫ることのできる臨床症候群として、老年精神医学を志した当初から老年期サイコーススに注目し続けてきた。個人的な印象ではあるが、近年明らかに接する機会が増加し続けている背景には、超高齢社会に入って神経変性疾患の病理を有する高齢者が増加し続けているという生物学的要因と、子ども世代の子育てを支援するなどの社会的な役割を果たす機会が少なくなった高齢者が社会から孤立し孤独や不安に直面するような社会構造や世帯構造の変化という社会・文化的背景が影響し合っているのではないだろうか。

上述したように神経変性疾患のバイオマーカーの開発が急速に進み、老年期のうつ病や老年期のサイコーススのかなりの割合が、神経変性疾患による認知症の prodromal 状態である、あるいは神経変性疾患の病理を有していることが明らかになってきた。一方では、これらの病理を有していても精神疾患や認知症を発症しない場合も繰り返し指摘されており、さらには同じレビー病理を有していても、不安や心気的な訴えが前景に立つ場合、老年期うつ病や老年期妄想症と診断される場合、双極性の症状を繰り返す場合、緊張病様症状を呈する場合など、多彩な精神症状が報告されてきている。老年期サイコーススが注目された当初より指摘されてきた、社会から孤立した女性に高頻度に発症するといった特徴、同居や入院・入所による孤独や不安の解消による症状の緩和といった特徴からは、bio-psycho-social 視点が病態解明や治療的な介入には不可欠であり、このような多面性が発症の有無や症状の多様性に影響しているのかもしれない。生物学的な背景に加えて、社会的、文化的な視点から環境への適応を考える本稿で紹介したような進化精神医学的なアプローチは、精神疾患のなかでも特に老年期の精神疾患への理解を深める一助になる可能性があると思われる。

なお、本論文に関連して開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Cacioppo, J. T., Cacioppo, S. : Older adults reporting social isolation or loneliness show poorer cognitive function 4 years later. *Evid Based Nurs*, 17 (2) ; 59-60, 2014
- 2) De Simone, M. S., Perri, R., Fadda, L., et al. : Different deficit patterns on word lists and short stories predict conversion to Alz-

- heimer's disease in patients with amnesic mild cognitive impairment. *J Neurol*, 264 (11); 2258-2267, 2017
- 3) 長谷川寿一, 長谷川眞理子, 大槻 久: 進化と人間行動, 第2版. 東京大学出版会, 東京, 2022
 - 4) Hawkes, K., O'Connell, J. F., Jones, N. G. B., et al.: Grandmothering, menopause, and the evolution of human life histories. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95 (3); 1336-1339, 1998
 - 5) Howard, R., Rabins, P. V., Seeman, M. V., et al.: Late-onset schizophrenia and very-late-onset schizophrenia-like psychosis: an international consensus. The International Late-Onset Schizophrenia Group. *Am J Psychiatry*, 157 (2); 172-178, 2000
 - 6) Howard, R., Cort, E., Bradley, R., et al.: Antipsychotic treatment of very late-onset schizophrenia-like psychosis (ATLAS): a randomised, controlled, double-blind trial. *Lancet Psychiatry*, 5 (7); 553-563, 2018
 - 7) Janzarik, W.: Über das Kontaktmangelparanoid des höheren Alters und den Syndromcharakter schizophrener Krankheitsformen. *Nervenarzt*, 44 (10); 515-526, 1973
 - 8) Kanemoto, H., Satake, Y., Suehiro, T., et al.: Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis as prodromal dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *Alzheimers Res Ther*, 14 (1); 137, 2022
 - 9) 川越雅弘, 南 拓磨: 一人暮らし認知症高齢者の出現率および生活状況の実態—介護保険データより—. *老年精神医学雑誌*, 31 (5); 460-466, 2020
 - 10) Kay, D. W., Roth, M.: Environmental and hereditary factors in the schizophrenias of age ("late paraphrenia") and their bearing on the general problem of causation in schizophrenia. *J Ment Sci*, 107; 649-686, 1961
 - 11) Kazui, H., Yoshiyama, K., Kanemoto, H., et al.: Differences of behavioral and psychological symptoms of dementia in disease severity in four major dementias. *PLoS One*, 11 (8); e0161092, 2016
 - 12) 古茶大樹: 遅発パラフレニーと接触欠損パラノイド. 妄想の臨床 (鹿島晴雄, 古城慶子ほか編). 新興医学出版社, 東京, p.370-377, 2013
 - 13) 古茶大樹: 高齢発症のサイコーシス症候群. 統合失調症 (松下正明編集主幹, 講座精神疾患の臨床2). 中山書店, 東京, p.215-221, 2020
 - 14) 古茶大樹: 高齢発症の精神病の歴史と精神病理学総論からみたその疾病分類学的問題点. *老年精神医学雑誌*, 32 (6); 603-610, 2021
 - 15) 厚生労働省: 2021 (令和3) 年国民生活基礎調査の概況. 2022 (<https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/k-tyosa/k-tyosa21/dl/12.pdf>) (参照 2024-10-24)
 - 16) Liew, T. M.: Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res Ther*, 12 (1); 35, 2020
 - 17) 松下正明, 田邊敬貴: ピック病—二人のアウトグースト—. 医学書院, 東京, 2008
 - 18) McKeith, I. G., Ferman, T. J., Thomas, A. J., et al.: Research criteria for the diagnosis of prodromal dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 94 (17); 743-755, 2020
 - 19) Nagao, S., Yokota, O., Ikeda, C., et al.: Argyrophilic grain disease as a neurodegenerative substrate in late-onset schizophrenia and delusional disorders. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 264 (4); 317-331, 2014
 - 20) Roth, M.: The natural history of mental disorders in old age. *J Ment Sci*, 101 (423); 281-301, 1955
 - 21) Satake, Y., Kanemoto, H., Yoshiyama, K., et al.: Case report: usefulness of biomarkers for Alzheimer's disease in two cases with very-late-onset schizophrenia-like psychosis. *Front Psychiatry*, 12; 742659, 2021
 - 22) 佐竹祐人, 池田 学: 老年期のサイコーシス. *老年精神医学雑誌*, 33 (8); 786-792, 2022
 - 23) Satake, Y., Kanemoto, H., Taomoto, D., et al.: Characteristics of very late-onset schizophrenia-like psychosis classified with the biomarkers for Alzheimer's disease: a retrospective cross-sectional study. *Int Psychogeriatr*, 36 (1); 64-77, 2024
 - 24) Stafford, J., Dykxhoorn, J., Sommerlad, A., et al.: Association between risk of dementia and very late-onset schizophrenia-like psychosis: a Swedish population-based cohort study. *Psychol Med*, 53 (3); 750-758, 2023
 - 25) Utsumi, K., Fukatsu, R., Hara, Y., et al.: Psychotic features among patients in the prodromal stage of dementia with Lewy bodies during longitudinal observation. *J Alzheimers Dis*, 83 (4); 1917-1927, 2021

Geriatric Psychiatric Disorders and Evolutionary Psychiatry

Manabu IKEDA

Department of Psychiatry, Osaka University Graduate School of Medicine

Biological (organic) factors in the subject of geriatric psychiatry (for example, Alzheimer's disease) have become relatively clear compared to mental disorders in other age groups. Recent advancements in biomarkers, such as amyloid PET in Alzheimer's disease and MIBG myocardial scintigraphy in Lewy body disease, have revealed that various psychiatric symptoms, including depression, anxiety, hallucinations, and delusions, may manifest before cognitive impairment is recognized. On the other hand, there are older individuals who exhibit pathological changes, such as those associated with Alzheimer's pathology (such as β -amyloid and phosphorylated tau) or Lewy body pathology (such as α -synuclein), but display minimal or no symptoms. It is probable that the interplay between biological changes in the brain, psychological background, and environmental factors, such as culture and society, significantly influence the presence and diversity of psychiatric symptoms. Herein, I explore the relationship between late-onset psychosis and neurodegenerative diseases from the biological perspective of psychiatric symptoms during the extended prodromal stage of dementia caused by neurodegenerative diseases, as well as the psychological, social, and cultural factors contributing to increased isolation and feelings of loneliness and anxiety among the elderly, especially in the context of rapid societal changes. I also examine these phenomena from an evolutionary psychiatric perspective.

Author's abstract

Keywords late onset psychosis, geriatric psychosis, neurodegenerative diseases, dementia, evolutionary psychiatry