

特別寄稿

## 脳損傷・神経疾患の精神症状を理解するための 3つの神経心理学的概念

西尾 慶之\*

**要旨**：症状と脳損傷の間の対応の観点から精神症状を理解するうえで有用と思われる3つの神経心理学的概念を提示する。第1の概念は右大脳半球損傷で、特に感情・欲求制御の障害や妄想との関係について議論する。第2の概念は前頭-皮質下回路の破綻で、前頭前皮質の機能についての神経科学的・心理学的知見をベースにした精神症状・行動異常の理解を試みる。3番目に紹介するのは大脳皮質の状態変化というこれまでに十分に定義されてこなかった概念で、この概念を用いた幻視や錯視の生理学的説明を提示する。最後に、精神疾患・精神症状の神経生物学的理解に向けた今後の課題について短く論じる。

**Key Words**：右大脳半球，前頭-皮質下回路，状態変化，次元のアプローチ

### はじめに—精神症状をいかに理解するか

古典的な神経症候学 (neurosemiology) は、特定の脳部位や神経路に備わる「機能の欠損/低下」として症状を理解するという方法を用いて様々な症候概念を可能にした。たとえば、片麻痺を運動皮質や錐体路の機能の低下として捉えたり、失調を小脳損傷に伴う協調運動の障害として捉えたりするような教科書的な理解はこのような方法論にもとづいている。認知機能についても同様で、言語機能が備わる「言語野」の損傷に伴って言語機能の低下すなわち失語が生じ、「高次視覚表象の貯蔵庫」である高次視覚野の損傷に伴って「対象が見えているのに同定ができない」視覚失認が生じる、といった具合である。では、このような機能低下/欠損の概念的枠組みを用いた精神症状の理解は果たして可能だろうか？ 現状を一瞥すれば、そのような試みがいまだ実を結んでいないことがわかる。たとえば、アメリカ精神医学会 (American Psychiatric Association) の発行する Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) は、その最新版 (DSM-5) においてさえ、疾患分類の規範を精神病理学 (psychopathology) の伝統にもとづく症状群 (symptom complex) 概念に置いている。このこと

は脳機能の観点からの精神疾患・精神症状理解が、実地臨床に必要とされる有用性のレベルにはるか及んでいないことを示している (American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV, 1994 ; American Psychiatric Association, 2013)。神経疾患・認知症の精神症状評価尺度として広く用いられている Neuropsychiatric Inventory (NPI) もまた、DSM と同様の精神病理学的精神・行動症状分類を採用している (Cummings ら, 1994)。損傷脳部位や疾患の発症機序がある程度明らかにされている神経疾患や認知症においてさえ、いまだ神経基盤にもとづいた精神症状の分類は可能となっていないのである。近年、神経生物学的根拠の不確かな精神疾患概念をいったん破棄し、各々の症状ベースで神経生物学的機能との対応を探っていこうとする研究の流れが広まっている。アメリカ精神衛生研究所 (National Institute of Mental Health : NIMH) が提唱する Research Domain Criteria (RDoC) はそのような研究潮流の象徴であり、大きな推進力である (National Institute of Mental Health)。筆者は、このような研究の試みを成功させるためには、「機能欠損/低下」を超えた症状理解のための概念的枠組みが必須だと考える。本稿は、そのような新しい精神症状の理解

【受稿日 2020年7月15日】

Three key concepts for understanding neuropsychiatric symptoms associated with brain injury and neurological disorders

\* 東京都立松沢病院 精神科・神経内科 Yoshiyuki Nishio : Department of Psychiatry and Neurology, Tokyo Metropolitan Matsuzawa Hospital

に向けた試論である。

本稿では、神経生物学的背景が比較的明らかな脳損傷・神経疾患で観察される精神症状を議論の対象とする。複雑な精神症状を要素に分解して考察する道標として、3つの神経心理学的概念(neuropsychological concepts)を提示する。ここであえて「神経心理学的」とする理由は、「特定の脳部位に備わる機能(機能解剖学的観点)」もしくは「特定の心理学的機能に対応する脳部位(認知神経科学的観点)」という論の進め方ではなく、「症状と脳損傷の間の対応」の観点からの精神症状理解を強調するためである。1つ目は右大脳半球損傷である。右大脳半球の神経心理学が左大脳半球のそれほどに成功していない理由は、右大脳半球の機能の多くが既存の心理学的機能区分に馴染まないためであると考えられる。右大脳半球の損傷後に生じる行動変化を整理することによって、精神症状を記述するために必要な新たな機能概念や機能区分が生まれる可能性がある。第2の概念は、前頭一皮質下回路の破綻である。前頭前皮質の機能については多くの神経科学的・心理学的知見が集積しており、これを利用することによって様々な精神症状や行動変化の統一的な解釈が可能になるかもしれない。第3の概念は大脳皮質の状態変化である。この考え方は筆者が新たに提唱するもので、多くの人たちから承認されたものでもなければ、十分な科学的証拠が集まっているものでもない。しかし、「機能欠損/低下」の枠組みで捉えきれない精神症状の一部について、腑に落ちる説明を提供する可能性がある。

## 1. 右大脳半球損傷

左右の大脳が認知機能の異なる側面に関わっていることはよく知られている。たとえば、90%以上の人において左大脳半球は言語機能の優位性を持っており、その損傷に伴って失語およびその他の言語障害が出現する。また、右大脳半球には空間知覚/認知の優位性が備わっており、その損傷に伴って左半側空間無視が出現する。このような左右差は認知機能に限って生じるわけではなく、左右大脳損傷後に生じる精神症状の間にも大きな質的相違がある。特に右大脳半球損傷は、興奮、脱抑制、妄想など本人や周囲の人たちの生活に深刻な影響を与える精神症

状と強く関係している(Cummings, 1997)。

### a. 右半球損傷後に生じる感情制御障害

右大脳半球損傷の急性期に、気分の高揚や興奮を特徴とし、ときに幻覚や妄想を伴うacute agitated deliriumと呼ばれるタイプの意識障害が認められることがある。Moriらによる急性期の右中大脳動脈主幹部領域梗塞の連続41症例を対象とした研究では、気分高揚や興奮を伴わない混乱状態(acute confusional state)が25例(61%)に認められたのに対して、acute agitated deliriumは6例(15%)で認められたと報告されている(Moriら, 1987; Starksteinら, 1988)。神経解剖学的には、右中大脳動脈下行枝領域の梗塞、中でも右下側頭後部の病変がacute agitated deliriumとの関係が強い。Acute agitated deliriumは右大脳半球病変後のみに認められるわけではなく、代謝性脳症や脳幹上部・視床の病変など大脳機能が広範囲に攪乱される病態に伴って出現することもある。しかし、左大脳半球に限局した損傷によってacute agitated deliriumを生じることは稀である。

Acute agitated deliriumには躁状態との現象学的類似性がある。DSM-IVおよびDSM-5において躁状態は(1)自尊心の増大;(2)睡眠欲求の減少;(3)多弁;(4)観念奔逸;(5)注意転導性の亢進;(6)目標志向的活動の増加もしくは精神運動興奮;(7)不利益をもたらす可能性の高い快楽的活動への関与、のうち3つ以上を満たす気分高揚・活動性亢進の状態と定義されている(American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV, 1994; American Psychiatric Association, 2013)。この基準を満たす行動変化が脳損傷後に出現することがあり、そのような状態を二次性躁(secondary mania)と呼ぶ。二次性躁はacute agitated deliriumに比べるとはるかに稀な症候で、脳梗塞連続500症例のうち2症例にしかなかったという報告がある(Robinsonら, 1988)。二次性躁の責任病巣として比較的多く報告されているのが右下側頭回病変である(Starksteinら, 1988)。上述のとおり、この部位の病変はacute agitated deliriumの責任病巣としても知られている。このことから、二次性躁の一部はacute agitated deliriumと共通した病態を有していることが推察される。一方で、右側の尾状核や視床の血管病変や前頭葉眼窩部の腫瘍など前頭一皮質下回路(2-b.「前

頭眼窩皮質回路の破綻と脱抑制」を参照)の破綻がその背景にある症例も多く認められる(Cummingsら, 1984)。次項で述べるとおり, 右側の前頭一皮質下回路の破綻は脱抑制(disinhibition)に関連していると考えられている(Cummings, 1993; Rosenら, 2005)。

Acute agitated deliriumと二次性躁の間には感情・欲求の制御が失われるという現象面での共通性がある。このことから, 右大脳半球には感情や欲求の制御に重要な機能が存在することが推察される。ただしこのことは, 言語表出機能が左前頭弁蓋部(Broca領野)に局在しているのと同じ意味で, 右大脳半球のどこかに感情・欲求の機能が局在していることを意味するわけではない。左(優位)大脳半球損傷後に失語症や言語障害が必発であるのに対して, 右大脳半球損傷後の患者の半数以上が感情・欲求の障害を呈さない。加えて, 右大脳半球内の様々な部位の損傷が, 類似した感情・欲求制御の障害の原因となりえる。右大脳半球内の様々な脳部位から構成される機能的ネットワークが感情・欲求の制御に関わり, その機能には遺伝的・環境的要因によって決定される大きな個人差があるものと考えられる。

#### b. 右半球損傷に伴う妄想

Stangelandらによるシステムティック・レビューによれば, 脳卒中後の患者におけるサイコース(幻覚や妄想)の推定有症率は5%前後である(Stangelandら, 2018)。そのうち約80%が右大脳半球損傷に伴うもので, 左大脳半球損傷に伴うものは20%弱にすぎない。脳卒中後のサイコースでもっとも多いのが妄想のみを呈する妄想性障害(delusional disorders)で, 妄想と幻覚の両方をきたす統合失調症様サイコース(schizophrenia-like psychosis)がそれに続く。脳卒中後の妄想の内容としてもっとも頻度が高いのは被害妄想である。被害妄想は脳卒中に限らずすべての神経疾患・精神疾患に伴う妄想において頻度が高く, 特定の脳部位の損傷との関係性は明らかでない。本稿では, 被害妄想に比して頻度は少ないが, 右大脳半球損傷に特異性の高い妄想性誤認(delusional misidentification)と身体パラフレニア(somatoparaphrenia)に焦点をあてて議論をする。

妄想性誤認は, カプグラ妄想(Capgras delusions: 配偶者や子供などの近親者が姿形が同

じまま他人と入れ替わっていると訴える妄想)やフレゴリ妄想(Fregoli delusions: 近親者とは異なる見かけの他人が近親者に入れ替わっていると訴える妄想)など, 人物の重複や入れ替わりを特徴とするタイプの妄想の総称で, 脳卒中に関連する妄想の30~40%を占める(Cummings, 1997; Darbyら, 2016; Cummingsら, 2003)。身近な場所の重複や移動を特徴とする重複性記憶錯誤(reduplicative paramnesia: 自宅や入院中の病院などの身近な場所が異なる場所にもうひとつ存在すると訴える妄想。たとえば「仙台の東北大学病院以外に, 福島にも第二東北大学病院がある」など)や場所の失見当(disorientation for place: 現存する場所が実際とは異なる場所にあると訴える妄想。たとえば「南アフリカにあるマサチューセッツ総合病院」など)を妄想性誤認に含める考え方もある。妄想性誤認のユニークな点は, 配偶者や子供などの親しい人物, 自宅や職場などの身近な場所のみを対象に生じる点である。メディアで見かける芸能人や観光名所を対象にした妄想性誤認というのは筆者の知る限り存在しない。このような事実から, 妄想性誤認には人や場所に対する心理的近さ, すなわち親近性(familiarity)の障害が関与しているものと推察される(Darbyら, 2016; Fleminger, 1992; Nishioら, 2012)。たとえば, カプグラ妄想の男性患者は, 彼の言う「妻と姿形が同じ他人」が妻と寸分変わらない物理的特徴を有していることを理解している。にも関わらず, 彼はその人を本物の妻であると認識しない。このような現象は, 近親他者の同定は視覚的マッチングという知覚機能のみにもとづいてなされるのではなく, 親近性の感覚(feeling/sense of familiarity)に大きく依っていることを示唆している。この考えに従えば, 妄想性誤認は強い非親近性の感覚(feeling/sense of unfamiliarity)が知覚判断を凌駕して人や場所の同一性判断を誤らせる状態であるといい換えることができる。妄想性誤認は右前頭葉損傷後や広範囲の病変を有する症例に認めることが多いが, 右大脳半球であれば側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 皮質下諸構造のいずれの損傷後にも出現し得る(Darbyら, 2016)。

右大脳半球損傷後に, 麻痺をした左手足に関する誤認(misidentification)が出現することがある。自己の手足が麻痺していることを認知せずにそれを否認する状態を片麻痺無認知(anosognosia for hemiplegia)と呼ぶ。片麻痺を認知しないことに加



え、麻痺した自己の手足を他人のものであると主徴する場合、これを身体パラフレニア (somatoparaphrenia) という。これらの症候を妄想性誤認の一種であると捉える立場や身体パラフレニアを作話 (confabulation) であるとする立場などがあり、研究者間で症候分類上の若干の意見の不一致が認められる (Devinsky, 2009; Feinberg, 2011; Feinbergら, 2014)。しかし、これらの症候の中核に自己身体所属感 (sense of body ownership) の変容があることは議論の余地がない (Romanoら, 2019)。身体パラフレニアは左片麻痺および深部感覚障害がなければ生じない症状なので、責任病巣には右運動感覚皮質や錐体路を含む白質が含まれる。しかし当然ながらこれらの病変のみで身体パラフレニアが出現することはない。身体パラフレニアの症例ではほぼ例外なく視床、基底核、それらの周囲の白質構造の広範囲損傷が認められる (Romanoら, 2019)。

脳損傷後に生じる妄想全般に共通する特徴として、急性期を過ぎた時期に発症することが多いことがあげられる。上で言及したStangelandらによるシステマティック・レビューによると、脳卒中発症から妄想発症までの期間は平均6.1ヵ月である (Stangelandら, 2018)。同様に、Davidらは外傷性脳損傷脳損傷における妄想的発症は受傷から平均4.1年遅れると報告している (Davidら, 2005)。統合失調症その他の精神疾患においても、妄想は急性に発症せず緩徐に形成・構築されるのが一般であり (Kapur, 2003), 「遅発発症 (delayed onset)」は妄想全体にあてはまる原則であるといえる。しかし重複性記憶錯誤や身体パラフレニアは例外で、急性期に発症し数ヵ月で改善する症例が少なくない (Politisら, 2012; Vallarら, 2009)。

妄想性誤認で失われる近親者や場所に対する親近感や片麻痺無認知や身体パラフレニアで失われる自己身体所属感、感覚や認知に随伴する認知的感情 (cognitive feelings) という概念で総括できる。この概念の提唱者であるCloreは「認知的感情とは自己の知識の状態についての情報を与えてくれる認知過程からのフィードバックである」と説明している (Clore, 1992)。認知的感情はメタ認知 (metacognition) と重複する概念であるが、「認知についての認知 (cognition about cognition)」ではなく、「情報としての感情 (feelings as information)」

であることを強調している点が重要な特徴である。Cloreは認知的感情の代表的な例として既知感 (feeling of knowing) をあげている。妄想と同様に右大脳半球損傷との関連が指摘される精神症状である作話 (confabulation) は、既知感の障害であると解釈することができる (Devinsky, 2009; Fotopoulou, 2010; Fujikawara, 2016)。右大脳半球は、親近感、自己身体所属感、既知感など、他者認識や自己同一性を支える認知的感情の神経基盤であると考えることができる (Nishioら, 2012)。

## 2. 前頭－皮質下回路の破綻

線条体 (尾状核、被殻、側坐核)、淡蒼球、視床および前頭諸皮質 (運動前皮質、補足運動皮質、背外側前頭前皮質、前頭眼窩皮質、前部帯状皮質) の間には解剖学的連絡があり、並列する神経回路を構成している。この並列回路を前頭－皮質下回路 (frontal-subcortical circuits) と呼ぶ。Cummingsは、それぞれの回路を構成する皮質下の構造の損傷に伴い、対応する前頭皮質の損傷と類似した症状が出現することを指摘した (Cummings, 1993)。たとえば、背外側前頭前皮質 (dorsolateral prefrontal cortex: DLPFC) は、尾状核頭部、視床腹側前核・内背側核と神経回路を構成している (DLPFC回路)。尾状核頭部や視床の損傷後にDLPFCの損傷後と類似した遂行機能障害を主徴とする認知障害が出現することが知られており、このことはDLPFC回路の破綻として解釈することができる。ただし、前頭－皮質下回路を構成する皮質下構造 (線条体、淡蒼球、視床) のそれぞれが同等の機能的重要性を有しているとは考えにくい。たとえば、淡蒼球はすべての前頭－皮質下回路に関与しているにも関わらず、淡蒼球病変に伴う精神・行動症状の報告は極めて少ない。他方、尾状核頭部や視床前部および内側部、視床と前頭皮質をつなぐ神経線維を豊富に含む内包前部および膝部などの白質構造の損傷によって認知障害や精神・行動症状が出現する (Chui, 2007; Tatemichiら, 1992; Dueringら, 2011)。これらの皮質下構造は、わずかな破壊が重大な機能低下をもたらすことの比喩から、戦略的部位 (strategic sites) と呼ばれている。以下、精神症状の発現との関係が深い前頭眼窩皮質 (orbitofrontal cortex: OFC) 回路 (OFC－尾状

核—淡蒼球—視床腹側前核／内背側核)と前部帯状皮質 (anterior cingulate cortex : ACC) 回路 (ACC—側坐核—淡蒼球—視床内背側核) の2つの回路について議論する。

### a. 前頭眼窩皮質と前部帯状皮質の機能

前章で扱った右大脳半球については、その正常機能がいまだ十分に解明されていないため、損傷に伴う症候から正常機能を推定するというアプローチで論をすすめた。一方、前頭葉については豊富な生理学的・神経心理学的研究の知見がある。したがって本章では、OFC回路やACC回路の破綻によって生じる症候を論じる前にOFCとACCの正常機能について簡単に触れておくことにする。

前頭眼窩皮質 (OFC) と前部帯状皮質 (ACC) はいずれも報酬 (reward) ・価値 (value) にもとづいた意思決定 (decision making) に関与している (Rushworthら, 2007 ; Kennerleyら, 2011)。報酬には餌・食物や異性などの生存や繁殖に関わる一次報酬 (primary reward) と、金銭などの二次報酬が存在する。一次報酬は生得的であるのに対して、二次報酬は一次報酬との関連において後天的に学習・獲得される。これらの報酬は快楽 (pleasure) の感情を惹起し、個体内での価値体系の構築に寄与する。OFCは感覚入力や行動オプション (考える行動の選択肢) の価値づけ (valuation) もしくは刺激—価値学習 (stimulus-value learning) に関与し、ACCはその価値にもとづいた行動選択 (action selection) もしくは価値—行動学習 (value-action learning) に関与していると考えられている (Camilleら, 2011)。

### b. 前頭眼窩皮質回路の破綻と脱抑制

OFC回路の破綻と関連する代表的な行動異常として脱抑制 (disinhibition or behavioral disinhibition) があげられる (Cummings, 1993 ; 西尾, 2015)。脱抑制の典型像は、行動障害型前頭側頭型認知症 (behavioral variant of frontotemporal dementia : bvFTD) の患者に観察される。bvFTDにおける脱抑制の主たる特徴は、社会的規範やマナーに反する衝動的で性急な行動である。刹那的な欲求の赴くまま行動する様子から、我が道を行く行動 (going-my-way behavior) と呼ばれることもある。このような行動変化の帰結として性的なあからさまさや過食など躁状態と共通する行動が観察されることがある

(Shulman, 1997)。しかし脱抑制では、躁状態の中核特徴である気分高揚や過活動は必ずしも認められない (Nearyら, 1998 ; Rascovskyら, 2011)。bvFTDは前頭側頭葉を広範に侵す病態のため脱抑制の責任病巣を正確に同定することは難しいが、画像解析研究の結果は右OFCや右内腹側前頭前野の病変の重要性を示唆している (Rascovskyら, 2011 ; Rosenら, 2005)。加えて、右側頭葉前部の葉性萎縮を呈するFTDにおいても脱抑制が高頻度に認められる (Josephsら, 2009)。この事実を勘案すると、脱抑制はOFCそのものの損傷というよりは (右側の) OFCと側頭葉で構成される神経ネットワークの破綻に伴う症状と捉えるべきかもしれない。

OFC回路を構成する皮質下核 (尾状核, 視床腹側前核／内背側核) の損傷に伴ってbvFTDで観察されるような典型的な脱抑制が出現する頻度は高くない。Mendezらは、尾状核腹側 [この部位はほぼ側坐核に相当するともいえる (Cartmellら, 2019)] の脳卒中後に脱抑制が出現した3症例 (左尾状核病変の2症例と右尾状核病変の1例) を報告している (Mendezら, 1989 ; Cummings, 1993)。また、横断的な症候評価のみではbvFTDとの鑑別が困難だった両側尾状核頭部および内包前脚梗塞の症例報告もある (Nishioら, 2003)。以上の知見から、尾状核頭部／側坐核病変と脱抑制の関係には明らかな大脳半球間差がないものと推察される。右視床前部の梗塞後に脱抑制症状が出現したという報告があるが、いずれの症例においても明らかな気分の高揚や興奮を認めており、脱抑制というよりはacute agitated deliriumや二次性躁に相当する症例であると考えられる (Ghika-Schmidら, 2000 ; Bogousslavskyら, 1988 ; Shulman, 1997)。

上述のとおり、OFCは感覚入力・行動オプションの価値づけや刺激—価値学習に関わる機能を担っている (Rushworthら, 2007 ; Kennerleyら, 2011)。したがって、OFCや尾状核／側坐核の損傷によってこの価値システムが損なわれることが、脱抑制行動の発現に関わっているものと思われる。筆者の私見であるが、脱抑制を有する患者で観察される性的あからさまさや過食は価値システムの「一次報酬化 (報酬の複雑性・多様性の喪失)」として、衝動的で性急な行動は価値システムの「即時化 (刹那性)」として捉えることができるとと思われる (Stalnakerら, 2015)。

### c. 前部帯状皮質の破綻と無為・発動性低下

ACC回路の破綻は自発性低下 (loss of or decreased spontaneity) を引き起こす。最重症の自発性低下を無動性無言 (akinetic mutism) といい、覚醒や運動感覚機能が保たれているにも関わらず表情や身振りを含むすべての自発的運動・言語反応が認められない状態と定義されている (Starksteinら, 2018)。無動性無言はACCを含む両側前頭葉内側の広範損傷に伴って生じる (Cummings, 1993)。このことから、ACCには自発性や意欲 (motivation) に関わる機能が備わっていると考えられてきた。無為 (apathy) は軽症の自発性低下を指す概念だが、臨床的には自発的な行動の量的な低下をもって診断されるため、現実的には病態の均一性に乏しい。たとえば、活動性の低下を特徴とする軽度の意識障害 (confusional state) が臨床的に無為と診断される可能性は低くない。無為に関する神経画像研究の結果は、このような無為の病態の不均一さをよく表している。アルツハイマー病やパーキンソン病などの神経変性疾患を対象とした研究ではACCや側坐核 (腹側線条体 ventral striatum) などACC回路を構成する解剖学的部位の病変と無為の関係が示されている一方で、脳卒中を対象とした研究では無為と特定の神経解剖学的構造の間の関係性は認められていない (Starksteinら, 2018)。このような疾患間での結果の解離は、(研究の対象になるような初期から中期の) 神経変性疾患では意識障害を呈することがなく、病変の分布のバリエーションが少ないのに対して、脳卒中では様々な程度の意識障害が生じ、病変の分布のばらつきが多いことを反映しているものと考えられる。また、自発性の低下は病変の部位の効果のみならず、病変の広さや数などの量の効果が大きい症状であることも指摘されている (西尾ら, 2012)。

上に論じたとおり、ACCは行動選択や価値一行動学習に関わる機能を有していると考えられている。この観点からACC回路の破綻に伴う自発性低下を解釈しなおすと、内的価値による行動駆動力の低下とよい換えることができるかもしれない。内的価値による駆動力の異常を伴わない行動の量的な低下は寡動 (bradykinesia) であり、行動に局限しない知覚や感覚の領域におよぶ精神活動の鈍麻は軽度の意識障害であると考えれば、ACC回路破綻に伴う自発性低下との概念的な区別は可能になる。この区

別を実地臨床における鑑別のレベルにまでに昇華するためには、粗大な行動観察だけでもとづいた自発性低下／無為の診断を見直し、より詳細で広範囲の行動指標や心理学的実験パラダイムを用いた神経心理学的検討が必要とされる (Starksteinら, 2018; Camilleら, 2011)。

## 3. 大脳皮質の状態変化

精神症状にはパーソナリティ変化 (脱抑制, 無為など) や妄想のような持続性の症状と、幻覚 (hallucinations) のような持続時間の短い、一過性／反復性の症状がある。幻覚、とくに幻視 (visual hallucinations) は、レビー小体病 [Lewy body disease; パーキンソン病 (Parkinson's disease: PD) とレビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) の総称], てんかん (epilepsy), 片頭痛 (migraine) など臨床症状の動的変化を伴う神経疾患で多く観察される。本章では、これらの疾患において観察される幻視およびその周辺症状の発現メカニズムを、「大脳皮質の状態変化」という統一的概念を用いて考察する。

幻視はその内容の特徴にもとづいて単純幻視 (simple visual hallucinations) と複雑幻視 (complex visual hallucinations) に分類される。単純幻視は光、しみ、点、幾何学模様などの無意味な視覚パターンを内容とする幻視で、複雑幻視は人、動物、物体、風景などの意味のある内容を有する幻視である。本稿では複雑幻視と、その周辺症状である錯視や空間性幻覚 (実体意識性、通過幻覚) を中心に取り上げる。

### a. レビー小体病の幻視・錯視

レビー小体病は、もっとも頻度が高い幻視・錯視 (visual illusions) の原因疾患である (西尾, 2018; Nishioら, 2017, 2018)。Lewy小体病の幻視は複雑幻視の頻度が圧倒的に高く、その内容は人が多い (Ballardら, 1997; Nagahamaら, 2007)。幻の人物の像が隅々にわたって明瞭であることは稀で、顔がはっきりみえなかったり、脚がみえなかったりすることが多い。動物や物体を内容とする幻視も比較的多く、DLBではそれぞれ40%、20%程度の患者において認められる (Ballardら, 1997; Nagahamaら,



2007)。自己の幻視の非現実性を明確に理解しているDLB患者は少なく、ほとんどの症例で幻視に対する病識が低下もしくは欠如している (Ballardら, 1997)。複雑幻視は上部脳幹被蓋病変後の幻視 [中脳幻覚症 (peduncular hallucinosis)] (Nishioら, 2007)、後頭葉や外側膝状体病変後に生じる盲視野内幻視 (Kölmel, 1985)、側頭後頭皮質に起始するてんかん発作においても認められる (Bienら, 2000)。これらの幻視症候群とレビー小体病の幻視のもっとも大きな違いはその反復性と持続性である。中脳幻覚症や盲視野内幻視は数日~1ヵ月程度で消失するが、レビー小体病の幻視は無治療であれば年単位で繰り返し出現する。てんかんによる幻視は通常数分内の持続時間であるが、DLBの幻視は数時間以上持続することもある。

レビー小体病では錯視や空間性の幻覚が高頻度に認められ、軽症幻覚 (minor hallucinations) と総称される (Ravinaら, 2007; Nagahamaら, 2007)。PDにおける錯視の頻度は高く、その頻度を70%とする報告もある (Barrettら, 2017)。筆者らの検討では、PDでもっとも多いタイプの錯視はキネトプシア (kinetopsia; 静止しているものが動いてみえる錯視) で、25%の患者に認められた (Nishioら, 2018)。キネトプシアを有するPD患者は「糸くずが動いてみえる」「電気の傘が動いてみえる」「壁の様子が動いてみえる」などと訴えることが多かった。2番目に多かったのは対象誤認錯視 (object misidentification illusions) で18%の患者に認められた。筆者らは「物陰が人にみえる」「小さなゴミが虫にみえる」「天井のシミが水滴にみえる」などの訴えを対象誤認錯視の名でまとめたが、複雑幻視に近い現象 (パレイドリア) から単純幻視に近い現象まで、不均一な病態を含んでいる可能性がある。また、幻視を有する患者の約80%がなんらかの錯視を有しており、幻視と錯視に共通した背景メカニズムの存在が示唆される。実体意識性 (sense of presence or feeling of presence) や通過幻覚 (passage hallucinations) は、いわば「見えない」幻覚である (Ravinaら, 2007)。実体意識性は「誰かが背後にいる感じ」「誰かが来た感じ」という感覚で、視覚、聴覚、触覚などの感覚体験を伴わない純粋な空間的な幻覚である。通過幻覚は「視野の端を何かが通り過ぎた感じ」のことで、周辺視野に現れる動きの感覚を伴う幻覚である。実体意識性や通過幻覚は幻視や錯視との合併が多いこ

とが知られている (Nishioら, 2017)。

#### b. レビー小体病の幻視・錯視の背景病態：アセチルコリン系の機能低下

ドパミン系の機能低下はレビー小体病を他の神経変性疾患から区別する主要な病理学的、生理学的特徴である。ドパミントランスポーター (dopamine transporter: DAT) SPECTを用いたDLBの検討によると、線条体の特異的結合比 (specific binding ratio: DAT密度の指標) は幻視の有無や認知障害の重症度とは相関しない (Shimizuら, 2017; Ziebellら, 2013; Walkerら, 2016)。PDを対象とした研究では幻視がDAT-SPECTにおける尾状核や腹側線条体特異的結合比低下と相関するという研究がある一方で (Kiferleら, 2014; Jaakkolaら, 2017)、幻視の有無とDAT-SPECTの所見の間に相関を認めないという未治療PDを対象とした研究報告もある (Erroら, 2016)。レボドパやドパミン受容体作動薬の投与によって幻視が悪化する場合があることはよく知られているが (Connollyら, 2014)、これらの薬剤を服用していない症例においても幻視が認められること、ドパミン系薬剤の用量 (levodopa equivalent dose) と幻視の重症度の間に相関がないことなどから、ドパミン系薬剤は幻視の誘引であっても直接的な原因ではないと考えられる (Lenkaら, 2017; 西尾, 2020)。最近報告されたドパミン調節障害症候群 (dopamine dysregulation syndrome) やPDの妄想に関するシステムティック・レビューによると、PD全体では幻視は妄想に比して圧倒的に頻度が高いが、ドパミン調整障害症候群の症例においては妄想が幻覚の4倍の頻度を有する (Warrenら, 2017, 2018)。ドパミン系の異常は幻視そのものではなく、幻視に対する病識の欠如や二次妄想化に関与している可能性がある。

大脳皮質のアセチルコリン系の異常は、ドパミン系の異常と並ぶレビー小体病の病態の大きな特徴である。アルツハイマー病においてもマイネルト基底核 (basal nucleus of Meynert) の神経変性に伴うアセチルコリン系の異常が生じるが、DLBにおけるアセチルコリン系の変性はアルツハイマー病のそれよりもはるかに重度であることが剖脳の研究やコリンエステラーゼPETの研究で示されている (Tiraboschiら, 2002; Shimadaら, 2015)。また、アルツハイマー病におけるアセチルコリン系の異常が

進行期になってから生じるのに対して、DLBにおいては早い病期から生じることも知られている (Tiraboschiら, 2002)。これはDLBにおいては早期から幻視が出現するのに対してアルツハイマー病では中期以降に出現することとよく合致する (Fermanら, 2013)。PDにおいてもアセチルコリン系の異常もアルツハイマー病に比して強く、アセチルコリン系の低下と認知障害の重症度が相関することが明らかにされている (Tiraboschiら, 2000; Bohnenら, 2015)。また、ドネペジル (donepezil) やリバスチグミン (rivastigmine) などのアセチルコリン賦活作用を有する薬剤の投与によって、DLBや認知症を伴うPDの幻視が軽減することが示されている (Burnら, 2006; Moriら, 2012)。DLB患者にドネペジルを投与すると、幻視の軽減と並行してパレイドリアと呼ばれるタイプの錯視も減少することが報告されている (Yokoiら, 2014)。以上の知見から、アセチルコリン系の異常はDLB, PDにおける幻視 (おそらくその他の錯知覚も) の発現に決定的な寄与をしていると考えられる。抗コリン薬の副作用としてしばしば幻視を伴うせん妄が出現することも、アセチルコリン系の異常と幻視の関連性を強く示唆している (Collertonら, 2005)。

### c. てんかん・片頭痛における幻視・錯視

てんかんや片頭痛などの発作症状をきたす神経疾患 (paroxysmal neurological disorders) は、レビー小体病に次ぐ幻視・錯視の原因疾患である。てんかんにおける複雑幻視は片側の側頭後頭移行皮質や内側側頭葉に起始する発作中に観察される (Bienら, 2000)。片頭痛の幻視は単純幻視の頻度が高いが、複雑幻視を生じる例も多く報告されている (Manfordら, 1998)。幻視に加えて、レビー小体病で認められる錯視や空間性幻覚もてんかんや片頭痛で認められることがある。たとえば、キネトプシアは頭頂葉てんかんの発作症状や同部位への直接電気刺激中の症状として認められることがある (Perumalら, 2014)。また、てんかん患者の左側頭・頭頂移行皮質を直接電気刺激した際に実体意識性が誘発されたという報告もある (Arzyら, 2006)。欧米では、巨視症 (macropsia), 微視症 (micropsia), キネトプシアなどの錯視が不思議の国のアリス症候群 (Alice-in-Wonderland syndrome) の名で報告されることが多いが、この症候群の背景疾患の大部分

が片頭痛, てんかん, 脳炎である (Blom, 2016)。

てんかん発作の主病態はニューロン集団の過剰興奮であり、それが視覚皮質に起こることで幻視・錯視が生じる。他方、片頭痛の主病態はCSD (cortical spreading depression, あるいは spreading depolarization) と呼ばれるニューロン集団の持続的脱分極である (Dreierら, 2015)。片頭痛の視覚性前兆は、視野欠損という欠損症状として現れる場合もある。片頭痛患者が視覚性前兆を経験している間の視覚皮質の活動を機能的MRIで測定すると、視野欠損が生じている場合には活動性低下が、単純幻視が生じている場合には活動亢進が認められることが報告されている (Arngrimら, 2017)。つまり、CSDは‘depression’と名づけられてはいるがその本体はニューロンの脱分極であり、てんかんと同様にニューロン集団の過剰興奮をきたしうる病態であるといえる (Vinogradova, 2018)。てんかんと片頭痛にはニューロンの脱落を伴わず、ニューロンの活動性に変化を主たる病態とするという共通点がある (Rogawski, 2008)。脳梗塞や多くの神経変性疾患で神経細胞数の減少や喪失が機能低下や機能欠損をもたらすのに対して、てんかんや片頭痛では皮質の状態変化/応答変化によって機能の変容が引き起こされると考えられる。

### d. レビー小体病とてんかん・片頭痛に共通する病態：大脳皮質の状態変化

上述のとおり、てんかんと片頭痛には病態の生理学的共通性・類似性がある。では、もうひとつの幻視・錯視の原因疾患であるレビー小体病とこれらの疾患の間にはどのような共通性があるだろうか？ここではアセチルコリン系の機能低下からこの問題の考察を試みる。

前脳基底部および上部脳幹のアセチルコリン・ニューロンは行動状態によって活動性を変化させる。覚醒時およびREM睡眠時には強く活動し、徐波睡眠のときには不活発になる。また歩行中などの活発な行動状態においては、動かずに安静にしている状態よりもアセチルコリン・ニューロンの活動が活発化する (Leeら, 2014; Polackら, 2013)。このような行動状態に依存したアセチルコリン・ニューロンの活動性の変化は、行動状態のコントロールそのものに関わっているのではなく、行動状態の変化



に応じた大脳皮質の応答性の調節に関与していると考えられている (Constantinople ら, 2011)。Hasselmo らは、アセチルコリン濃度が高い場合に大脳皮質は外界の刺激の感覚処理に適した状態となり、アセチルコリン濃度が低い場合に記憶の固定化などの内的な情報処理に適した状態が作り出されるという仮説を提唱している (Hasselmo ら, 2004)。ニューロンによる情報符号化 (neural coding) の用語に置き換えると、外界の刺激の感覚処理に適した状態とはすなわち信号-ノイズ比 (SN比, signal-to-noise ratio) が高い状態である。アセチルコリンは他のニューロンからの入力と無関係に生じるニューロンの自発発火を減少させ、ニューロン群内の発火の相関性を低下させることで情報符号化のSN比を上げると考えられている (Mincec ら, 2017; Thiele ら, 2018; Meir ら, 2018)。これらの基礎的な知見を敷衍すると、レビー小体病患者の視覚皮質では、アセチルコリン濃度が低下し、外界からの感覚入力とは無関係なニューロンの自発発火が増え、それによって情報符号化のSN比が低下していると推察される。情報符号化のSN比低下は、てんかんや片頭痛の患者の大脳皮質においても認められるはずである。なぜなら、てんかん発作やCSDによって外界から感覚入力とは無関係のニューロン群の自発的発火/脱分極が生じるからである。視覚皮質の情報処理におけるノイズが増加すれば、視覚皮質内に蓄えられている視覚表象が外界からの感覚入力とは無関係に励起される。このような視覚表象の誤った励起が、レビー小体病、てんかん、片頭痛で観察される幻視・錯視の共通した神経相関である可能性がある (西尾, 2018)。

#### e. 脳の状態変化として理解可能なその他の精神・行動症状

ここまで幻視や錯視を中心に議論してきたが、変動を伴う精神疾患や精神症状であればどのようなものでも「状態変化」をその背景病態として有する可能性がある。変動を伴う精神疾患の代表は双極性障害 (bipolar disorder) であろう。近年の genome-wide association studies (GWAS) によって、双極性障害はCACNA1CやANK3などのカルシウム・チャンネルの遺伝子との関連があることが明らかにされている (Harrison ら, 2018)。カルシウム・チャンネルはニューロンの膜電位や興奮性の調節に関与して

り、この異常が脳の状態変化をもたらす可能性は高い。双極性障害の症状がどの神経解剖学的構造と関係しているかについては諸説あるが、気分症状、自律神経症状、睡眠の異常を一元的に説明することができるのは視床下部だろう。カルシウム・チャンネルの異常によって生じる視床下部ニューロン群の状態が変化の観点から双極性障害について考察してみると面白いかもしれない。

状態変化の観点から考察できそうなもう一つの精神症状は意識変容である。側頭葉てんかんで観察される自動症 (automatism)、夢幻状態 (dreamy state)、既知感 (deja vu) を、海馬 (hippocampus) や周嗅皮質 (perirhinal cortex) の状態変化として捉えなおすと、意識と記憶の関係についての洞察を得ることができそうである (Vignal ら, 2007)。また、アンフェタミンその他の物質に関連する意識変容や異常体験が、どの神経解剖学的構造の変化に伴って生じるのかについても、同様の観点から論じることができるかもしれない (Carhart-Harris ら, 2016)。

#### おわりに—精神症状の次元的把握と確率論的理解

RDoCを中心とする精神疾患を症状-神経基盤の概念に分割して理解しようとする研究指向性は次元的方法 (dimensional approach) と呼ばれ、DSMをはじめとする精神疾患の疾患カテゴリーの確立をめざす従来型のアプローチ (categorical approach) に対置されて論じられる (Morris ら, 2012)。筆者は旧来の精神科診断カテゴリーは臨床的にも神経生物学的にも十分妥当性を有さないと考えており、目下のところ次元的方法の支持者である。しかし、神経生物学的な知見が集積されるにしたがって、次元の数が膨大になり、精神症状全体を見渡す視野が失われることを懸念している。本稿で提示した右大脳半球損傷、前頭-皮質下回路の破綻、大脳皮質の状態変化などの神経心理学的概念が、次元間関係の理解のためのガイドもしくは関連性の強い次元同士を結びつけるための傘概念 (umbrella concept) として機能することを期待している。

上述した各論で繰り返し述べたとおり、神経システムと精神症状の関係は、運動野病変と運動麻痺の関係や言語野病変と失語症の関係のように単純でない。神経システムと精神疾患・精神症状の関係には複終局性 (multifinality: ひとつの原因が複数の異

なる結果をもたらし得ること) や等至性 (equifinality: 複数の異なる原因が同一もしくは類似の結果をもたらし得ること) があり, 両者の関係は一意には決定されず, 確率論的 (probabilistic) であることが指摘されている (国里ら, 2019)。また, 無為/自発性低下や抑うつなどの精神症状は損傷される神経解剖学的構造やシステムのみならず病変の量にも関係しており, 神経システムの量的な変化が症状の質・種類に影響を与える可能性がある (2-c. 「前部帯状皮質の破綻と無為・発動性低下」を参照) (西尾ら, 2012)。さらに, ある次元の症状が他の次元の症状に対して消去的に作用したり, 他の次元に関連する神経システムの損傷や破綻が他のシステムの障害に起因する精神症状に対して消去的に作用したりするなどの次元間相互作用が存在することもある。前者の例として bvFTD の進行期において重症化した自発性低下が脱抑制行動を目立たなくする現象が (O'Connor ら, 2016), 後者の例として左側の基底核領域の出血によって強迫性障害が消失した症例 (Fujii ら, 2005) や前交通動脈瘤破裂に伴うくも膜下出血で大うつ性障害が改善した症例 (Fujii ら, 2005; Funayama ら, 2016) などがあげられる。精神疾患・精神症状の次元的理解のためには, 新たな次元の発見や既知の次元の統合のみならず, 次元-症状間の確率的関係や次元間相互作用についての知見集積が必要とされるだろう。

## 文 献

- 1) American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub, 2013.
- 2) American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV. American Psychiatric Association, 1994.
- 3) Arngrim, N., Hougaard, A., Ahmadi, K., et al.: Heterogeneous Migraine Aura Symptoms Correlate with Visual Cortex Functional Magnetic Resonance Imaging Responses. *Ann Neurol*, 82: 925-939, 2017.
- 4) Arzy, S., Seeck, M., Ortigue, S., et al.: Induction of an Illusory Shadow Person. *Nature*, 443: 287, 2006.
- 5) Ballard, C., McKeith, I., Harrison, R., et al.: A Detailed Phenomenological Comparison of Complex Visual Hallucinations in Dementia with Lewy Bodies and Alzheimer's Disease. *Int Psychogeriatr*, 9: 381-388, 1997.
- 6) Barrett, M.J., Smolkin, M.E., Flanigan, J.L., et al.: Characteristics, Correlates, and Assessment of Psychosis in Parkinson Disease without Dementia. *Parkinsonism Relat Disord*, 43: 56-60, 2017.
- 7) Bien, C., Benninger, F., Urback, H., et al.: Localizing Value of Epileptic Visual Auras. *Am Ophthalmol*, 129: 704, 2000.
- 8) Blom, J.D.: Alice in Wonderland Syndrome: A Systematic Review. *Neurol Clin Pract*, 6: 259-270, 2016.
- 9) Bogousslavsky, J., Ferrazzini, M., Regli, F., et al.: Manic Delirium and Frontal-like Syndrome with Paramedian Infarction of the Right Thalamus. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 51: 116-119, 1988.
- 10) Bohnen, N.I., Albin, R.L., Müller, M.L.T.M., et al.: Frequency of Cholinergic and Caudate Nucleus Dopaminergic Deficits across the Predemoted Cognitive Spectrum of Parkinson Disease and Evidence of Interaction Effects. *JAMA Neurol*, 72: 194-200, 2015.
- 11) Burn, D., Emre, M., McKeith, I., et al.: Effects of Rivastigmine in Patients with and without Visual Hallucinations in Dementia Associated with Parkinson's Disease. *Mov Disord*, 21: 1899-1907, 2006.
- 12) Camille, N., Tsuchida, A., Fellows, L.K.: Double Dissociation of Stimulus-Value and Action-Value Learning in Humans with Orbitofrontal or Anterior Cingulate Cortex Damage. *J Neurosci*, 31: 15048-15052, 2011.
- 13) Carhart-Harris, R.L., Muthukumaraswamy, S., Roseman, L., et al.: Neural Correlates of the LSD Experience Revealed by Multimodal Neuroimaging. *Proc Natl Acad Sci USA*, 113: 4853-4858, 2016.
- 14) Cartmell, S.C., Tian, Q., Thio, B.J., et al.: Multimodal Characterization of the Human Nucleus Accumbens. *NeuroImage*, 198: 137-149, 2019.
- 15) Chui, H.C.: Subcortical Ischemic Vascular Dementia. *Neurol Clin*, 25: 717-740, 2007.
- 16) Clore, G.L.: Cognitive Phenomenology: Feelings and the Construction of Judgment. *The Construction of Social Judgments*, 10: 133-163, 1992.
- 17) Collerton, D., Perry, E., McKeith, I.: Why People See Things That Are Not There: A Novel Perception and Attention Deficit Model for Recurrent Complex Visual Hallucinations. *Behav Brain Sci*, 28: 737-757, 2005.
- 18) Connolly, B.S., Lang, A.E.: Pharmacological Treatment of Parkinson Disease: A Review. *JAMA*, 311: 1670-1683, 2014.
- 19) Constantinople, C.M., Bruno, R.M.: Effects and Mechanisms of Wakefulness on Local Cortical Networks. *Neuron*, 69: 1061-1068, 2011.
- 20) Cummings, J.L., Mega, M.S.: Neuropsychiatry and Behavioral Neuroscience. Oxford University Press, USA, 2003.
- 21) Cummings, J.L.: Frontal-Subcortical Circuits and Human Behavior. *Arch Neurol*, 50: 873-880, 1993.
- 22) Cummings, J.L.: Neuropsychiatric Manifestations of Right Hemisphere Lesions. *Brain Lang*, 57: 22-37, 1997.
- 23) Cummings, J.L., Mega, M.S., Gray, K., et al.: The Neuro-

- psychiatric Inventory : Comprehensive Assessment of Psychopathology in Dementia. *Neurology*, 44 : 2308-2314, 1994.
- 24) Cummings, J.L., Mendez, M.F. : Secondary Mania with Focal Cerebrovascular Lesions. *Am J Psychiatry*, 141 : 1084-1087, 1984.
- 25) Darby, R., Prasad, S. : Lesion-Related Delusional Misidentification Syndromes : A Comprehensive Review of Reported Cases. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 28 : 217-222, 2016.
- 26) David, A.S., Prince, M. : Psychosis Following Head Injury : A Critical Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76 (Suppl 1) : i53-60, 2005.
- 27) Devinsky, O. : Delusional Misidentifications and Duplications : Right Brain Lesions, Left Brain Delusions. *Neurology*, 72 : 80-87, 2009.
- 28) Dreier, J.P., Reiffurth, C. : The Stroke-Migraine Depolarization Continuum. *Neuron*, 86 : 902-922, 2015.
- 29) Duering, M., Zieren, N., Hervé, D., et al. : Strategic Role of Frontal White Matter Tracts in Vascular Cognitive Impairment : A Voxel-Based Lesion-Symptom Mapping Study in CADASIL. *Brain*, 134 : 2366-2375, 2011.
- 30) Erro, R., Picillo, M., Vitale, C., et al. : Clinical Clusters and Dopaminergic Dysfunction in de-Novo Parkinson Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 28 : 137-140, 2016.
- 31) Feinberg, T.E. : Neuropathologies of the Self : Clinical and Anatomical Features. *Conscious Cogn*, 20 : 75-81, 2011.
- 32) Feinberg, T.E., Venneri, A. : Somatoparaphrenia : Evolving Theories and Concepts. *Cortex*, 61 : 74-80, 2014.
- 33) Ferman, T.J., Arvanitakis, Z., Fujishiro, H., et al. : Pathology and Temporal Onset of Visual Hallucinations, Misperceptions and Family Misidentification Distinguishes Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer's Disease. *Parkinsonism Relat Disord*, 19 : 227-231, 2013.
- 34) Fleming, S. : Seeing Is Believing : The Role of 'Pre-conscious' Perceptual Processing in Delusional Misidentification. *The British Journal of Psychiatry*, 160 : 293-303, 1992.
- 35) Fotopoulou, A. : The Affective Neuropsychology of Confabulation and Delusion. *Cogn Neuropsychiatry*, 15 : 38-63, 2010.
- 36) Fujii, T., Otsuba, Y., Suzuki, K., et al. : Improvement of Obsessive-Compulsive Disorder Following Left Putaminal Hemorrhage. *Eur J Neurol*, 54 : 166-170, 2005.
- 37) Fujikawa, M., Nishio, Y., Kakisaka, Y., et al. : Fantastic Confabulation in Right Frontal Lobe Epilepsy. *Epilepsy Behav Case Rep*, 6 : 55-57, 2016.
- 38) Funayama, M., Kato, M., Mimura, M. : Disappearance of Treatment-Resistant Depression after Damage to the Orbitofrontal Cortex and Subgenual Cingulate Area : A Case Study. *BMC Neurol*, 16 : 198, 2016.
- 39) Ghika-Schmid, F., Bogousslavsky, J. : The Acute Behavioral Syndrome of Anterior Thalamic Infarction : A Prospective Study of 12 Cases. *Ann Neurol*, 48 : 220-227, 2000.
- 40) Harrison, P.J., Geddes, J.R., Tunbridge, E.M. : The Emerging Neurobiology of Bipolar Disorder. *Trends Neurosci*, 41 : 18-30, 2018.
- 41) Hasselmo, M.E., McGaughy, J. : High Acetylcholine Levels Set Circuit Dynamics for Attention and Encoding and Low Acetylcholine Levels Set Dynamics for Consolidation. *Prog Brain Res*, 145 : 207-231, 2004.
- 42) Jaakkola, E., Joutsa, J., Mäkinen, E., et al. : Ventral Striatal Dopaminergic Defect Is Associated with Hallucinations in Parkinson's Disease. *Eur J Neurol*, 24 : 1341-1347, 2017.
- 43) Josephs, K.A., Whitwell, J.L., Knopman, D.S., et al. : Two Distinct Subtypes of Right Temporal Variant Frontotemporal Dementia. *Neurology*, 73 : 1443-1450, 2009.
- 44) Kapur, S. : Psychosis as a State of Aberrant Salience : A Framework Linking Biology, Phenomenology, and Pharmacology in Schizophrenia. *Am J Psychiatry*, 160 : 13-23, 2003.
- 45) Kennerley, S.W., Behrens, T.E.J., Wallis, J.D. : Double Dissociation of Value Computations in Orbitofrontal and Anterior Cingulate Neurons. *Nat Neurosci*, 14 : 1581-1589, 2011.
- 46) Kiferle, L., Ceravolo, R., Giuntini, M., et al. : Caudate Dopaminergic Denervation and Visual Hallucinations : Evidence from a 123I-FP-CIT SPECT Study. *Parkinsonism Relat Disord*, 20 : 761-765, 2014.
- 47) Kölmel, H.W. : Complex Visual Hallucinations in the Hemianopic Field. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 48 : 29-38, 1985.
- 48) 国里愛彦, 片平健太郎, 沖村 幸, ほか : 計算論の精神医学 : 情報処理過程から読み解く精神障害. 勁草書房, 東京, 2019.
- 49) Lee, A.M., Hoy, J.L., Bonci, A., et al. : Identification of a Brainstem Circuit Regulating Visual Cortical State in Parallel with Locomotion. *Neuron*, 83 (2) : 455-466, 2014.
- 50) Lenka, A., George, L., Arumugham, S.S., et al. : Predictors of Onset of Psychosis in Patients with Parkinson's Disease : Who Gets It Early? *Parkinsonism Relat Disord*, 44 : 91-94, 2017.
- 51) Manford, M., Andermann, F. : Complex Visual Hallucinations. *Clinical and Neurobiological Insights. Brain*, 121 : 1819-1840, 1998.
- 52) Meir, I., Katz, Y., Lampl, I. : Membrane Potential Correlates of Network Decorrelation and Improved SNR by Cholinergic Activation in the Somatosensory Cortex. *J Neurosci*, 38 : 10692-10708, 2018.
- 53) Mendez, M.F., Adams, N.L., Lewandowski, K.S. : Neurobehavioral Changes Associated with Caudate Lesions.



- Neurology, 39 : 349-354, 1989.
- 54) Mincev, V., Pinto, L., Dan, Y., et al. : Cholinergic Shaping of Neural Correlations. *Proc Natl Acad Sci USA*, 114 : 5725-5730, 2017.
  - 55) Mori, E., Ikeda, M., Kosaka, K., Donepezil-DLB Study Investigators : Donepezil for Dementia with Lewy Bodies : A Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Ann Neurol*, 72 : 41-52, 2012.
  - 56) Mori, E., Yamadori, A. : Acute Confusional State and Acute Agitated Delirium. Occurrence after Infarction in the Right Middle Cerebral Artery Territory. *Arch Neurol*, 44 : 1139-1143, 1987.
  - 57) Morris, S.E., Cuthbert, B.N. : Research Domain Criteria : Cognitive Systems, Neural Circuits, and Dimensions of Behavior. *Dialogues Clin Neurosci*, 14 : 29-37, 2012.
  - 58) Nagahama, Y., Okina, T., Suzuki, N., et al. : Classification of Psychotic Symptoms in Dementia with Lewy Bodies. *Am J Geriatr Psychiatry*, 15 : 961-967, 2007.
  - 59) National Institute of Mental Health : About RDoC. <https://www.nimh.nih.gov/research/research-funded-by-nimh/rdoc/about-rdoc.shtml>. (参照 2020. 7. 15)
  - 60) Neary, D., Snowden, J.S., Gustafson, L., et al. : Frontotemporal Lobar Degeneration : A Consensus on Clinical Diagnostic Criteria. *Neurology*, 51 : 1546-1554, 1998.
  - 61) 西尾慶之 : 皮質下損傷と認知・行動障害. *神経心理学*, 31 : 183-190, 2015.
  - 62) 西尾慶之 : レヴィ小体型認知症の視覚障害と錯知覚. *Brain and Nerve*, 70 : 889-904, 2018.
  - 63) 西尾慶之 : パーキンソン病の精神・行動症状. *Neurodiem*. 2020. <https://www.neurodiem.jp/news/mental-and-behavioral-symptoms-of-parkinson-disease-3qXlmmIH82W9TPnJYPlo9Y>.
  - 64) Nishio, Y., Nakano, Y., Matsumoto, K., et al. : Striatal Infarcts Mimicking Frontotemporal Dementia : A Case Report. *Eur J Neurol*, 10 : 457-460, 2003.
  - 65) Nishio, Y., Ishii, K., Kazui, H., et al. : Frontal-Lobe Syndrome and Psychosis after Damage to the Brainstem Dopaminergic Nuclei. *J Neurol Sci*, 260 : 271-274, 2007.
  - 66) Nishio, Y., Mori, E. : Delusions of Death in a Patient with Right Hemisphere Infarction. *Cogn Behav Neurol*, 25 : 216-223, 2012.
  - 67) 西尾慶之, 森 悦朗 : 血管性認知症の精神症状と行動異常 : 病変部位と病変量の効果について. *Dementia Japan*, 26 : 89-96, 2012.
  - 68) Nishio, Y., Yokoi, K., Hirayama, K., et al. : Defining Visual Illusions in Parkinson's Disease : Kinetopsia and Object Misidentification Illusions. *Parkinsonism Relat Disord*, 55 : 111-116, 2018.
  - 69) Nishio, Y., Yokoi, K., Uchiyama, M., et al. : Deconstructing Psychosis and Misperception Symptoms in Parkinson's Disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88 : 722-729, 2017.
  - 70) O'Connor, C.M., Clemson, L., Hornberger, M., et al. : Longitudinal Change in Everyday Function and Behavioral Symptoms in Frontotemporal Dementia. *Neurol Clin Pract*, 6 : 419-428, 2016.
  - 71) Perumal, M.B., Chinnasami, S., Shah, A., et al. : Epileptic Kinetopsia Localizes to Superior Parietal Lobule and Intraparietal Sulcus. *Neurology*, 83 : 768-770, 2014.
  - 72) Polack, P.O., Friedman, J., Golshani, P. : Cellular Mechanisms of Brain State-Dependent Gain Modulation in Visual Cortex. *Nat Neurosci*, 16 : 1331-1339, 2013.
  - 73) Politis, M., Loane, C. : Reduplicative Paramnesia : A Review. *Psychopathology*, 45 : 337-343, 2012.
  - 74) Rascovsky, K., Hodges, J.R., Knopman, D., et al. : Sensitivity of Revised Diagnostic Criteria for the Behavioural Variant of Frontotemporal Dementia. *Brain*, 134 : 2456-2477, 2011.
  - 75) Ravina, B., Marder, K., Fernandez, H.H., et al. : Diagnostic Criteria for Psychosis in Parkinson's Disease : Report of an NINDS, NIMH Work Group. *Mov Disord*, 22 : 1061-1068, 2007.
  - 76) Robinson, R.G., Boston, J.D., Starkstein, S.E., et al. : Comparison of Mania and Depression after Brain Injury : Causal Factors. *Am J Psychiatry*, 145 : 172-178, 1988.
  - 77) Rogawski, M.A. : Common Pathophysiologic Mechanisms in Migraine and Epilepsy. *Arch Neurol*, 65 : 709-714, 2008.
  - 78) Romano, D., Maravita, A. : The Dynamic Nature of the Sense of Ownership after Brain Injury. Clues from Asomatognosia and Somatoparaphrenia. *Neuropsychologia*, 132 : 107119, 2019.
  - 79) Rosen, H.J., Allison, S.C., Schauer, G.F., et al. : Neuroanatomical Correlates of Behavioural Disorders in Dementia. *Brain*, 128 : 2612-2625, 2005.
  - 80) Rushworth, M.F.S., Behrens, T.E.J., Rudebeck, P.H., et al. : Contrasting Roles for Cingulate and Orbitofrontal Cortex in Decisions and Social Behaviour. *Trends Cogn Sci*, 11 : 168-176, 2007.
  - 81) Shimada, H., Hirano, S., Sinotoh, H., et al. : Dementia with Lewy Bodies Can Be Well-Differentiated from Alzheimer's Disease by Measurement of Brain Acetylcholinesterase Activity-a [<sup>11</sup>C] MP4A PET Study. *Int J Geriatr Psychiatry*, 30 : 1105-1113, 2015.
  - 82) Shimizu, S., Hirose, D., Namioka, N., et al. : Correlation between Clinical Symptoms and Striatal DAT Uptake in Patients with DLB. *Ann Nucl Med*, 31 : 390-398, 2017.
  - 83) Shulman, K.I. : Disinhibition Syndromes, Secondary Mania and Bipolar Disorder in Old Age. *J Affect Disord*, 46 : 175-182, 1997.
  - 84) Stalnaker, T.A., Cooch, N.K., Schoenbaum, G. : What the Orbitofrontal Cortex Does Not Do. *Nat Neurosci*, 18 : 620-627, 2015.
  - 85) Stangeland, H., Orgeta, V., Bell, V. : Poststroke Psycho-

- sis : A Systematic Review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 89 : 879-885, 2018.
- 86) Starkstein, S.E., Boston, J.D., Robinson, R.G. : Mechanisms of Mania after Brain Injury. 12 Case Reports and Review of the Literature. *J Nerv Ment Dis*, 176 : 87-100, 1988.
- 87) Starkstein, S.E., Brockman, S. : The Neuroimaging Basis of Apathy : Empirical Findings and Conceptual Challenges. *Neuropsychologia*, 118 : 48-53, 2018.
- 88) Tatemichi, T.K., Desmond, D.W., Prohovnik, I., et al. : Confusion and Memory Loss from Capsular Genu Infarction : A Thalamocortical Disconnection Syndrome? *Neurology*, 42 : 1966-1979, 1992.
- 89) Thiele, A., Bellgrove, M.A. : Neuromodulation of Attention. *Neuron*, 97 : 769-785, 2018.
- 90) Tiraboschi, P., Hansen, L.A., Alford, M., et al. : Cholinergic Dysfunction in Diseases with Lewy Bodies. *Neurology*, 54 : 407-411, 2000.
- 91) Tiraboschi, P., Hansen, L.A., Alford, M., et al. : Early and Widespread Cholinergic Losses Differentiate Dementia with Lewy Bodies from Alzheimer Disease. *Arch Gen Psychiatry*, 59 : 946-951, 2002.
- 92) Vallar, G., Ronchi, R. : Somatoparaphrenia : A Body Delusion. A Review of the Neuropsychological Literature. *Exp Brain Res*, 192 : 533-551, 2009.
- 93) Vignal, J.P., Maillard, L., McGonigal, A., et al. : The Dreamy State : Hallucinations of Autobiographic Memory Evoked by Temporal Lobe Stimulations and Seizures. *Brain*, 130 : 88-99, 2007.
- 94) Vinogradova, L.V. : Initiation of Spreading Depression by Synaptic and Network Hyperactivity : Insights into Trigger Mechanisms of Migraine Aura. *Cephalalgia*, 38 : 1177-1187, 2018.
- 95) Walker, Z., Moreno, E., Thomas, A., et al. : Evolution of Clinical Features in Possible DLB Depending on FP-CIT SPECT Result. *Neurology*, 87 : 1045-1051, 2016.
- 96) Warren, N., O'Gorman, C., Hume, Z., et al. : Delusions in Parkinson's Disease : A Systematic Review of Published Cases. *Neuropsychol Rev*, 28 : 310-316, 2018.
- 97) Warren, N., O'Gorman, C., Lehn, A., et al. : Dopamine Dysregulation Syndrome in Parkinson's Disease : A Systematic Review of Published Cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 88 : 1060-1064, 2017.
- 98) Yokoi, K., Nishio, Y., Uchiyama, M., et al. : Hallucinators Find Meaning in Noises : Pareidolic Illusions in Dementia with Lewy Bodies. *Neuropsychologia*, 56 : 245-254, 2014.
- 99) Ziebell, M., Andersen, B.B., Pinborg, L.H., et al. : Striatal Dopamine Transporter Binding Does Not Correlate with Clinical Severity in Dementia with Lewy Bodies. *J Nucl Med*, 54 : 1072-1076, 2013.