

201026008A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合事業

かかりつけ医のための認知症の
鑑別診断と疾患別治療に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 学

平成23（2011）年 3月

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合事業

かかりつけ医のための認知症の
鑑別診断と疾患別治療に関する研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 池田 学

平成23（2011）年 3月

目 次

I. 総括研究報告書	
認知症患者の嫉妬妄想についての検討-----	1
熊本大学大学院生命科学研究部 脳機能病態学分野 池田 学	
II. 分担報告書	
1. 左前部視床梗塞における行動神経学的異常の発現機序-----	5
東北大学医学系研究科高次機能障害学教授 森悦朗	
2. DLB の初期にみられるうつ状態に関する研究-----	7
筑波大学大学院人間総合科学研究科 水上勝義	
3. レビー小体型認知症の精神症状の変動とその治療に関する研究-----	9
新潟医療福祉大学大学院医療福祉学研究科 今村 徹	
4. アルツハイマー病患者に認められる興奮の神経基盤研究-----	13
大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 數井裕光	
5. アルツハイマー病患者における血管性病変のBPSDにおよぼす 影響についての研究-----	17
熊本大学医学部附属病院神経精神科 橋本 衛	
6. 認知症患者のBPSDと未治療期間の関連性の検討-----	20
高知大学医学部神経精神科学教室 上村直人	
7. 意味性認知症とアルツハイマー病の画像的鑑別に関する研究-----	24
愛媛大学附属病院精神科神経科 福原竜治	
8. 認知症高齢者の家族介護基盤の地域比較-----	26
東京慈恵会医科大学精神医学講座 品川俊一郎	
9. 疾患別、精神症状別の介護負担に関する研究 かかりつけ医と認知症に関 する政策の観点からのアプローチ：英国の National Dementia Strategy に着目して～策定の背景～ -----	28
独立行政法人 国立長寿医療研究センター 荒井由美子	
10. かかりつけ医が用いることができる認知症で見られる 精神心理学的症候（BPSD）評価尺度の現状-----	38
神戸学院大学人間心理学科 博野信次	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表-----	43
IV. 研究成果の刊行物・別刷-----	53

I. 総括研究報告書

認知症患者の嫉妬妄想についての検討

主任研究者 池田 学 熊本大学大学院生命科学研究所

研究要旨 専門医以外でも実施可能な標準的 BPSD 対応法の構築に向け、今回は嫉妬妄想に焦点を当て背景要因を分析した。熊本大学神経精神科認知症専門外来を初診した配偶者と同居している認知症患者 319 名のうち、12 名 (3.8%) に嫉妬妄想を認めた。半数はレビー小体型認知症 (DLB) であり、嫉妬妄想を認めた頻度も、DLB 患者で 14.0% と最も高かった。既往歴・合併症として、12 名中 10 名が高血圧症を伴っていた。VaD 以外の 10 名のうち、MRI にて 9 名に T2 にて深部白質の高信号域を認め、血管性病変が嫉妬妄想に影響している可能性が示唆された。性機能に関するインタビューを実施した 7 名の患者のうち、6 名の患者では、嫉妬妄想出現の数年前から直前の期間に、配偶者との性交渉が消失しており、もう一人の患者は嫉妬妄想の出現と同時期から性欲亢進を呈しており、性交渉の変化が嫉妬妄想に関係している可能性も示唆された。各種の BPSD の背景要因を把握し、合理的な治療・ケアを行っていくことが重要と考えられた。

研究分担者

森 悦朗 東北大学医学系研究科高次脳機能障害学 教授
博野信次 神戸学院大学人間心理学科 教授
水上勝義 筑波大学大学院人間総合科学研究科 准教授
今村 徹 新潟医療福祉大学大学院医療福祉学研究科 教授
数井裕光 大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 講師
橋本 衛 熊本大学医学部附属病院神経精神科 講師
上村直人 高知大学医学部神経精神科学教室 講師
福原竜治 愛媛大学附属病院精神科神経科 講師
品川俊一郎 東京慈恵会医科大学精神医学講座 助教
荒井由美子 独立行政法人国立長寿医療センター 部長

A. 研究目的

認知症の治療・ケアにおけるかかりつけ医の役割がますます重要となってきた。認知症の中核症状とされる認知機能障害は治療が困難だが、精神症状・行動障害 (BPSD) は治療・ケアにより軽減させることが可能な症状であり、BPSD は認知症診療において重要な症候である。BPSD の一つである嫉妬妄想は、配偶者やパートナーが浮気をしているという妄想的信念を抱く症状である。嫉妬妄想は、介護者への暴力的な行動に繋がることもあるが、しばしば治療に難渋するため、有効な対応法を考えるうえで、その背景要因を検討することは重要である。そこで今回、嫉妬妄想の背景要因について検討を行った。

B. 研究方法

2007 年 4 月から 2010 年 3 月の期間に熊本大学医学部附属病院神経精神科認知症専門外来を初診した外来患者ののうち、DSM-III-R の認知症の診断基準を満たし、同居の配偶者がいる者を対象とした。介護者に Neuropsychiatric Inventory

(NPI) を実施し、妄想の下位項目の嫉妬妄想の有無により評価を行った。認知症の診断基準を満たし、配偶者と同居していた患者 319 名のうち、12 名 (3.8%) に嫉妬妄想がみられた。3 名 (1.9%) は男性患者、9 名 (5.6%) は女性患者だった。平均年齢は 76.7 ± 3.5 歳、平均 MMSE は 18.4 ± 6.3 、CDR は 0.5 が 3 名、1 が 6 名、2 が 3 名だった。対象の 12 名に対し、背景疾患、既往歴・合併症、脳画像所見 (MRI、SPECT)、受診後の経過につき、診療録より後方視的に調査した。さらに、嫉妬妄想のあった患者のうち、継続して通院した 7 名の患者家族には、患者の性活動に関するインタビューを行った。

(倫理的配慮) 初診時に熊本大学における認知症の症候学研究プロジェクトへの参加に、本人あるいは家族から書面にて同意が得られた症例のみを対象とした。

C. 研究結果

嫉妬妄想を呈した 12 名のうち、6 名はレビー小体型認知症 (DLB) で、4 名はアルツハイマー型認知症 (AD)、2 名は血管性認知症 (VaD) であり、他の認知症患者には嫉妬妄想はみられなかった。各疾患で嫉妬妄想を認めた頻度は、DLB は 14.0%、VaD は 8.7%、AD は 2.5% であった (図 1)。既往歴・合併症としては、12 名中 10 名が高血圧症を伴っていた (図 2)。VaD 以外の 10 名のうち、MRI にて 9 名に T2 にて深部白質の高信号域を、3 名に基底核のラクナ梗塞を認めた (表 1)。性機能に関するインタビューを家族に行った 7 名のうち、6 名の患者では、配偶者の性的不能のため、嫉妬妄想出現の数年前から直前の期間に、配偶者との性交渉が消失していた。もう一人の患者は嫉妬妄想の出現と同時期から性欲亢進を呈し、彼女の夫に頻回に性交渉を求めようになっていた。受診後の経過では、12 名中 11 名 (91.7%) が当院初診後 2 年以内に嫉妬妄想が消失した。改善した 11 名に行われた薬物等に関する介入としては、抗精神病薬投与が 4 名、ドネペジル投与が 4 名、アルコールの中止・減量が 2

名、睡眠薬・抗不安薬中止が 1 名、抗ヒスタミン薬中止が 1 名だった。

D. 考察

対象患者の 3.8% に嫉妬妄想が認められた。嫉妬妄想を認めた 12 名の患者の背景疾患は半数が DLB であり、嫉妬妄想を呈する頻度も DLB が最も高く、嫉妬妄想は DLB に多くみられる可能性がある。また、VaD を除いた 10 名のうち、9 名に深部白質の虚血性変化を認め、12 名中 10 名に高血圧症を合併していることから、血管性病変が嫉妬妄想に関連する可能性が考えられた。

7 名中 6 名で嫉妬妄想出現の数年前～直前に性交渉がなくなっており、残りの 1 名は嫉妬妄想出現と同時期より、hypersexuality を呈し、頻回に性行為を配偶者に要求していた。このことから、性交渉の変化が嫉妬妄想に関係する可能性が考えられる。

嫉妬妄想を呈した 12 名中 11 名が、当院初診後 2 年以内に嫉妬妄想が消失しており、認知症に伴う嫉妬妄想は適切な介入を行えば改善する可能性がある。また、抗精神病薬やドネペジルの投与が有効である可能性、アルコールや薬剤により嫉妬妄想が誘発される可能性も示唆された。

E. 結論

嫉妬妄想は DLB で頻度が高く、嫉妬妄想の有無を把握することが鑑別診断に有用である可能性がある。さらに、認知症患者における嫉妬妄想は、高血圧症、白質病変、性交渉の消失、内服薬、アルコールが関わっている可能性があり、適切な介入により改善する可能性がある。他の各種の BPSD についても、背景要因を把握し、合理的な治療・ケアを行っていくことが重要と考えられた。

図1. 嫉妬妄想の背景疾患

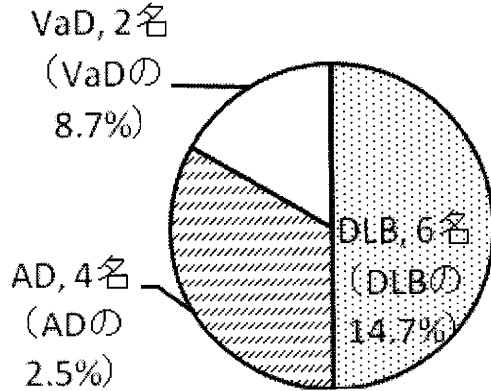


図2. 既往歴・合併症

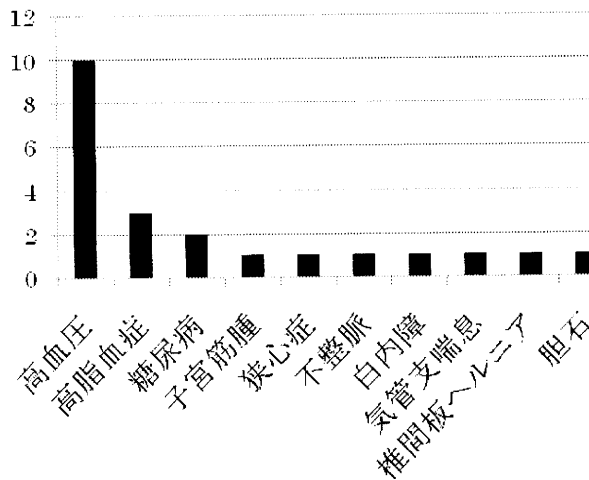


表1. MRIにおける脳梗塞部位

	皮質	皮質下
前頭葉	0	1
側頭葉	0	0
頭頂葉	0	0
後頭葉	0	0
基底核		3
視床		2
深部白質 虚血性変化		9

N=10 (VaD 除く)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuki S, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Kashiwagi H, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms of progressive supranuclear palsy in a dementia clinic. *Psychogeriatrics* 11: 54-59, 2011

Kashibayashi T, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Shimizu H, Toyota Y, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Ueno S, Tanimukai S. Transition of distinctive symptoms of semantic dementia during longitudinal clinical observation. *Dement Geriatr Cogn Disord* 29(3):224-232, 2010.

Sonobe N, Hata R, Ishikawa T, Sonobe K, Matsumoto T, Toyota Y, Mori T, Fukuhara R, Komori K, Ueno S, Tanimukai S, Ikeda M. Risk of progression from mild memory impairment to clinically diagnosable Alzheimer disease in a Japanese community (from the Nakayama Study). *International Psychogeriatrics* 16:1-8 2010

池田 学. 認知症への取り組み「早期診断と疾患別治療のポイント」. *日本病院会雑誌* 57: 807-815, 2010

池田 学. 認知症の診断における症候学の重要性. *Cognition and Dementia* 9: 262-265, 2010

池田 学. 前頭側頭葉変性症の診断と治療. *日本医事新報* 4489: 56-61, 2010

2. 学会発表

Tanimukai S, Shigenobu K, Kamimura N, Hashimoto M, Tabushi K, Fukuhara R, Ikeda M. Efficacy of Yokukansan as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration. 7th International Conference on Frontotemporal Dementias, Indianapolis USA,

October 6-8, 2010

Fukuhara R, Mori T, Tanimukai S, Komori K, Matsumoto T, Toyota Y, Kashibayashi T, Shimizu H, Sonobe N, Kitamura I, Ueno S, Ikeda M. Distinction of inferior temporal atrophy in semantic dementia and Alzheimer's disease by MRI visual inspection. 7th International Conference on Frontotemporal Dementias, Indianapolis USA, October 6-8, 2010

Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Yuki S, Ogawa Y, Ikeda M. Social behavior disturbances in frontotemporal dementia, corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy. 7th International Conference on Frontotemporal Dementias, Indianapolis USA, October 6-8, 2010

Ikeda M. Symposium: Parkinsonism related and other neurodegenerative dementias. "Clinical features & diagnosis of FTLD". 4th Congress of Asian Society Against Dementia, Bali Indonesia, October 28-31, 2010

Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Yuki S, Ichimi N, Kan M, Ikeda M. Dose drawing bizarre clocks indicate dementia with Lewy bodies? 4th congress of Asian Society Against Dementia (ASAD), Sanur, Bali Indonesia, October 28-31, 2010

Ichimi N, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Yuki S, Ogawa Y, Ikeda M. Psychiatric symptoms in Semantic dementia. 4th congress of Asian Society Against Dementia (ASAD) 2010, Sanur, Bali Indonesia, October 28-31, 2010

池田 学. 実践的生涯教育プログラム「目からウロコ 内科医への認知症診療アドバイス」. 第107回日本内科学会, 東京, 4月2日, 2010

池田 学. 「老年期うつ病と認知症の関係」. 第106回日本精神神経学会学術総会, 広島, 5月20-22日, 2010

池田 学. シンポジウム: ドライバーの運転特性. 「認知症と自動車運転ー臨床における課題ー」. 第19回日本交通医学工学研究会学術総会, 名古屋, 9月23日, 2010

池田 学. シンポジウム: 神経変性疾患としての前頭側頭葉変性症: 症候から分子病態解明の新展開. 「前頭側頭葉変性症 (FTLD) の症候と臨床概念」. 第29回日本認知症学会, 名古屋, 11月5日, 2010
小嶋誠志郎, 小川雄右, 橋本 衛, 兼田桂一郎, 矢田部裕介, 本田和輝, 遊亀誠二, 池田 学. かかりつけ医の認知症診療の実態調査. 第29回日本認知症学会, 名古屋, 11月5-7日, 2010

池田 学. シンポジウム: Subsyndromal Conditions. 「認知症」. 第30回日本精神科診断学会, 福岡, 11月12日, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

II. 分 担 研 究 報 告 書

左前部視床梗塞における行動神経学的異常の発現機序

分担研究者 森悦朗 東北大学医学系研究科高次機能障害学教授

前部視床梗塞では認知および行動障害が主たる症候であり、皮質下性虚血性血管性認知症のひとつの典型である。この研究では皮質下性虚血性血管性認知症の認知および行動障害の発現機序の解明をめざし、左前部視床梗塞の6例に対して神経心理学的検査およびMRI stereotactic lesion localization と positron emission tomography (PET)を用いて行動神経学—画像連関について検討した。行動神経学的には言語性記憶障害、言語障害(失名辞と喚語困難)、および無為を特徴とし、それらは乳頭体視床路のレベルで Papez 回路およびおそらく前腹側核水準での視床内側と側頭葉との離断に起因していることが示唆された。

A. 研究目的

前部視床梗塞では認知および行動障害が主たる症候であり、皮質下性虚血性血管性認知症のひとつの典型である。この研究では皮質下性虚血性血管性認知症の認知および行動障害の発現機序の解明をめざした。

B. 研究方法

左前部視床梗塞の亜急性期の6例を対象とした。平均年齢は76±7.4歳、男性6名、女性2名、平均教育年数9.2±2.9年であった。全例が物忘れ、自発性喪失、呼称障害などの認知・行動障害で発症し、発症から検査までも期間は1から4週(平均3±1.3週)であった。神経心理学的検査および画像検査は2週間以内の感覚で行った。神経心理検査には、Mini Mental State Examination (MMSE)、Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised (WAIS-R)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)、Western Aphasia Battery (WAB)、100単語呼称検査、語想起検査(動物名、語頭音)、Raven's Coloured Progressive Matrices、Weigl's Colour-Form Sorting Test、Luria's executive/motor performance tests (fist-edge-palm test, 2-1 tapping test and alternative pattern drawing)を用いた。

MRIは、1.5-T GE Signa Horizon systemを用いて、coronal three-dimensional T1-weighted SPGR images (TR, 14 ms; TE, 3 ms; flip angle, 208; resolution, 1.5x0.86x0.86 mm)で撮像した。画像はSPM5上でaffine transformation algorithmを用いてMontreal Neurological Institute (MNI) T1 templateに解剖学的正規化を行い、病巣をその上に

重畳し、SchaltenbrandeWahren atlasで範囲を決定した。

positron emission tomography (PET)はShimadzu Headtome-IV scannerを用いて10分間の500 MBq/200 ml/minの酸素吸入 steady-state法で局所脳血流量(rCBF)を求めた。画像はSPM5上でSPM-PET templateを用いて解剖学的正規化を行い、6例の健常高齢者(75.2±9.0歳、全例女性)を対照群としてT-testでuncorrected p<0.001, 50 voxelで比較した。

C. 結果

全般性知能に関して、言語性IQは6例中4例で低下していたが動作性IQは症例4を除いて全例で低下していた。エピソード記憶は、言語性記憶が全例で低下し、言語性IQに比べても低かった。逆行性健忘は全例で保たれていた。言語および意味記憶に関しては、全例に情報量の低下、喚語困難が認められた。意味性錯誤が一部の患者に認められた。構音障害および音韻性錯誤は認められなかった。Western Aphasia Batteryまたは100単語検査では1例を除いて明かな呼称障害を示した。失読、失書は2例で認められた。WAIS-Rの情報、語彙、理解、類似性、知覚統合の下位項目で全例が低下していた。1例以外では絵画完成、積木模様の下位項目は障害名認められなかった。遂行機能(概念形成、精神運動速度、遂行運動機能)は1例を除いて障害が認められた。行動面では、無為が全例に認められ、情動反応の低下や精神運動遅延は2例に認められた。脱抑制は認められなかった。

図1にMRI lesion localizationの結果を示す。また図2には局所脳血流低下部位を示す。

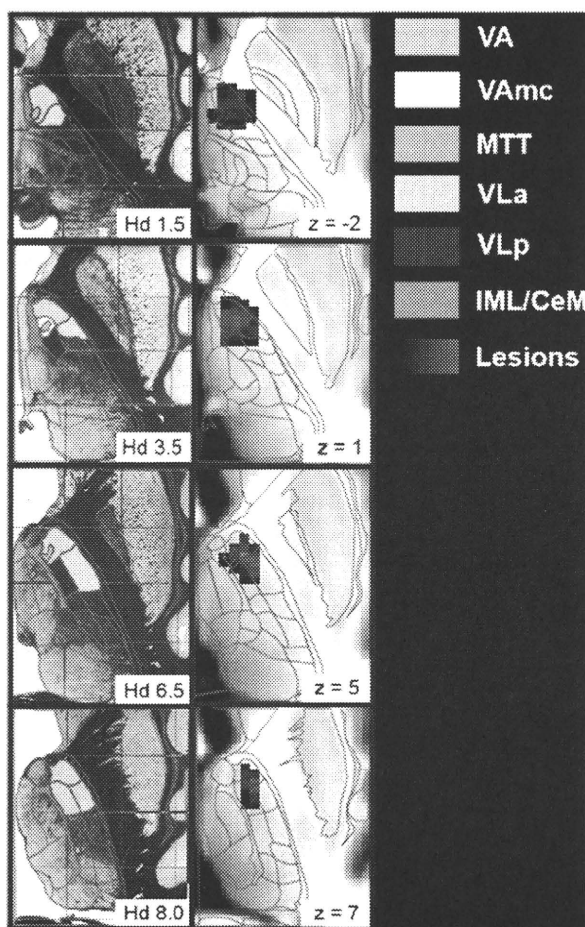


図1. MRI lesion localization.

6例の共通病巣を示す。

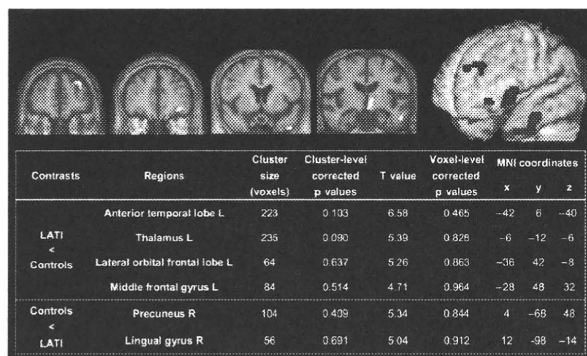


図2. PET.

健常対照に比較して有意に血流の低下している部位を示す。

MRI lesion localizationの結果、解剖学的には全例で固有前腹側核、大細胞性前腹側核、前および後外側腹側核、乳頭体視床路が損傷されていることが示された。PETを用いた局所脳血流の評価では、健常対照と比較し、左半球の視床、背外側・内側・眼窩部前頭葉、前部側頭葉、下頭頂小葉 および後頭葉の一部で血流が低下していた。

D. 考察

前部視床梗塞では認知および行動障害が主たる症候であり、皮質下性虚血性血管性認知症のひとつの典型である。前部視床梗塞は、行動神経学的には言語性記憶障害、言語障害（失名辞と喚語困難）、および無為を特徴とし、前腹側核と乳頭体視床路の損傷によって、前頭葉・基底核・視床回路、Papez回路、およびおそらく前腹側核水準での視床内側と側頭葉を繋ぐ回路の障害が認知・行動障害の責任病巣であることが示唆された。

E. 結論

左前部視床梗塞は言語障害、言語性記憶障害、遂行機能障害などの認知障害、および無為を中心とした行動障害をもたらす。これらは皮質下性虚血性血管性認知症の特徴と重なり、その発現機序には複数の皮質-皮質下回路の損傷が関与している。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Mori E. Neuroanatomy of a neurobehavioral disturbance in the left anterior thalamic infarction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, in press.

森悦朗. 認知症の症候学総論. 老年精神医学雑誌 21 suppl 1:74-78, 2010

Ishioka T, Hirayama K, Hosokai Y, Takeda A, Suzuki K, Nishio Y, Sawada Y, Takahashi S, Fukuda H, Itoyama Y, Mori E. Illusory misidentifications and cortical hypometabolism in Parkinson's disease. *Mov Disord* 26:837-843, 2011

H. 知的財産権の出願・登録情報

なし

DLB の初期にみられるうつ状態に関する研究

分担研究者 水上勝義 筑波大学大学院人間総合科学研究科

研究要旨 レビー小体型認知症 (DLB) の前駆段階のうつ状態について検討した。DLB と診断される前に気分障害と診断されることが多いこと、DLB の前駆段階でみられるうつ状態では、希死念慮を示す例が比較的多いことが示唆された。

A. 研究目的

レビー小体型認知症 (DLB) の経過中に高率でうつ状態が見られる。また我々は DLB と診断される以前にうつ病と診断される例が多いことを報告した。今回は前駆段階の診断や臨床像についてさらに詳細に検討した。

B. 研究方法

1. 精神科に入院した DLB 患者 55 例の初期診断について後方視的に検討した。
2. うつ病から認知症に移行した例と移行しなかった例の臨床像の違いについて検討した。年齢や HAM-D スコアを一致させた DLB コンバーター 18 例、AD コンバーター 6 例、認知症に移行しなかった大うつ病 11 例の 3 群間について比較検討した。

C. 研究結果

1. DLB の初期診断名

大うつ病 35%、精神病像を伴う大うつ病 11% で、両者を併せると 46% に及んだ。双極性障害や気分変調性障害など他の気分障害群も 11% を占め、実に 57% は初期診断として気分障害の診断がつけられていた。このほか、妄想性障害の診断も 5% にみられた。DLB とははじめから診断された例は 22% であった。

2. 3 群間の比較では、レム睡眠行動障害 (RBD)

は DLB コンバーターにのみみられた。また DLB コンバーターは他の 2 群と比較して自殺念慮や自殺企図が多くみられた。またアンヘドニアやアキネジアも他の 2 群に比較して優位に高率にみられた。

D. 考察

DLB は薬物過敏性を認め、抗コリン作用による症状の悪化を来しやすい。したがって DLB の前駆段階の鑑別はきわめて重要である。しかし今回の検討から、初期の正診率は低く、しばしば他の精神疾患と診断されることが示された。また DLB の前駆段階にみられるうつ状態では希死念慮の頻度が高いことが示された。

E. 結論

初期に DLB の診断は困難な場合が少なくないが、RBD や錐体外路症状の存在など、DLB を示唆する症候を見極めることが有用と考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表：高橋晶、水上勝義、朝田隆. 老年精神医学雑誌 22 (増刊 I) 60-64, 2011

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業「かかりつけ医のための
認知症の鑑別診断と疾患別治療に関する研究」）
分担研究報告書

レビー小体型認知症の精神症状の変動とその治療に関する研究

研究分担者 今村 徹 新潟医療福祉大学大学院医療福祉学研究科教授

研究要旨 レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) の重要な症状である認知機能変動を評価する Short Fluctuations Questionnaire: (SFQ) (小栗ら、2006 ; 市野ら、2007 ; 永島ら、2009) について、下位項目ごとの妥当性と、DLB とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) 以外の疾患、病態への適用を検討した。対象は新潟リハビリテーション病院神経内科外来を初診した AD 110 名、DLB 24 名、前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia: FTD) 12 名、脳血管性認知症 (Vascular dementia: VD) 7 名、脳梗塞後遺症による認知機能障害を呈した患者 8 名、脳挫傷後遺症による認知機能障害を呈した患者 7 名、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) 6 名。本研究では DLB の診断基準は以下の 2 条件を満たすものとした：(1) 臨床的な認知症の存在、(2) 幻視またはパーキンソン症状またはその両者の存在。SFQ を各患者の初診時に、適切な情報提供者を対象として言語聴覚士が施行した。SFQ の 8 つの下位項目について、DLB 群と AD 群、及び、行動神経内科医が診断した変動「あり」群と「なし」における感受性と特異性を求めた。また、その他の疾患群における SFQ 合計点について検討した。その結果 8 つの各下位項目すべてが高い感受性または特異性のいずれか示し、妥当性を有していた。また、FTD 群、脳挫傷後遺症群、VD 群、脳梗塞後遺症群で認知機能変動の cut-off point 以上となる患者の割合が多かった。前頭葉症候群を呈する疾患や、頭部外傷性や脳血管障害によるせん妄を呈する患者では SFQ の合計得点が高くなると考えられ、これらの疾患、病態への SFQ の適用は慎重である必要があるが、その点に留意した上であれば、SFQ は DLB の認知機能変動を検出する質問票として、かかりつけ医の認知症臨床の現場で有用なツールであると考えられた。

A. 研究目的

レビー小体型認知症(Dementia with Lewy bodies; DLB) の臨床診断基準 (McKeith et al、1996) では、臨床的確診 (probable DLB) と診断するには認知症に加え、認知機能変動、パーキンソン症状、幻視の 3 主徴のうち 2 つが、臨床的疑診 (possible DLB) には 3 主徴のうち 1 つが必要である。DLB の臨

床診断において認知機能変動を検出、診断することの重要性は強調されているが (McKeith et al、1999)、認知機能変動を操作的に評価する方法は未だ確立されていない。このことが、かかりつけ医が DLB を臨床診断して適切な治療を行う上での大きな支障となっている。

先行研究として我々は、DLB の認知機能

変動の検出、診断のための簡易な構造化インタビューである Short Fluctuations Questionnaire (SFQ) を開発し、SFQ が専門医の診断する認知機能変動の有無を、80%前後の感受性と特異性をもって予測することを示した (小栗ら、2006 ; 市野ら、2007 ; 永島ら ; 2009)。SFQ はかかりつけ医にも使用できる認知機能変動の評価法として有用である可能性がある。これを受けて本研究では、SFQ の下位項目ごとの妥当性を確認するとともに、DLB、AD 以外の認知症性疾患、認知機能障害への適用についての妥当性を検討した。

B. 研究方法

対象 : 新潟リハビリテーション病院神経内科を初診した AD 患者 110 名、DLB 患者 24 名、FTD 患者 12 名、VD 患者 7 名、脳梗塞後遺症により認知機能障害を呈した患者 (以下、脳梗塞後遺症) 8 名、脳挫傷後遺症により認知機能障害を呈した患者 (以下、脳挫傷後遺症) 7 名、軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment: MCI) 6 名。各疾患、病態の診断はそれぞれ確立された臨床診断基準に準拠した。

方法 : 全症例の初診時に SFQ を施行すると同時に、SFQ と独立した行動神経内科医が症例を認知機能変動「あり」群と「なし」群に分類した。SFQ の下位項目ごとに DLB 群における感受性と AD 群における特異性、変動「あり」群における感受性と変動「なし」群における特異性を算出した。AD、DLB 以外の疾患・病態群については、SFQ 合計得点の cut-off point を先行研究同様に 3 点以下/4 点以上と設定し、cut-off point 以上となった患者の割合を求めた。

(倫理面への配慮)

I. 研究の対象となる個人の人権の擁護 : 本研究のデータ収集と分析は、新潟リハビリテーション病院神経内科担当医でもある研究責任者今村徹の指導・管理のもとに行い、倫理面および個人情報保護に関して十分に配慮した。本研究において扱う患者、および家族の情報は、本研究以外の目的には使用せず、本人や家族が特定できる形で他人に漏れることのないよう管理した。

II. 研究の対象となる者に理解を求め同意を得る方法 : 本研究で扱うデータは、新潟リハビリテーション病院における通常の診療の結果集積されたものである。このようなデータを学術研究に使用することについては、新潟リハビリテーション病院の個人情報取り扱い方針の掲示の中で黙許を得ている。

III. 研究によって生ずる個人への不利益及び危険性に対する配慮 : I でも述べたように個人情報には細心の注意を払い、個人への不利益及び危険性は生じないように配慮した。

V. その他 : 新潟リハビリテーション病院に臨床研究計画書を提出し、今回の臨床研究を行うことの許可を得た。

C. 研究結果

SFQ の 8 項目のうち、項目 1、2、3、7 は DLB 群において 65~79% の高い感受性を示し、変動「あり」群においても 65~85% の高い感受性を示した。また、項目 4、5、6、8 は AD 群において 70~95% の高い特異性を示し、変動「なし」群においても 70~95% の高い特異性を示した。すなわち下位項目は、高い感受性を示すが特異性についてはそれほど高くない 4 項目と、高い特

異性を示すが感受性についてはそれほど高くない4項目から成っていた。

AD、DLB以外の疾患群について、SFQの合計得点の分布とcut-off point以上となった患者の割合をFig 1.に示す。FTD群で53.3%、脳挫傷後遺症群で71.4%の患者

がcut-off point以上のSFQ得点を呈し、他群と比べて高い割合を示した。次いでVD群で42.9%、脳梗塞後遺症群で37.5%であり、やや高い割合を示した。対照的にMCI群ではcut-off pointを越えた対象者はいなかった。

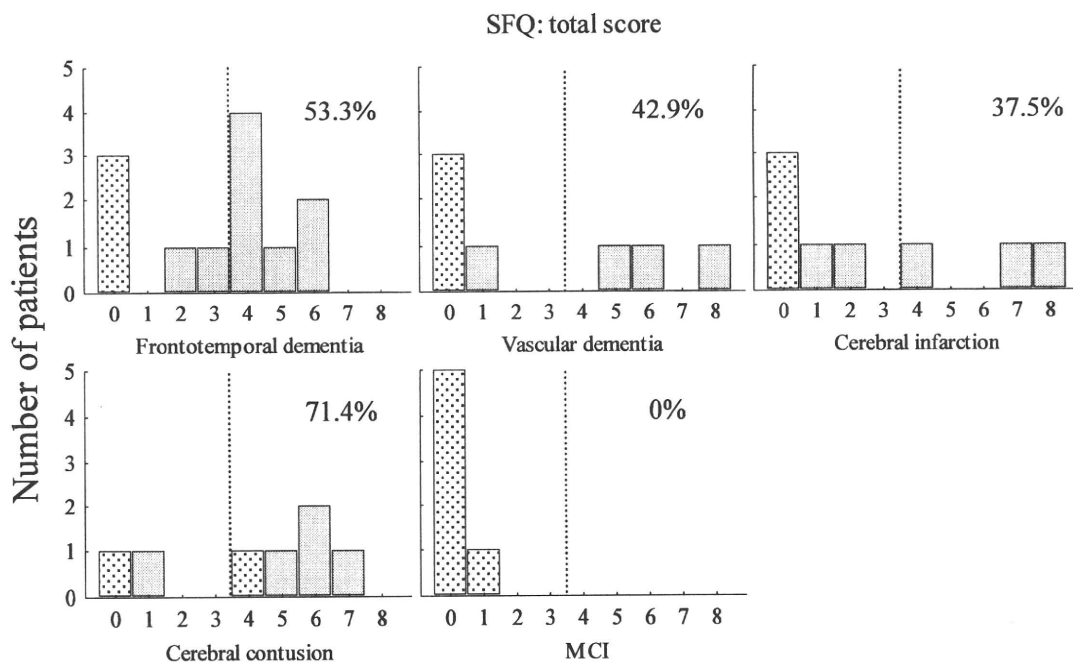


Fig 1. Distribution of the total score of the SFQ in each patient group

D. 考察

今回の研究では、先行研究とは独立した患者群を対象として下位項目ごとの妥当性について検討した。その結果、SFQの各下位項目の全てが高い感受性もしくは特異性を持つことを示した。つまり、各下位項目について十分な妥当性を示したといえる。

AD、DLB以外の疾患・病態では、SFQが認知機能変動のcut-off point以上となる患者の割合はFTD群、脳挫傷後遺症群で高く、次いでVD群、脳梗塞後遺症群でやや高めとなった。これらはせん妄または前頭葉症候群を呈しやすい疾患である。すなわち、SFQを施行する際には以下の3点を留意すべきである：①せん妄がある患者へ

のSFQの適用は慎重である必要がある。②SFQの得点が高かった場合には、せん妄の原因となる合併症の存在を疑って除外診断を行なう必要がある。③SFQは前頭葉症候群を呈する患者に施行すると得点が高くなる傾向がある。

E. 結論

上記3点に留意した上であれば、SFQはかかりつけ医がDLBを鑑別診断するための有用な臨床ツールとして使用することができると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

三瓶麻衣、山崎恵莉菜、佐藤卓也、佐藤厚、今村徹：アルツハイマー病とレビー小体を伴う痴呆 (DLB) における closing-in 現象：疾患別およびタイプ別の検討。神経心理学 26:231-241、2010。

北村葉子、今村徹、笠井明美、岩橋麻希：認知症における行動心理学的症状 (Behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) の直接行動観察式評価用紙の開発：信頼性と妥当性の検討。高次脳機能研究 30:510-522、2010。

2. 学会発表

清水志帆、佐藤亜紗美、舘川歩美、北村葉子、岩橋麻希、笠井明美、市野千恵、今村徹。Self-care rating for dementia、extended (SCR-DE): 遂行機能障害を反映した認知症患者のセルフケア障害評価法の信頼性の検討。第 34 回日本神経心理学会。京都、2010。9。9-10。

佐藤亜紗美、清水志帆、舘川歩美、北村葉子、岩橋麻希、笠井明美、市野千恵、今村徹。Self-care rating for dementia、extended (SCR-DE): 遂行機能障害を反映した認知症患者のセルフケア障害評価法の妥当性の検討。第 34 回日本神経心理学会。京都、2010。9。9-10。

山岸敬、佐藤厚、佐藤卓也、今村徹。MMSE に導入した 3 単語補助再生と再認再生課題に影響を与える要因：アルツハイマー病とレビー小体を伴う認知症を対象とした検討。第 34 回日本神経心理学会。京都、2010。9。9-10。

飛田靖人、永島敦子、佐藤卓也、佐藤厚、今村徹。レビー小体を伴う認知症 (DLB) とアルツハイマー病 (AD) における認知機能変動の検討。第 34 回日本神経心理学会。京都、2010。9。9-10。

H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

アルツハイマー病患者に認められる興奮の神経基盤研究

研究分担者 数井裕光 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

研究協力者 野村慶子 (大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室)

研究要旨 アルツハイマー病 (AD) の興奮の神経基盤を検討した。興奮が認められ、**123I-IMP single photon emission computed tomography (SPECT)** 検査を施行した 36 例の **probable AD** 患者において、**Neuropsychiatric Inventory (NPI)** の興奮の 5 つの下位質問の探索的因子分析を行った。5 つの下位項目は 2 つの因子に分類された。因子 1 には非協力的、介護への拒否、頑固が分類され、「抵抗」と考えられた。「抵抗」に関連して、左前頭領域内側で相対的に血流が増加し、両側尾状核、右島の血流が低下していた。発動性が亢進し、報酬系やフィードバック機構の破綻により、対人関係に支障をきたす中で、抵抗が表出されると考えられた。因子 2 には叫ぶ・悪態をつく、物にあたるが分類され、「暴力」と考えられた。「暴力」に関連して、背側後部帯状皮質で相対的に血流が増加し、両側前頭葉内側と前頭葉眼窩領域の血流が低下していた。情動機能の亢進で環境や人間関係などに敏感になる一方、行動の抑制が困難になることが暴力に繋がると考えられた。本研究より、AD の興奮は分類可能な症状であり、それぞれには異なる神経基盤が関与していることが示唆された。脳内基盤の解明により新たな治療法の確立や介護者教育の向上に繋がることが期待される。

A. 研究目的

AD では精神行動障害 (BPSD) が経過を通して認められる。なかでも、興奮は介護への抵抗性や非協力的性、介護者への暴力が含まれており、介護者負担増大の大きな因子となっている。患者の苦痛や介護者の負担を軽減させること、新たな治療法の確立や介護者教育の向上のためにも神経基盤を明らかにし、発現機序の検討をする必要があると考えた。そこで AD 患者で認める興奮を詳細に検討し、関連する脳血流変化を検討することを本研究の目的とした。

B. 研究方法

対象は 2004 年 1 月から 2009 年 2 月の間に大阪大学医学部附属病院神経科精神科神経心理外来を受診した患者の中で、NINCDS-ADRDA の **probable AD** の診断基準を満たし、初診時 60 歳

以上、信頼のおける主介護者から聴取した NPI で興奮が認められ、**123I-IMP SPECT** が施行されている 36 例 (平均年齢=75.1±6.4、男性:女性=11:25、MMSE 平均得点=19.0±5.0)。NPI 興奮の 7 つの下位質問 (介護への拒否、頑固、非協力的、扱いにくい態度、叫ぶ・悪態をつく、物にあたる、人を傷つける) について、あり・なし (1・0) で評価した。下位質問のうち、5 例以上で認められたものについて因子分析を行った。各観測変数について因子負荷量が 0.5 以上のものを有意と判定した。各因子について算出される因子得点と脳血流変化との関連を検討するため、**Statistical parametric mapping 5** を用い、患者の年齢、MMSE の得点を共変量に入れ、重回帰分析を行った (**uncorrected p<0.01**)。

(倫理面への配慮)

本研究は認知症高齢者の臨床データを扱うため、

個人情報秘匿には厳重な管理を行うとともに解析はデータを匿名化した後に行った。

C. 研究結果

対象の NPI 興奮の平均得点（頻度と重症度の積）は 3.6 ± 2.4 であった。もっとも多く認められたのは、頑固（27 例）で、叫ぶ・悪態をつく（20 例）、非協力的（15 例）、介護への拒否（13 例）、物にあたる（13 例）、扱いにくい態度（3 例）、人を傷つける（3 例）と続いた。5 例以上で認められた 5 つの下位質問について因子分析を行った結果、2 つの因子に分類された（表 1）。因子 1 に分類されたのは、非協力的、介護への拒否、頑固であった。因子 2 に分類されたのは、叫ぶ・悪態をつく、物にあたるであった。

表 1：探索的因子分析により分類された NPI 興奮の下位質問(n = 36)

成分	因子 1	因子 2
固有値	1.81	1.27
非協力的	0.823	0.127
介護への拒否	0.774	0.352
頑固	0.606	-0.539
叫ぶ・悪態をつく	0.130	0.744
物にあたる	0.134	0.643

Kaiser-Meyer-Olkin の標本妥当性の測度 = .538, $p = .021$

因子 1 と正の相関を示した脳血流変化部位は左上前頭領域内側、左下頭頂小葉、左下前頭回外側であった（図 1）。因子 1 と負の相関を示した脳血流変化部位は両側尾状核周辺、右島であった（図 2）。

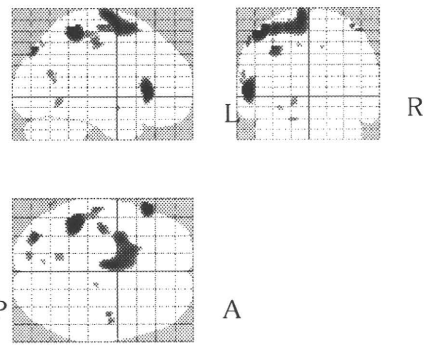


図 1：因子 1 と正の相関を示した脳血流変化部位

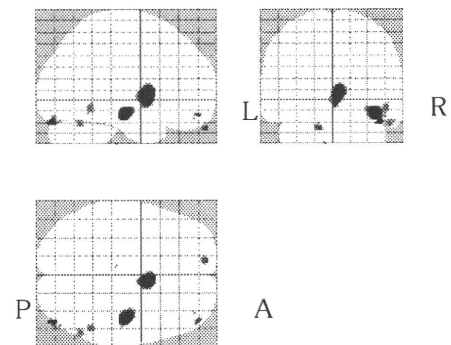


図 2：因子 2 と負の相関を示した脳血流変化部位

因子 2 と正の相関を示した脳血流変化部位は背側後部帯状皮質と左側頭—頭頂—後頭領域であった（図 3）。因子 2 と負の相関を示した脳血流変化部位は両側前頭葉内側、両側前頭葉眼窩面領域、両側側頭—頭頂領域であった（図 4）。

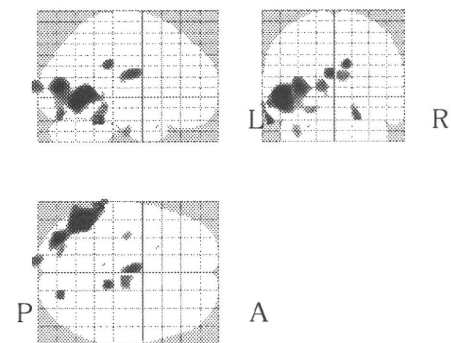


図 3：因子 2 と正の相関を示した脳血流変化部位

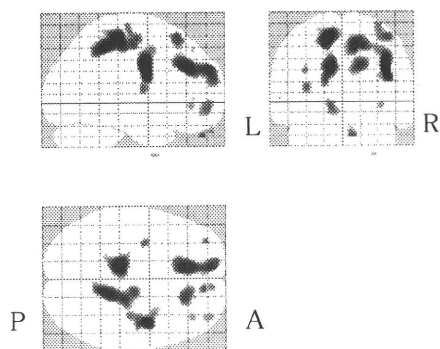


図4：因子2と負の相関を示した脳血流変化部位

D. 考察

ADの興奮は2因子に分類できた。因子1は非協力的、介護への拒否、頑固が分類され、「抵抗」と考えられた。因子1に関連する神経基盤は左前頭領域内側の相対的亢進と両側尾状核、右島の低下であった。発動性が亢進し、報酬系やフィードバック機構の破綻により、対人関係に支障をきたす中で抵抗が表出されると考えられた。因子2は叫ぶ・悪態をつく、物に当たるが分類され、「暴力」と考えられた。因子2に関連する神経基盤は背側後部帯状皮質の相対的亢進と両側前頭葉内側と前頭葉眼窩領域の低下であった。情動機能の亢進で環境や人間関係などに敏感になる一方、行動の抑制が困難になることが暴力に繋がると考えられた。

E. 結論

ADの興奮は分類可能な症状であり、それぞれには異なる神経基盤が関与していることが示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

木藤友実子、数井裕光、吉田哲彦、久保嘉彦、高屋雅彦、徳永博正、武田雅俊. 経時的に詳細な言語機能評価をした運動ニューロン疾患を伴う意味性認知症の1例. *Brain and Nerve*. 62: 625-630,

2010.

数井裕光、武田雅俊. 認知症をどう診るか? 認知症診療の実際 誌上ディベート 認知症の予防介入はいつ始めるべきか? MCIの段階から介入すべきとの立場から. *Cognition and Dementia*. 9: 66-70, 2010.

木藤友実子、数井裕光、武田雅俊. 意味性認知症 (semantic dementia). *Cognition and Dementia*. 9: 32-36, 2010.

和田民樹、数井裕光、武田雅俊. 軽度認知症スクリーニングテストとしてのリバーミード行動記憶検査. *老年精神医学雑誌*. 21: 177-182, 2010.

野村慶子、数井裕光、武田雅俊. 脳の老化と認知機能の変化. *分子精神医学*. 10: 126-129, 2010. 2. 学会発表

Kenji Yoshiyama, Akinori Nakamura, Kersten Diers, Takashi Kato, Kentaro Ono, Hideyuki Hattori, Masahiko Bundo, Kengo Ito. Spontaneous MEG Activity and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer's Disease. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010). Barcelona, Spain, 2010, June 6-10.

杉山博通、数井裕光、野村慶子、武田雅俊. エピソード記憶を介して、意味記憶を想起しようとした脳挫傷の例. 第43回近畿高次神経機能研究会. 吹田. 2010.2.20.

野村慶子、数井裕光、木藤友実子、高屋雅彦、和田民樹、杉山博通、山本大介、武田雅俊. アルツハイマー病患者に認める妄想症状の分類と発現メカニズムの検討. 第25回日本老年精神医学会. 熊本. 2010.6.24-25.

野村慶子、木藤友実子、青木保典、数井裕光、武田雅俊. 非言語コミュニケーションによる介入で行動心理学的症候 (BPSSD) が改善した言語障害の強いレビー小体型認知症 (DLB) の一例. 第107回近畿精神神経学会. 吹田. 2010.8.7.

吉山顕次、中村昭範、Kersten Diers、加藤隆司、小野健太郎、服部英幸、文堂昌彦、数井裕光、武田雅俊、伊藤健吾. アルツハイマー型認知症患者