

201116006A

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 学

平成24（2012）年 3月

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

平成23年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 池田 学

平成24（2012）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

意味性認知症における食行動異常の検討

—左右側頭葉萎縮優位部位の違いによる比較— ----- 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. 分担研究報告

1. 特発性正常圧水頭症の認知障害, BPSD と

それらに対するシャント術効果についての検討----- 5

東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野 森 悦朗

2. アルツハイマー型認知症治療薬の BPSD に対する

効果についての検討----- 7

筑波大学医学医療系 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. アルツハイマー病の妄想の分類と分類された妄想に関連する

神経基盤の検討-----12

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 数井裕光

5. レビー小体型認知症の介護者負担に影響を与える要因の検討

—アルツハイマー病との比較— ----- 16

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----- 19

高知大学医学部神経精神科学教室 上村直人

7. Semantic dementia 例におこなった入院ルーティン化療法の検討-----22

愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学 福原竜治

8. 施設介護者からみた認知症高齢者の食行動異常の特徴-----25

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～概要及び課題～-----28

独立行政法人 国立長寿医療研究センター 荒井由美子

III. 研究成果の刊行に関する一覧表----- 37

IV. 研究成果の刊行物・別刷----- 47

I. 総括研究報告

意味性認知症における食行動異常の検討
—左右側頭葉萎縮優位部位の違いによる比較—

研究責任者 池田 学 熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野

研究要旨 意味性認知症 (SD) の食行動異常を左右側頭葉萎縮部位の違いにより比較した。対象は SD 患者 33 例で、左側頭葉優位の萎縮 (SD-L) が 21 名、右優位の萎縮 (SD-R) が 12 名であった。2 群間の食行動を食行動評価尺度で比較したところ、SD33 例中 31 例 (94%) において何らかの食行動異常を認めた。「嚥下障害」「食欲の変化」「嗜好の変化」「食行動の変化」において、二群間で有意差は認めなかった。一方、「口に詰め込む」「物を吸ったり、噛む」「非食料品を食べる」の 3 項目では、いずれの項目も SD-R が SD-L よりも有意に出現率が高かった。さらに SD10 例に対して、食物/非食物の判別能力を検査した結果、SD-R の方が判別能力が低く、非食物を積極的に食物と誤る傾向がみられた。本研究の結果から、SD では食行動異常が病初期から高頻度に出現すること、右側優位萎縮例は左側優位例よりも異食のリスクが高く、その背景に意味記憶障害や口唇傾向が存在することが示された。SD において、食行動異常の出現を念頭に置きケアしていくことが重要である。

A-1. 研究目的 (1)

前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) 患者では、病初期より食行動変化が高頻度に出現することが報告され、最近の臨床診断基準においても、食行動変化が中核特徴として採用される等、食行動異常は FTLD の極めて重要な臨床症候である。

FTLD の一臨床類型である意味性認知症 (Semantic dementia ; SD) は、側頭葉前部に萎縮中心を有し、意味記憶障害を最大の特徴とする疾患である。側頭葉萎縮には通常左右差があり、左側優位に萎縮が生じれば語義失語を中核とする言語性意味記憶障害が認められ、右側優位に萎縮した場合は、早期より相貌の同定障害が引き起こされると考えられている。さらに SD では、行動障害・人格変化が比較的早期の段階から生じるとされており、特に右側優位萎縮例では、意味記憶障害がほとんど目立たない時点から著明な行動障害が生じることがある。このように SD において

萎縮優位側の差による症候学的な相違が言及されているが、食行動異常についてはいまだ不明な点が多い。そこで本研究では、SD における萎縮優位側と食行動異常との関連について検討した。

なお、本研究では、熊本大学および東京慈恵医科大学における認知機能障害を有する患者の症候学的研究への参加に、本人あるいは家族から書面にて同意が得られた症例を対象とした。

B-1. 研究方法

(対象者)

本研究の対象は、2009 年 4 月から 2011 年 3 月の期間に熊本大学医学部附属病院および東京慈恵医科大学の認知症専門外来を受診した患者のうち、国際ワーキンググループによる臨床診断基準 (Neary et al., 1998) における SD の診断基準を満たす患者の連続例を対象とした。全ての対象者に神経精神医学的診察、標準的な神経心理検査、血液検査、MRI 検査、SPECT 検査を施行し、こ

これらの結果を用いて診断を行った。脳萎縮の優位側を MRI 冠状断画像を用いて判定し、対象患者を右側側頭葉優位萎縮型 (SD-R) と左側側頭葉優位萎縮型 (SD-L) の 2 群に分類した。対象者は 33 名で、SD-R が 12 名、SD-L が 21 名であった。2 群のプロフィールを表 1 に示す。2 群間で、性別、年齢、罹病期間、教育歴、MMSE に有意差はなかった。

表 1. 対象患者のプロフィール

	SD-R	SD-L	p 値
症例数	12	21	
性別 (男/女)	4/8	10/11	.49
年齢 (年)	69.5±6.7	68.8±10.4	.82
罹病期間 (年)	4.2±1.5	4.2±1.9	.90
教育歴 (年)	11.5±2.5	11.7±2.6	.86
MMSE score	14.9±9.0	11.6±10.3	.36
CDR (0.5:1:2:3)	1:9:2:0	6:5:6:4	

数値は、人数もしくは平均±標準偏差

(評価方法)

食行動異常は、Swallowing/Appetite/Eating Habits Questionnaire (Ikeda et al. 2002) (以下、食行動評価尺度と表示する) を用いて評価した。食行動評価尺度は、認知症患者の食行動異常を包括的に評価することを目的として作成された尺度であり、36 の項目により構成される。主たる介護者が各々の項目で食行動の異常を認めた場合、頻度を 0~4 の 5 段階で、重症度を 1~3 段階で評価するものである。各項目は食行動異常の内容に従って、嚥下 (Swallowing)、食欲 (Appetite)、嗜好 (Food preference)、食習慣 (Eating habits)、他の関連行動 (Other oral behaviors) の 5 つの大項目に分類される。

(解析)

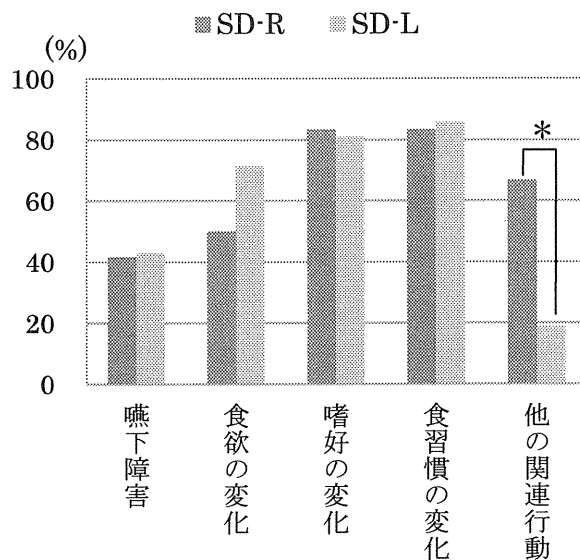
食行動評価尺度の 36 項目各々について、頻度が 1 以上を異常ありとし、SD-R と SD-L の 2 群間において χ^2 検定を行い出現率を比較した。さらに、5 つの大項目の出現率 (それぞれの下位項

目の少なくとも一つに異常を認めるもの) を 2 群間で比較した。分析には SPSS(for windows ver.17)を用い、有意確率 0.05 未満を統計的有意とした。

C-1. 研究結果

少なくとも 1 項目の食行動異常が、SD33 例中 31 例 (94%) において認められた。図 1 に 5 つの大項目それぞれにおいて、出現率を 2 群間で比較した結果を示す。5 つの大項目のうち、「他の関連行動」において SD-R 群が SD-L 群よりも有意に頻度が高かった ($\chi^2=7.48$, $p=0.01$)。一方、「嚥下障害」、「食欲の変化」、「嗜好の変化」、「食行動の変化」では、2 群間で有意差を認めなかった。

図 1. SD 左右萎縮別食行動異常の出現率を示す。
* $p<0.01$



次に有意差が認められた「他の関連行動」に含まれる 7 つの下位項目の出現率を表 2 に示す。

「口に詰め込む」、「物を吸ったり、噛む」、「非食料品を食べる」の 3 項目において SD-R 群で SD-L 群よりも出現率が有意に高かった。これらの結果は、目の前の物を次々に口に入れようとする口唇傾向が SD-R で生じやすい可能性を示している。

表 2. 「他の関連行動」の下位項目の出現率

	SD-R	SD-L	p 値
口に詰め込む	50.0%	9.5%	.015*
物を吸ったり、噛む	41.7%	4.8%	.016*
非食料品を食べる	41.7%	4.8%	.016*
手に届く物をつかむ	16.7%	9.5%	.61
喫煙の増加	0%	9.5%	.52
自然な嘔吐	0%	0%	n.a.
自己誘発性嘔吐	0%	4.8%	1.0

n.a : not applied *p<0.05

さらに、食行動異常の中で異食に注目し、対象 33 例を異食の有無で 2 群に分けてその背景ならびに異食と関連性の高い下位項目の頻度を比較した。表 3 に結果を示す。異食の有無により、年齢、性別、教育年数、罹病期間、全般的認知機能に統計的な有意な差はみられなかった。一方で、物を吸ったり噛む、手に届く物をつかむ、といった口唇傾向を示唆する行動が SD-R で有意に高率に認められた。

表 3. 異食の有無による比較結果

	異食あり	異食なし	p 値
人数 (名)	6	27	
性別 (男:女)	2:4	12:15	.618
年齢 (年)	71.3±8.1	68.6±9.4	.480
教育年数 (年)	11.2±2.9	11.7±2.5	.695
罹病期間 (年)	4.0±0.4	4.2±1.8	.499
MMSE score	14.8±7.0	12.4±10.4	.611
CDR (0.5:1:2:3)	1:3:2:0	6:11:6:4	
食欲亢進	17%	30%	1.00
間食を探す	50%	37%	.659
物を吸ったり噛む	67%	7%	.005*
手に届くものをつかむ	50%	4%	.014*
口に詰め込む	50%	19%	.138
食事制限の必要性	17%	15%	1.00
過食	17%	7%	.464

A-2. 研究目的

研究 1 において右側優位萎縮例で異食の頻度が高いことが示されたが、SD-R の中には、「チョコレートを蚊に噛まれた箇所に塗る」といった食べ物を別の用途に使うような行動が認められた。SD では物品の意味記憶障害をしばしば伴うことが知られており、SD の異食は口唇傾向だけではなく、食物の意味記憶の障害、すなわち対象が食物かどうかを認識することができないことによって、異食が生じている可能性が考えられた。

そこで、SD 患者 10 例に対して、われわれが作成した食物/非食物判別課題を実施し、SD 患者の食物に対する意味記憶を検討した。

B-2. 研究方法

(対象)

研究 1 の対象者の中の 10 例 (SD-R 4 例、SD-L 6 例) を対象とした。対象者のプロフィールを表 4 に示す。

表 4. 対象者のプロフィール

	SD-R(n=4)	SD-L(n=6)
年齢 (年)	69.5±10.1	72.0±5.6
性別 (男:女)	2:2	1:5
教育年数 (年)	11.5±3.4	9.7±2.3
罹病期間 (年)	2.5±0.6	2.3±1.4
MMSE score	18.3±5.1	10.8±4.4
CDR (0.5:1:2)	2/2/0	2/4/0

(評価方法)

対象患者に 20 品目 (食物、非食物各 10 品目) (図 2) を視覚提示し、食べられるものであるかどうかを判別させた。提示は視覚刺激のみとし、触る、匂いを嗅ぐことは禁止した。

(解析)

SD-R、SD-L 別々に、
 正答率：食物、非食物を正しく同定できた割合
 非食物同定率：非食物を非食物と同定できた割合
 積極的誤反応率：非食物を食物と同定した割合

を検討した。

C-2. 研究結果

全例に食物／非食物の判別障害を認めた。さらに、非食物同定率、積極的誤反応率は、SD-R において成績が不良であった（表 5）。

表 5. 食物／非食物判別課題課題の結果

	SD-R	SD-L
正答率	83%	87%
非食物同定率	58%	87%
積極的誤反応率	23%	10%

D. 考察

SD の食行動異常について包括的に調査した本研究の結果から、SD33 例中 31 例（94%）において何らかの食行動異常を認められるなど、食行動異常は SD において極めて頻度の高い行動障害であることが示された。

萎縮優位側の差で食行動の内容を比較した結果では、右側優位萎縮例の方が左側優位例よりも異食の頻度が高く、異食の原因として、口唇傾向が右側優位萎縮例に生じやすいことが第一の原因として考えられた。さらに視覚性の意味記憶が障害されやすい右側優位例の方が、食物／非食物判別課題で非食物を積極的に食物と誤って認識する傾向を認めたことから、視覚的な意味記憶障害も SD の異食に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

右側優位萎縮 SD 患者は左側優位萎縮患者よりも異食のリスクが高く、その背景に意味記憶障害や口唇傾向の存在が考えられた。SD のケアにおいて、病初期より食行動異常を念頭に置くことが重要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Ikeda M, Kitamura I, Ichimi N, Hashimoto M, Lambon Ralph MA, Komori K. Gogi aphasia: The early description of semantic dementia in Japan. *Acta Neuropsychologica* 9 133-140 2011

Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Yuuki S, Hirai T, Ikeda M. Association of Cerebral Small-Vessel Disease with Delusions in Alzheimer's Disease Patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. in press. 2012

2. 学会発表

Ikeda M. Symposium: Pathogenesis and intervention to DLB "Clinical trail of AchE-I to DLB". 10th World Congress of Biological Psychiatry, Prague, May 29-June 2, 2011

Ikeda M. Symposium: Current issues and international comparison of pharmacotherapy for BPSD. Pharmacotherapy for BPSD in fronto-temporal dementia in Japan. 15th International Psychiatric Association, The Hague, The Netherlands, September 6-9, 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

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告

特発性正常圧水頭症の認知障害, BPSD とそれらに対するシャント術効果についての検討

分担研究者 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野

研究要旨 特発性正常圧水頭症(iNPH)における認知障害と BPSD を前向きに評価を行い, 認知障害では遂行機能障害に加え, 頭頂葉機能の低下も認められ, BPSD についても, 先行研究で示唆されている傾眠, 無気力に加え, 興奮や易刺激性, 認知の変動の頻度が高いことが示された. 髄液シャント術後, 興奮および認知の変動に有意な改善が認められ, iNPH の精神症状に対する髄液シャント術の有用性が示唆された. また遂行機能をみる簡単なベッドサイドテストである **count backward test** は iNPH とアルツハイマー病の鑑別に有効であることを示された.

A. 研究目的

特発性正常圧水頭症(iNPH)における認知障害と BPSD の特徴を明らかにし, それらの簡便な検査法を開発する.

B. 研究方法

1) iNPH の認知障害と BPSD をアルツハイマー病と比較する.

2) iNPH に特徴的な認知障害である遂行機能障害に注目し, アルツハイマー病と鑑別するための簡便な神経心理検査法として **count backward test** の開発と妥当性の検討を行う.

(倫理面への配慮) 研究計画は東北大学医学系研究科倫理委員会の審査で承認を得ている.

C. 研究結果

認知障害では遂行機能障害に加え, 頭頂葉機能の低下も認められ, 先行研究で示唆されているものより広範な機能障害が示された (図1).

BPSD に関しては, 先行研究で示唆されている傾眠, 無気力に加え, 興奮や易刺激性, 認知の変動の頻度が高いことが示された. またこれらの症状の重症度は認知機能障害の重症度に関連していた. 髄液シャント術後, 興奮および認知の変動に有意な改善が認められ, iNPH の精神症状に対する髄液シャント術の有用性が示唆された.

簡単なベッドサイドテストである **count**

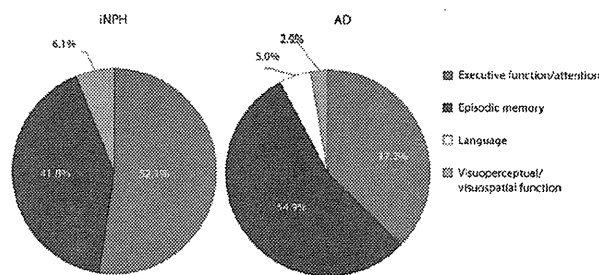


図1. 個々の認知領域に障害の相対的な割合.

Executive function/attention = digit span + spatial span + word fluency (phoneme + category) + TMT-A + FAB; episodic memory = ADAS true word recall + d' of word recognition; language = WAB object naming; visuoperceptual/visuospatial function = visual discrimination (direction + complex form) + overlapping figures + visual counting.

backward test で iNPH 患者はアルツハイマー病患者より優位に成績が悪かった. iNPH 群において, **count backward test** は **frontal assessment battery** の成績および音韻言語流暢性検査の成績と強く相関し, **Stroop** 検査のエラー率および **GO/NO-GO** テストの成績とも相関していた. 従ってこのテストは遂行機能, 特に注意の維持, 反応抑制を見るための簡便な検査であることが確認された (表1). また **receiver operating characteristic (ROC) curve** を用いて検討したところ, 両者の鑑別に有効であることが示された (図1)

Variables	First-error score		Reverse-effect index	
	r_s	P-value	r_s	P-value
MMSE				
Total score	-0.517	0.020*	-0.604	0.005**
FAB				
Total score	-0.688	0.001**	-0.760	<0.001**
Subtest score				
Similarities	-0.379	0.100	-0.484	0.031*
Phonemic verbal fluency	-0.507	0.023*	-0.523	0.018*
Luria motor sequence	-0.252	0.284	-0.421	0.065
Conflicting instruction	-0.439	0.053	-0.624	0.003**
Go/no-go test	-0.480	0.032*	-0.257	0.274
Prehension behaviour	N/D	N/D	N/D	N/D
PVF				
Total numbers of words	-0.545	0.013*	-0.669	0.001**
SCWT				
Error rate (set 3)	0.596	0.006**	0.383	0.096
Digit span				
Forward	0.127	0.592	-0.034	0.886
Backward	-0.430	0.059	-0.281	0.230

iNPH, idiopathic normal pressure hydrocephalus; FAB, Frontal Assessment Battery; PVF, phonemic verbal fluency test; SCWT, Stroop colour-word test; N/D, not detected; MMSE, Mini-Mental State Examination.

* $P < 0.05$;

** $P < 0.01$.

表1. iNPH 患者における標準的な神経心理学的検査成績と count backward test のスコア間の関連。

D. 考察

iNPH では、遂行機能障害に加え、頭頂葉機能の低下も認められ、認知障害の範囲は先行研究で示唆されているものより広範である。BPSD も、先行研究で示唆されている傾眠、無気力に加え、興奮や易刺激性、認知の変動の頻度が高い。またこれらの症状の重症度は認知機能障害の重症度に関連していた。髄液シャント術後、興奮および認知の変動に有意な改善が認められ、iNPH の精神症状に対する髄液シャント術の有用性が示唆された。また count backward test は iNPH に特徴的な認知障害である遂行機能障害を検出し、iNPH とアルツハイマー病の鑑別に有効であると考えられる。

E. 結論

iNPH では従来指摘されていたより幅広い認知機能障害や BPSD を示す。遂行機能障害が目立つが、それを簡便に検出できる count backward test は iNPH とアルツハイマー病の鑑別に有効である。

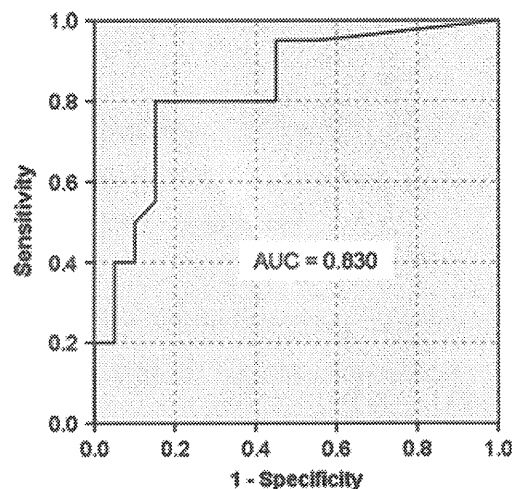


図2. アルツハイマー病から iNPH を区別するための first-error score の receiver operating characteristic (ROC) curve.

AUC=ROC 曲線下面積。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Saito M, Nishio Y, Kanno S, Uchiyama M, Hayashi A, Takagi M, Kikuchi H, Yamasaki H, Shimomura T, Iizuka O, Mori E. Cognitive profile of idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Dement Geriatr Cogn Dis Extra* 1:202-211, 2011

Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Acta Neurol Scand*, 印刷中

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

アルツハイマー型認知症治療薬の BPSD に対する効果についての検討

分担研究者 水上勝義 筑波大学医学医療系

研究要旨 アルツハイマー型認知症に対する治療薬が 2011 年新たに 3 剤発売され、本邦で 4 剤になった。これらの薬剤は認知機能改善作用が主とする薬剤であるが、行動・心理症状に対する効果についても報告されている。本研究では、それらの特徴を整理した。BPSD に対する効果の特徴を勘案しながら使い分けることも有用と考えられる。

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症 (AD) 治療薬の行動心理症状に対する効果を明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

まずは AD 治療薬の BPSD に関する文献を検討した。その後予備的調査としてメマンチンを用いた自験例の検討を診療録から後方視的に行った。

C. 研究結果

AD 治療薬はそれぞれ BPSD に対する効果が異なっていた。海外で行われた中等度から高度 AD を対象とした二重盲検比較試験の結果から、ドネペジルはアパシー、うつ、不安に対する効果が報告されている。ガランタミンについては海外の臨床試験のメタ解析の結果から興奮・攻撃性、不安、脱抑制、異常行動に対する効果が報告されている。リバスチグミンはこれまでのところ BPSD に対して効果は報告されていない。メマンチンについてはメタ解析の結果、興奮に対する効果を認め、本邦の臨床試験の結果から行動障害と攻撃的言動に対して改善効果を認めた。

今回自験 23 例 (MMSE15.3 点) においてメマンチンを投与 (平均投与期間 10 週、平均使用量 18.1mg) による BPSD の変化を検討した。その結果 10 例の BPSD が改善した。主な改善症状は攻撃的言動、易怒性、不眠、意欲低下などであっ

た。また 8 例で併用していた抗精神病薬や漢方薬を減量または中止できた。一方 4 例は攻撃性や焦燥が悪化したり、副作用が出現しメマンチンを中止した。

D. 考察

それぞれの AD 治療薬は BPSD に対する効果が異なっていた。これらの効果の違いは薬理作用の違いに起因する可能性が推察される。また自験例の検討においてメマンチンの使用によって併用薬剤を減量できたことは意義のあることと考えられる。今後 AD 治療薬の BPSD に対する効果についてさらに検証を進める予定である。

E. 結論

BPSD に対する効果の違いは、AD 治療薬の使い分けの一つの指標になるうること、それを活用することで併用薬剤を減量することが可能になることが示唆された。

F. 健康危険情報

該当せず。

G. 研究発表

1. 論文発表

水上勝義. 認知症治療薬の BPSD に対する効果. *Progress in Medicine* 31(8)1913-1917, 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

厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)
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：[目的] 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 ; 清水ら, 印刷中) について, 検査-再検査および検査者間信頼性の検討と, アンケート形式で施行した場合の妥当性の検討を行なった。[研究 1] 認知症患者 19 名を対象として, 異なる 2 名の検査者が約 1 ヶ月の期間において SFQ を 2 回施行した。両施行間の級内相関係数は 0.76 (substantial) であり, SFQ の検査-再検査信頼性と検査者間信頼性が示された。[研究 2] 研究 1 と異なる認知症患者 19 名を対象として, 通常のインタビュー形式の SFQ とアンケート形式の SFQ を各 1 回施行した。両施行間の級内相関係数は 0.86 (almost perfect) であり, SFQ はアンケート形式で施行しても妥当性を有することが示された。[考察] 本研究および先行研究 (市野ら, 2007 ; 永島ら, 2009 ; 清水ら, 印刷中) から, DLB と AD を対象とする限り, SFQ は十分な信頼性と妥当性を有していることが示された。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り, かかりつけ医における DLB の診断と治療に大きく寄与することができると考えられた。

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, 認知症の存在に加えて, 認知機能変動, パーキンソン症状, 幻視の 3 主徴が重要である。この中でも特に, 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) を開発した (小栗ら, 2006 ; 市野ら, 2007)。そして, DLB またはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) を対象とすると, 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 (永島ら, 2009; 清水ら, 印刷中)。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, ①SFQ の検査-再検査および検査者間信頼性信頼性, ②SFQ をインタビュー形式 (face-to-face presentation) ではなくアンケート形式 (paper-and-pencil presentation) で施行した場合の妥当性, の 2 点について検討した。

B. 研究方法と結果

[研究 1]

対象：新潟リハビリテーション病院神経内科を受診し, 信頼できる情報提供者となる同居家族から協力を得られた認知症患者 19 名 (AD 16 名, DLB 3 名)。AD と DLB の診断はそれぞれ確立された臨床診断基準に準拠した。

表：Short Fluctuations Questionnaire (SFQ)

1. ご本人の考えていることや頭の働きが、かなりしっかりしている時と明らかに悪い時との間で、突然変わってしまうことがありますか？ご本人の能力が、かなり正常に近いほど良くなったり明らかに悪くなったりする変化がありますか？
2. ご本人の能力が、かなり正常に近いほど良くなったり明らかに悪くなったりする変化がありますか？
3. 本人が話をしている時、予想もできないような別の話題になってしまうようなことがありますか？
4. 昼間ご本人が周りの状況が分からなくなるほどひどく混乱することがありますか？
5. ご本人が、ある時にはきちんと服を着ることができると、別の時には、服を着ることができないことがありますか？
6. ご本人が、ある時にはしっかりとことばが通じるのに、別の時には、明らかにことばが通じず、話していることばが混乱してしまうことがありますか？
7. 昼間、ご本人の考える力に良くなったり悪くなったりする変動がありますか？考える力が低下していたり、かなりしっかりしていたりと変動しませんか？
8. 注意を集中させる力は 1 日のなかでどんな状況ですか？次の 4 つから選んでください。
 1. 正常
 2. まあまあ良い
 3. 悪い
 4. 正常に近い時と明らかに悪い時がある

各項目への肯定に 1 点を与える。項目 8 は 4 の選択を肯定とみなす。

方法：SFQ の施行 1 は、言語聴覚士である検者 1 が情報提供者となる同居家族に SFQ の質問項目を提示しながら読み上げ、口頭で回答を求めた。施行 2 は、約 1 カ月の期間において、言語聴覚士である検者 2 が同様の方法で施行した。施行 1 および 2 の SFQ 合計得点の一致性について、級内相関係数を用いて評価した。

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。

IV. 本研究の施行については新潟医療福祉大学倫理委員会の審査と承認を得た。

結果：SFQ の施行 1 の平均得点は 2.9 ± 2.3 、施行 2 の平均得点は 3.2 ± 2.4 で有意差は認められなかった ($t = .69$, n.s.). 両施行間の級内相関係数は 0.76 (substantial) であった。SFQ は十分な検査—再検査信頼性と検査者間信頼性を有していることが示された。

【研究 2】

対象：新潟リハビリテーション病院神経内科を受診し、信頼できる情報提供者となる同居家族から協力を得られた研究 1 の対象と異なる認知症患者 19 名。診断の内訳は AD 13 名, DLB 2 名, 前頭側頭型認知症 (Frontotemporal dementia: FTD) 2 名, 特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH) 1 名, 脳血管性認知症 (Vascular dementia: VaD) 1 名であった。各疾患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：SFQ の施行 1 は、アンケート形式で行った。すなわち、情報提供者となる同居家族に SFQ を書面で提示し、自記式で回答を求めた。

施行2は、施行1の約1ヵ月後に研究1と同様のインタビュー形式で行った。施行1および2のSFQ合計得点の一致性について、級内相関係数を用いて評価した。

倫理面への配慮：研究1と同様である。

結果：アンケート形式であるSFQ施行1の平均得点は 4.2 ± 2.9 、インタビュー形式である施行2の平均得点は 4.5 ± 2.7 で有意差は認められなかった ($t = .92, n.s.$)。両施行間の級内相関係数は0.86 (almost perfect) であった。SFQはアンケート形式で施行しても妥当性を有していることが示された。

C. 考察

SFQは8項目からなる構造化インタビューであり、さまざまな診療場面で容易に施行することができる。本研究および先行研究(市野ら, 2007; 永島ら, 2009; 清水ら, 印刷中)から、DLBとADを対象とする限り、SFQは十分な信頼性と妥当性を有していることが示された。DLBとAD以外の認知症性疾患の除外さえ的確に行なわれていれば、SFQはかかりつけ医にも使用できる認知機能変動の有用な評価法であると考えられる。また、SFQを用いることで、操作的に定義した認知機能変動と、個別の認知機能障害や神経精神症状をはじめとする他の要因との関係を検討することも可能となると思われる。

D. 結論

かかりつけ医にも使用できる認知機能変動の有用な評価法であるSFQは、かかりつけ医におけるDLBの診断と治療に大きく寄与することができると考えられる。

E. 健康危険情報

特記事項なし

F. 研究発表

1. 論文発表

今村徹：認知症患者における認知機能検査と行動・心理学的症状(BPSD)の評価ーリハビリテーション現場で知っておくべきことー。

Monthly Book Medical Rehabilitation No 127, 45-50, 2011

工藤由理, 今村徹：レビー小体型認知症の神経症状。老年精神医学雑誌 22: 161-167, 2011

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：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 Self-care rating for dementia, extended (SCR-DE) の信頼性の検討。総合リハビリテーション 39: 785-790, 2011

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。高次脳機能研究 31: 231-239, 2011

2. 学会発表

清水詩織, 永島敦子, 市野千恵, 佐藤卓也, 今村徹：Short Fluctuations Questionnaire (SFQ): 下位項目ごとの妥当性と認知症を呈する各種疾患への適用の検討。第35回日本神経心理学会。宇都宮, 2011.9.15-16.

下條由衣, 伊原武志, 佐藤卓也, 佐藤厚, 今村徹。日常記憶課題と一般的近時記憶課題の成績に乖離が見られる認知症症例の検討。第35回日本神経心理学会。宇都宮, 2011.9.15-16.

G. 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）
分担研究報告書

アルツハイマー病の妄想の分類と分類された妄想に関連する神経基盤の検討

分担研究者 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：平成21年度に実施したアルツハイマー病（AD）患者の妄想の神経基盤研究について、対象には妄想を認めない患者も含まれていた。本年度は妄想が認められるAD患者のみで同様の解析を行い、妄想に関連する神経基盤を再度検討した。87例のAD患者で認められる8種類の妄想を因子分析を用いて分類し、さらに87例のうち¹²³I-IMP single photon emission computed tomography（SPECT）検査を実施した25例において、SPECTデータを解析し、分類された妄想に関連する脳血流変化部位を検討した。8種類の妄想は3つの因子と1つの独立症候に分類された。因子1には自宅誤認、幻の同居人妄想、替え玉妄想、見捨てられ妄想が分類され、右側頭極の血流低下と内側前頭領域の血流増加と関連していた。因子2にはTV誤認と被害妄想が分類され、楔前部の血流低下と島と視床の血流増加と関連していた。因子3には見捨てられ妄想と嫉妬妄想が分類され、右下側頭-前頭領域の血流低下と中前頭回、島、後部帯状回の血流増加と関連していた。物盗られ妄想はどの因子にも分類されず、独立症候と考えられた。物盗られ妄想は視床と前部帯状回の血流低下と左前頭領域と前部帯状回の血流増加と関連していた。本研究の結果から、ADの妄想は下位分類可能であり、その分類された妄想はそれぞれ異なる神経基盤を有することが明らかになった。妄想の神経基盤の解明は、妄想の病態理解に貢献し、新たな治療法開発を推進すると考えられる。

A. 研究目的

平成21年度に実施したADの妄想の神経基盤研究でADの妄想が下位分類可能であること、それぞれ分類された妄想に関連する神経基盤が異なることが明らかになった。しかしこの研究では妄想を認めないAD患者も対象に含まれていた。本年度は、妄想を認めるAD患者を対象を絞り、同様の解析を行うことを目的とした。本研究ではまず妄想の下位症状を因子分析で分類し（Study1）、その中で¹²³I-IMP SPECT検査を施行した患者でSPECTデータを解析し、妄想と関連する脳血流変化部位を検討した（Study2）。

B. 研究方法

Study1：対象は2004年12月から2010年12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Neuropsychiatric Inventory（NPI）で妄想が認められた87例（平均年齢=75.7±6.8、男性：女性=22：65、MMSE平均得点=17.4±5.3）。NPI妄想の8つの下位質問（被害妄想、物盗られ妄想、嫉妬妄想、幻の同居人妄想、替え玉妄想、自宅誤認、見捨てられ妄想、TV誤認）についてあり・なし（1・0）で評価した。これらの下位質問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0.3以上のものを有意と判定した。

Study2:対象はStudy1の87例の中で¹²³I-IMP SPECT検査を施行している25例(平均年齢=74.0±7.2、男性:女性=4:21、MMSE平均得点=18.3±4.3)。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得点、各患者の白質放射能カウント値を共変量に入れ、重回帰分析と2群間t検定を行った(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

Study1:因子分析の結果、8つの妄想は3つの因子と1つの独立症候に分類された(表1)。因子1には自宅誤認、幻の同居人妄想、替え玉妄想、

	因子1	因子2	因子3
固有値	1.83	1.28	1.10
% of variance explained	22.8	16.0	13.7
自宅誤認	0.687	0.069	-0.010
幻の同居人	0.605	-0.095	-0.113
見捨てられ妄想	0.590	0.004	0.579
替え玉妄想	0.352	-0.676	-0.199
TV誤認	0.038	0.579	-0.469
被害妄想	0.225	0.487	0.054
嫉妬妄想	-0.221	0.087	0.738
物盗られ妄想	-0.610	-0.416	0.188

表1: 因子分析により分類されたNPI妄想の下位質問 (n=87)

Kaiser-Meyer-Olkinの標本妥当性の測度=.555, p=0.018

見捨てられ妄想が分類された。因子2にはTV誤認と被害妄想が分類された。因子3には見捨てられ妄想と嫉妬妄想が分類された。物盗られ妄想はどの因子にも分類されず、独立症候として扱うことにした。

Study2: 因子1(自宅誤認、幻の同居人妄想、見捨てられ妄想、替え玉妄想)は右側頭極の血流低下と内側前頭領域の血流増加と関連していた(図1)。

因子2(TV誤認と被害妄想)は楔前部の血流低下と島と視床の血流増加と関連していた(図2)。

因子3(見捨てられ妄想と嫉妬妄想)は右下側頭-前頭領域の血流低下と中前頭回、島、後部帯状回の血流増加と関連していた(図3)。物盗られ妄想は視床と前部帯状回の血流低下と左前頭領域と前部帯状回の血流増加と関連していた(図4)

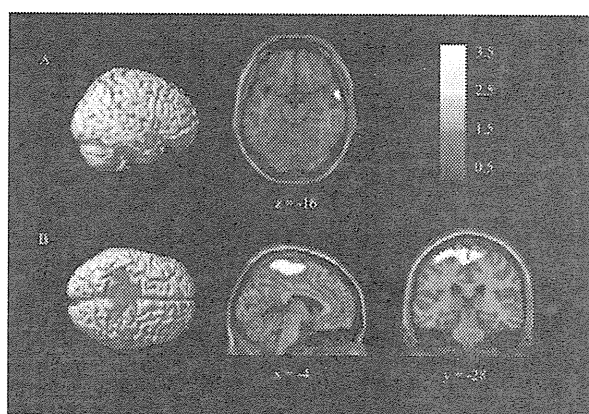


図1: 因子1と関連した脳血流低下部位(A)と脳血流増加部位(B)

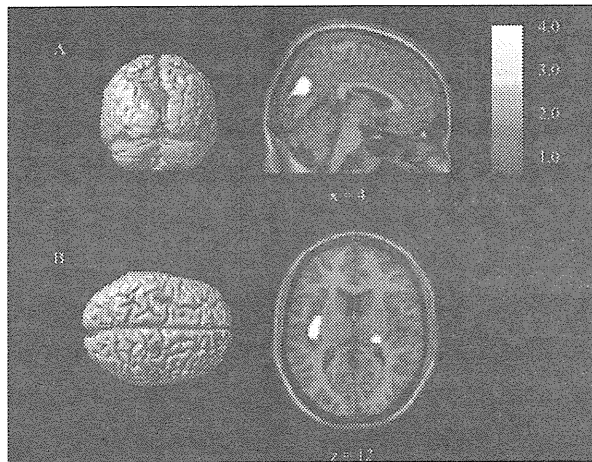


図2：因子2と関連した脳血流低下部位 (A) と脳血流増加部位 (B)

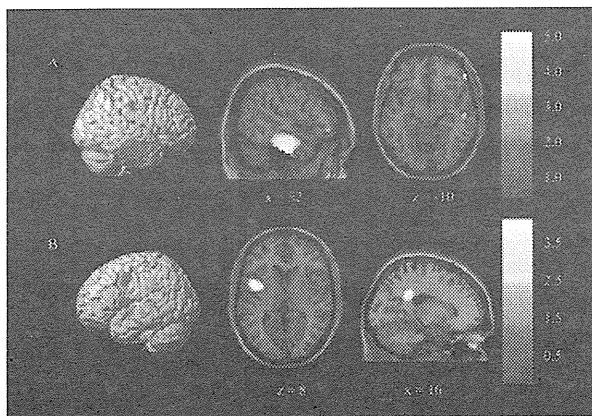


図3：因子3と関連した脳血流低下部位 (A) と脳血流増加部位 (B)

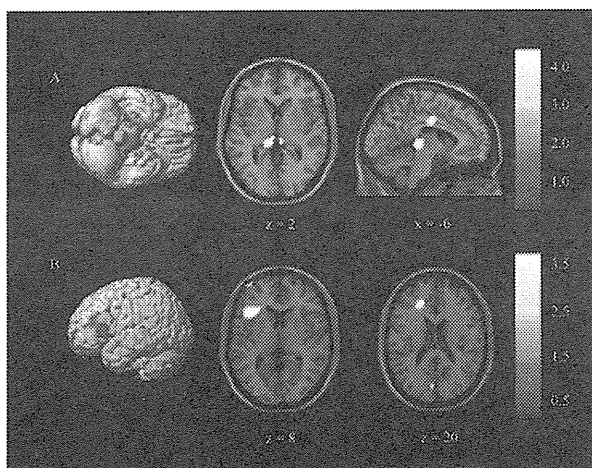


図4：物盗られ妄想と関連した脳血流低下部位 (A) と脳血流増加部位 (B)

D. 考察

因子1に含まれる自宅誤認、幻の同居人妄想、替え玉妄想は自伝的記憶障害が関連する記憶錯誤や環境（住居や人など）に親近感や既知感を得られないことが関係していると考えられた。そして親近感の喪失から見捨てられ妄想が二次的に発現すると考えられた。因子2は出典記憶の障害（得られた情報の出どころが曖昧になる）で自分に関係のない情報も関係あるかのように感じてしまい、情報への過敏性が亢進した結果、出現する妄想ではないかと考えた。因子3は他人の感情を推測し協調する能力の低下から介護者や他人との関係性が悪化し、その結果、患者は介護者から一方的に拒否されたと感じ、介護者に対して見捨てられ感や嫉妬心が芽生えるのではないかと考えた。物盗られ妄想はエピソード記憶障害と関連することが考えられた。物の置き忘れが頻回になり、さらに自分が物を動かした記憶すら思い出せないことが、「誰かが盗っていった」ということに変換されるのではないかと考えた。それぞれ分類された妄想に関連して血流増加を示した脳部位はその妄想により、反応的に出現した患者の心理的不安感や混乱を反映しているものと考えられた。

E. 結論

AD の妄想は下位分類可能であった。さらに、それぞれの妄想の神経基盤は異なることが明らかとなった。新たな治療法開発のためにさらなる研究が必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文・書籍発表

・Kazui H, Yoshida T, Takaya M, Sugiyama H, Yamamoto D, Kito Y, Wada T, Nomura K et al. Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and

Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*. 1:20-30, 2011.

・野村慶子, 数井裕光, 武田雅俊. 認知症における記憶障害. *老年精神医学雑誌*. 22:1233-1240, 2011.

・数井裕光, 武田雅俊, 神経心理学と認知症連載: 認知症臨床に役立つ生物学的精神医学 No. 7. *老年精神医学雑誌*. 22:475-482, 2011.

・数井裕光, 武田雅俊. 認知症はどのようにして診断されるか 特集: 認知症の診断と疾患別にみたケアのポイント. *日本認知症ケア学会誌*. 10:114-121, 2011.

・数井裕光, 武田雅俊. 意味認知症 緩徐進行性高次脳機能障害の病態. *BRAIN and Nerve*. 63:1047-1055, 2011.

・数井裕光, 和田民樹, 野村慶子ら. 特集認知症の終末期医療・ケア 進行期認知症の臨床症状 -原因疾患による相違と対応法-. *老年精神医学雑誌*. 印刷中.

2. 学会発表

・野村慶子, 数井裕光ら. アルツハイマー病患者に認められる興奮の神経基盤の検討. 第

27回日本老年学会総会. 東京. 2011.6.15-17.

・野村慶子, 数井裕光ら. アルツハイマー病患者に認められる興奮の神経基盤の検討. 第26回老年精神医学会. 東京. 2011.6.15-17.

・Nomura K, Kazui H et al. Classification of delusions in Alzheimer's disease. *International Psychogeriatric Association 15th International Congress*, The Hague, The Netherlands, 6-9 September 2011.

・Nomura K, Kazui H et al. Classification of delusions in Alzheimer's disease and the neural correlates. *Korean Association for Geriatric Psychiatry annual meeting 2011 exchange program with Japan*, Seoul, 2011.11.18.

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし