

2011/6006B

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21～23年度 総合研究報告書

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21～23年度 総合研究報告書

研究代表者 池田 学

平成24（2012）年 3月

# 目 次

I. はじめに	1
II. 総合研究報告書	5
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 — 認知症疾患別 BPSD 研究 — 熊本大学大学院生命科学研究部 神経精神医学分野 池田 学	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	27
IV. 研究成果の刊行物・別刷	51

I. はじめに

はじめに

認知症診療や介護に携わる人員や医療福祉経済には限りがあり、より効率的な認知症治療法や対応法の開発が急務とされる。その解決法の一つとして、かかりつけ医の認知症診療技術の向上があげられる。

本研究では、1) かかりつけ医に実施可能なより簡便な鑑別診断法の開発を目指す、2) 認知症の精神症状・行動障害 (BPSD) に重点を置き、それらの発現メカニズムを分析した上での、各認知症疾患別の治療法や対応法を確立することを目的とした。

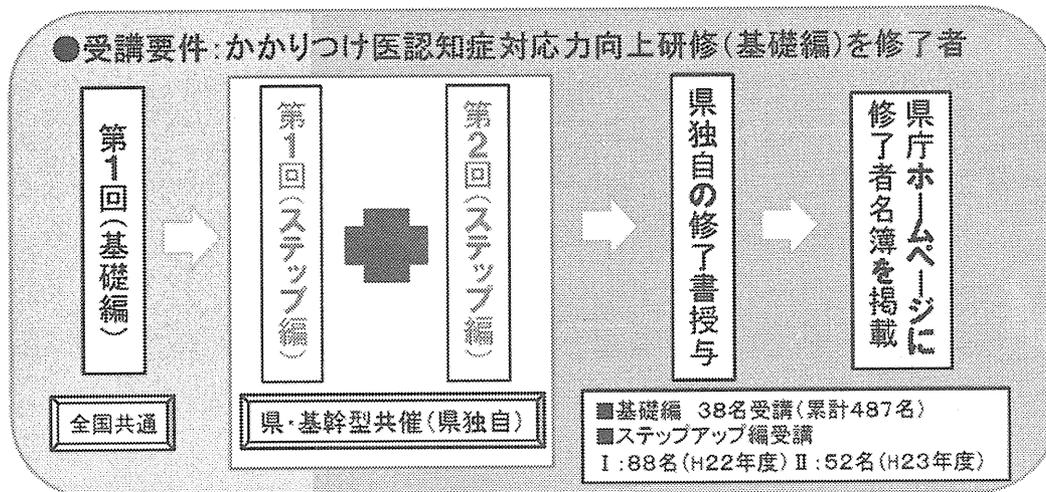
研究としては、大別して以下の6つの研究に取り組んだ。

1. かかりつけ医の認知症診療の実態調査を行い、かかりつけ医における診療状況を知り今後の介入に役立てる
2. 共通の評価尺度を用いて、各施設で認知症疾患別の BPSD の頻度と内容、各症状に対する介護者の負担感の実態を調べる。また、各認知症の BPSD の特徴、介入方法を検討する
3. 簡便な補助診断法として、CT ならびに MRI を用いた画像診断、自律神経評価法の開発を行う
4. 得られた疾患別の BPSD の頻度や内容、画像診断法をもとに、各認知症疾患の鑑別診断方法を検討する
5. 認知症疾患別パンフレットの作成と配布、診療に重きをおいた書籍の出版を目指す
6. 熊本県認知症疾患医療センターの講習を通じて、鑑別診断法と治療的介入方法を地域で認知症医療に関わる精神科医とかかりつけ医に普及させる

1. かかりつけ医の認知症診療の実態調査、5. 研究成果に基づく認知症疾患別パンフレットの作成、6. 認知症疾患医療センターの講習を通じての鑑別診断法と治療的介入方法の普及、については研究班長の池田が熊本大学の研究協力者と共に実施した。実態調査については、第29回 日本認知症学会学術集会にて、かかりつけ医では認知症の鑑別診断はほとんどなされておらず、紹介状に記載されていた「かかりつけ医での診断」は「認知症・認知症疑い」が95名(54.3%)で最も多く、専門医との診断の一致率は15.7%であることを発表した。研究成果に基づく認知症疾患別小冊子に関しては、本報告書の後半に「アルツハイマー病の正しい理解」「レビー小体型認知症の正しい理解」「血管性認知症の正しい理解」を添付したので、参考にしていただきたい。医療技術の普及に関しては、「熊本県かかりつけ医認知症対応力向上研修」において、本研究班の研

研究成果を基に教材を作成し、平成22年度と23年度の2回、ステップアップ編として各々2回の研修会を認知症医療に積極的に関わる精神科医とかかりつけ医に対して実施した。

## 熊本県かかりつけ医認知症対応力向上研修



- 研修プログラム
- 第1回(ステップ編 I) 認知症の診断
  - 第2回(ステップ編 I) 認知症の治療・ケア
  - 第1回(ステップ編 II) 認知症のBPSDの薬物治療
  - 第2回(ステップ編 II) 認知症診療の流れ



研究目的の 2. 4. については各研究班員が共通の評価尺度を用い、データベースを共有し、認知症疾患別の BPSD の頻度と内容を明らかにし、鑑別診断方法を開発することに関しては、後述の総合研究報告書に詳しく記載した。さらに、2. 各認知症の BPSD の特徴、介入方法を検討や、3. CT ならびに MRI を用いた画像診断、自律神経評価法、簡易な神経心理学的評価尺度などの補助診断法の開発についても、総合研究報告書の各分担研究者の3年間の研究要約を参考にさせていただきたい。主要な研究成果については、添付した論文別刷を参照いただきたいが、簡単に主要な成果をまとめると、AD の妄想と前頭葉機能の関連 (Nagata et al, 2010)、AD の遂行機能障害と海馬萎縮の関係 (Nagata et al, 2011)、AD に血管障害が合併した場合の BPSD の特徴 (Ogawa et al, in press)、AD とレビー小体型認知症 (DLB) の認知機能障害の違い (三瓶ら, 2010)、AD などを対象としたもの忘れ外来のための日常記憶課題の開発 (井原ら, 2011)、アデンブルックス認知機能検査改訂版の日本語版妥当性の検討 (Kawata et al, 2012)、左前部視床梗塞の行動障害 (Nishio et al, 2011)、DLB の抑うつと老年期うつ病の鑑別に

における高炭酸喚起応答検査の重要性 (Mizukami et al, 2009)、DLBにおけるうつ病の合併と初期診断の混乱 (Takahashi et al, 2009)、DLBの食行動異常 (Shinagawa et al, 2010)、DLBにおける認知機能変動評価尺度の開発 (北村ら, 2010)、前頭側頭葉変性症 (FTLD)の食行動異常 (Shinagawa et al, 2009)、老年期発症FTLDの臨床特徴 (井村ら, 2011)、進行性核上性麻痺 (PSP)とFTLDのBPSDの相違 (Yatabe et al, 2011)、意味性認知症 (SD)の経時的症状変化 (Kashibayashi et al, 2010)、老年発症SDと若年発症SDやADとの臨床症状の違い (Shimizu et al, 2009)、特発性正常圧水頭症 (iNPH)における認知機能障害の特徴 (Saito et al, 2011)とBPSDの特徴 (Kito et al, 2009)、iNPHの認知機能障害とBPSDの関連 (Hayashi et al, 2011; Kanno et al, in press)などである。また、治療に関しては、池田と森がドネペジルを用いたDLBの全国探索試験で中心的な役割を果たし (Mori et al, in press)、水上らがBPSDに対する抑肝散の治療効果 (Mizukami et al, 2009)とバルプロ酸の治療効果 (Mizukami et al, 2010)、数井らがiNPHに対するシャント術による介護負担の減少 (Kazui et al, 2011)、森と数井らがiNPHにおけるタップテストのシャント術有効性の予測性の検討を報告した。

5の研究成果の普及に関しては、池田が本研究班の多くの分担研究者ならびに研究協力者の協力を得て、「認知症 臨床の最前線」(医歯薬出版)を2012年2月上梓した。

この場を借りて、3年間にわたる厚生労働科学研究費補助金(認知症対策総合研究事業)のご支援に感謝したい。

## II. 総合研究報告書

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

－認知症疾患別 BPSD 研究－

研究代表者 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** アルツハイマー病 (AD) 以外の認知症疾患の BPSD の特徴や、重症度別 BPSD 研究がほとんど行われていない理由として、AD 以外の認知症疾患の症例数の少なさが主たる要因と考えられる。そこで本研究では、認知症専門医療を提供する国内 8 施設の共同研究において、認知症疾患別の BPSD の特徴と、認知症重症度と BPSD との関連を明らかにすることを目的とする。

平成 22 年 1 月から平成 23 年 10 月までの期間に、626 例の認知症症例が研究にエントリーされた。それらの患者の BPSD を検討し以下の知見を得た。

① BPSD はその内容によって、全ての認知症に共通して生じるものと、比較的疾患に特異的なものの 2 群に分類される。前者には、興奮、うつ、不安、易刺激性、無為、異常行動が含まれ、後者には妄想、幻覚、多幸、脱抑制、睡眠障害、食行動変化が含まれることが明らかになった。

② 疾患に特徴的な BPSD としては、幻覚がレビー小体型認知症 (DLB) に多く、多幸・脱抑制が前頭側頭葉変性症 (FTLD) に特徴的な症状であることが示された。

③ AD と DLB を対象として認知症重症度と BPSD の関連を調べた検討では、AD では認知症が重症化するにつれて BPSD も悪化するのに対して、DLB では激しい BPSD が病初期から認められることが明らかになった。この結果は、AD 患者では病期に応じた BPSD 対応が、DLB では病初期から集中的な BPSD 対応が必要であることが示された。

研究分担者

森 悦朗 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学分野 教授

水上勝義 筑波大学医学医療系 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 愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学 講師

品川俊一郎 東京慈恵会医科大学精神医学講座 助教

博野信次 神戸学院大学人文学部人間心理学科医療心理学 教授

荒井由美子 独立行政法人 国立長寿医療研究センター 研究所 長寿政策科学研究部 部長

## A. 研究目的

昨今、急激な高齢化社会の進展にともない認知症患者数は増加の一途にあり、より効果的な認知症治療法や対応法の開発が急務とされる。そのなかでも BPSD (Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) (認知症に伴う精神症状、行動障害) は、患者の Quality of Life を低下させるだけでなく、介護者の負担を増大させることから、その対応が重要な課題とされている。一方で BPSD は、中核症状に位置づけられる認知機能障害とは異なり、治療や対応の工夫で症状を軽減することが可能な症状でもある。

近年の認知症診断技術の進歩により、多くの認知症患者の鑑別診断が適切になされるようになるにつれ、BPSD も疾患特異性をもって論じられるようになってきた。その結果、BPSD は認知症の原因疾患・脳損傷部位に特徴的な症候として捉えられつつあるが、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) 以外の疾患の BPSD の特徴はほとんど知られていない。さらに、BPSD は認知症の重症度により変化することが臨床場面で経験されるが、認知症の重症度と BPSD との関連についてもほとんど知られていない。

このように AD 以外の認知症疾患の BPSD の特徴や、重症度別 BPSD 研究がほとんど行われていない理由として、症例数 (特に AD 以外の認知症疾患数) の少なさが主たる要因と考えられる。そこで本研究では、認知症専門医療を提供する国内 8 施設において、新規に外来を受診した患者の BPSD を検討することにより、認知症疾患別の BPSD の特徴と、認知症重症度と BPSD との関連を明らかにする。本研究で得られた新たな知見により、認知症医療の重要な問題の一つである BPSD の理解が深まり、それがかかりつけ医の認知症診療の向上に寄与すると考える。

## B. 研究方法

### 研究対象

平成 22 年 1 月から平成 23 年 10 月の期間内に、研究分担者の施設もしくはその関連施

設を初診した認知症患者 (DSM-III-R 診断基準に基づく) を対象とした。患者全例に対して、詳細な病歴聴取、神経・精神医学的診察、神経心理検査、血液検査、脳画像検査 (MRI もしくは CT) を実施し、それらの結果を用いて認知症専門医である研究分担者により鑑別診断を行った。各認知症の診断基準は、国際的に確立された診断基準を用いた (表 1)。本研究では、AD、血管性認知症 (Vascular Dementia ; VaD)、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies ; DLB)、前頭側頭葉変性症 (Frontotemporal lobar degeneration ; FTLD)、特発性正常圧水頭症 (idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus ; iNPH)、進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP)、大脳皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration ; CBD) の 7 つの疾患を対象とした。これら以外の認知症は今回の研究から除外した。

表 1. 鑑別診断に用いた各疾患の診断基準

疾患	診断基準
AD	NINCDS-ADRDA 臨床診断基準
VaD	ADDTc、NINDS-AIREN のいずれか一方を満たす
DLB	第 3 回 DLB 国際ワークショップによる診断基準
FTLD	International collaborative workshop on FTD による診断基準
iNPH	日本正常圧水頭症研究会による特発性正常圧水頭症診療ガイドラインにおける診断基準
PSP	NINDS-SPSP 臨床診断基準
CBD	Boeve らの CBD の暫定診断基準

AD : アルツハイマー病、VaD : 血管性認知症、DLB : レビー小体型認知症、FTLD : 前頭側頭葉変性症、iNPH : 特発性正常圧水頭症、PSP : 進行性核上性麻痺、CBD : 大脳皮質基底核変性症

なお、以下の項目のいずれかに該当する患者は本研究より除外した。

1. 介護施設入所中、病院に入院中のもの
2. 信頼できる同居介護者がいないもの
3. 精神疾患もしくはアルコール、薬物依存の既往があるもの
4. 上記認知症性疾患以外の神経疾患を有するもの
5. 重篤な身体疾患を有するもの
6. 頭部外傷の既往があるもの

#### 観察項目

下記の評価を患者初診時点から 2 カ月以内に実施した。

1. 患者情報：年齢、性別、発症年齢、主介護者との続柄、内服薬の種類と量、介護認定の有無と要介護度、介護サービスの利用状況、身体合併症（既往症）
2. 認知症重症度：Clinical dementia rating (CDR)
3. 神経心理検査：Mini-Mental State Examination (MMSE)
4. BPSD：Neuropsychiatric Inventory (NPI)（妄想、幻覚、興奮、うつ、不安、多幸、無為、脱抑制、焦燥感、異常行動、睡眠障害、食行動変化の12項目を評価）
5. 介護負担度：日本語版 Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI)
6. 日常生活活動（ADL）：PSMS、IADL

#### 解析

7つの疾患ごとに、12項目のBPSDの有症率を求めた。それらを $\chi^2$ 検定を用いて群間比較した。統計学的有意水準は $p < 0.05/12 = 0.0042$ とした。

認知症重症度とBPSDの関連を調べるために、患者数が多かったADとDLBをCDR値によって4群（CDR 0.5；ごく軽度、CDR 1：軽度、CDR 2：中等度、CDR 3：重度）に分類し、それぞれの疾患ごとに4群間の中でNPI合計スコ

アを分散分析を用いて比較した。統計学的有意水準は $p < 0.05$ とした。

#### 倫理面への配慮

1. 本研究は、熊本大学医学部倫理委員会ならびに各関連施設の倫理委員会の承認を得て実施した。
2. 研究対象者については、研究計画を口頭および書面にて本人、家族に説明したのち、研究に参加同意の得られたものを対象とした。
3. 治療結果など研究において得られた個人情報 は全てコード化し、研究代表者が本研究専用のコンピュータに一括保存し、対象者個人を特定しうる恐れのあるものは本研究の目的以外に使用しないことを厳守した。

#### 年度ごとの計画

##### 【平成 21 年度】

各施設で研究準備を整え（検査スタッフの確保、データベースの構築、倫理委員会の承認など）、平成 22 年 1 月から患者のエントリーを開始した。得られたデータは随時データベースに登録した。

##### 【平成 22 年度】

平成 22 年度は、前年度から引き続き患者のエントリーを継続した。当初は平成 23 年 3 月末でエントリーを終了する予定であったが、予定症例数に達しなかったため、エントリー期間を次年度 10 月まで延長した。

##### 【平成 23 年度】

平成 23 年 10 月まで患者エントリーを継続した。その後調査データを集計、解析した。

#### C. 研究結果

全施設で AD 393 名、DLB 97 名、VaD 71 名、FTLD 30 名、iNPH 20 名、CBD 9 名、PSP 6 名、合計 626 名が対象期間内にエントリーされた。各群の背景を表 2 に示す。全体の平均 MMSE が 19.1 点、CDR が 1.2 であり、本研究対象は軽度から中等度の患者が主体であった。

表 3 に疾患別の BPSD 各症状の有症率を示す。

表 2. 各疾患の背景プロフィール

	AD	VaD	DLB	FTLD	iNPH	CBD	PSP	合計
人数 (人)	393	71	97	30	20	9	6	626
男/女 (人)	117/276	34/37	45/52	18/12	11/9	7/2	5/1	237/389
年齢	77.0±8.0	78.3±6.8	77.6±5.4	68.2±10.2	75.6±5.0	69.8±8.3	72.0±9.4	76.6±7.9
教育年数	10.6±2.9	10.2±2.8	10.3±2.7	12.1±3.2	12.0±3.2	11.0±2.5	13.5±2.9	10.7±2.9
MMSE	19.0±5.4	18.7±4.8	18.6±5.7	20.3±5.2	20.8±6.3	19.8±6.6	21.8±4.1	19.1±5.4
CDR	1.1±0.7	1.3±0.7	1.2±0.6	1.2±0.7	1.2±0.7	0.9±0.6	0.9±0.6	1.2±0.7

値は平均±標準偏差

表 3. 各疾患ごとの NPI 下位項目の頻度

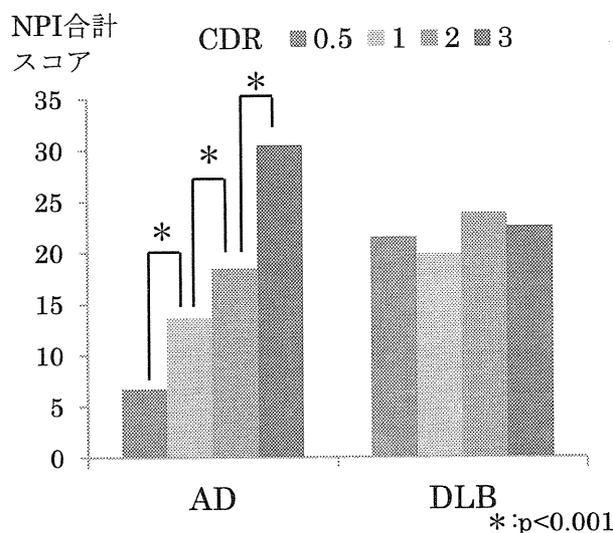
NPI 項目	AD	VaD	DLB	FTLD	iNPH	CBD	PSP	合計	p 値
妄想	119 (30.5)	51 (51.5)	19 (26.0)	4 (13.3)	5 (19.2)	0 (0)	1 (16.7)	199 (31.4)	<0.001
幻覚	32 (8.2)	67 (67.7)	13 (17.8)	1 (3.3)	3 (11.5)	1 (11.1)	1 (16.7)	118 (18.6)	<0.001
興奮	146 (37.2)	32 (32.3)	22 (30.1)	13 (43.3)	10 (38.5)	4 (44.4)	2 (33.3)	229 (36.2)	0.595
うつ	136 (34.9)	37 (37.4)	28 (38.4)	10 (33.3)	6 (23.1)	5 (55.6)	2 (33.3)	224 (35.4)	0.325
不安	123 (31.5)	47 (47.5)	19 (26.0)	10 (33.3)	8 (30.8)	5 (55.6)	2 (33.3)	214 (33.8)	0.036
多幸	12 (3.1)	5 (5.1)	4 (5.5)	9 (30.0)	2 (7.7)	1 (11.1)	1 (16.7)	34 (5.4)	<0.001
無為	292 (74.9)	76 (76.8)	50 (68.5)	25 (86.2)	21 (80.8)	7 (77.8)	4 (66.7)	475 (75.0)	0.621
脱抑制	52 (13.5)	10 (10.1)	10 (13.7)	14 (46.7)	2 (7.7)	2 (22.2)	1 (16.7)	91 (14.4)	<0.001
焦燥感	118 (30.4)	23 (29.3)	22 (30.1)	11 (36.7)	8 (30.8)	2 (22.2)	2 (33.3)	192 (30.3)	0.955
異常行動	91 (23.6)	26 (26.3)	17 (23.3)	15 (50.0)	6 (23.1)	2 (22.2)	1 (16.7)	158 (25.0)	0.072
睡眠障害	90 (23.3)	45 (45.5)	23 (31.5)	11 (36.7)	6 (23.1)	2 (22.2)	3 (50.0)	180 (28.4)	0.002
食行動変化	105 (27.3)	26 (26.3)	24 (32.9)	19 (63.3)	8 (30.8)	2 (22.2)	3 (50.0)	187 (29.5)	0.003

値は人数 (%)

妄想、幻覚、多幸、脱抑制、睡眠障害、食行動変化において有症率に有意差があったが、残りの 6 つの症状では有意差は認められなかった。症状と疾患との関連では、幻視は DLB に、多幸・脱抑制は FTLD において有症率が高かった。

重症度と BPSD との関連については、AD では 4 群間で NPI 合計スコアに有意差が認められ ( $p<0.001$ )、さらに Tukey の方法による多重比較でも各群間に有意差が認められた (いずれの群間も  $p<0.01$ )。一方 DLB では、4 群間で NPI 合計スコアに有意差は認めなかった ( $p=0.639$ ) (図 1)。

図 1



## D. 考察

本研究の結果から、軽度～中等度の時期において、どの認知症でも一定の頻度で BPSD が生じることが示された。この結果は、BPSD のマネジメントがどのような認知症疾患においても重要となる事を示している。

BPSD の内容と原因疾患との関連については、BPSD は全ての認知症に共通して認められる BPSD と、比較的疾患に特異的な BPSD があることが示された。前者には、興奮、うつ、不安、易刺激性、無為、異常行動が含まれ、後者には妄想、幻覚、多幸、脱抑制、睡眠障害、食行動変化が含まれることが明らかになった。前者の疾患にかかわらず認められる BPSD は、認知症になることによってもたらされる心理社会的要因と強く関連し、後者の疾患特異的な BPSD は、その発現に生物学的要因が強く働いていることが考察された。疾患に特徴的な BPSD としては、幻覚が DLB に多く、多幸・脱抑制が FTLD に特徴的な症状であることが示された。

AD と DLB を対象として認知症重症度と BPSD の関連を調べた検討では、AD では認知症が重症化するにつれて BPSD も悪化するのに対して、DLB では激しい BPSD が病初期から認められることが示された。この結果は、AD 患者では病期に応じた BPSD 対応が、DLB では病初期から集中的な BPSD 対応が必要であることが示された。

-----  
分担研究者 森悦朗担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

非変性性認知症の中でも頻度が高いのは血管性認知症および特発性正常圧水頭症 (iNPH) である。それらの認知障害および BPSD の病態を検討した。

前部視床梗塞は単一の病巣で認知症を生じる、いわゆる戦略的部位梗塞のひとつで、皮質下性虚血性血管性認知症のひとつの典型である。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。

また iNPH における認知障害と BPSD を前向きに評価を行った。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。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、本研究では興奮や易刺激性、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。

-----  
分担研究者 水上勝義担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

3 年間の研究内容は大きく 2 つに大別できる。1 つはレビー小体型認知症 (DLB) の初期/早期像および早期診断技術についての検討であり、2 つめは BPSD に対する安全で効果的な治療の検討である。

### 1. DLB の初期/早期像および早期診断技術の検討

精神科に入院したレビー小体型認知症 (DLB) の早期例に対して高炭酸換気応答を測定した。また DLB の初期症状を後方視的に検討すると共に、高齢うつ病で高炭酸換気応答障害例の経過を前方視的に検討した。

その結果、DLB の全例で高炭酸換気応答検査による異常低値を示した。また高齢うつ病者で高炭酸

換気応答が低値を示す例の多くは DLB に移行した。後方視的な検討では、DLB の初期診断名としては、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%をしめ、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。DLB とははじめから診断された例は 22%であった。

今回の検討から、DLB の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。そして DLB の初期診断には高炭酸換気応答検査が有用なことが示唆された。

## 2. BPSD に対する安全で効果的な治療の検討

BPSD に対して抗精神病薬の代替治療として、漢方薬（抑肝散）やバルプロ酸の効果を詳細な症例検討や後方視的な検討を通して評価した。BPSD の興奮、攻撃、幻覚などの症状に抑肝散が有用であった。またバルプロ酸も興奮や攻撃性に対して効果を認めた。かかりつけ医は抗精神病薬の使用に不慣れであり使用は困難である。BPSD に対して抗精神病薬に代わる薬剤の存在は意義があるといえる。

またアルツハイマー型認知症（AD）治療薬の BPSD に対する効果についても検討した。文献的にそれぞれの AD 治療薬は BPSD に対する効果が異なっていた。ドネペジルはアパシー、うつ、不安に対する効果が、ガラントミンは興奮・攻撃性、不安、脱抑制、異常行動に対する効果が、メマンチンについては行動障害と攻撃的言動に対する改善効果が報告されている。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。

BPSD に対する効果の違いは、AD 治療薬の使用分けの一つの指標になることが示唆された。また BPSD の効果を活用することで BPSD に対

する対症薬剤を減量することが可能になることが示唆された。

-----  
分担研究者 今村徹担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

レビー小体型認知症（Dementia with Lewy bodies: DLB）は、アルツハイマー病（Alzheimer's disease: AD）に次いで頻度の高い認知症性疾患であると同時に、パーキンソン症候の合併による日常生活活動障害の重度化、幻視や認知機能変動といった独特の症状による介護者負担の増大、高頻度の転倒による合併症のリスクの高さといった要因がしばしば重複し、在宅および施設での療養介護において“困難事例”となりやすい疾患である。

したがって、DLB の的確な臨床診断と適切な治療・リスク管理は、かかりつけ医を始めとする非専門医の認知症診療において重要な課題である。しかし、DLB の臨床診断、特に三大中核症状の一つである認知機能変動の診断が難しいことは、国際臨床診断基準の中でも指摘されており、操作的な認知機能変動の評価法の開発が期待されてきた。我々は、認知機能変動の評価法として、8 項目の簡便で操作的な質問表である Short Fluctuations Questionnaire (SFQ) を開発し、その信頼性、妥当性、有用性を示した。我々の 3 年間の研究では以下を明らかにすることができた：

- (1) SFQ は DLB 患者と AD 患者を十分な感受性と特異性をもって判別することができると同時に、専門医の診断した認知機能変動の有無の検出についても十分な感受性と特異性を有している（永島ら，2009）。
- (2) SFQ は十分に高い検査者間および検査・再検査信頼性を有している（市野ら，投稿中）。
- (3) SFQ はせん妄や前頭葉症候群を呈する患者への適用には困難があり（清水ら，印刷中）、臨床診断においては、SFQ による認知機能変動の有無の判定の前に DLB と AD 以外の認知症性疾

患を除外しておく必要がある。

これらの点に留意すれば、SFQは幅広い臨床場面で使用可能であり、かかりつけ医の診療における認知症の鑑別診断と疾患別治療における基本的なツールとなりうるものである。

さらに我々は、SFQを用いて、DLBとADにおける認知機能変動と他の症状との関連を分析する研究を開始しており、その最初の成果を公表したところである（飛田ら、印刷中）。

-----  
分担研究者 数井裕光担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

アルツハイマー病(AD)患者で認められる妄想と興奮に関する神経基盤を明らかにするため、妄想と興奮の下位症状を因子分析を用いて分類し、分類された症状に関連する神経基盤を脳血流 single photon emission computed tomography データを用いて検討した。初年度は妄想の下位症状を分類し、その分類された妄想に関連する神経基盤を検討した。しかし、対象に妄想を認めないAD患者が含まれていたこと、脳血流が相対的に増加していた脳部位の検討をしていなかったことなど、方法的に問題があった。平成22年度は興奮の神経基盤を検討した。興奮の下位症状は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、両側尾状核、右島の血流低下と左前頭領域内側の血流増加と関連していた。因子2には叫ぶ・悪態をつくと物にあたるが分類され、両側前頭葉内側、前頭葉眼窩領域の血流低下と背側後部帯状皮質の血流増加と関連していた。最終年度には初年度に実施した妄想の神経基盤研究について、再度妄想が認められる患者のみで検討した。妄想の下位症状は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して考えた。物盗られ妄想は視床や後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の妄想と興奮は下位分類可能な症状で、その分類された症状に関連する神経基盤はそれぞれ異なることが明らかとなった。神経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。

-----  
分担研究者 橋本衛担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

平成21年度は、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て、認知症患者の呈する妄想の特徴を分析した。認知症患者の約3割が妄想を呈し、なかでもレビー小体型認知症(DLB)の妄想出現頻度が59%と圧倒的に多かったが、特発性正常圧水頭症(iNPH)や脳血管性認知症(VaD)、大脳皮質基底核変性症(CBD)においてもアルツハイマー病(AD)より高率に妄想を認めた。各疾患における妄想内容のパターンは、これまでの報告通りADでは物盗られ妄想が多く、DLBでは誤認妄想が多いという結果であった。各疾患に特徴的な妄想出現パターンを把握し、合理的な治療・ケアを行っていくべきと考えられた。

ADの発症に血管性病変が重要な役割を果たしているとする近年の知見を受けて、平成22年度はAD患者において、皮質下虚血性病変が認知機能障害ならびにBPSDに及ぼす影響について検討した。その結果、皮質下虚血性病変を認める群の方が実行機能、注意などの前頭葉機能障害が有意に強く、さらに幻覚、妄想が重度であった。この結果から、AD患者に皮質下虚血性病変を合併することは、実行機能や注意機能などの認知機能

を低下させるだけではなく、妄想の危険因子となる可能性が示され、ADにおける脳血管障害の治療の重要性が示唆された。

AD患者では、BPSDが認知機能障害以上に介護者に負担を及ぼすことが知られているが、DLBの介護者負担についてはほとんど知られていない。そこで平成23年度は、DLBとADの介護者負担の比較ならびにDLB患者の介護者負担に影響をおよぼす要因を検討した。その結果、DLB群においてAD群よりも介護者負担が有意に高いことが示された。さらにDLBの介護者負担と相関する因子を分析したところ、BPSDがDLBの介護者負担に最も強く影響することが示された。本研究の結果から、DLBではADよりも介護者の負担が大きく、DLBの介護負担の軽減には、BPSDの治療に焦点を合わせることが重要であることが考えられた。

-----  
分担研究者 上村直人担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

認知症患者のBPSDの中でも性的逸脱行動は、介護保険主治医意見書の評価項目に存在しながらも、その実態はこれまでほとんど調査がなされていない。そこで高齢者の介護者に対する性的逸脱行動に関する調査を施行した。その結果非認知症高齢者からの性的逸脱行動が、AD群、VaD群などの認知症患者から受ける場合よりもストレスが高かった。性的逸脱行動の内容分析では、様々な内容の性的逸脱行動が存在することが判明した。これらのことから、認知症患者を含む高齢者の性的逸脱行動は決して稀ではなく、またその行動内容にもさまざまな形態があり背景疾患により出現率が異なることが示された。そのため今後、さらに客観的な指標を用いて認知症患者の性的逸脱行動の評価を行う必要があると考えられた。

次に認知症の未治療期間について検討した。高知大学認知症疾患データベースの中から2001年1月1日～2011年12月27日までに高知大学医

学部附属病院神経科精神科もの忘れ外来を受診した連続症例の初診患者を分析した。倫理的配慮として高知大学倫理委員会での承認を得て行なった。選択基準を満たした144名の実態分析から、認知症の臨床診断までの期間（未治療期間）と初診時のBPSDの関連性について考察し、背景疾患別のBPSDのみではなく、認知症患者では背景疾患によらず未治療期間がBPSDに関連していることが判明した。また背景疾患別の検討でも、総じて初老期発症例では未治療期間が長い傾向があり、特に高次脳機能障害例では顕著であった。これらのことから未治療期間という主に統合失調症で用いられている概念を認知症に当てはめても早期発見、早期治療の必要性が高く、特に初老期発症例ではBPSDの正しい知識の普及啓発がますます重要であると思われる。

-----  
分担研究者 福原竜治担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

本研究では、比較的頻度が稀である意味性認知症(Semantic dementia:SD)に焦点を当て、その症状の出現様式、診断精度の向上、介護負担の強いBPSDに対するルーティン化療法について研究を行った。

まず意味性認知症の連続多数例のうち長期間追跡できている19例について、様々な臨床症状が経過のどのような時期に生じるかを後方視的に調査した。その結果、これまで経験的に言われていたように、SD患者では最初に特徴的な言語症状が出現し、徐々に人格および行動変化が現れ、最終的に日常生活動作の障害が出現することが明らかになった。そのうち右側頭葉優位の萎縮を有する例では、初期から相貌の認知障害と易刺激性や攻撃性が出現しやすいことも示された。

次にMRI画像を用いて、SDと同じく初期に側頭葉に病変を生じやすいアルツハイマー型病(AD)との画像的鑑別について研究した。対象は50-69歳のSD10例と年齢、Mini-mental state検査の得点をマッチさせたAD10例とした。方法は、

MRI 画像における萎縮などの所見に関する視覚的評価尺度を作成し、2 群について比較検討した。視覚評価尺度は、大脳全体を 28 カ所に分けそれぞれの部位の萎縮の程度を 4 段階で評価し、また楔状萎縮の有無について判定した。その結果、ピック病に特徴的とされる楔状萎縮像は AD では全ての領域で認められなかったが、SD では 30~60% でしか認められなかった。一方萎縮部位に着目すると、SD では左右どちらかの側頭葉底面の萎縮が著明であったが、AD ではこの領域での萎縮を認めず、鑑別点として有用と思われた。

SD では病初期には、語義失語によるコミュニケーション障害や相貌認知障害などの認知機能低下が問題となる。これは、仕事ができなくなる、近所の人と付き合いづらくなるといった社会的問題の要因となるが、介護困難と結びつくことは少ない。むしろ症状の進行に伴って、より目立つようになる脱抑制や常同行動、異食などの BPSD が、それぞれ重なり合って強固なものとなり、自宅や施設での介護が困難となる場合が見られる。自宅や施設において介護困難となった SD 例 7 名に対し、それぞれの症状に応じた入院ルーティン化療法を行った。問題行動を適応的に変容させるには、刺激となっているものの遮断、新たな常同行動の設定が効果的であった。また、在宅時に問題とされた BPSD が、入院後も同じように表れるとは限らず、環境の変化によって異なった形となって出現しているケースが多く見られた。ルーティン化療法は、全例に対してある一定の効果を得た。しかし、効果をあげるまでには何度か組み込まれる作業やケアの方法について再考を繰り返す必要があった。また、退院後に問題が再燃するケースもみられ、退院後も丁寧なフォローが必要である。

-----  
分担研究者 品川俊一郎担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

認知症患者の食行動異常は、入院や通所などの施設介護において大きな問題となる。様々な要因の

影響が考えられるが、現在までその頻度やその種類、原因疾患や背景因子との関連を調査した報告は少ない。施設介護において、認知症患者の介護者からみた食行動異常の頻度と種類を調べ、原因疾患や認知機能、精神症状などの背景因子との関連も調べることを目的とした。

一定時期に 3 つの認知症病棟入院中、2 つの認知症デイケア通所中の患者を対象とした。文献や事前調査から頻度が多く、介護者が対処に困難なものを 24 項目を抽出し、患者を直接担当する看護師が情報を包括的に収集した。原因疾患、年齢、性別、教育歴、MMSE (Mini-Mental State Examination)、CDR (Clinical Dementia Rating)、精神症状、BMI (Body Mass Index)、使用薬剤、身体合併症も聴取した。

対象は 208 例で入院患者が 74% を占め、平均年齢は 78.4 歳、女性が 62%、平均 MMSE 10.3、CDR は 2 が 25%、3 が 46% であった。診断はアルツハイマー病 (AD) が 46%、脳血管認知症 (VaD) が 33%、前頭側頭葉変性症 (FTLD) が 8% であった。

食行動異常の頻度では「咳むせ込み」、「食物嚥下困難」、「水分嚥下困難」、「長時間かかる」の頻度が高く、「水分摂取」、「食べすぎ」、「同じ順序」の頻度は低かった。一方で負担度は順序が異なり、「口にいけない」は頻度が低い負担度が高かった。重症で認知機能が低下した患者と、興奮や無為がある患者で食行動異常が出現しやすかった。原因疾患では、FTLD は AD や VaD より「甘いもの」、「食べ物探す」、「同じ物」、「マナー悪化」、「詰め込みすぎ」の項目の頻度が高かった。重症度が高いほど「咳むせこみ」、「吐き出す」、「濃い味」、「溜め込み」、「食欲変動」、「食べ過ぎ」、「マナー悪化」の項目の頻度が高かった。

因子分析を行った結果 4 因子が得られ、その後のロジスティック回帰分析では因子 1 (がつつき) では無為が有意に影響し、因子 2 (嚥下の問題) では BMI、MMSE、妄想が有意に影響していた。因子 3 (食欲の問題) では無為が有意に影響し、因子 4 (こだわり) では MMSE で有意差を認め

た。  
施設利用している認知症高齢者の食行動異常は様々な原因疾患の認知症で出現し、大きく4因子に分類して考えることができ、このような類型化は有用である。無為や認知機能の低下が食行動異常の出現に大きく関与する。

-----  
分担研究者 荒井由美子担当分の研究についての目的、方法、結果、考察を以下に記す。

わが国では、認知症発症の初期の段階からの「かかりつけ医の役割」について、その重要性が認識されつつある。わが国と同様に、英国においても、**General Practitioners**(以下、GP)の役割が重要視されつつあるが、それに至るまでの間には、徹底した実態の把握が図られ、厳しい現状が明らかにされた経緯がある。2009年には、認知症に特化した政策が策定され、現在、関連制度の整備とともに、GPの役割強化に係る試行が進められている。

そこで本研究は、英国における認知症に関する政策(**National Dementia Strategy**)に着目し、かかりつけ医の資質向上に資する有用な知見を呈することで、以て、わが国における認知症患者の介護者の介護負担に対し、その軽減に寄与することを目的とした。

研究の方法は、1)英国における認知症に関する政策(**National Dementia Strategy**)の策定の背景、2) **National Dementia Strategy** の概要及び課題、の2つの観点について、英国において患者が最初に受診するGP(かかりつけ医)に着目し、関連する公文書及び先行研究のレビューにより実施した。

本研究の結果、認知症診断への従事に対するGPの消極性の問題、推定認知症患者数と診断数との乖離等、**National Dementia Strategy** 策定前の実状が確認されたとともに、その策定理念と実際のGPへのアプローチにおける課題等が明らかになった。本研究を通じて明らかとなった、**National Dementia Strategy** の理念は、わが国における認知症患者の介護者の介護負担に対しても、

その軽減に寄与すべく有用な知見であるものと思われる。

## E. 結論

BPSDはその内容によって、全ての認知症に共通して生じるものと、比較的疾患に特異的なものの2群に分類される。これは認知症の鑑別診断ならびにBPSD治療に大きく寄与する知見である。

ADでは認知症が重度になるにつれてBPSDが激しくなる。一方でDLBでは病初期から激しいBPSDが認められる。すなわち、BPSDは認知症疾患だけではなく重症度とも密接に関連しており、BPSD治療には認知症重症度も考慮しながら行うことが重要である。

画像検査、自律神経検査も鑑別診断に有用であることが示された。

各疾患ごとに適切な治療を行うことでBPSDを軽減することができることを示した。

## F. 健康危険情報

特記すべきことなし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Ikeda M. Impact of donepezil hydrochloride on the care burden of family caregivers of patients with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 9 : 196-203, 2009

Suh GH, Wimo A, Gauthier S, O'Connor D, Ikeda M, Homma A, Dominguez J, Yang BM. International Price Comparisons for the Alzheimer's Drugs : A Way to Close the Affordability Gap. *Int Psychogeriatr* 21 : 1116-1126, 2009

寺川智浩, 玉井 顯, 池田 学. 認知症高齢者の自動車運転に関するアンケート調査 -アルツハイ

マー病患者の自動車運転に対する家族と患者の認識の乖離に関する研究. 老年精神医学雑誌 20 : 555-565, 2009

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

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

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

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, in press

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

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.

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 —リハビリテーション現場で知っておくべきこと—.

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

数井裕光, 武田雅俊. 特発性正常圧水頭症の診断と治療. 老年精神医学雑誌 20 増刊号-III, 81-86, 2009.

数井裕光, 武田雅俊. 認知症の BPSD を考える ; AD,DLB,FTD を中心に —BPSD と関連する脳障害部位—. 老年精神医学雑誌 20 増刊号・I, 128-133, 2009.

数井裕光, 武田雅俊. 健忘症状の診方. 高次脳機能研究 29, 304-311, 2009.

数井裕光, 武田雅俊. 認知症の症候学 この 10 年とこれから. Clinician 56, 72-76, 2009.

数井裕光, 武田雅俊. アルツハイマー病の嗅覚障害. Aroma Research 38, 118-122, 2009.

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 の段階から介入するべきとの立場から. 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.

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