

思う 30.9%③あまり役に立っていないと思う 18.2%④役に立っていないと思う 0.36%であった。活用している場合、どの部分を活用しているか(複数回答有り)は⑦診療情報提供書・連絡ノート 17件⑤お薬情報 12件で多かった。活用した結果、どのような点が改善したか(複数回答有り)は①必要な情報が入手しやすくなった 23件、②かかりつけ医や認知症疾患医療センターとの情報交換がスムーズになった 12件と多かった。「手帳」を活用していない場合、活用していない理由①使い勝手が悪い 2件②必要な情報が記載されていない 5件③忙しくて活用する暇がない 2件④その他 20件であった。

かかりつけ医では、「手帳」について①知っていた 13.8%②多少知っていた 22.4%③今回初めて知った 63.8%であった。患者及び家族が「手帳」を診察時に持参するかは①持ってこられている 34.5%②時々持ってこられている 24.1%③あまり持ってこられない 10.4%④持ってこられない 31.0%であった。手帳を持参された際、貴院では活用しているかは①活用している 23.2%②時々活用している 30.4%③あまり活用していない 14.3%④活用していない 32.1%であった。かかりつけ医の診療形態による違いでは、①活用している②時々活用していると答えたかかりつけ医のうち 93.3%は診療所の医師であった。また往診をしている4名の医師はいずれも①活用しているという意見であった。使い勝手については、①非常に使いやすい 16.4%②使いやすい 74.5%③使いにくい 9.1%であった。「手帳」が役に立っているかは①役に立っていると思う 46.4%②少し役に立っていると思う 42.9%③あまり役に立っていないと思う 8.9%④役に立っていないと思う 1.8%であった。活用している場合、どの部分を活用しているか(複数回答有り)は⑦診療情報提供書・連絡ノート 18件⑤お薬情報 15

件④認知機能評価スケール 11件が多かった。活用した結果、どのような点が改善したか(複数回答有り)は①必要な情報が入手しやすくなった 19件、③患者の家族との情報交換がスムーズになった 10件が多かった。手帳を活用していない場合、活用していない理由としては①使い勝手が悪い 3.2%②必要な情報が記載されていない 12.9%③忙しくて活用する暇がない 29.1%④その他 54.8%であった。

D. 考察

「あんしん受診手帳」の内容や使いやすさについては問題ないと考えられた。自宅まで訪問する、ケアマネージャーや訪問看護師、ヘルパーは、訪問時に「手帳」を目にすることも多く、認識度は高かった。しかし介護保険サービスの利用にあたり既に連絡体制ができており、新しく「手帳」を活用する必要を感じていない割合が 30.9%と高かった。しかしこれまで連絡を取得し難かった診療情報を得やすくなったことは評価されているようであった。かかりつけ医については本人か介護者が「手帳」を持参する必要がある。かかりつけ医の「手帳」認知度が低かった理由として、本人や家族が「手帳」を持参していないことが考えられた。しかし、持参した場合の利用割合は介護保険サービスに関わる者よりも高く、特に、往診をおこなっているかかりつけ医は高い使用頻度であった。このことから、かかりつけ医の受診時に患者及び介護者が「あんしん受診手帳」を積極的に持参し提示していくような指導が必要であると考えられた。

E. 結論

家族、介護保険サービスに関わる者、かかりつけ医ともに、「あんしん受診手帳」の内容については問題ないという感想が得られた。

F. 研究発表

1. 論文発表

樋上容子、樋口明里、山川みやえ、松浦和江、竹村有由、繁信和恵、周藤俊治、牧本清子. リスペリドン中止前後の頭部外傷後遺症患者の活動性の変化～IC タグモニタリングシステムによる客観的評価～(短報). 老年精神医学雑誌. 24(4): 393-397, 2013

Nishikata S, Yamakawa M, Suto S, Shigenobu K, Makimoto K. Degree of ambulation and factors associated with the median distance moved per day in Alzheimer's disease patients. International Journal of Nursing Practice. Accepted for publication on February, 2013.

Nonaka T, Yamakawa M, Suto S, Shigenobu K, Makimoto K. Quantitative evaluation of changes in the clockwatching behavior of a semantic dementia patient. American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias. Accepted for publication on January, 2013.

繁信和恵. 大都市における認知症連携の課題. 日本社会精神医学雑誌. 22(4): 559-567, 2013.

2. 学会発表

繁信和恵. 地域生活を重視した認知症の急性期治療. 第109回日本精神神経学会学術集会日, 2013年5月23-25日, 福岡.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

平成 25 年度厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
「認知症のための縦断型連携パスを用いた医療と介護の連携に関する研究」
分担研究報告書

老年期身体表現性障害患者における認知機能プロフィールに関する予備的研究

研究分担者 角 徳文（東京慈恵会医科大学精神医学講座）

○研究要旨

本研究では、老年期における身体表現性障害の認知機能のプロフィールを健常高齢者と比較検討した。身体表現性障害群は、Hamilton Anxiety Scales (HAMA) により HAMA トータルスコアで 17 点以下を軽度身体表現性障害群、18 点以上を重度身体表現性障害群に分けて解析を行なった。対照群と比較し重度身体表現性障害群では有意に Mini-Mental State Examination (MMSE) 総合点が低く、Frontal Assessment Battery (FAB) 総合点においては重度身体表現性障害群では対照群および軽度身体表現性障害群よりも有意に点数が低かった。FAB の下位検査項目をみると葛藤指示課題において、重度身体表現性障害では対照群および軽度身体表現性障害群と比較し点数が低下していた。また、Japanese version of the Neurobehavioral Cognitive Examination (J-COGNISTAT) の下位検査項目では注意、計算において身体表現性障害群の低下がうかがわれた。これらの結果からは、身体表現性障害では何らかの認知機能障害があり、それが症状の程度と関係することが推測された。さらに老年期の身体表現性障害では、記憶障害を主とするアルツハイマー型認知症や老年期うつ病といった疾患とは異なる認知機能障害のプロフィールが関係していることが伺われ、さらなる検討が必要であると考えられた。

A. 研究目的

高齢者において身体的愁訴、心気的症状は頻度の高い症状であり、老年期うつ病でも特徴の一つとされている。このことは、一般には高齢者特有の身体的衰えや老年期心性と関連付けられているが、その特徴的な症候の背景にある病態についての検討は乏しい。本予備的研究では、特に認知機能に着目し、健常高齢者との比較により、老年期における身体表現性障害の認知機能障害の特徴を検討する。

B. 研究方法

(対象者)

東京慈恵会医科大学附属柏病院の外来患者に

おいて、初診時 DSM-IV-TR の身体表現性障害の診断に合致する 65 歳以上の症例を対象とした。そのうち、うつ病の既往、他の DSM-IV-TR の I 軸診断の合併のある患者、認知症および軽度認知機能障害に該当する患者、その他脳梗塞などの器質性障害のある患者、重度の身体疾患がある患者を除外した 40 名を対象とした。対照群として 65 歳以上の健常高齢者を対象とした。
(方法)

精神症状の評価のために Hamilton Anxiety Scales (HAMA) を用いた。本尺度は、従来不安性障害の症状を測定することに焦点をあて、測定内容は不安の精神的経験、筋肉や内臓の症状、抑うつ気分、不眠、インタビューの際の認知的

障害といったさまざまな領域に及ぶ。また、不安性障害のさまざまな症状がグループ化され、13の変数に基づいた因子分析の結果、「精神的不安」および「身体的不安」といった2つの因子によって尺度が構成されることが示唆されている。本研究では、これらの下位尺度を主に精神的不安を評価する HAMA-PSY、主に身体的不安を評価する HAMA-SOM に分けて解析した。認知機能評価には、Mini-Mental State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、Japanese version of the Neurobehavioral Cognitive Examination (J-COGNISTAT) を用いた。MMSE は認知症のスクリーニングテストとして広く用いられており、FAB は前頭葉機能や実行機能の評価尺度として普及している。J-COGNISTAT は、各種の認知機能の評価する尺度であり、3 領域の一般因子（覚醒水準、見当識、注意）と 5 領域の認知機能（言語、構成能力、記憶、計算、推理）が評価できるようになっており、一般因子および 5 領域の認知機能の評価する[見当識、注意、理解、復唱、呼称、構成、記憶、計算、類似、判断]といった下位検査が用意されている。

（倫理面への配慮）

全ての対象者に対して本研究の趣旨を説明し、書面による同意を得た。また、本研究は当院倫理委員会の審査を経て承認を得ている。

C. 研究結果

対象者のプロフィールを表 1 に示す。身体表現

性障害群は、HAMA トータルスコアで 17 点以下を軽度身体表現性障害群、18 点以上を重度身体表現性障害群に分けて解析を行なった。性別、年齢、教育歴において対照群と身体表現性障害群の間に有意差はみられなかった。また、軽度身体表現性障害群と重度身体表現性障害との間に罹病期間、発病年齢、抗不安薬および抗うつ薬の服用量に関して有意差はみられなかった。MMSE において、対照群より重度身体表現性障害群では有意に点数が低かった。また FAB においては、重度身体表現性障害群では対照群および軽度身体表現性障害群よりも有意に点数が低かった。

表 2 において対照群と身体表現性障害群における FAB の結果を示す。Bonferroni の補正後では、葛藤指示においてのみ有意差が見られた。重度身体表現性障害群では、対照群および軽度身体表現性障害群に比較し葛藤指示の項目の点数が有意に低かった。

J-COGNISTAT においては、Bonferroni の補正後では、注意と計算において各群の間に有意差がみられた。対照群に比較し軽度および重度身体表現性障害の点数は有意に低かった。また、計算においては重度身体表現性障害の点数は、対照群および軽度身体表現性障害に比較し有意に低かった。

表1 対象者のプロフィール

	対照群 (N=21) (平均 ±SD)	軽度身体表現性障害群 (N=26) (平均 ±SD)	重度身体表現性障害群 (N=14) (平均 ±SD)	χ^2 or <i>F</i> score	<i>P</i> value	Post-hoc ^a
性別 (男性/女性)	(9/12)	(7/19)	(1/13)	5.35 ^b	0.07	
年齢	74.9 ± 5.9	75.3 ± 5.6	73.2 ± 4.3	0.67	0.55	
教育歴 (年)	11.9 ± 1.9	12.2 ± 1.9	11.0 ± 2.1	1.82	0.17	
罹病期間 (年)	(-)	7.4 ± 6.8	6.2 ± 7.2	0.29	0.60	
発病年齢	(-)	67.5 ± 7.4	67.0 ± 8.4	0.05	0.82	
抗不安薬	0.0 ± 0.0	4.2 ± 4.2	5.6 ± 3.9	13.4	<0.001**	対照群 < 軽度、重 度
抗うつ薬	0.0 ± 0.0	13.1 ± 19.1	23.8 ± 33.3	6.00	0.004**	対照群 > 重度
HAMA-SOM (点)	0.2 ± 0.5	5.8 ± 2.9	11.7 ± 3.7	62.84	<0.001**	対照群 < 軽度 < 重 度
HAMA (総合点)	1.4 ± 1.2	10.9 ± 4.2	23.0 ± 5.3	107.12	<0.001**	対照群 < 軽度 < 重 度
MMSE (総合点)	28.5 ± 1.4	27.8 ± 2.0	26.6 ± 1.9	4.60	0.01*	対照群 > 重度
FAB (総合点)	16.1 ± 1.4	16.2 ± 1.2	14.7 ± 1.7	6.01	0.004**	対照群 > 軽度 > 重度

^a significant post-hoc comparisons (alpha level <0.05) with Tukey-HSD test. Sex ratio was analyzed by χ^2 test. ^b χ^2 score, **P* < 0.05, ***P* < 0.01 ; 抗不安薬、抗うつ薬は等価換算による ; 軽度 (軽度身体表現性障害群)、重度 (重度身体表現性障害)

表2 対照群と身体表現性障害群における Frontal Assessment Battery (FAB) 下位検査の比較

	対照群 (N = 21) (平均 ±SD)	軽度身体表 現性障害群 (N = 26) (平均 ±SD)	重度身体表 現性障害群 (N = 14) (平均 ±SD)	F score	P value	Post-hoc ^a
FAB 下位検査						
概念化	2.8 ± 0.7	3.0 ± 0.0	2.5 ± 0.8	3.90	0.03	
語の流暢性	2.1 ± 0.8	2.2 ± 0.7	2.1 ± 0.7	0.12	0.89	
運動プログラミング	2.9 ± 0.3	2.9 ± 0.4	2.5 ± 0.9	3.05	0.06	
葛藤指示	2.9 ± 0.2	2.9 ± 0.3	2.5 ± 0.6	7.20	0.002*	対照群 > 重度 軽度 > 重度
Go/ no go	2.3 ± 0.7	2.2 ± 0.7	2.0 ± 0.8	0.51	0.6	
被影響性	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0	3.0 ± 0.0	NA	NA	

significant post-hoc comparisons (alpha level < 0.05) with Tukey-HSD test. * Bonferroni-corrected $P < 0.05/6 \div 0.008$

; 軽度 (軽度身体表現性障害群)、重度 (重度身体表現性障害)

表3 対照群と身体表現性障害群における J-COGNISTAT 下位検査の比較

	対照群 (N = 21) (平均 ±SD)	軽度身体表 現性障害群 (N = 26) (平均 ±SD)	重度身体表 現性障害群 (N = 14) (平均 ±SD)	F score	P value	Post-hoc ^a
J-COGNISTAT 下位検査						
見当識	9.5 ± 0.9	9.7 ± 0.9	9.5 ± 1.2	1.31	0.86	
注意	9.2 ± 1.2	5.9 ± 3.1	6.6 ± 3.0	9.99	<0.001*	対照群 > 軽度, 対 照群 > 重度
理解	9.2 ± 1.6	8.7 ± 2.1	7.9 ± 1.8	2.09	0.13	
復唱	10.3 ± 0.7	10.0 ± 1.3	9.4 ± 1.5	2.38	0.09	
呼称	9.6 ± 0.8	9.7 ± 0.7	9.7 ± 0.6	0.25	0.78	
構成	8.8 ± 1.2	7.9 ± 1.5	7.9 ± 1.4	3.02	0.06	
記憶	9.2 ± 0.7	9.5 ± 0.6	9.4 ± 0.9	0.71	0.50	
計算	9.7 ± 0.6	9.2 ± 1.1	8.1 ± 1.5	9.45	<0.001*	対照群 > 重度, 軽度 > 重度
類似	9.9 ± 0.8	10.3 ± 0.6	9.9 ± 0.9	2.2	0.12	
判断	10.1 ± 1.0	10.7 ± 1.1	10.7 ± 0.9	0.6	0.56	

^asignificant post-hoc comparisons (alpha level < 0.05) with Tukey-HSD test. * Bonferroni-corrected $P < 0.05/10 = 0.005$

; 軽度 (軽度身体表現性障害群)、重度 (重度身体表現性障害)

D. 考察

本研究では、老年期の身体表現性障害と健常高齢者との間では認知機能プロフィールが異なることが示唆された。対照群に比較し重度身体表現性障害群では有意に MMSE 総合点が低く、FAB 総合点においては重度身体表現性障害群では対照群および軽度身体表現性障害群よりも有意に点数が低かった。これらの結果から、身体表現性障害では何らかの認知機能障害があり、それが症状の程度と関係することが推測される。FAB の下位検査項目をみると葛藤指示課題において、重度身体表現性障害では対照群および軽度身体表現性障害群に比較し点数が低下していた。また、J-COGNISTAT の下位検査項目では注意、計算において身体表現性障害群の低下がうかがわれた。これら限られた神経心理学的検査の下位項目の結果のみで老年期身体表現性障害の認知機能障害の特徴を述べることは困難であるが、記憶障害を主とするアルツハイマー型認知症や老年期うつ病といった疾患とは認知機能障害のプロフィールも異なることが疑われる。

初老期・老年期における心気症状、身体的愁訴の発現には、老化に伴う身体機能の低下、内科的疾患の増加などに加えて、ライフ・イベントなどの心理社会的な問題、老年期心性などの多様かつ、老年期特有の要因が関与している。従って、症状発現の背景にある要因によりその症状の発現様式も様々であると考えられ、初老期・老年期の身体表現性障害は、若年発症群とその症候を異にすることが推測される。しかし、国際的に用いられている DSM-IV-TR や ICD-10 といった診断ガイドラインにおいて身体表現性障害は特に老年期に関する言及はない。老年期の身体表現性障害に治療的介入を行うには、より多角的なアプローチを検討する必要があるだろう。

本予備的研究では限られた領域の認知機能

の評価しか行っておらず、社会統計学的因子などを含めた他の要因の検討も不十分である。今後、症例数も増やし経過も含めた縦断的研究も考慮し、老年期の身体表現性障害の病態についてさらなる検討を行う予定である。

E. 結論

老年期身体表現性障害群では対照群に比較し MMSE および FAB において有意に点数が低く、高齢者の身体表現性障害では認知機能の低下があることが推測される。またこれら検査に加え、J-COGNISTAT も含めた下位項目の検討からは、認知症やうつ病とは異なる認知機能障害のプロフィールが老年期の身体表現性障害には関係しているかもしれない。

研究協力者

稲村圭亮(東京慈恵会医科大学精神医学講座)、
互 健二(東京慈恵会医科大学精神医学講座)、
永田智行(東京慈恵会医科大学精神医学講座)、
品川俊一郎(東京慈恵会医科大学精神医学講座)

F. 研究発表

1. 論文発表

Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N,
Ozone M, Nakayama K.. Mirtazapine
improves visual hallucinations in
Parkinson's disease: a case report.
Psychogeriatrics. 2013
Jun;13(2):103-7.2012.

角 徳文、繁田 雅弘、エビデンスに基づく薬物
治療～向精神薬のエビデンス 老年精神医学
雑誌、24 巻 5 号 2013 ; 457-463

角 徳文 , 繁田 雅弘、抗認知症薬使用の現状
と課題 (特集 認知症薬物療法の現状と課題)
日本精神科病院協会雑誌 32(4), 323-328,
2013-04

2. 学会発表

Inamura K, Tsuno N, Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nukariya K, Nakayama K.

Cognitive impairment in elderly patient with somatoform disorder. International Psychogeriatric Association 16th

International Congress, October 1-4, 2013, Seoul, Korea

Tagai K, Nemoto K, Nagata T, Shinagawa S,

Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Neural

correlates of anxiety symptoms in

Alzheimer's disease. International

Psychogeriatric Association 16th

International Congress, October 1-4, 2013,

Seoul, Korea

角 徳文, 「在宅へのもどり方、もどし方」、第

14 回日本認知症ケア学会大会シンポジウム、

福岡、6月1～2日、2013

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
池田 学	脳の理解	浦上克哉, 川瀬康裕, 児玉直樹	認知症予防専門士テキストブック	徳間書店	東京	2013	12-16
池田 学	前頭側頭型認知症	北川泰久, 寺本 明, 三村 将	神経・精神疾患診療マニュアル	日本医師会	東京	2013	199-200
池田 学	認知症	平山恵造, 田川皓一	脳血管障害と神経心理学第2版	医学書院	東京	2013	77-82
池田 学, 小松優子	認知症とケア	池田 学	脳とこころのプライマリケア2 知能の衰え	シナジー	東京	2013	51-56
池田 学	前頭側頭葉変性症 (含：進行性失語症)	井村裕夫	第4版わかりやすい内科学	文光堂	東京	2014	600-601
松崎志保, 橋本 衛, 池田 学	梅毒	朝田 隆	誤診症例から学ぶ認知症とその他の疾患の鑑別	医学書院	東京	2013	156- 167
橋本 衛	前頭側頭葉変性症 臨床症状, 検査, 診断	中島健二, 天野直二, 下濱 俊, 富本秀和, 三村 将	認知症ハンドブック	医学書院	東京	2013	625- 648
谷向 知	通所サービスやリハビリテーションに関する説明.	繁田雅弘	実践認知症医療：認知症の人と家族・介護者を支える説明	医療ジャーナル社	大阪	2013	65-69
小森憲治郎, 谷向知	認知症によるコミュニケーションの障害に対する評価のポイント, 言語治療	種村 純	失語症Q&A 検査結果のみかたとリハビリテーション	新興医学出版社	東京	2013	176-179
上村直人, 福島章恵	法律的諸問題の運転	中島健二, 天野直二, 下濱 俊, 富本秀和, 三村 将	認知症ハンドブック	医学書院	東京	2013	433-441

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, Matsuo K, Nakagawa M, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators	Long-term safety and efficacy of Donepezil in patients with dementia with Lewy Bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study.	Dement Geriatr Cogn Disord	36(3-4)	229-241	2013
Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Ikeda M	Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study.	Psychogeriatrics	13(2)	88-93	2013
Hasegawa N, Hashimoto M, Yuuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M	Prevalence of delirium among outpatients with dementia.	Int Psychogeriatr	25(11)	1877-1883	2013
Ichimi N, Hashimoto M, Matsushita M, Yano H, Yatabe Y, Ikeda M	The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia.	East Asian Arch Psychiatry	23(3)	120-125	2013
Adachi H, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Toyota Y, Kashiwayashi T, Ishikawa T, Tachibana N	Comparison of the utility of everyday memory test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive part for evaluation of mild cognitive impairment and very mild Alzheimer's disease.	Psychiatry Clin Neurosci	67(3)	148-153	2013
Honda K, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Yuuki S, Ogawa Y, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Tanaka H, Kashiwagi H, Hasegawa N, Ishikawa T, Ikeda M	The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of dementia with Lewy bodies.	Int Psychogeriatrics	25	851-858	2013

橋本 衛, 池田学	認知症ガイドライン 1. アルツハイマー病	画像診断	33(10)	1167-1181	2013
池田 学, 一美奈緒子, 橋本 衛	進行性失語の概念と診断	高次脳機能研究	33(3)	304-309	2013
橋本 衛, 池田学	認知症患者における嫉妬妄想の神経基盤	神経心理学	29(4)	266-277	2013
橋本 衛	アルツハイマー型認知症に伴う脳血管障害	老年精神医学雑誌	24(4)	366-374	2013
福原竜治, 池田学	物盗られ妄想	神経心理学	29(4)	257-265	2013
福原竜治, 池田学	前頭側頭型認知症の精神症状	精神科治療学	28(12)	1615-1619	2013
福原竜治, 池田学	前頭側頭葉変性症の分類と診断体系	老年精神医学雑誌	24(12)	1225-1232	2013
矢田部裕介, 池田学	前頭側頭型認知症vs.躁病	精神科	23(6)	631-636	2013
矢田部裕介	シャルル・ボネ症候群と「難聴者の幻聴」	精神科治療学	29(3)	345-350	2014
小森憲治郎, 北村伊津美, 園部直美, 谷向 知	意味性認知症と語義失語	Clinical Neuroscience	31(7)	791-795	2013
上村直人, 福島章恵	認知症と自動車運転	The Japanese Journal of Rehabilitation Medicine	50(2)	87-92	2013
上村直人, 福島章恵	認知症と自動車運転-運転中断におけるカウンセリング的アプローチの重要性-	交通科学	44(1)	21-25	2013
上村直人, 大石りさ, 池田学	運転免許証 高齢者における運転適性の判断	JIM	23(10)	849-852	2013
上村直人	レビー小体型認知症の臨床診断と薬物治療の変遷-疾患概念の変遷と治療の進歩	精神科	22(4)	441-451	2013
上村直人, 福島章恵, 今城由里子	診療場面からみた認知症高齢者の運転と事故-地方都市から見た認知症高齢者の自動車運転の現状と課題-	Dementia Japan	27(2)	183-190	2013
Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Tsuno N, Ozono M, Nakayama K	Mirtazapine improves visual hallucinations in Parkinson's disease: a case report	Psychogeriatrics	13	103-107	2013

角 徳文, 繁田 雅弘	エビデンスに基づく薬 物治療- 向精神薬のエ ビデンス	老年精神医学 雑誌	24(5)	457-463	2013
角 徳文, 繁田 雅弘	抗認知症薬使用の現状 と課題	日本精神科病 院協会雑誌	32(4)	323-328	2013
Nonaka T, Yam akawa M, Suto S, Shigenobu K, Makimoto K	Quantitative evaluati on of changes in the clockwatching behav ior of a semantic de mentia patient	Am J Alzhei mers Dis Ot her Demen		Epub ahea d of print	2014
Nishitaka S, Ya makawa M, Shi genobu K, Suto S, Makimoto K	Degree of ambulation and factors associat ed with the median distance moved per day in Alzheimer's d isease patients	Int J Nurs Pract	19	56-63	2013
繁信和恵	大都市における認知症 連携の課題	日本社会精神 医学会雑誌	22(4)	559-567	2013
樋上容子, 樋口明 里, 山川みやえ, 松浦和江, 竹村有 由, 繁信和恵, 周 藤俊治, 牧本清子	リスペリドン中止前後 の頭部外傷後遺症患者 の活動性の変化- ICタ グモニタリングシステ ムによる客観的評価-	老年精神医学 雑誌	24(4)	393-397	2013

IV . 研究成果の刊行物・別刷

This is an Open Access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 3.0 Unported license (CC BY-NC) (www.karger.com/OA-license), applicable to the online version of the article only. Distribution permitted for non-commercial purposes only.

Original Research Article

Long-Term Safety and Efficacy of Donepezil in Patients with Dementia with Lewy Bodies: Results from a 52-Week, Open-Label, Multicenter Extension Study

Manabu Ikeda^a Etsuro Mori^b Kenji Kosaka^c Eizo Iseki^d
Mamoru Hashimoto^a Noriyuki Matsukawa^f Kazutaka Matsuo^e
Masaki Nakagawa^e on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators

^aDepartment of Neuropsychiatry, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto,

^bDepartment of Behavioral Neurology and Cognitive Neurosciences, Tohoku University Graduate School of Medicine, Sendai, ^cDepartment of Psychiatry, Yokohama City University School of Medicine, Yokohama, ^dJuntendo Tokyo Koto Geriatric Medical Center, and ^eEisai Co., Ltd., Tokyo, and ^fDepartment of Neurology, Nagoya City University, Nagoya, Japan

Key Words

Cholinesterase inhibitors · Cognitive fluctuations · Dementia with Lewy bodies · Donepezil

Abstract

Background/Aims: To investigate the safety and efficacy of long-term administration (52 weeks) of donepezil in patients with dementia with Lewy bodies (DLB). **Methods:** This was a 52-week, multicenter, open-label extension study. Up to 8 weeks after the completion of the preceding randomized, placebo-controlled trial (RCT), patients started treatment with 3 mg of donepezil daily for 2 weeks, followed by 5 mg daily for the remaining 50 weeks. Cognitive function, behavioral and psychiatric symptoms, cognitive fluctuations, and caregiver burden were assessed using the Mini-Mental State Examination, Neuropsychiatric Inventory, Cognitive Fluctuation Inventory, and the Zarit Caregiver Burden Interview, respectively. Safety parameters were monitored throughout. **Results:** In total, 108 patients were enrolled in the study. Cognitive function and dementia-related behavioral symptoms, including cognitive fluctuations, were improved after the start of donepezil treatment, and improvement was maintained for 52 weeks. Reduction in caregiver burden observed in the preceding RCT returned to the baseline level at 52 weeks. There was no significant imbalance in the incidence of adverse events (AEs) by onset time, and delayed AE onset induced by the long-term administration of donepezil was unlikely to appear. **Conclusion:** The long-term administration of donepezil at 5 mg/day was well tolerated in patients with DLB and is expected to exhibit lasting effects, improving impaired cognitive function and psychiatric symptoms up to 52 weeks.

© 2013 S. Karger AG, Basel

Manabu Ikeda, MD, PhD
1-1-1 Honjo
Kumamoto 860-8556 (Japan)
E-Mail mikeda@kumamoto-u.ac.jp

Introduction

Dementia with Lewy bodies (DLB) is a common form of dementia in the elderly, accounting for 10–15% of patients with dementia and constituting the second largest group after Alzheimer's disease (AD) [1]. The core clinical features of DLB include neuropsychiatric symptoms and parkinsonism, as well as cognitive impairment characterized by deficits in attention, executive function, and visual perception [2].

Compared with patients with AD, cholinergic neurotransmission is more defective in patients with DLB [3]. In addition, although cholinergic losses in DLB affect both brainstem and basal forebrain presynaptic nuclei, postsynaptic cortical muscarinic and nicotinic receptors are functionally more intact [4]. For these reasons, it is suggested that cholinesterase inhibitors (ChEIs) may be effective for treating DLB. In fact, usefulness of ChEIs such as galantamine, rivastigmine, and donepezil in the treatment of DLB symptoms has been reported in several open-label studies [5–9] and two randomized controlled trials [10, 11]. Their usefulness has also been reported in several clinical trials of Parkinson's disease dementia, which is considered to fall into same category as DLB [12, 13]. Recently, we reported in a 12-week, randomized, placebo-controlled trial (RCT) that donepezil at 5 and 10 mg/day produces significant cognitive, behavioral, and global improvements in DLB patients, with a relatively low discontinuation rate due to adverse events (AEs) [11].

Due to the progressive nature of DLB, it is clear that long-term treatment is essential; however, evidence of the long-term safety and efficacy of ChEIs has not been well established, as there is only one report assessing the long-term use of rivastigmine [8]. Also, worsening of parkinsonism and cardiac dysrhythmia are major concerns in the use of ChEIs. Patients with DLB may be more susceptible to bradyarrhythmic side effects due to the autonomic insufficiency associated with the disease [14]. Therefore, the benefits of long-term treatment with ChEIs in those patients remain an important clinical question.

Based on our findings from the preceding RCT, which suggested short-term benefits of treating DLB patients with donepezil, we designed an open-label extension study to investigate the safety and efficacy of long-term administration (52 weeks) of donepezil at 5 mg/day in patients with DLB who had completed the preceding RCT.

This study was registered as No. NCT00598650.

Patients and Methods

Patients

Patients who satisfied the consensus diagnostic criteria for probable DLB [2] and who had completed the preceding phase 2, 12-week, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of donepezil [11] were subsequently recruited for this 52-week extension study. The study was conducted in 48 psychiatric and neurological specialty centers throughout Japan between February 2008 and March 2011.

Key inclusion and exclusion criteria for this extension study were the same as for the preceding RCT, and were described in detail in that study [11]. Briefly, patients diagnosed with probable DLB with mild to moderate-severe dementia and behavioral symptoms [$10 \leq$ Mini-Mental State Examination (MMSE) ≤ 26 , Neuropsychiatric Inventory (NPI) ≥ 8 at baseline of the preceding RCT], aged ≥ 50 years, were asked to participate in the study. Patients with conditions which might affect their cognitive functions, including focal vascular lesions and other neurological or psychiatric diseases, were excluded from this study. Patients who had severe extrapyramidal disorders (Hoehn & Yahr staging $\geq IV$), systolic blood pressure of < 90 mm Hg, pulse rate of < 50 b.p.m., or QT interval prolongation (QTc ≥ 450 ms) were also excluded. In order to collect reliable information about the patient's condition from his or her caregiver, patients were also required to have a reliable caregiver who spent at least 4 h per day with them for at least 3 days per week.

Study Design

This was a 52-week, multicenter, open-label extension study to assess the long-term safety and efficacy of daily administration of 5 mg of donepezil for the management of DLB. This study was a preplanned study, planned simultaneously with the preceding RCT. In the preceding RCT, patients were randomly assigned in a 1:1:1:1 ratio to receive a placebo or 3, 5, or 10 mg of donepezil. Up to 8 weeks after the completion of the RCT, eligible patients who agreed to participate started the treatment period of this extension study with 3-mg doses of donepezil for 2 weeks, which was then increased to 5 mg per day for the remaining 50 weeks. Dose adjustment to 3 mg was permitted only when continuation of treatment with 5-mg doses was judged to be difficult due to AEs, in which case the dose was maintained throughout the remaining treatment period. During the transition period between the two studies, administration of donepezil was not allowed. In order to maintain blinding of the preceding RCT, the treatment with donepezil in this extension study was started after the data of each patient from the RCT had been fixed. It was not until 3 months after the last patient was enrolled in this study that the key code of the RCT was broken.

Written informed consent was again obtained from all caregivers and patients (if capable) before the start of this extension study. The study was conducted in accordance with the principles of the Declaration of Helsinki, and the study protocol was approved by the institutional review board of each participating center.

Outcome Measures

Cognitive function was assessed using the MMSE [15]. Behavioral and psychiatric symptoms of dementia and fluctuations in cognition were assessed using the NPI [16] and Cognitive Fluctuation Inventory (CFI), respectively. The CFI is a newly developed questionnaire to assess cognitive fluctuations in patients with dementia [6, 11]. It employs the same format as the NPI, so as to enable practical comparison with the other symptoms assessed by the NPI. Its content validity has been assured based on reviews by experts, and reliability (both inter- and intrarater reliability) was demonstrated to be sufficient as a measure of cognitive fluctuation [unpubl. data]. These measures were assessed at 0, 4, 8, 16, 24, 32, 40, and 52 weeks. We also assessed caregiver burden using the Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI) [17] at 0, 24, and 52 weeks.

Safety

All AEs, including abnormalities in vital signs, electrocardiograms, and laboratory tests, were recorded during the entire study period. The causal relationship to donepezil, severity, and outcome of each AE was assessed by attending physicians. For the assessment of parkinsonism, the patients' motor functions were assayed using the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part III [18].

Statistical Analyses

Safety analyses were performed on patients who received at least one dose of donepezil and who also provided safety assessment data after baseline. Of these patients, those with at least one available efficacy evaluation were included in efficacy analysis. Baseline demographic and clinical characteristics were summarized with descriptive statistics. For continuous variables, means and standard deviations were calculated. For categorical variables, the frequency of each category was calculated.

In this analysis, no formal primary endpoint was predefined due to the exploratory nature of this study. For safety, incidence rates of AEs were calculated by treatment period. The summary statistics of vital signs and UPDRS scores at each evaluation were also determined. For efficacy measures, mean change from baseline to each evaluation point was calculated. Mean change was also calculated by defining week 0 of the preceding RCT as baseline. These changes were calculated by treatment group in the preceding RCT. Values at the final evaluation were imputed using a last observation carried forward (LOCF) method. Statistical comparisons between baseline and each evaluation point were performed using paired t tests. All statistical tests were two tailed, and $p < 0.05$ was considered to indicate statistical significance.

Results

Baseline Characteristics

Out of 123 patients who had completed the RCT, 113 provided written informed consent to be screened. Of these, 108 patients who met the inclusion criteria were enrolled into the study performed at 40 sites. Two patients whose diagnosis was suspected not to meet clinical

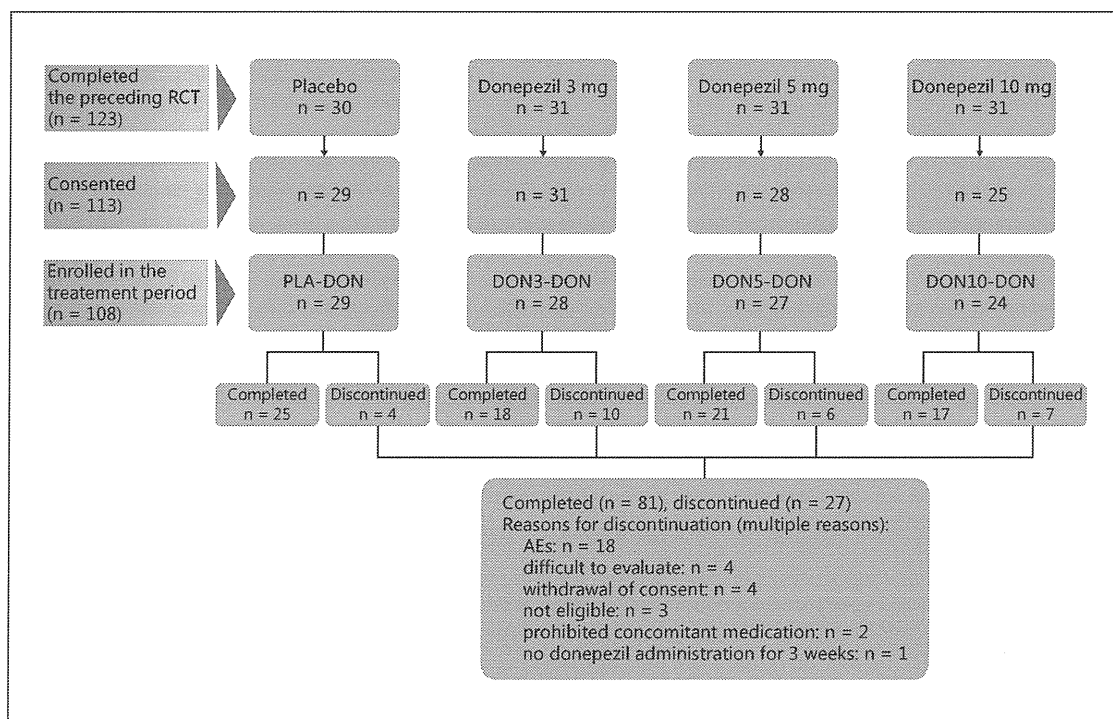


Fig. 1. Disposition of patients in the extension study.

criteria of probable DLB and another 2 patients with lack of efficacy data were excluded from the efficacy analysis population. The efficacy population (n = 104) consisted of 28 patients from the placebo group in the preceding RCT (referred as 'PLA-DON'), 27 patients from the donepezil 3-mg group (referred as 'DON3-DON'), 26 patients from the donepezil 5-mg group (referred as 'DON5-DON'), and 23 patients from the donepezil 10-mg group (referred as 'DON10-DON'; fig. 1). Baseline patient characteristics of the efficacy population are summarized in table 1. Mean scores of the MMSE, NPI-10, and the CFI at baseline were 20.9, 13.1, and 2.3, respectively.

The mean transition period from the final administration in the preceding study to the initiation of this extension study was 12.6 days (SD: 5.8, range: 6–28). Mean changes in MMSE, NPI, and CFI scores in the transition period by group are shown in table 2. Attenuation in the treatment effect was observed in most of the DON-DON groups. Nevertheless, the MMSE scores in the DON5-DON and DON10-DON groups were still more than 3 points higher compared with the PLA-DON group, even after washout prior to the start of the extension study (table 1). Compared to the PLA-DON group, a better NPI score was still observed in the DON5-DON group (approximately 5 points better) and the DON10-DON group (approx. 7 points better) after the washout period (table 1). Compared with patients with a shorter washout period, those with a longer washout period (2 weeks or longer) were more likely to show deterioration in these measures.

Of the 108 patients enrolled in the study, 90 patients (83.3%) completed 24 weeks (18 patients discontinued: 6 patients from 0 to 8 weeks, 6 patients from 8 to 16 weeks, and 6 patients from 16 to 24 weeks), and 81 patients (75%) completed 52 weeks. The overall discontinuation rate of this study was 25% (n = 27), and 18 patients discontinued treatment

Table 1. Patient demographics and baseline characteristics of the efficacy population (n = 104)

	Overall (n = 104)	Treatment group in the preceding placebo-controlled study			
		PLA-DON (n = 28)	DON3-DON (n = 27)	DON5-DON (n = 26)	DON10-DON (n = 23)
Age, years	79.1±5.7	79.0±4.6	80.3±4.8	78.7±6.6	78.2±6.6
Sex, n (%)					
Male	37 (35.6)	9 (32.1)	14 (51.9)	13 (50.0)	1 (4.3)
Female	67 (64.4)	19 (67.9)	13 (48.1)	13 (50.0)	22 (95.7)
Weight, kg	48.7±9.2	48.0±8.3	50.4±10.2	50.6±8.8	45.5±9.1
Parkinsonism, n (%)					
Yes	90 (86.5)	25 (89.3)	23 (85.2)	23 (88.5)	19 (82.6)
No	14 (13.5)	3 (10.7)	4 (14.8)	3 (11.5)	4 (17.4)
Hoehn & Yahr, n (%)					
I	19 (21.1)	4 (16.0)	6 (26.1)	3 (13.0)	6 (31.6)
II	34 (37.8)	7 (28.0)	10 (43.5)	10 (43.5)	7 (36.8)
III	37 (41.1)	14 (56.0)	7 (30.4)	10 (43.5)	6 (31.6)
IV and V	0	0	0	0	0
MMSE	20.9±5.1	18.6±4.3	20.1±6.2	23.1±3.5	21.9±5.0
NPI	13.1±16.8	15.5±13.4	17.7±24.4	10.3±15.4	8.0±7.4
CFI	2.3±3.0	3.3±2.7	2.1±3.0	2.2±3.4	1.4±2.4
ZBI	24.7±15.7	26.9±14.6	26.6±18.1	23.6±16.4	21.1±13.3

Values are mean ± SD, unless otherwise specified.

Table 2. Mean change in MMSE, NPI, and CFI from the end of the preceding RCT to the start of this extension study by treatment group in the preceding RCT

Scores by treatment group	Overall		Washout period			
	n	mean ± SD	<2 weeks		≥2 weeks	
			n	mean ± SD	n	mean ± SD
MMSE						
PLA-DON	27	0.2±2.2	14	-0.1±2.0	13	0.5±2.5
DON3-DON	27	-0.9±3.0	12	-0.5±2.2	15	-1.2±3.5
DON5-DON	26	-0.8±2.7	12	0.4±2.4	14	-1.9±2.5
DON10-DON	22	0.1±2.7	14	0.7±2.7	8	-1.0±2.4
NPI						
PLA-DON	28	-0.3±5.1	14	-1.3±4.3	14	0.7±5.7
DON3-DON	27	1.9±8.4	12	-0.3±5.0	15	3.6±10.1
DON5-DON	26	3.7±12.5	12	8.3±15.7	14	-0.1±7.5
DON10-DON	21	0.3±4.8	14	-0.5±4.3	7	2.0±5.7
CFI						
PLA-DON	28	0.1±2.0	14	0.0±1.4	14	0.2±2.6
DON3-DON	27	-0.2±1.8	12	-1.1±1.5	15	0.5±1.8
DON5-DON	26	0.7±2.2	12	1.3±2.9	14	0.1±1.1
DON10-DON	21	-0.2±1.9	14	-0.4±2.2	7	0.0±1.3

The negative MMSE scores, the positive NPI scores, and the positive CFI scores indicate deterioration.

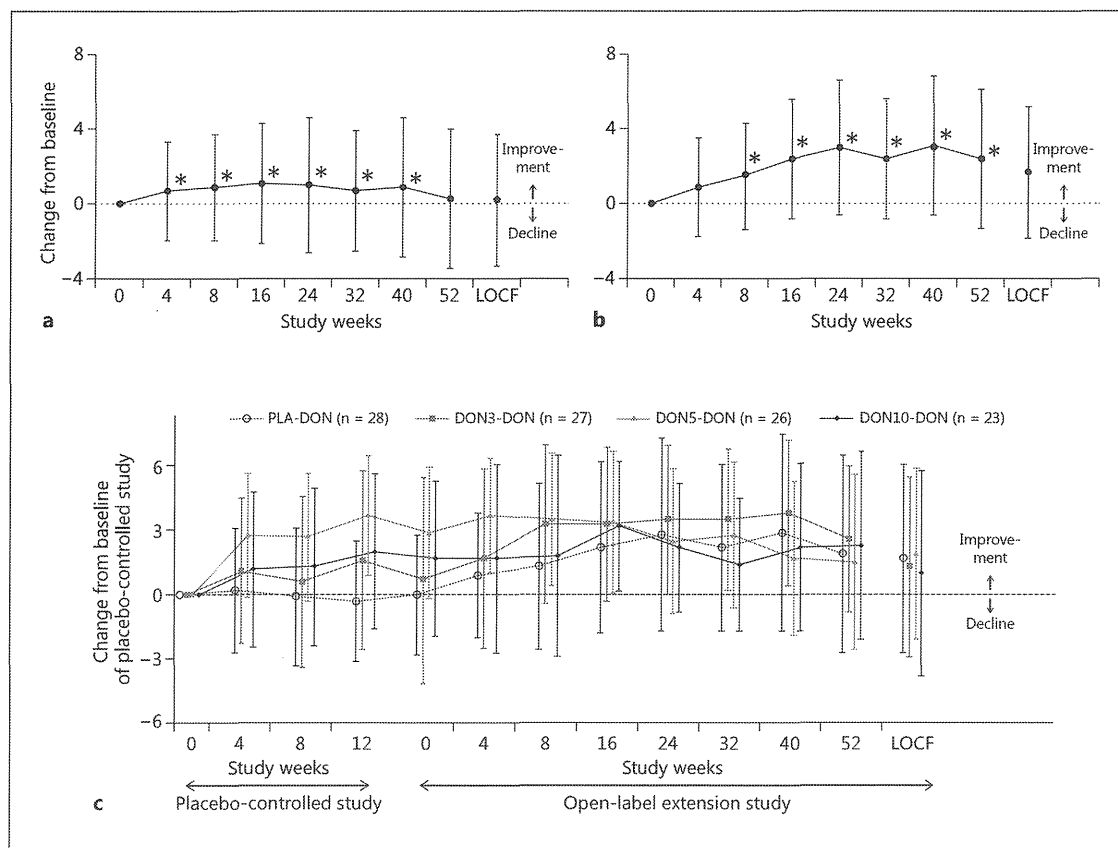


Fig. 2. Mean changes in MMSE scores. * $p < 0.05$ vs. baseline (paired t test). Vertical bars indicate standard deviations. **a** Overall mean change during the treatment period ($n = 103$). **b** Mean change in the placebo group of the preceding RCT ($n = 27$). **c** Mean cumulative changes by treatment group in the preceding RCT throughout both the preceding RCT and this extension study (no statistical test was performed).

due to AEs (fig. 1). Three patients underwent a dose reduction from 5 to 3 mg/day due to the occurrence of AEs. Of these, 2 patients completed the study with a dose of 3 mg/day without premature termination of the study, despite having an AE occur even after the dose reduction.

Efficacy

Mean scores in MMSE significantly improved at 4–40 weeks compared with baseline (fig. 2a). The mean (SD) changes at 52 weeks and at the final evaluation (LOCF) from baseline were 0.3 ± 3.7 and 0.2 ± 3.5 , respectively, indicating that baseline values were maintained over 52 weeks. In the PLA-DON group (fig. 2b), the mean (SD) changes at 52 weeks and at the final evaluation (LOCF) from baseline were 2.0 ± 4.4 and 1.7 ± 4.4 , respectively, and the largest change was observed at 40 weeks (3.0 ± 4.3). Significant improvement was demonstrated at all the evaluation points after 8 weeks. If the results are analyzed by defining week 0 of the previous RCT as baseline, although there was up to an 8-week washout period, MMSE scores in DON-DON groups improved throughout the RCT and the subsequent 52-week extension study (longer than 64 weeks in total; fig. 2c). On the other hand, in the PLA-DON group, improvement in MMSE scores was found only during the extension period.