

201311006A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

BPSDの症状評価法および治療法の開発と
脳内基盤解明を目指した総合的研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新井 哲明

平成26(2014)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

BPSDの症状評価法および治療法の開発と
脳内基盤解明を目指した総合的研究

平成25年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 新井 哲明

平成26（2014）年 3月

目 次

I. 総括研究報告	
BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 -----	1
筑波大学医学医療系	新井 哲明
II. 分担研究報告	
1. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 -----	13
筑波大学医学医療系	新井 哲明
2. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 ～基幹型認知症疾患医療センターと地域型認知症疾患医療センターにおける アルツハイマー病患者の受診行動の差異～ -----	21
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
3. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 ～認知症の論文情報把握と専門治療等施設内BPSDに関する実態把握～ -----	26
広島大学大学院公衆衛生学研究室	烏帽子田 彰
4. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 -----	28
九州大学大学院医学研究院	北村 立
5. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 ～日本の認知症治療病棟における入院治療～ -----	30
京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学	松岡 照之
6. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 ～B P S Dの脳内基盤解明に関するM R I画像研究～ -----	33
奈良県立医科大学精神科医学講座	安野 史彦
7. BPSDの症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究 ～高齢者における精神病性障害の病理基盤～ -----	37
岡山大学医学部精神神経科・きのこエスポアール病院精神科	横田 修
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 -----	49

I. 総括研究報告書

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）

「BPSD の症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究」

総括研究報告書

研究代表者 新井 哲明 筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学 准教授

研究分担者 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 教授

烏帽子田 彰 広島大学大学院公衆衛生学研究室 教授

北村 立 石川県立高松病院 院長

松岡 照之 京都府立医科大学大学院医学研究科精神機能病態学 講師

安野 史彦 奈良県立医科大学精神科医学講座 准教授

横田 修 きのこエスポアール病院精神科 岡山大学精神科神経科客員研究員

○研究要旨

本研究班は、後方視的研究による実態調査と介入研究および画像・病理研究を結びつけ、病態生理に基づいた BPSD の有効な評価法および治療プログラムを開発することを目的とする。後方視的調査研究からは、地域型認知症疾患医療センター（以下地域型センター）に入院する認知症患者の診断は、アルツハイマー病(AD)が最も多く、レビー小体型認知症および血管性認知症がそれに次ぐこと、頻度の高い BPSD は暴言・暴力、妄想、徘徊、幻覚、睡眠障害などであること、地域型センターでは妄想、興奮、睡眠障害の有症率が基幹型認知症疾患センターよりも有意に高いこと、認知症治療病棟における入院治療により妄想と睡眠障害が改善しやすいこと、などが明らかになった。また、MRI-拡散テンソル画像を用いた大うつ病患者の検討から、大脳前部白質の軸索の障害と抑うつ症状との関連が明らかになった。このことが、BPSD としての抑うつやアパシーと関連するかどうかは今後の課題である。さらに、病理研究から、海馬、海馬傍回、扁桃核といった辺縁系における tau あるいは α -シヌクレインの蓄積を伴う変性が高齢者の幻覚・妄想の病理基盤となっている可能性が指摘された。その成り立ちに多様な要因が関与する BPSD の病態生理に基づいた評価法および対応法の確立のためには、このような多面的アプローチをさらに進めていく必要がある。

A. 研究目的

2012年の厚労省による新たな認知症施策により、患者の地域での生活を強化する方針が示されたが、BPSDはこの政策を阻害する最大の要因の一つである。BPSDには、興奮、叫声、不穏、焦燥、徘徊、社会文化的に不適切な行動、性的脱抑制、収集癖、暴言、つきまとい、不安、抑うつ、妄想、幻覚などが含まれるが、その病態機序には不明な点が多い。入院の原因となりやすいBPSD症状の内容やその治療転機についての明確なデータはこれまで示されていない。さらに、各BPSDの症状の成り立ちおよび重症度を適確に評価し、それに基づいた適切な治療プログラムを施行するという試みもなされていない。本研究は、後方視的研究による実態調査と介入研究および画像・病理研究を結びつけ、病態生理に基づいたBPSDの有効な評価法および治療プログラムを開発することである。本年度は、主として後方視的調査研究、画像研究、病理研究

の3つの手法での検討を行った。

B. 研究方法

1. 調査研究

(1) 地域型認知症疾患医療センターに入院した認知症患者に認められる BPSD の実態に関する予備的調査

平成 24 年度に地域型認知症疾患医療センターである医療法人有朋会栗田病院に入院した認知症患者 107 名について後ろ向きカルテ調査を施行し、性、年齢、在院日数、認知症の重症度、診断、BPSD の種類と頻度、転帰などについて調査した。

(2) 基幹型認知症疾患医療センターと地域型認知症疾患医療センターにおけるアルツハイマー病患者の受診行動の差異

2012 年 8 月から 2013 年 7 月までの 1 年間に熊本県基幹型認知症疾患医療センター（以下、基幹型センター）である熊本大学医学部附属病院神経精神科と、熊本県地域型認知症疾患医療センター（以下、地域型センター）であるくまもと心療病院（単科精神科病院）を初診し、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) と診断された連続例それぞれ 91 名, 76 名を対象とした。全例に Neuropsychiatric Inventory (NPI) 日本語版, Mini-Mental State Examination (MMSE), Clinical Dementia Rating (CDR) を実施し, BPSD, 認知機能, 認知症重症度を評価した。解析として, NPI に含まれる 12 の下位項目 (幻覚, 妄想, 興奮, うつ, 不安, 多幸, 無為, 脱抑制, 易刺激性, 異常行動, 睡眠障害, 食行動異常) それぞれの有症率, MMSE 得点, CDR を二つのセンター間で比較した。

(3) 認知症治療病棟における入院治療の有効性の検討

認知症治療病棟に入院した 88 名の認知症患者を対象に後ろ向き調査を行った。認知症の重症度は、Clinical Dementia Rating (CDR) を用い、日常生活動作 (Activities of Daily Living; ADL) は Physical Self-Maintenance Scale (PSMS) を用い、BPSD は Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用い入院時と退院時で評価した。入院時と退院時の CDR, PSMS, NPI の比較には Wilcoxon の符号付き順位和検定と χ 二乗検定を用いた。身体合併症治療のため転院、転棟した群とそれ以外の群の入院時と退院時の CDR, PSMS, 入院時の身体合併症の有無、退院時の抗精神病薬の処方の有無の比較には Mann-Whitney の U 検定と χ 二乗検定を用いた。抗精神病薬使用の有無で入院時と退院時それぞれで患者を二群化し、それぞれの CDR, PSMS, NPI の比較には Mann-Whitney の U 検定と χ 二乗検定を用いた。

2. 画像研究: MRI-拡散テンソル画像 (Diffusion tensor imaging: DTI) による抑うつ症状の病態基盤の解明

大うつ病患者 12 名と健常被験者 14 名において、MRI-DTI 撮像を実施した。すべての MRI 撮像は、3 テスラの whole-body scanner (Signa Excite HD V12M4; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) によって行った。Fractional anisotropy (FA) と 3 つの固有値 (λ_1 , λ_2 , and λ_3) に基づ

く画像が、FSL FMRIB Diffusion Toolbox により得られた。画像処理と統計解析は、SPM8 によって行った。関心領域内の FA 値は年齢と性別を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) によって、患者と被験者間で比較された。同じ関心領域が固有値画像上にも設定され、そこから得られた値により、axial (λ_1) と radial diffusivity ($[\lambda_2 + \lambda_3]/2$) が算出された。

3. 病理研究

(1) 妄想の脳内基盤の検討

老年期に妄想状態で発症した 2 剖検例について病理学的に検討した。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、鍍銀染色 (ガリアス・ブランク染色)、免疫組織化学染色を施行した。抗体は、抗 tau 抗体 (AT8、AP422)、抗ユビキチン抗体、抗アミロイド β 抗体 (E50)、抗リン酸化シヌクレイン特異抗体 (1175)、抗リン酸化 TDP-43 抗体 (pS409/410)、抗 fused in sarcoma (FUS) 抗体 (Sigma HPA8784) などを用いた。

(2) 高齢者における精神病性障害の病理基盤の検討

高齢者に認められる幻覚妄想状態を主徴とし認知症を欠く統合失調症様精神病性障害 (late-onset schizophrenia and psychotic disorders: LOSD) の病理学的背景を検討するため、40 才以降に LOSD を初発した 23 例、精神症状や運動障害を欠く正常対照例 71 例、40 才以降に LOSD 以外の精神疾患を初発した 22 例を組織病理学的に検討した。全例のホルマリン固定パラフィン包埋したブロックから一般染色用に $10\mu\text{m}$ 厚、免疫染色用には $6\mu\text{m}$ 厚の切片を作成し、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、基底核、中脳、橋、延髄、小脳のパラフィン包埋切片を H&E, Klüver-Barrera, Gallyas 銀, Bielschowsky 銀染色、各種抗体による免疫染色を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は、各施設の倫理委員会において承認を受け、施行した。

C. 研究結果

1. 調査研究

(1) 地域型認知症疾患医療センターに入院した認知症患者に認められる BPSD の実態に関する予備的調査

107 名の診断の内訳は、AD が最も多く (44%)、次いで混合型認知症 (13%)、DLB (12%)、VD (5%)、FTLD (5%)、MCI (4%) であった。94% の症例に BPSD が認められ、その内訳は、暴言・暴力 (68%)、妄想 (47%)、徘徊 (41%)、睡眠障害 (38%)、幻覚 (24%)、介護への抵抗 (21%)、不安・焦燥 (11%)、せん妄 (11%) などであった。自宅退院群 16 例と長期入院 (6 ヶ月以上) 継続群 16 例を比較すると、認知症の程度が後者でより重度であり、また不安・焦燥の頻度が後者で有意に高かった。

(2) 基幹型認知症疾患医療センターと地域型認知症疾患医療センターにおける AD 患者の受診行動の差異

基幹型センター群が地域型センター群に比し有意に罹病期間は短く、MMSE の点数も高かった。

また基幹型センター群は CDR0.5-1 である軽症例が 87%を占めたのに対し、地域型センター群は 52%にとどまっていた。妄想、興奮、睡眠障害の 3 つの項目において地域型センター群の有症率が基幹型センター群よりも有意に高く、一方基幹型センター群のほうが地域型センター群よりも有症率が高かった項目は 1 つもなかった。

(3) 認知症治療病棟における入院治療の有効性の検討

診断は AD が最も多く、次いで血管性認知症であった。退院時には約 1/3 で他院や他病棟での治療が必要な身体合併症を認めた。入院時と退院時の CDR と PSMS の比較では、PSMS は退院時には有意に改善 (Bonferroni-corrected $p < 0.01$)、CDR は不変であった。入院時と退院時の BPSD の比較では、退院時には妄想と睡眠異常は消失傾向であり (uncorrected $p < 0.05$)、抑うつ、多幸、易刺激性以外の他の BPSD も消失傾向であった。身体合併症により退院した 29 名とそれ以外の 59 名の比較では、身体合併症のために退院した群では有意に退院時の認知症重症度は高かった (Bonferroni-corrected $p < 0.05$)。入院時と退院時の抗精神病薬使用の有無による 2 群間での、CDR、PSMS、BPSD の比較では、退院時に抗精神病薬を処方されていた群では認知症重症度は高い傾向であった (uncorrected $p < 0.05$)。

2. 画像研究

抑うつ症状発現における hypofrontality 仮説に基づき、前方部白質神経路に設定した関心領域内の FA 値は、健常者に比較して、大うつ病患者で有意な低下を認めた。また、これらの領域における axial diffusivity の低下を認めた。

3. 病理研究

(1) 妄想の脳内基盤の検討

老年期に妄想で発症した 2 例とも、tau 陽性の神経原線維変化 (neurofibrillary tangles: NFTs), pre-tangle, neuropil threads が海馬領域および海馬傍回を中心に認められた。症例 2 では、さらに tau 陽性の嗜銀顆粒が少数認められた。どちらの症例も、老人斑、レビー小体、TDP-43 および FUS 陽性構造は認められなかった。

(2) 高齢者における精神病性障害の病理基盤の検討

LOSD 全例において、レビー小体病 (LBD) は 26.1 % (11.3 %)、嗜銀顆粒病 (AGD) は 21.7 % (8.5 %)、皮質基底核変性症 (CBD) は 4.3 % (0.0 %) であり、LOSD 群における LBD、AGD、CBD の合計頻度は正常対照群より有意に高かった。LOSD を初老期発症と老年期発症に分けて検討すると、初老期発症群では LBD、AGD、CBD の頻度は 16.7%、8.3%、8.3%で、正常対照群 (10.2%、5.1%、0.0%) よりやや高い傾向があったが統計学的には有意差はなかった。一方、老年期発症群では、LBD は 36.4 % (19.4 %)、嗜銀顆粒病は 36.4 % (8.3 %) で、AGD は年齢をマッチさせた正常対照群より有意に高頻度であった。

D. 考察

地域型センターにおける予備的調査の結果から、今後本研究において対象とすべき主な疾患は

AD と DLB であり、対象とする主な BPSD として、暴言・暴力、妄想、徘徊、睡眠障害、幻覚、介護への抵抗、不安・焦燥、せん妄などが抽出された。自宅退院群と長期入院継続群との比較検討から、認知症の重症度と BPSD の種類（不安・焦燥）が入院後の転帰に影響を与える可能性が示唆され、今後の研究において留意すべきと思われる。

地域型センターを受診する AD 患者では、妄想や興奮、睡眠障害などいずれも精神科専門治療を要することが多い BPSD の有症率が、基幹型センターと比較して有意に高かったことは、地域型センターの外来診療に精神症状への対応がより強く求められていることを示しており、地域型センターに多くの単科精神科病院が指定されている現状は、認知症患者のニーズに沿うものであると考えられた。

認知症治療病棟での加療によって認知症患者の ADL は有意に改善し、妄想と睡眠異常を含めた多くの BPSD に対して有効であった。このことから、認知症治療病棟での治療は有効であり、認知症の重症度と身体合併症との関連性が示唆された。

MRI-DTI を用いた画像画像研究から、大うつ病患者において、前方部白質神経路において微小構造異常を反映した白質神経路の異常があることが明らかになった。さらに、その低下は、axial diffusivity に基づくものであることが判明した。一般的に、axial diffusivity は軸索自体のダメージを反映するものとされることから、前方部白質の軸索の障害と抑うつ症状との関連性が示唆された。

病理研究の結果から、高齢者の精神病症状の病理基盤として、海馬、海馬傍回、扁桃核といった辺縁系における tau あるいは α -シヌクレインの蓄積を伴う変性が重要であることが示唆された。

E. 結論

AD および DLB 患者における陽性 BPSD（暴言・暴力、妄想、徘徊、幻覚）および睡眠障害の病態解明とそれに基づく対応法の確立が今後の重要な課題となることが明らかになった。認知症疾患医療センターが提供する外来診療において、より早期の診断が基幹型センターに求められ、迅速な BPSD への対応が地域型医療センターに求められていることが確認された。今後の課題として、BPSD の増悪により入院治療を要する場合の受け皿として、認知症疾患医療センターがどのように機能しているかを検討することが必要であると考えられた。認知症治療病棟で入院治療は、妄想や睡眠障害などの BPSD に有効であることが示されたが、多面的関わりの中でどの要因がより有効であるのかをさらに検討する必要がある。今後、多施設間でより多数を対象にした研究を進めていく必要がある。内因性うつ病患者において、軸索のダメージに基づく脳前方部の白質神経路の微小構造変化が存在し、抑うつ気分発現と関連することが想定された。このことが、BPSD としての抑うつあるいはアパシーと関連するかどうかは今後の課題である。老年期の幻覚・妄想に海馬、海馬傍回、扁桃核の tau あるいは α -シヌクレイン病理が関与している可能性があり、病理基盤としての重要性をさらに症例を重ねて検討する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kobayashi Z, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Akiyama H, Mizusawa H: Atypical FTLD-FUS associated with ALS-TDP: a case report. *Neuropathology* 33: 83-86, 2013
2. Masuda-Suzukake M, Nonaka T, Hosokawa M, Oikawa T, Arai T, Akiyama H, Mann D, Hasegawa M: Prion-like spreading of pathological alpha-synuclein in brain. *Brain* 136: 1128-1138, 2013
3. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann DMA, Akiyama H, Hasegawa M: Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates from diseased brains. *Cell Rep* 4: 124-134, 2013
4. Kobayashi Z, Kawakami I, Arai T, Yokota O, Tsuchiya K, Kondo H, Shimomura Y, Haga C, Aoki N, Hasegawa M, Hosokawa M, Oshima K, Niizato K, Ishizu H, Terada S, Onaya M, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Akiyama H, Mizusawa H: Pathological features of FTLD-FUS in a Japanese population: Analyses of nine cases. *J Neurol Sci* 335: 89-95, 2013
5. Kobayashi Z, Akaza M, Ishihara S, Tomimitsu H, Inadome Y, Arai T, Akiyama H, Shintani S: Thalamic hypoperfusion in early stage of progressive supranuclear palsy (Richardson's syndrome): Report of an autopsy-confirmed case. *J Neurol Sci* 335: 224-227, 2013
6. Liu R, Yang G, Nonaka T, Arai T, Jia W, Cynader MS: Reducing TDP-43 aggregation does not prevent its cytotoxicity. *Acta Neuropathol Commun* 1: 49, 2013
7. 新井哲明: 認知症性疾患の病理・分子対応. *Cognition and Dementia* 12: 48-55, 2013
8. 細川雅人, 新井哲明: 前頭側頭葉変性症の病理と関連遺伝子. *Clinical Neuroscience* 12: 1435-1437, 2013
9. 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: 229-241, 2013
10. 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: 88-93, 2013
11. Hasegawa N, Hashimoto M, Yuuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M: Prevalence of delirium among outpatients with dementia. *Int Psychogeriatr* 25: 1877-1883, 2013
12. 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: 120-125, 2013
13. Adachi H, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Toyota Y, Kashibayashi 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: 148-153, 2013
 14. Honda K, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Yuki 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
 15. 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: 1167-1181, 2013
 16. Okamura H, Ishii S, Ishii T, Eboshida A: Prevalence of dementia in Japan: a systematic review. *Dement Geriatr Cogn Disord* 36: 111-118, 2013
 17. 北村立: 認知症の早期対応と生活支援について. *日本未病システム学会雑誌* 19: 41-45, 2013
 18. 北村立, 長谷川静子: 認知症の行動制限を考える ー身体拘束を中心にー. *精神科治療学* 28: 1301-1306, 2013
 19. Hatano Y, Narumoto J, Shibata K, Matsuoka T, Taniguchi S, Hata Y, Yamada K, Yaku H, Fukui K. White matter hyperintensities predict delirium after cardiac surgery. *Am J Geriatr psychiatry*. 2013 Oct; 21(10):938-45
 20. Taniguchi S, Narumoto J, Shibata K, Ayani N, Matsuoka T, Okamura A, Nakamura K, Shimizu H, Fukui K. Treatment in a ward for elderly patients with dementia in Japan. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:357-63, 2013.
 21. Kato Y, Narumoto J, Matsuoka T, Okamura A, Koumi H, Kishikawa Y, Terashima S, Fukui K. Diagnostic performance of a combination of Mini-Mental State Examination and Clock Drawing Test in detecting Alzheimer's disease. *Neuropsychiatr Dis Treat* 9:581-6, 2013.
 22. Matsuoka T, Narumoto J, Okamura A, Taniguchi S, Kato Y, Shibata K, Nakamura K, Okuyama C, Yamada K, Fukui K. Neural correlates of the components of the clock drawing test. *Int Psychogeriatr* 25:1317-1323, 2013.
 23. Iida N, Shibata K, Nagahara Y, Okamura A, Matsuoka T, Nakamae T, Narumoto J, Fukui K. Case of dementia with Lewy bodies that progressed from schizoaffective disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*. 67(4):281-282, 2013.
 24. 加藤佑佳, 松岡照之, 小川真由, 谷口将吾, 藤本 宏, 占部美恵, 柴田敬祐, 中村佳永子, 江口洋子, 飯干紀代子, 小海宏之, 仲秋秀太郎, 三村 將, 福居顯二, 成本 迅. 認知機能障害により医療行為における同意能力が問題となった2例-MacCAT-Tを用いた医療同意能力の評価について-. *老年精神医学雑誌* 24: 928-936, 2013.
 25. Matsuoka K, Yasuno F, Inoue M, Yamamoto A, Kudo T, Kitamura S, Okada K, Kiuchi K, Kosaka J, Iida H, Kishimoto T. Microstructural changes of the nucleus accumbens due to increase

of estradiol level during menstrual cycle contribute to recurrent manic episodes - A single case study. Psychiatry Res Neuroimaging (in press)

26. Yasuno F, Matsuoka K, Kitamura S, a Kiuchi K, Kosaka J, Okada K, Tanaka S, Shinkai T, Taoka T, Kishimoto T. Decision-making deficit of a patient with axonal damage after traumatic brain injury. Brain Cog. 2014;84(1):63-82
27. Kitamura S, Kiuchi K, Taoka T, Hashimoto K, Ueda S, Yasuno F, Morikawa M, Kichikawa K, Kishimoto T. Longitudinal white matter changes in Alzheimer's disease: a tractography-based analysis study. Brain Res 2013;515:12-18.
28. Yasuno F, Asada T. Effect of plasma lipids and APOE genotype on cognitive decline. Dialogues Clin Neurosci. 2013;15(1):120-6.
29. Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, Asada T ApoE4 is not associated with depression when mild cognitive impairment is considered. Int J Geriatr Psychiatry 28(2):155-63, 2013

2. 学会発表

1. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Yoshida M, Murayama S, Mann D, Akiyama H, Hasegawa M: Prion-like properties of pathological TDP-43 aggregates in diseased brains. The 11th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease, Florence, Italy, 2013
2. Takahashi S, Arai T, Mizukami K, Kondo H, Oshima K, Niizato, K, Hosokawa M, Akiyama H, Asada T: Pathological background of the ventilatory response to hypercapnia in Dementia with Lewy Bodies and Parkinson's Disease. The 11th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's disease, Florence, Italy, 2013
3. 野中隆, 鈴掛雅美, 新井哲明, 赤津裕泰, 小尾智一, 吉田眞理, 村山繁雄, Mann D, 秋山治彦, 長谷川成人: Prion-like properties of pathological TDP-43 in diseased brains. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月25日, 東京, 2013
4. 鈴掛雅美, 野中隆, 細川雅人, 笈川貴行, 新井哲明, 秋山治彦, Mann D, 長谷川成人: レビー小体型認知症患者脳不溶性画分の脳内接種は野生型マウス脳にレビー小体様病理を形成させる. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月25日, 東京, 2013
5. 河上緒, 新井哲明, 新里和弘, 大島健一, 秋山治彦: 32歳時に抑うつ症状で発病し舞踏病様不随意運動を伴った認知症例. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月24日, 東京, 2013
6. 河上緒, 長谷川成人, 新井哲明, 青木直哉, 勝瀬大海, 東晋二, 大島健一, 新里和弘, 近藤ひろみ, 羽賀千恵, 下村洋子, 山下万貴子, 鈴木京子, 平安良雄, 秋山治彦: tangle-predominant dementia の側座核における病理学的検討. 第54回日本神経病理学会総会学術研究会, 2013年4月25日, 東京, 2013
7. 小林禅, 赤座実穂, 石原正一郎, 沼沢祥行, 富満弘之, 鶴浦康司, 稲留征典, 新井哲明, 新谷周三: 延髄呼吸中枢病変を認めた進行性核上性麻痺の1剖検例. 第54回日本神経病理学

会総会学術研究会，2013年4月26日，東京，2013

8. 池嶋千秋，吉村敦子，久永明人，根本清貴，高橋晶，文鐘玉，井上操，新井哲明，朝田隆：茨城県内2地域における認知症疫学調査の比較。第28回日本老年精神医学会，大阪，2013年6月5日
9. Nonaka T, Masuda-Suzukake M, Arai T, Hasegawa Y, Akatsu H, Obi T, Yoshida M, Murayama S, Mann D, Akiyama H, Hasegawa M: Insoluble TDP-43 prepared from diseased brains has prion-like properties. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, 2013
10. Takahashi S, Arai T, Mizukami K, Kondo H, Oshima K, Niizato, K, Hosokawa M, Akiyama H, Asada T: Alpha-synuclein pathology in the medulla oblongata in association with the reduction of the ventilatory response to hypercapnia in dementia with Lewy bodies and Parkinson's Disease. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, 2013
11. Arai T, Kawakami I, Mizukami K, Ikeda K, Oshima K, Niizato K, Kobayashi Z, Hosokawa M, Nonaka T, Hasegawa M, Akiyama H, Asada T: Tau pathology in the parahippocampal region is related to delusion in the elderly: neuropathological study of two autopsy cases. Alzheimer's Association International Conference 2013, Boston, USA, 2013
12. Hashimoto M, Ogawa Y, Yatabe Y, Yuki S, Imamura T, Kazui H, Fukuhara R, Kamimura N, Shinagawa S, Mizukami K, Mori E, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. 16th International Congress of International psychogeriatrics association, Seoul Korea, October 1-4, 2013
13. Ikeda M. Symposium: Frontotemporal lobar degeneration in Asia. FTLD in Asia - overview. International Psychiatric Association 16th International Congress, Seoul, Korea, October 1-4, 2013
14. Ikeda M. Symposium: Dementia care. Community outreach services for dementia: Basic requirements. 7th Congress of Asian Society Against Dementia, Cebu city, Philippines, October 9-12, 2013
15. 池田学. 「若年性認知症を地域で支えるために」(基調講演)。第16回日本老年行動科学会，松山，2013年8月31日
16. 木村友昭，佐久間哲也，烏帽子田彰 他：社会人におけるスピリチュアルな態度の評価。日本応用心理学会，東京，2013年7月
17. 北村 立：シンポジウム4 わが国における認知症施策 認知症患者への訪問診療・訪問看護の経験から。日本老年精神医学会，大阪市，2013.6.6.
18. 北村 立：シンポジウム2 精神科医療と介護の連携~認知症の人たちの生活支援とは？ 精神科病院での実践から。第49回公益社団法人日本精神保健福祉士協会全国大会，金沢市，2013.06.15.

19. 北村 立：医師部会シンポジウム 薬物療法を再検討する 認知症に対する薬物療法を見直す。全国自治体病院協議会精神科特別部会第 51 回総会・研修会，水戸市，2013.08.29.
20. 北村 立：石川県立高松病院の取り組み。北陸認知症疾患医療センター研修会，金沢市，2013.10.05
21. 北村 立：認知症の生活支援と地域連携。第 8 回保健・医療・福祉創造フォーラム医療健康分科会，白山市，2013.11.30.
22. 北村 立：地域で支える認知症—石川県の挑戦—。第 94 回石川県神経科精神科医会学術講演会，金沢市，2014.02.28.
23. Kato Y, Narumoto J, Matsuoka T, Taniguchi S, Ogawa M, Nakamura K, Uchida H, Nakaaki S, Mimura M, Koumi H, Fukui K. Validation of the Japanese version of the Executive Interview (J-EXIT25). International Psychogeriatric Association 16th International Congress. 2013, 10, 01, Seoul, Korea.
24. 松岡照之，成本 迅，小東 睦，加藤祐佳，南澤淳美，谷口将吾，富永敏行，福居顯二。抑うつ症状の改善数ヶ月後に認知機能障害が改善した一症例。第 28 回日本老年精神医学会。2013, 6, 5, 大阪.
25. 谷口将吾，成本 迅，松岡照之，加藤祐佳，中村佳永子，柴田敬祐，樋川 毅，町原 敦，三木秀樹，清水 博，福居顯二。認知症治療病棟における前向き研究—入院治療の有効性と、介護者負担度調査—。第 28 回日本老年精神医学会。2013, 6, 5, 大阪.
26. 加藤祐佳，成本 迅，松岡照之，小川真由，谷口将吾，占部美恵，柴田敬祐，中村佳永子，江口洋子，飯干紀代子，小海宏之，仲秋秀太郎，三村 将，福居顯二。認知機能障害により医療行為における同意能力が問題となった 2 症例—MacCAT-T を用いた医療同意能力の評価について—。第 28 回日本老年精神医学会。2013, 6, 5, 大阪.
27. 小海宏之，加藤祐佳，成本 迅，松岡照之，谷口将吾，小川真由，三村 将，仲秋秀太郎，江口洋子，園田 薫，岸川雄介，杉野正一。時間的見当識，平均単語再生数，論理的記憶と推定言語性記憶指数に関する基礎研究—MMSE，ADAS，WMS-R を用いて—。第 28 回日本老年精神医学会。2013, 6, 5, 大阪.
28. 安野史彦：気分障害と脳梗塞後うつ病の拡散テンソル画像 (DTI) 精神科診断学会、近江、2013
29. 安野史彦：気分障害と脳梗塞後うつ病の拡散テンソル画像 (DTI) 第 10 回日本うつ病学会、2013
30. 安野史彦：アルツハイマー病の早期発見と治療 将来への展望 AD バイオマーカー PET&MR イメージング、認知神経科学会、東京、2013
31. 安野 史彦，田口 明彦，山本 明秀，梶本 勝文，数井 裕光，田浦 昭江，関山 敦夫，
32. Yasuno F, Kosaka J, Ota M, Higuchi M, Ito H, Fujimura Y, Nozaki S, Takahashi S, Mizukami K, Asada T, Suhara T: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in mild cognitive impairment-dementia converter measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Kyoto, 2013.
33. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Asada

T. Effect of plasma lipids, hypertension and APOE genotype on cognitive decline in the elderly The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Kyoto, 2013.

34. Yasuno F, Tanimukai S, Sasaki M, Ikejima C, Yamashita F, Kodama C, Mizukami K, Asada T: Combination of antioxidant supplements improved cognitive function in the elderly. The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Kyoto, 2013.
35. Yasuno F, Taguchi A, Yamamoto A, Kajimoto K, Kazui H, Kikuchi-Taura A, Sekiyama A, Kitamura S, Kiuchi K, Kosaka J, Kishimoto T, Iida H, Nagatsuka K: Microstructural abnormality in white matter, regulatory T lymphocytes and depressive symptoms after stroke. The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Kyoto, 2013.
36. Okada K, Yasuno F, Ota T, Iida J, Kishimoto N, Kishimoto T: Lower Prefrontal Activity in Adults with Obsessive-Compulsive Disorder as Measured by Near-Infrared Spectroscopy. The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Kyoto, 2013.
37. Matsuoka K, Yasuno F, Inoue M, Kitamura S, Okada K, Kiuchi K, Kosaka J, Yamamoto A, Iida H, Kishimoto T: Hyperactivity of nucleus accumbens due to increase of estradiol level during menstrual cycle contributes to recurrent manic episodes: a case report. The 11th World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP), Kyoto, 2013.
38. 長尾茂人, 横田 修, 池田智香子, 大島悦子, 石津秀樹, 黒田重利, 森定ゆみ, 須藤浩一郎, 中島良彦, 寺田整司, 内富庸介. 晩発性精神病性障害:神経変性疾患の頻度と重症度について 第54回 日本神経病理学会総会, 東京. 2013. 4. 25-4. 26

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

Ⅱ. 分 担 研 究 報 告 書

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）
「BPSD の症状評価法および治療法の開発と脳内基盤解明を目指した総合的研究」
分担研究報告書

研究分担者 新井 哲明
筑波大学医学医療系臨床医学域精神医学 准教授

○研究要旨

BPSD を理由に入院する認知症患者の実態を明らかにするため、地域型認知症疾患医療センターに入院した認知症患者に認められる BPSD の実態に関する予備的調査を行った。その結果、疾患としてはアルツハイマー病が最も多く、次いで混合型認知症およびレビー小体型認知症が多く、BPSD としては、暴言・暴力、妄想、徘徊、睡眠障害、幻覚などの頻度が高いことが明らかになった。自宅退院群と長期入院群を比較すると、不安・焦燥の頻度が後者において有意に高かった。さらに、老年期に妄想で発症した 2 剖検例の病理学的検討から、海馬領域および海馬傍回の tau 陽性病変がその病理基盤の一つである可能性が示唆された。

A. 研究目的

BPSD は、認知症患者の地域での生活を阻害し、精神科病院への入院を余儀なくさせる最大の要因であることから、認知症患者の地域生活を支援していくためには、その病態の解明と対応法の確立が急務である。しかしながら、その病態機序については不明な点が多く、また入院の原因となりやすい BPSD 症状の内容やその治療転機についての明確なデータもこれまで示されていない。BPSD は、共通して存在する病理基盤の上に、性格要因、身体的要因、心理的要因、環境要因などが複合的に作用した結果生じると考えられることから、多面的アプローチが必要である。本研究は、後方視的研究による実態調査と病理研究を結びつけ、病態生理に基づいた BPSD の有効な評価法および治療プログラム開発の一助とすることである。

B. 研究方法

1. 地域型認知症疾患医療センターに入院した認知症患者に認められる BPSD の実態に関する予備的調査

平成 24 年度に地域型認知症疾患医療センターである医療法人有朋会栗田病院に入院した認知症患者 107 名について後ろ向きカルテ調査を施行し、性、年齢、在院日数、認知症の重症度、診断、BPSD の種類と頻度、転帰などについて調査した。

2. 老年期に出現する妄想状態の病理学的基盤に関する検討

老年期に妄想状態で発症した 2 剖検例について病理学的に検討した。ホルマリン固定パラフィン包埋切片を用い、ヘマトキシリン・エオジン (HE) 染色、鍍銀染色 (ガリアス・ブランク染色)、免疫組織化学染色を施行した。抗体は、抗 tau 抗体 (AT8、AP422)、抗ユビキチン抗体、抗アミロイド β 抗体 (E50)、抗リン酸化シヌクレイン特異抗体 (1175)、抗リン酸化 TDP-43 抗体 (pS409/410)、抗 fused in sarcoma (FUS) 抗体 (Sigma HPA8784) などを用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は筑波大学臨床研究倫理審査委員会、医療法人有朋会栗田病院倫理委員会、東京都医学総合研究所倫理委員会の承認を受けて実施した。

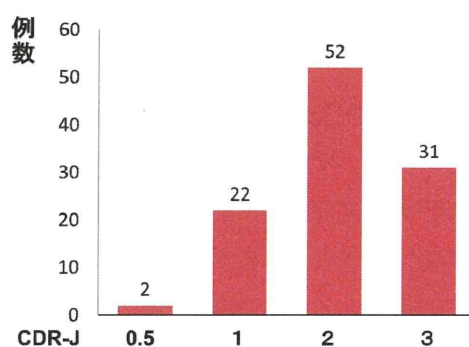
C. 研究結果

1. 地域型認知症疾患医療センターに入院した認知症患者に認められる BPSD の実態に関する予備的調査

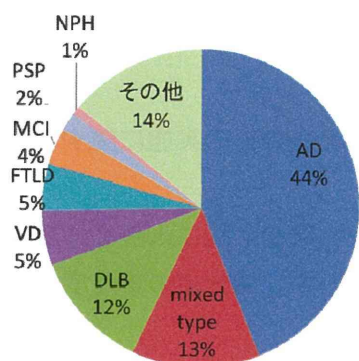
(1) 患者背景

平均年齢(歳)	78.4±7.9
性別(M/F)	66/ 41
平均在院日数(日)	111.8±91.9
在院日数中央値	85.0

(2) 認知症の重症度 (CDR-J)

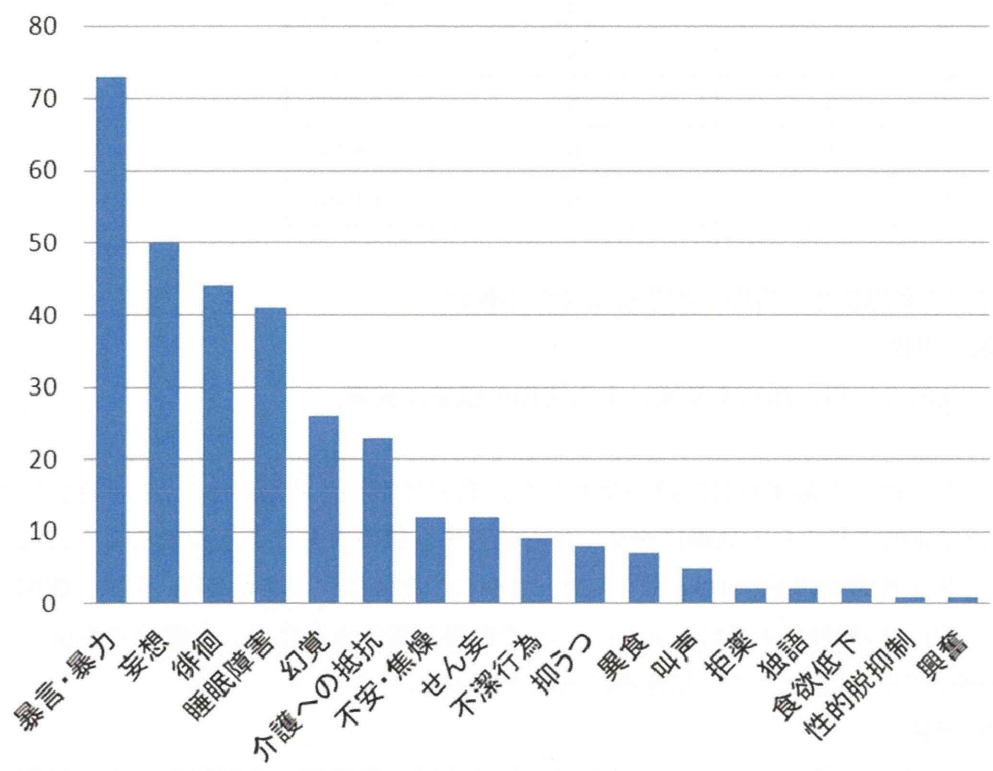


(3) 診断の内訳

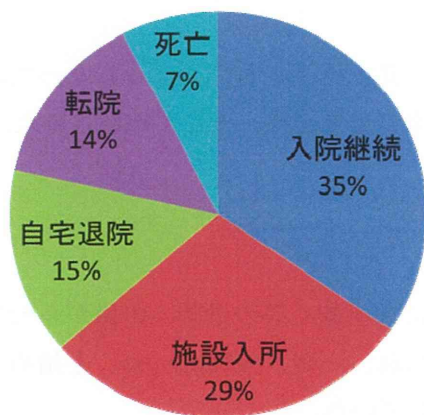


(4) BPSD の有無 : 94%に何らかの BPSD が認められた。

(5) BPSD の種類と頻度



(6) 入院治療後の転帰



(7) 自宅退院例と長期（6ヶ月以上）入院継続例の比較

	自宅退院(16例)	長期入院継続(16例)	p値
性 (M/F)	8/8	3/13	0.0627
年齢	75.0±9.7	77.4±7.9	0.4538
診断(AD/AD以外)	7/9	5/11	0.4652
BPSDの内容			
暴言・暴力	12	13	>0.9999
妄想	6	9	0.2879

徘徊	1	4	0.3326
睡眠障害	5	9	0.154
幻覚	5	5	>0.9999
介護への抵抗	1	6	0.0829
不安・焦燥	0	5	0.0434*

2. 老年期に出現する妄想状態の病理学的基盤に関する検討

(1) 症例1：70歳、男性

[生活歴] 元来、社交的な性格。高校卒業後、土木関係の職業に従事。

[現病歴]

69歳時、血尿があり近くの泌尿器科医院を受診した。異常は指摘されなかったが、「自分は癌だ」「癌をばらまいて逮捕される」と執拗に訴え、夜も眠らず、家の中をうろろろするようになった。食欲は低下し、3ヶ月間で体重が10kg減少した。さらに、妻に対する嫉妬妄想、焦燥、徘徊、希死念慮が出現し、近くの精神科を受診。sulpirideの内服が開始されたが、料理中に生焼けの肉を食べるなどの奇行が出現したため、精神科に入院となった。

[入院時精神医学的所見]

抑うつ気分、興味・関心の低下、意欲低下、焦燥、無価値感、罪業感、入眠困難、心気妄想、嫉妬妄想、罪業妄想、貧困妄想が認められた。認知機能は、HDS-R 30, MMSE 29と明らかな異常を認めなかった。

[入院後経過]

徐々に抑うつの訴えや妄想的な訴えは改善したが、意欲低下が目立つようになった。入院約1ヶ月半後の早朝、ベッド上で呼吸停止・心肺停止状態で発見され、死亡が確認された。

(2) 症例2：89歳、女性

[現病歴および経過]

80歳 ゴミ収集等の奇行が出現。

87歳 近隣住民に対する被害妄想のため、共同炊事場に便を置く等の近隣への嫌がらせ行為が出現し、精神科病院へ入院。医療スタッフへの拒絶がみられ、一時、Haloperidolを始めとする抗精神病薬が使用された。入院中、日常生活動作は自立していた。

89歳 転移性肺癌のため死亡。

[症例1および2の病理所見] (図および表参照)

2例とも、tau陽性の神経原線維変化(neurofibrillary tangles: NFTs), pre-tangle, neuropil threadsが海馬領域および海馬傍回を中心に認められた。症例2では、さらにtau陽性の嗜銀顆粒が少数認められた。2例とも、老人斑、レビー小体、TDP-43およびFUS陽性構造は認められなかった。