	症例1	症例2
性	男性	女性
発症年齢(歳)	69	80
経過年数	7ヶ月	9年
認知機能障害	なし	軽度
精神症状	妄想、抑うつ、不安、焦燥	妄想、拒絶
臨床診断	妄想性うつ病	妄想性障害
脳重(g)	1,300	1,230
tau陽性構造		
CA1	＋	＋＋
CA2-4	＋	＋
支脚	＋＋	＋＋
嗅内野皮質	＋＋	＋＋
大脳新皮質	±	－
嗜銀顆粒	－	＋
老人斑	－	－
病理診断	initial stage of senile dementia of the NFT type?	senile dementia of the NFT type

D. 考察

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

本予備的調査の結果から、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（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た。

２．妄想の病理的基盤

(1) 本２例の病理学的診断について

本例は、海馬傍回から海馬領域に強く、大脳新皮質である外側後頭側頭回にも軽度広がる神経細胞内および neuropil のタウ陽性構造の出現を特徴とする。Braak の staging では limbic stage に相当する。神経細胞内タウは、NFT を形成したものより pre-tangle の stage にあるものが多い。この領域は生理的老化によるタウ陽性構造の好発部位であるため、病的かどうかの判断が難しいが、neuropil の陽性像が強い点と軽度ながら新皮質にも及んでいる点が本例の特徴として挙げられる。レビー小体は認められなかったことから DLB は否定された。老人斑を欠くことからアルツ

ハイマー病は否定的であり、その他の免疫組織化学染色の結果から、FTLD-TDP、FTLD-FUS も否定された。現時点では、神経原線維変化型老年期認知症(senile dementia of the NFT type: SD-NFT)の初期像である可能性が考えられる。

(2)妄想の病理学的背景について

老年期に発症するうつ病に、心気妄想、罪業妄想、貧困妄想などの精神症状がしばしば合併することはよく知られているが、その病態については不明な点が多い。認知症を伴わない高齢者に出現する抑うつ気分や幻覚・妄想等の精神症状の器質的背景としては、大脳新皮質の高度アミロイドβ蛋白沈着や多発性脳梗塞などが知られている。池田は、量的に認知症を発現するに至らない程度の器質性変化が脳の代償能力を低下させ、身体合併症や環境の変化等の種々のストレスが加わった場合に精神症状を呈するのではないかと推察している。本２例の病理診断として最も可能性が高いのは SD-NFT の初期であるが、SD-NFT に出現する精神症状として、せん妄、情動不安定、徘徊、うつ状態などが報告されている。本検討の結果から、妄想は SD-NFT の初期症状の一つである可能性があり、今後さらに症例を増やした検討が必要である。

E. 結論

AD あるいは DLB で、暴言・暴力、妄想、徘徊、睡眠障害などの BPSD を呈する患者の病理基盤を解明し、それらに対する症状評価法および対応法を確立することが、認知症患者の精神科病院への長期入院を防ぐために重要であると考えられる。妄想の病理基盤の一つとして、海馬および海馬傍回における tau 病変の可能性が考えられ、今後さらに詳しい病理生化学的検討が必要である。

F. 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 spreadding 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 Neuroscinece 12: 1435-1437, 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，鵜浦康司，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

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

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

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

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

研究協力者　　橋本　衛，田中　響
熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野
戸谷修二
くまもと心療病院

○研究要旨

基幹型認知症疾患センターと地域型認知症疾患医療センターにおける認知症外来患者の受診行動の違いについて検討した．対象は熊本県基幹型認知症疾患センターに指定されてい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センターに指定されているくまもと心療病院を初診し，アルツハイマー病と診断されたそれぞれ91名，76名である．基幹型認知症疾患センターを受診した患者は認知機能障害，認知症重症度とも軽症例が多く，地域型認知症疾患センターを受診した患者は妄想，興奮，睡眠障害など精神科治療を要すことも多い精神症状・行動障害を有する患者が有意に多いことが示された．本研究の結果から，認知症疾患医療センターが提供する外来診療において，基幹型認知症疾患医療センターにはより早期の鑑別診断が求められ，地域型認知症疾患医療センターには迅速な精神症状・行動障害への対応が求められていることが確認された．

A. 研究目的

認知症疾患医療センターの整備が全国的に推進され，各地で指定を受ける医療機関の数は着実に増加している．認知症疾患医療センターの役割の中でも重要となる認知症医療の提供については，検査・診断体制が充実している大学病院が指定されることが多い基幹型認知症疾患医療センターには早期の鑑別診断が求められ，一方で単科精神科病院などが指定されていることの多い地域型認知症疾患センターには精神症状・行動障害（behavioral and psychological symptoms of dementia：BPSD）への迅速な対応がより強く求められている．しかし実際の地域社会において、このような役割分担が紹介元であるプライマリケア医やケアマネージャー，利用者に正しく理解されているかどうかは明らかではない．そこで本研究では，認知症患者の受診行動が，外来診療における両センターの特徴に沿ったものであるかどうかを調査した．

B. 研究方法

（対象）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．

（方法）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．

（倫理面への配慮）

疾患医療センターの臨床研究参加に，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．

C. 研究結果

（患者背景）

対象患者のプロフィールを表 1 に示す．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．

表 1. 対象患者のプロフィール

	基幹型センター	地域拠点型センター	P value
症例数	91	76	
性別（男/女）	32/59	23/53	0.51
年齢（年）	79.6±7.8	80.5±7.6	0.45
罹病期間（年）	2.3±1.5	3.5±2.9	<0.05
教育歴（年）	10.7±2.2	9.1±2.1	<0.001
MMSE	19.8±5.3	14.4±5.8	<0.001
CDR（0.5/1/2/3）	36/35/9/1	13/19/24/6	<0.001

数値は，人数もしくは平均±標準偏差

MMSE：Mini-Mental State Examination

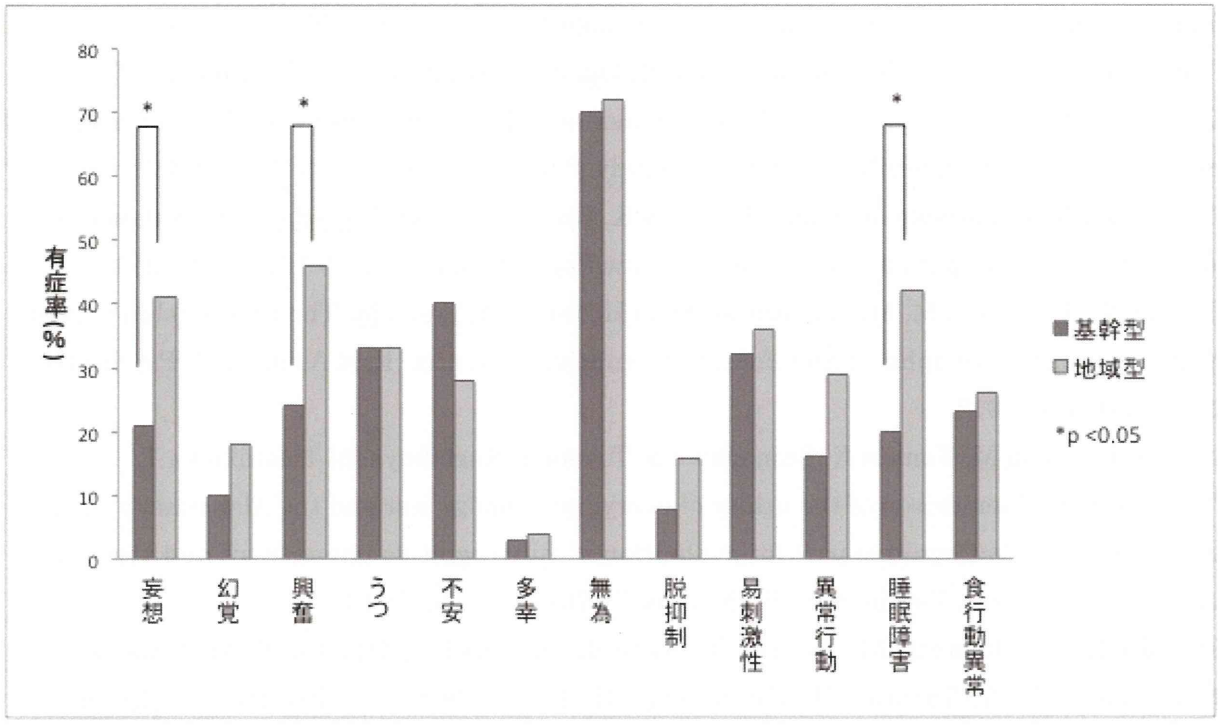
CDR：Clinical Dementia Rating

（BPSD の有症率）

図 1 に NPI 下位項目の有症率を示す．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.

図 1. NPI 下位項目の有症率



D. 考察

基幹型センターを受診する AD 患者は，地域型センターと比べて認知機能障害，認知症重症度ともにより軽症であった．この結果は，早期の鑑別診断が可能であるという基幹型センターの特徴と、実際の認知症患者のニーズならびに受診行動とが一致していることを示していた.

一方で，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．この結果は，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.

E. 結論

実際の患者の受診行動を調査した本研究により，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認知症疾患医療センターに求められ，迅速な BPSD への対応が地域型認知症疾患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.

F. 研究発表

1. 論文発表

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 2013; 13(2): 88-93.

Hasegawa N, Hashimoto M, Yuuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M. Prevalence of delirium among outpatients with dementia. Int Psychoteriatr; 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, 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(3): 148-153, 2013

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

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

2. 学会発表

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

Ikeda M. Symposium: Frontotemporal lobar degeneration in Asia. FTLD in Asia – overview. International Psychiatric Association 16th International Congress, Seoul, Korea, Octorber 1-4, 2013

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

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

池田　学. 認知症の病態と治療薬の動向(シンポジウム)「レビー小体型認知症と前頭側頭葉変性症の病態と治療」. 第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会, 宜野湾, 2013 年 10 月 24-26

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

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）
「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

サブタイトル：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

分担者　　烏帽子田　彰　（広島大学大学院　公衆衛生学研究室）
研究協力者　岡村 仁　（広島大学大学院　医歯薬保健学研究院　保健学研究科）

○研究要旨

わが国における認知症の概況把握（文献的把握等）及び基礎的な関連資料等の収集・評価等をもとに、今後の認知症患者のBPSD症状に対する適正かつ有効な対応処遇を検討しBPSD 治療に資することとし、併せて、地域的な認知症政策（広島県/広島市）を把握するとともに専門治療等施設に BPSD 症状を停止して入院・入所した患者に対する実態調査を行い前述の有効方策を求めるための助とする。

A. 研究目的

認知症に関する文献的把握及び基礎的な関連資料等の収集・評価等をもとに、わが国における認知症患者の現行概況を把握し、認知症に対する医療的医学的対応性と医療制度などを評価し、これら現状に基づき、認知症患者の BPSD 症状に対する適正かつ有効な対応処遇（BPSD 治療）に資する基礎的な検討等を行うことを目的とする。また、専門治療施設等に入院入所する BPSD 患者の実態調査を行い現行最新の実情を明らかにし有効適切な対処及び治療等の方策を検討することと併せて圏域（広島県/広島市）の認知症対策・政策を把握し検証する。

B. 研究方法

（BPSD調査に関しては研究本部にて倫理審査を行っており此に準じた調査として実施する）

C. 研究結果

D. 考察

E. 結論

F. 研究発表

1. 論文発表

Dement Geriatr Cogn Disord 2014;36:111-118

医療情報学33(1): 3・14 データ処理に適した電子レセプト

西山孝之・[1] 烏帽子田彰・[2] 岡本悦司・[3] 時松衆一・[4] 南商尭

Clarification of the genes involved in the hyperlipidemia and the application to the preventive medicine

NOBUKUNI YOSHITAKA　AKIRA　EBOSHIDA

2. 学会発表

静岡県の地域住民における生活の質（QOL）と精神性との関連

木村　友昭

社会人におけるスピリチュアルな態度の評価

木村　友昭　　佐久間　哲也　　烏帽子田　彰　他)

2013　7月　日本応用心理学会　東京

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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　北村　立（所属名）石川県立高松病院

○研究要旨

地域において認知症の人とその家族の生活を支える仕組みが整えば、BPSDを軽減し、認知症の人に対する抗精神病薬などの投与量や入院中の行動制限を減らすことにつながる可能性がある。

A. 研究目的

BPSDを生活障害という面からとらえ、医療と介護の連携を実効あるものとする方法を検討する。

B. 研究方法

石川県立高松病院を受診する認知症患者のケアマネジャを対象として、共通の評価項目やチェックシートの作成を行う

（倫理面への配慮）

患者あるいは家族の同意を得た者を対象とし、データの収集や解析においては患者個人が特定できないよう匿名で行う。

C. 研究結果

データの収集中

D. 考察

データの収集中

E. 結論

データの収集中

F. 研究発表

1. 論文発表

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（2），41-45，2013.

北村　立，長谷川静子：認知症の行動制限を考える　―身体拘束を中心に―．精神科治療学 28(10)，1301-1306，2013.

2. 学会発表

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.

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.

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.

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

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.
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.

H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得　　特になし
2. 実用新案登録　　特になし
3. その他　　特になし

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）
「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
サブタイトル：日本の認知症治療病棟における入院治療

研究分担者　　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）

○研究要旨

認知症の行動・心理症状（Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia; BPSD）は重要な問題であるが、入院治療に関する研究は少なく、入院治療中の身体合併症の多さや抗精神病薬の有害事象が指摘されている。我々は、専門病棟での BPSD 治療の有効性、身体合併症の危険因子、抗精神病薬による影響に関して後ろ向き調査を行った。88名の認知症患者を対象とした。入院治療により、多くの BPSD で消失傾向を認め、妄想と睡眠異常で特に有効であった。身体合併症発症群と非発症群の比較では、発症群では有意に退院時の認知症の重症度が高かった。抗精神病薬使用の有無による2群間の比較では、退院時に抗精神病薬を使用されていた群で認知症の重症度は高い傾向であった。このことから、認知症治療病棟での治療の有効性と、認知症の重症度と身体合併症、抗精神病薬との関連性が示唆された。

A. 研究目的

欧米では、BPSDの入院治療の有効性に関する研究は多いが、わが国では、認知症の入院治療に関する研究は多くない。また、過去の研究では、認知症患者では、身体科医師による専門的治療を要する身体合併症の頻度が非常に多いことや、身体合併症が長期入院の予測因子であることが報告されている。そこで今回、認知症治療病棟での入院治療の有効性を確かめるため、また、身体合併症に関連したリスク因子を同定するため、身体合併症の治療のために転院・転棟した認知症患者の特徴にも焦点を当てて、後ろ向き調査を行った。更に、抗精神病薬使用による認知症患者への影響についても調査した。

B. 研究方法

88名の認知症患者を対象に後ろ向き調査を行った。対象患者の基本データはカルテから取得した。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。データは SPSS 12.0 を用いて解析し、$p < 0.05$ を統計学的有意とした。また、多重補正には Bonferroni 法を用いた。

（倫理面への配慮）

本研究は、既存資料（カルテ等診療記録簿）のみを用いた後ろ向きの観察研究であり、「疫学研究に関する倫理指針」に基づき、研究対象者からインフォームド・コンセントを受ける手続きを簡略化した。また、本研究は、対象患者が入院していた海辺の杜ホスピタルの医学倫理審査委員会の承認を受けた。論文発表にあたり匿名性に配慮した。

C. 研究結果

本研究の対象者は、男性は 44 名、女性は 44 名であった。診断はアルツハイマー型認知症が最も多く 61%を占め、次いで血管性認知症が 18%であった。向精神薬の使用頻度は入院時と退院時で有意差を認めなかった。患者の半数以上で抗精神病薬が使用されていた。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 $p < 0.05$)。

D. 考察

本研究では、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。身体合併症の治療のために転院、転棟した群では有意に退院時の認知症重症度は高い傾向であった。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。

E. 結論

認知症治療病棟での BPSD に対する治療は有効であると考えられた。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。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) 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

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 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.

6) 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，仲秋秀太朗，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.

2. 学会発表

1) 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.

2) 松岡照之，成本　迅，小東　睦，加藤佑佳，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.

3) 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.

4) 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　將，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.

5) 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　將，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.

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）
「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
サブタイトル：ＢＰＳＤの脳内基盤解明に関するＭＲＩ画像研究

研究分担者　　安野　史彦　（所属名）奈良県立医科大学精神科医学講座

○研究要旨

ＭＲＩ－拡散テンソル画像（Diffusion tensor imaging: DTI）により、慢性的なストレスに応じた異常が想定される白質神経路の微小構造の異常が、内因性うつ病患者において見いだされるかについて、検討した。我々は、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を認めた。さらに、その低下は、axial diffusivity に基づくものであることを見出した。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の抑うつ気分の発現にも関連するのかについて、来年度の検討を予定している。

A. 研究目的

本研究の目的は、ＭＲＩ－拡散テンソル画像（Diffusion tensor imaging: DTI）により、慢性的なストレスに応じた異常が想定される白質神経路の微小構造の異常が、内因性うつ病患者において見いだされるかについて、検討することにある。DTI は脳内の水分子の拡散の大きさと方向について定量することにより、fractional anistropy などの指標を通じて、白質神経路の微小構造異常について明らかにできる手法である。白質神経路の微小構造異常は、抑うつ症状発現における生物学的脆弱性につながることが想定され，BPSD に伴う気分障害も含めた広範な抑うつ症状の背景にあることが想定される。我々は、初年度において、まず、内因性のうつ病患者において、白質神経路の微小構造異常を検討し、次年度以降の BPSD における抑うつ症状における白質神経路異常の問題に発展させることを考えている。

B. 研究方法

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（λ1, λ2, and λ3）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。

（倫理面への配慮）被験者に対して研究に関する説明を行った後、文書による同意を得た。本研究は国立循環器病研究センターの倫理委員会において承認を受けた。

C. 研究結果

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。我々はまた、これらの領域における axial diffusivity の低下を認めた。

D. 考察

我々は、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を認めた。さらに、その低下は、axial diffusivity に基づくものであることを見出した。一般的に、radial diffusivity は神経軸索の脱ミエリン化を反映するのに対し、axial diffusivity は軸索自体のダメージを反映するものと思われ、我々の結果は、後者に基づく可能性が示唆された。解剖学的な視点からみて、前方部の白質神経路は、左右の前頭前野、前部帯状回、島部などの情動に関連した領域を結び、また、扁桃体などの辺縁系領域との結びつきを介して、認知と情動処理過程の基盤となるものと思われる．白質神経路の微小構造異常は、これらの認知情動機能に関連した脳内統合性を阻害することで、ストレスに対して抑うつ気分の発現可能性を高めるものと考えられる。

E. 結論

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の抑うつ気分の発現にも寄与しえるか、検討が必要である。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 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)
2. 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
3. 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.
4. Yasuno F, Asada T. Effect of plasma lipids and APOE genotype on cognitive decline. Dialogues Clin Neurosci. 2013;15(1):120-6.
5. Nose M, Kodama C, Ikejima C, Mizukami K, Matsuzaki A, Tanaka S, Yoshimura A, Yasuno F, Asada TApoE4 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

＜シンポジウム＞

1. 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
2. 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
3. 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

＜一般講演＞

1. 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，松岡 究，北村 聡一郎，木内 邦明，小坂 淳，飯田 秀博，長束 一行，岸本 年史：脳梗塞後うつ症状と、白質微小構造変化および制御性 T 細胞の関連について，第 28 回日本老年精神医学会、2013
2. 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.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.

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