

用する場合には副作用予防のため、定期的なビタミンB₁₂の血中濃度モニターが必要である。

処方例

メチコパール錠 (500μg) 1回1錠 1日3回
毎食後 (保外)

専門医へのコンサルト

- ・早急に対処しなければならないときや、上記の治療を行っても十分な効果が得られない場合には、睡眠科や精神科へコンサルトを行う。

意欲喪失患者のケア

服部英幸 国立長寿医療研究センター病院・精神科・精神診療部長 (愛知)

病態と診断

病態

・高齢者の意欲喪失状態 (アバシー) は高頻度にみられる。しばしば「うつ状態」と混同されるが、うつ状態は感情・気分の障害で、悲哀感、自責感が強い。うつ状態の高齢者では身体愁訴が多く焦燥感を示し、多弁傾向を示す者もいる。また、「自分はお金が全くなくなってしまった」とか「もう病気が治らない」といった自己の状態を過

度に悪く確信してしまう妄想を形成しやすい (微小妄想)。

- ・これに対し、アバシーは意欲・関心の障害である。感情は動きに乏しく、自分を卑下したり、焦って周りに強く訴えたりということがない。
- ・高齢者では主としてアルツハイマー病、血管性認知症などで高頻度に認められる精神症状である。
- ・アバシーをうつ状態と誤って安易に抗うつ薬を投与すると、ふらつきや転倒などを引き起こし、日常生活動作 (ADL) 能力の低下が進んでしまうこともありうる。
- ・表1に典型例における両者の差異を示す。ただし、実際の臨床場面では両者が重複しており、明確に区別できないことも多い。

アバシーのリスク要因

- ・アバシーに至る要因は多岐にわたる。表2に身体、心理、環境の3つのカテゴリーで整理した。
- ・認知症では高頻度にあバシーを伴い、身体疾患による低活動型せん妄によりアバシーが引き起こされることもある。慢性疾患による全身消耗や持続する疼痛、下痢・便秘などの身体状況もリスク要因である。
- ・感覚鈍麻は心理面で自閉傾向を促しやすく、意欲の低下を招きやすい。日常生活機能が低下していることの自覚も意欲低下へとつながりやすい。

表1 アバシーとうつ状態の区別

	うつ状態	アバシー
基盤にある病態	機能的、心因、環境因	脳血管障害、外傷などの脳障害、全身衰弱 (虚弱)
症状	悲哀感、喜びの喪失、自責感が強い、焦燥感	意欲低下、無関心、自責感に乏しい
認知症との関連	合併することもあるが、認知機能低下を伴わないこともある	認知症に伴う精神症状の1つである。身体疾患による衰弱に伴って出現することもある
評価法	GDS、CES-D など	やる気スコア、意欲の指標
治療法	抗うつ薬、急性期は精神的安静	脳賦活薬、作業療法などの非薬物的アプローチ

GDS : Geriatric Depression Scale

CES-D : Center for Epidemiologic Studies Depression Scale

表2 アバシーのリスク要因

	リスク要因
身体	認知症 (アルツハイマー型認知症、前頭側頭型認知症など)、低活動型せん妄、全身消耗性疾患、疼痛、視覚・聴覚などの感覚鈍麻
心理	失禁などにより生じた人前に行くことへの恐怖、認知機能低下により状況把握ができないこと
環境	周囲からの画一的・高圧的なかわり方による精神的萎縮、孤立した生活を続けていること

- ・認知機能低下に伴って、周囲の状況把握が困難になり恐怖心とともに意欲が低下することがある。高圧的な態度や、画一的な接し方が精神的な萎縮を促進する。

◎ 評価方法

- ・アパシーの評価方法としては日常生活機能障害が軽い例には「やる気スコア」が有用であり、重い例では「意欲の指標」が有用である。
- ・どちらも GDS (Geriatric Depression Scale) などのうつ症状評価と同時に行って、気分障害と意欲低下の度合いを個別に評価するとよい。

◎ 治療方針

ここでは薬物療法にはふれない。

◎ ケア一般

アパシーに対するケアは、個々の症例におけるリスクを見極めて、それに応じた方法を考える。決して画一的な態度をとるべきではない。認知症の評価、全身状態の把握は基本的なことである。疼痛管理、排便コントロールなどできることはやっておく。認知機能が低下して困惑している場合は、ゆっくり繰り返し話し、常に安心感を与えつつ治療や他者との交流へつなげる。孤立した生活にならないような配慮も必要で、介護施設などとの連携が求められる。

◎ 認知症に伴うアパシーの非薬物療法

アパシーに対してはさまざまな非薬物療法が試みられており、絵画療法、運動療法、音楽療法、ベットの療法、回想法、複合的な方法などがある。Brodaty らの系統的レビューによると、エビデンスレベルの高い研究はほとんどないが、それぞれの方法でアパシーを改善する効果のあることが報告されている。そのなかでも効果を示したのは、結局、個々の患者の状態・嗜好に応じて複数の方法を組み合わせたり、環境を好ましいものに変えることであった。

◎ 専門医へのコンサルト

- ・アパシーが急激に悪化したときは低活動型せん妄の可能性があり、身体疾患の鑑別、精神科的専門治療が必要となる。

在宅神経難病患者のケア

成田有吾 三重大学教授・基礎看護学

◎ 病態と診断

- ・神経難病には、神経変性疾患である筋萎縮性側索硬化症 (ALS)、多系統萎縮症 (MSA)、パーキ

- ンソン病、ハンチントン病、神経免疫疾患である多発性硬化症、重症筋無力症などがある。それぞれの処方例は他項目を参照されたい。ここでは神経難病患者の在宅介護にかかわる問題に触れる。
- ・診断名だけではなく重症度評価と介護負担に関する評価を行い、病態の観察と問診から近い将来に予想される状態を推定する。
- ・在宅では患者と同様に介護者からの聞き取りが欠かせない。療養場所に訪問して情報を得ることが原則である。
- ・在宅療養開始前に、十分な準備、人員および時間をとって療養者 (患者および家族) への説明を行う。
- ・ALS では、四肢・体幹の運動機能障害に加えて、嚥下、呼吸、コミュニケーションの障害が生じることを療養者が理解する必要がある。

◎ 治療方針

まず、訪問診療が可能な医師、訪問看護師、ケアマネジャーを確保し、多職種による医療・介護支援チームを結成する。専門医との連携が可能ならば、訪問診療する医師の標榜診療科は問題にならない。チーム内には、在宅での医療・福祉資源、経済的支援を含めた制度の知識が重要である。介護保険、身体障害者申請、各種医療費助成など、さまざまな切り口での利用の可能性をチーム内で検討する。

◎ 嚥下障害、流涎

嚥下障害は、流涎のほか、体重減少、食事時間の延長、むせ、誤嚥性肺炎の既往から判断される。食物の形状、経口摂取時の姿勢を調整し、口腔内衛生処置、嚥下リハビリテーションを試みる。改善されない場合には、進行の速度から、経管栄養への移行について早めに議論しておく。

療養者が胃瘻造設を選択した場合、ALS では呼吸機能が努力性肺活量 (FVC) 値の 50% 以上での経皮的内視鏡下胃瘻造設 (PEG) が安全とされる。それ以下に低下している場合、非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 下の PEG を考慮する。

◎ 処方例) 流涎そのものに対しては、下記のいずれかを用いる。

- 1) アーテン錠 (2 mg) 1 回 1 錠 1 日 2-3 回 (保外)
- 2) ポラキス錠 (2・3 mg) 1 回 1 錠 1 日 2-3 回 (保外)

なお、ズコポラミン軟膏 (国内未承認)、ボトックス注射の有効性は知られているが、現在、保険適用外である。

◎ 呼吸困難、呼吸苦

ALS では睡眠障害の背景に夜間の呼吸障害が生じていることがある。パルスオキシメーターでは

8.

BPSD

Essence!

- ❶ BPSD は入院治療を困難にする要因である。発生原因は心理学的機序と生物学的機序がある。
- ❷ 認知症の原因疾患および重症度により、出現する BPSD に違いがある。それを踏まえた対応が求められる。
- ❸ BPSD 症状を適切に評価し、背景因子を探ることがよりよい治療・ケアにつながる。
- ❹ 認知症との鑑別を要する病態として、せん妄とうつ病がある。
- ❺ BPSD への対応は、非薬物療法を優先させる。それでうまくいかないときに、初めて薬物療法を考慮する。BPSD のすべてを完全に取り去ることを目指さず、患者本人と介護者との関係を改善することを主目的にするのがよい。

1

BPSD とは何か～高齢者の特性と認知症～

認知症においては記憶や認知の障害に加えて精神症状・行動異常が出現することが多い。こうした症状は以前は周辺症状とよばれていたが、認知症の診療および介護においてこれらの症状にどのように対処するかが重要であると考えられるようになった。1996年に「認知症患者にしばしば出現する知覚や思考内容、気分あるいは行動の障害」と定義される behavioral and psychological signs and symptoms of dementia (BPSD) の名称が用いられるようになった¹⁾。BPSD が出現することによって在宅介護が困難となり施設入所を早め、医療費の増大をもたらし、患者と介護者の quality of life (QOL) 低下、介護者のストレス増大を惹起する。本項では BPSD とは何か、どのような機序で生じるのか、どのような対処を考えるべきであるかについて論じる。

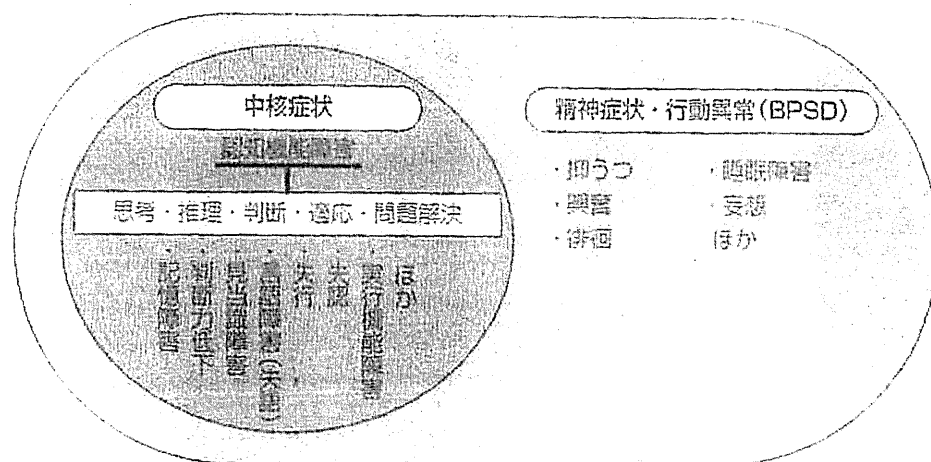


図1 認知症の中核症状と精神症状・行動異常 (BPSD)

2 中核症状と BPSD, その関連は？

よく知られているように、認知症は1つの疾患単位ではなく、多様な原因から生ずる症候群である。認知症は中核症状と精神症状・行動異常 (BPSD) の2つの症状群から構成されている (図1)。中核症状は記憶障害、認知障害、実行機能障害などであり、程度の差はあれすべての患者にみられる。基盤となる疾患による神経細胞の脱落に伴う能力の喪失の表現と考えられ、疾患の進行とともに悪化する。

BPSD は疾患の重症度 (進行) とは比例せず、認知機能障害の軽い段階から出現する症状や、重度になってから高頻度に見られる症状などがある。国際老年精神医学会の調査によると横断的な BPSD の有病率は 56% であるが、5 年経過を追うとほぼすべての症例で出現している²⁾。うつ症状、意欲低下 (アパシー)、易刺激性 (些細なことでもかっとなること)、妄想などの頻度が高い (表1)。

BPSD は中核症状とは異なり、残存する神経細胞の障害に対する反応であると考えられるが、これには2つの機序が想定される。その1つは心理学的な機序である。認知症の初期の段階では、病的状態というはっきりとした自覚 (病識) がなくとも、認知機能の低下から周囲の環境に対する不適応感が強まる³⁾。この状態は精神的疲労を引き起こしやすく、そこから、うつ症状、気分易変性、被害妄想へと発展しやすくなる。Alzheimer 型認知症 (AD) の初期にみられやすいうつ気分、物盗られ妄想などはこのような心理的機序から出現していると考えられる。

もう1つは、生物学的な機序である。人間の行動は、もともとある本能的な欲求を学習や思考などを通して、社会的常識に合う形で表現することで成立している。この本能的な部分の中樞は間脳、辺縁系であり、それを制御しているのが大脳皮質 (特に前頭葉) である。進行した AD や前頭側頭型認知症では、大脳皮質の神経細胞脱落を強く生じる。そのため、大脳皮質が行っている、間脳、辺縁系に対する制

表1 BPSDの有病率

NPI BPSD Items	調査開始時の有病率 (%)	5年追跡調査での有病率 (%)
妄想 (delusions)	18	60
幻覚 (hallucinations)	10	38
焦燥 (agitation) / 攻撃性 (aggression)	14	45
うつ状態 (depression/dysphoria)	29	77
意欲低下 (apathy/indifference)	20	71
多幸 (elation/euphoria)	1	6
不安 (anxiety)	14	62
脱抑制 (disinhibition)	7	31
易刺激性 (irritability/lability)	20	57
異常行動 (aberrant motor behavior)	7	52
合計 (any symptom)	56	97

(International Psychogeriatric Association : The IPA complete guides to BPSD 2012, Specialists guide, p.6, 2012より引用)

御(抑制作用が主である)が外れ、それらの機能が過剰に発現しやすくなる。そのことから、脱抑制、激しい感情、異食などのBPSDが生じやすくなると考えられる。

3 経過の中で出現する BPSD が変化する

認知症の主要な原因疾患であるADを例にとる。

ADの経過は大きく3期に分けることができる。初期はもの忘れが目立つ時期で、うつ症状、妄想が早期より出現することがある。物盗られ妄想は記憶障害を基盤とし、家族が攻撃の対象になることがしばしば認められる。この時期から3~5年経過すると中期に移行し記憶障害、認知障害がさらに進行するとともに妄想、徘徊といった精神症状、問題行動が顕在化してくることが多い。認知機能が重度に低下した時期には幻覚、妄想などの激しい症状は消退し、意欲が低下した状態(アパシー)が主症状になることが多い。この時期は栄養管理、感染予防などの身体管理のほうが必要となる。

ここで大切なことは、認知症においては早期から身体医療への配慮が欠かせないということである。高齢者に多い疾患ということもあり、身体疾患を合併し、それが認知症の進行や症状の変化に大きく影響するためである。重度~終末期になると必要とされる医療ニーズは大半が身体医療となる。ADにおける時間的変化や医療ニーズの多彩さ、移り変わりに配慮することなく、漫然と抗認知症薬や精神系薬剤を投与し続けることは、患者の生活機能、QOLを害することになる。認知症診療に関わる者は、臨床経過と精神・身体医療のニーズの変化に常に配慮しなければならない(図2)⁹⁾。

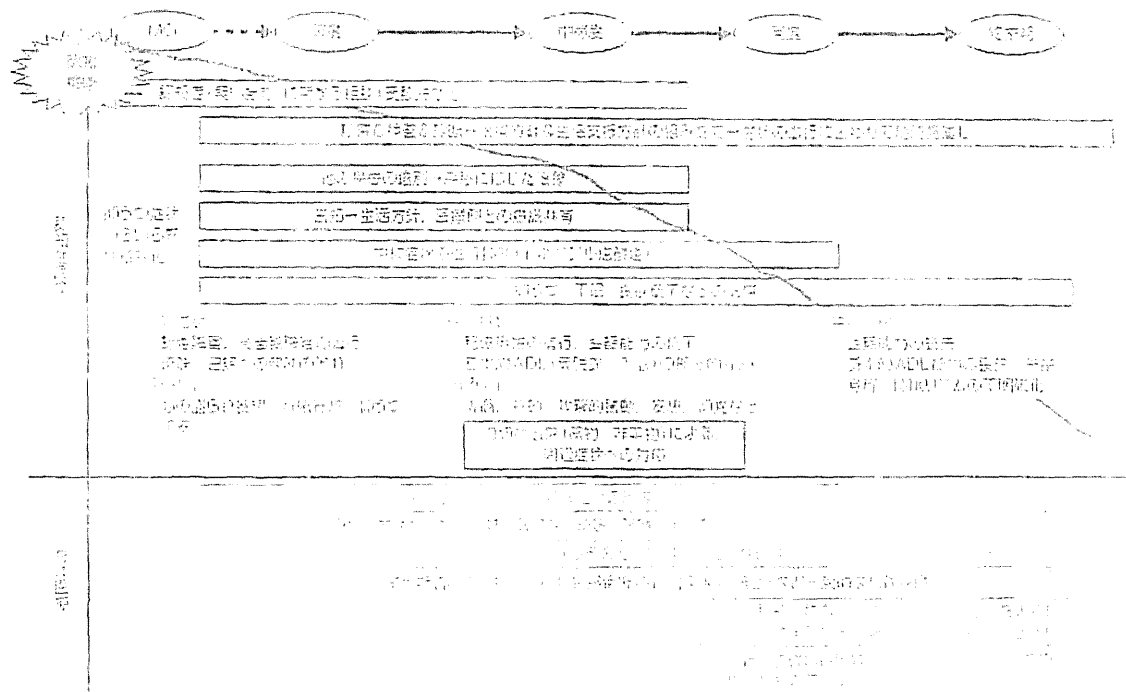


図2 認知症の経過と必要な医療～Alzheimer型認知症など変性疾患の場合
 (国立長寿医療研究センター編「認知症診療—トピカル薬成研修テキスト」, 平成21年版, p.9, 2012より引用)

4 基礎疾患ごとに出現しやすいBPSDがある

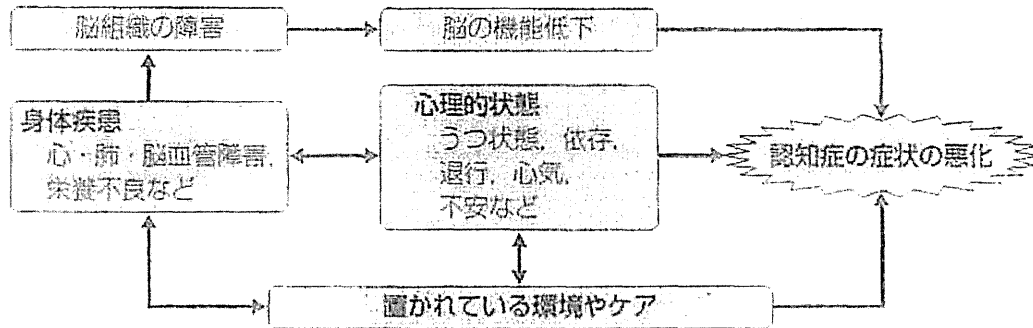
BPSDには多彩な症状が含まれるが、基盤となる疾患により出現しやすい症状群がある(表2)。これらの症状は疾患特異的ということではなく、すべての疾患にみられるが、頻度の高さにおいてある程度の特徴がある。ADでは、初期には物取られ妄想、嫉妬妄想、うつ状態を多く認める。認知機能低下がはっきりしない段階で妄想のみが目立つことも多い。認知機能低下が進むにつれて徘徊、収集癖が高頻度に見られる。血管性認知症では感情の変化が激しくなる感情失禁やうつ症状および意欲低下の出現頻度が高い。睡眠・覚醒リズムが障害されて、昼夜逆転傾向になる例も多い。Lewy小体型認知症では神経症状としてのParkinson症状のほかに、うつ症状と幻視が多くの患者に発現している。特にうつ症状の合併頻度は大きい。前頭側頭型認知症では焦燥・攻撃性の頻度が高いほか、同じ行為を繰り返す(常同行為)、それまでの性格と様変わりして非道徳的な行為をしてしまう(性格変化、脱抑制)などが特徴的に認められる。

5 BPSD悪化要因

認知症の悪化要因は図3⁵⁾のように、身体(生物学的)レベル、心理レベル、環境レベルの3段階がある。ADなどの原因疾患が進行すると脳機能は低下し、中枢神経

基礎疾患ごとに出現しやすいBPSD

Alzheimer 型認知症	物取られ妄想, 嫉妬妄想, 収集癖, うつ状態
血管性認知症	感情失禁, うつ状態, 睡眠・覚醒リズムの障害
Lewy 小体型認知症	幻視およびさまざまな幻覚, うつ状態, Rem 睡眠関連行動障害
前頭側頭型認知症	常同行為, 脱抑制, 性欲低下



認知症の症状に関連する要因

(Wells CE 編; 池田入男訳; 梅原, p.123, 医学書院, 1974 年より引用)

状態を主とする認知症悪化は当然生じるが、身体疾患罹患が脳機能に影響を及ぼし、認知症悪化につながる事が非常に多い点に注意する。肺炎、骨折など高齢者に多い疾患は、主疾患の治療が成功した後でも認知症悪化のため生活機能低下が生じ、それが介護困難につながる。このような状態は老年症候群とよばれ、高齢者医療において最も配慮すべき状態である。もともとの患者の性格や、うつ病罹患の既往などが認知症の病像に影響を与えることがある。特に精神系疾患の治療を受けて薬物の服用をしているかどうかは必ず調べておく必要がある。近親者の死亡、引越、災害による避難などのほか、家族や介護スタッフの不適切なケアなど、本人を取り巻く環境の変化が認知症悪化の主要な原因となりうる。入院自体が環境の変化として認知症悪化の要因となりうる。

6 BPSD 評価

目の前に精神症状・行動異常を示す患者がいたとき、たとえば激しい動きや多弁、大声をあげていると、単純に「興奮」「不穏」だと判断してしまう。逆に、何もしようせず食事もとろうとしない患者は「うつ」になっていると記載する。これでは、患者の状態に即して適切な対応をとることは難しい。一見、同じような「興奮」の中にはさまざまな状態が含まれており、それを見分けていることがその後の治療、ケアに結びつく。

具体的に、いわゆる「不穏」「興奮」(過活動症状ともいえる)の患者について考え

認知症 BPSD の評価方法

	評価対象となる BPSD	対象者	方法	評価者
CSDD	うつ	在宅、入所	直接観察と介護者へのインタビューの併用	専門職
CMAI	暴燥	在宅、入所	直接観察	介護者
Behave-AD	包括的評価	在宅	介護者へのインタビュー	専門職
NPI-D	包括的評価	在宅	介護者へのインタビュー	専門職
NPI-Q	包括的評価	在宅、入所	介護者への質問紙	介護者
NPI-NH	包括的評価	入所	介護者へのインタビュー	専門職
BPSD-AS	包括的評価	在宅	直接観察	専門職

CSDD: Cornell Scale for Depression in Dementia, CMAI: Cohen-Mansfield Agitation Inventory (コーエンマンフィールド行動異常評価尺度), Behave-AD: Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease, NPI-D: Neuropsychiatric Inventory with Caregiver Distress Scale, NPI-Q: NPI Brief Questionnaire Form, NPI-NH: NPI in Nursing Home Version, BPSD-AS: BPSD assessment scale.

てみると、その中には、躁状態による高揚気分、うつ状態による不安焦燥、前頭側頭型認知症でよくみられる常同行為などである可能性がある。逆に反応の鈍い人（低活動症状）では、真のうつ病のほかに、認知症が進んでいることによる無為無欲状態（アパシー）、身体疾患が潜行している意識レベル低下（低活動せん妄状態）の可能性もある。鑑別は専門医でないと難しい面もあるが、一見した状態のみで判断せずもう一步踏み込んで状態を観察する態度をもち続けてほしい。

BPSD の重症度をおある程度、客観的に評価して、経過、治療効果を判定するさまざまな評価尺度が用いられている（表 3）。評価の仕方により、介護者への質問による方法と直接観察による方法に分けられる。質問形式の中で NPI (neuropsychiatric inventory) はいくつかの型があるが研究用として用いられることが多い。多忙な現場で看護師、介護士が評価しやすいものとして、直接観察による CMAI (Cohen-Mansfield agitation inventory) がある。ただし、CMAI では低活動症状は評価できない。

7 BPSD と区別すべき病態

異常行動のすべてを BPSD とみなしてはならない。介護者にとって困る症状はすべて BPSD とみなされやすいが、実際には BPSD ではないことも多い。たとえば、リウマチなどの運動器疾患があり、疼痛と運動制限のためにトイレに間に合っていないで失禁してしまった場合に、これを徘徊、放尿の BPSD とみなし睡眠薬などを投与すると、かえって状態を悪くする。認知症による BPSD であるのか、他の原因（特に身体疾患）がないかについて配慮する。

精神疾患の中で、認知症 BPSD と区別すべき状態は、いくつかあるが、特に「高齢

者うつ病」と「せん妄」には注意する。うつ病と認知症の合併はしばしば認められる。ADにおいては、大うつ病は26%、小うつ病は26%の高率に合併が認められる²¹⁾。一方で、高齢者のうつ病ではもの忘れを強く訴えたり、実際に認知機能低下をきたす症例も多くみられ、「仮性認知症」と名づけられる状態が古くから知られていた。この考え方には、うつ病と認知症は別のものであり、鑑別することは可能であるという認識がある。実際に多くの医療スタッフ向けのテキストには高齢者うつ病と認知症との症状の違いが必ず記述されている。しかし、実際の臨床場面では鑑別ができない症例にしばしば遭遇する。その理由はADや血管性認知症などの認知症の症状の1つがうつ症状、うつ病であることや、うつ病自体から認知症に高頻度に移行することによると考えられる。そのため、高齢者うつ病と認知症は共通の基盤による一続きのスペクトラムであるとする考え方もある。認知症とうつ病の病態についての詳細は成書を参照してもらおう²²⁾として、ここでは鑑別に有用な症状の一部を紹介する。それは「微小妄想」である。

微小妄想とは、自分を過小評価する妄想のことであり、高齢者うつ病では非常に多く出現する。認知症で多くみられる意欲低下(アパシー)では認められず、うつ病と認知症(特にAD)との鑑別には有用である。微小妄想には次の3つがある。

- ・ 疾病妄想：病気になってもう治らないと信じ込む。
- ・ 貧困妄想：お金が全くなくなってしまったと信じ込む。
- ・ 罪業妄想：自分ほとんどない悪事を働いたと信じ込む。

高齢者で微小妄想があったら重度のうつを疑い、治療を進めていくことが求められる。

しばしば混同されているのがせん妄とBPSDである。本来、別の状態であるが認知症においては両者ともに出現することがありうるのでよりわかりにくくなる。しかしながら対応の仕方が違ってくるので鑑別を試みることは重要である。主な鑑別点を表4にまとめる。せん妄は基本的に意識障害であって急性あるいは亜急性に発現する。極端な話、昨日と今日とで精神症状が全く違っていることもある。BPSDではこのようなことはまれである。また、せん妄では原因となるイベント(たとえば内服薬の変更、脱水、手術など)が明らかであることが多いが、BPSDではいつから始まったかを明確にすることが難しい。症状・徴候ではせん妄では睡眠・覚醒のリズムが崩壊し、非覚醒状態がダラダラと続くような印象がある。その一方で幻視、多動、焦燥といった活動性の激しい症状と自覚性低下、注意散漫といった動きの鈍い状態が交錯する。振戦などの神経症状を伴うこともある。ただし、せん妄とBPSDは時期的に重なって出現することがあり、対応を困難にすることがあるが原因の除去を含ません妄治療によりBPSDが大いに改善することも多い。

【表】せん妄と認知症の鑑別

	せん妄	認知症
意識	混濁	正常
発症	急性、亜急性(数時間～数日)	潜伏性、慢性(数ヶ月～数年)
経過	一過性	持続性
症状の動揺性	あり(夜間増悪)	目立たない
知覚の障害	錯覚、幻覚	目立たない
脳波	異常(広汎性徐波)	正常から軽度異常(軽い徐波)

初期の状態ではせん妄か、認知症による精神症状・行動異常かの区別はなかなかに困難。

8

BPSD の非薬物療法

比較的軽度の BPSD に対処するには、最初に非薬物的対応を考慮する。一般原則として BPSD の原因が身体疾患などで治療しうる場合は最優先で除外する。また非薬物的対応は個々の症例に応じて選択し、患者・介護者の希冀、尊厳を尊重することが大切である。対応方法として、環境への介入、行動的介入、心理的介入がある。

環境への介入としては認知症患者にとってストレスの少ない物理的環境をつくっていくことが望まれる。時間的環境として睡眠・覚醒リズムの維持が大切である。日中の身体活動を増やす。鎮静作用のある薬物は夕方から夜にかけて投与し、脳賦活作用のある薬や利尿薬は朝、昼に最大の効果が出るようにする。視覚、聴覚などの感覚低下が BPSD 発症に結びつきやすいので補助具使用や環境整備に配慮する。また、介護施設でのデイサービスおよび作業療法が有効である。広義の心理療法的アプローチとしては音楽療法、絵画療法などがあり一定の効果が期待できる。

9

主治医としてやれること

1 薬物療法

BPSD に対する薬物療法はあくまで対症療法であり、認知機能改善をもたらさない。むしろ、有害事象を惹起しやすく、転倒などのリスク増大の危険がある。しかし、ケアを含む非薬物的アプローチでも状態が改善しない症例があるのが現実であり、薬物療法はまさに最後のとりでであるといえる。では、認知症 BPSD 薬物療法を行う意義はどこにあるのか。

薬物療法は医師が行う特権的行為である。一般的な医療(たとえば腫瘍、循環器疾患、うつ病などでも)ならごりごり「患者自身」の「疾患を根治する」「症状を消失させる」と言うだろう。しかし認知症、特に BPSD に対する薬物療法はそう

ではない。あえていえば「患者とそのまわりの人々の関係」を「より持続的に耐えやすくする」ことである。つまり、認知症薬物療法は認知症本人の状態のみでなく、家族や施設の介護スタッフの状況も考えて行うべきなのである。仮に、介護困難な状態が続くと、家族やスタッフは疲弊し、徒労感に打ちひしがれる。精神的なバランスを崩すこともある。それは、認知症介護に反映され、結局、認知症患者本人の状態悪化に結びついていく。患者と介護者の関係性を良好に保つことが最も重要であると考え、そのためには、抗精神病薬などの投与により、一時的に患者の認知機能低下といった悪影響が出現する局面もあるだろう。もちろん、このような状態を漫然と継続すべきでなく、環境調整その他に努力して、最終的には薬物の軽減を図るようにすべきであることは当然である。

BPSDに対する薬物療法を始める前に注意すべき事項は多い。前述のように症状が出現したら、医師としてまずチェックするのは身体合併症と服用している薬剤である。身体合併症では、運動器疾患に伴う疼痛、皮膚疾患による掻痒感などが不穏につながる。便秘、下痢、排尿困難などもBPSD出現を促す要因になりうる。さらに、BPSD出現時に見つかる小さな脳血管障害は意外に多いことも心にとどめておく。次に、注意すべき併用薬剤は抗不安薬、抗Parkinson病薬、抗うつ薬、H₂受容体拮抗薬、抗ヒスタミン薬、抗コリン薬、市販のかぜ薬などがある。これらの薬剤の影響が疑われたら、新たな薬剤を追加する前に減薬することを優先する。

薬物療法がどうしても必要であると考えられたとき、まず、患者自身の環境について考える。服薬管理を行うことができる認知機能があるか、介護者がいるか、転倒の危険性が高い身体状況、環境ではないかなどを確認する。薬物選択にあたっては、症状を見極めて状態像を把握し、適合する薬剤選択を行うようにする。単純に不穏、興奮があるからと決めつけず、どのような症状によるものなのかを見極める習慣をつける。また、認知症の時間的経過の中で症状は大きく変化する。過活動症状は認知機能低下とともに消退する。同じ薬を漫然と投与せず、常に見直す努力が求められる。そのときの原則は常に、高齢者薬物療法の3S (small dose, short duration, simple pharmacy) である。

BPSDの症状別の薬物療法のエビデンス(表5)³⁾と、筆者の経験を加えた薬物療法の実践的使用法(表6)を参考にしてもらいたい。ドネペジル塩酸塩、スマンチンなどの抗認知症薬がBPSDにも有効である例が少なからずある。それぞれの薬剤の特徴を抑えておくと、現場で役立つことが多い。さらに詳しい薬物療法の実践上の注意点についてはBPSD薬物療法ガイドラインが出されているので参考にしてもらいたい⁴⁾。

現段階では、BPSDを治療するための薬剤は、BPSD自体に関しては保険適用がない。そのため、家族や本人には保険外使用であることを十分に説明して処方を行

【23】 認知症の精神症状・行動異常 (BPSD) に対する有効な薬物はあるか？

症状	薬品名	エビデンスレベル	症状	薬品名	エビデンスレベル
不安	・リスベリドン	B	うつ状態	・SNRI	C1
	・オランザピン	B		・SSRI	C1
	・クエチアピン	C1		暴力・不穏 徘徊 性的脱抑制	・リアバシドン
・リスベリドン	B	・(リスベリドン)			
・クエチアピン	B	・(SSRI)			
異常性興奮	・オランザピン	B	睡眠障害	・非定型抗精神病薬 (トラズドン)	
	・アリピプラゾール	B		・ソラシタセピン系	C1
	・バルプロ酸	C1		・リスベリドン	C1
	・カルバマセピン (抑肝散)	C1		・ドネペジル	C1
幻覚・妄想	・リスベリドン	B	・抑肝散	C1	
	・オランザピン	B			
	・アリピプラゾール	B			
	・クエチアピン	C1			
	・ハロペリドール	C1			

○：推奨度なし

【引用】 中島健二：認知症治療ガイドライン 2010 版における薬物治療の位置づけ。臨床精神医学 15：13-17, 2012 年 9 月号

【24】 BPSD に対する薬物療法

		過活動症状	幻覚・妄想	不安・焦燥	易怒性、攻撃	低活動症状	意欲低下	抑うつ
抗認知症薬	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ドネペジル)						○	
	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (ガランタミン)			○	○			○
	アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (リバスチグミン)		○					○
抗精神病薬	NMDA 受容体拮抗薬 (メマンチン)			○	○			
	ブチロフェノン系 (ハロペリドール)		○		○			
抗うつ薬	SDA (リスベリドン、オランザピン、クエチアピン、ボロスピロン)		○	○	○			
	SSRI (パロキセチン、フルボキサミン、塩酸セリトラリン、エスシタロプラム) SNRI (ミルナシプラン、デュロキセチン)			○				○
抗てんかん薬	バルプロ酸ナトリウム、カルバマセピンなど			○	○			
漢方薬	抑肝散		○	○	○			
	備中益気湯、八味地黄丸など (いわゆる補助)							○

SDA：非定型抗精神病薬 (セロトニン、ドパミン拮抗薬)、SSRI：選択的セロトニン再取り込み阻害薬、SNRI：セロトニン、ノアドレナリン再取り込み阻害薬。

○：有効。○：効果は高齢者の身体特性と副作用の出現に注意する。

う。ただし、2011年に厚生労働省保険局医療課長の通達により、「器質的疾患に伴うせん妄・精神運動興奮状態・易怒性」に対してラモトリジン、プラミドール、パロスピロン、リスバリドンの保険適用外使用が認められた。また、リスバリドンは「Parkinson病に伴う幻覚」に対しても保険適用外使用が認められた（保医発0928第1号、平成23年9月28日付）。

BPSD治療は医師個人の力でどうにかなるものではなく、ケア、リハビリテーションなど、多職種協同のチーム医療の中で多面的アプローチを行っているものである。その1例について症例を提示する。

症例

コメディカルとのチーム医療で対処したBPSD～大声を出す症例～

83歳、男性。6年前より記憶障害、失見当識など認知機能低下がみられた。3年前より当科通院。初診時HDS-R15点。頭部MRIにて海馬の萎縮を認め、脳血流シンチグラムで頭頂葉、後部帯状回の血流低下を認め、ADと診断した。ドネペジルを投与したが、認知機能低下が進んだ。3カ月前のHDS-R6点。尿失禁もあり、言語理解も悪くなっていた。2週間前に転倒して腰椎圧迫骨折発症。入院となった。病棟にて、常に「おーい」「誰か来てくれ」と大声で叫ぶため、病棟内の他患者から苦情が出た。本人に注意しても理解できない様子であった。原因として、絶え間なく続く疼痛とそれに対する不安、夜間の睡眠不足が考えられた。鎮痛のための治療を整形外科に依頼するほか、ナースによる頻回の訪室や、昼間のリハビリテーションを行うなどの対処を試みたうえで、不安感、気分不安定性を取り除くために塩酸セルトラリン12.5mg、睡眠促進のためにラメルテオン8mgを投与したところ、夜間の大声はなくなり、昼間も軽減した。

2 BPSD診療連携

認知症BPSDへの対応は困難なことが多く、家族の介護負担を増大させる主要な原因となっている。一般病院での対応ができず、身体合併症治療を行えない例も多い。その理由を考えてみると、専門家でないとBPSDの症状評価が難しいことが多く、どのような対応をしてよいかわかりにくいこと、BPSDの治療自体が困難で薬物治療も副作用のリスクが大きいことなどがある。

そのため、BPSD例の治療あるいは管理は専門家との連携が欠かせない。どのような場合に精神科などの専門医に依頼すべきかについて表7にまとめた。認知症専門医がいる施設としては、2008年より認知症疾患センターが全国に展開されており、現在200ヵ所以上のセンターがある。また日本老年精神医学会および日本認知症学会が、それぞれ認知症専門医認定を行っており、ウェブ上で公開されている。

■ 専門医に紹介すべき BPSD レベル

1. 原因疾患の診断に苦慮する
2. 精神病症状(幻覚、妄想、せん妄など)を伴っている
3. 行動異常が激しく、自分を傷つけたり、身の回りのものを壊す、他者を傷つけるおそれがある
4. 抗認知症薬などを試みたが効果に乏しく遷延化が懸念される

しかしながら認知症専門医はまだ少なく、地域でのニーズをまかなえるほどには至っていない。地域のかかりつけ医と専門医との仲介を行う役割として期待されているのが認知症サポート医であり、2014年現在、サポート医研修の修了者が3,000名を超えるところまで来ている。

高齢者が増大し、認知症を伴った患者の治療は、小児科を除くほとんどすべての科で不可避となっている。認知症疾患センターや地域の認知症サポート医との連携を常に行っていくことで、BPSD 対応を向上させ、認知症患者の治療を進めていくことが求められている。

■ 文献

- 1) Finkel SL et al : Behavioral and psychological signs and symptoms of dementia : a consensus statement on current knowledge and implications for research and treatment. Int Psychogeriatr 8 (Suppl 5) : 497-500, 1996.
- 2) International Psychogeriatric Association : The IPA complete guides to BPSD 2012. Specialists guide. p.6, 2012.
- 3) Hattori R, et al : Clinical psychological tests useful for differentiating depressive state with Alzheimer's disease from major depression of the elderly. Psychogeriatrics 10 : 29-33, 2010.
- 4) 国立長寿医療研究センター編 : 認知症サポート医養成研修テキスト, 平成 24 年版, p.9, 2012.
- 5) Wells CE 編 : 池田久男訳 : 痴呆. 医学書院, p.123, 1974.
- 6) Starkstein SE, et al : The construct of minor and major depression in Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 162 : 2086-2093, 2005.
- 7) 朝川 隆 : うつ病 - 治療・研究の最前線 - 関連疾患 - うつ病と認知症の鑑別. 医学のあゆみ 244 (5) : 459-462, 2013.
- 8) 馬場 元 : 高齢うつ病と認知症はスペクトラムか - アミロイドβを中心に -. Depression Frontier 11 (1) : 46-52, 2013.
- 9) 三田健二, 中島健二 : 認知症治療ガイドライン 2010 版における薬物治療の位置付け. 臨床精神薬理 15 : 13-17, 2012.
- 10) かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン > <http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002680c-att/2r98520000036811.pdf>

(服部英幸)

Unclassified cases of behavioral variant of major frontotemporal neurocognitive disorder in the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition

Koji Fukuda and Hideyuki Hattori

Department of Psychiatry, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Japan

Aim: In the *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-5), the behavioral variant of major frontotemporal neurocognitive disorder (bvFTT-NCD) is subclassified into “probable bvFTT-NCD” or “possible bvFTT-NCD.” When genetic evidence is unavailable, cases without clinical neuroimaging are subclassified into “possible bvFTT-NCD,” whereas cases whose clinical images show the typical characteristics are subclassified into “probable bvFTT-NCD.” Thus, the cases that meet the diagnostic criteria of bvFTT-NCD based on their symptoms, but lack the neuroimaging characteristics, fall between the two categories of probable and possible bvFTT-NCD. These cases herein are defined as “unclassified bvFTT-NCD,” and the present study aims at considering an appropriate diagnostic approach to such cases, that is, whether unclassified bvFTT-NCD should be included in bvFTT-NCD as a third subcategory, or whether it should be classified into diseases other than bvFTT-NCD.

Methods: All patients who presented at the Department of Psychiatry of the National Center for Geriatrics and Gerontology with suspicion of the behavioral variant of frontotemporal dementia between 1 May 2011 and 30 April 2013 were retrospectively re-diagnosed based on the DSM-5 criteria.

Results: A total of 16 cases met the criteria of bvFTT-NCD, and among them, eight cases corresponded to unclassified bvFTT-NCD. From a cross-sectional and clinical perspective, all eight cases of unclassified bvFTT-NCD fulfilled the symptomatic criteria for bvFTT-NCD, although the possibilities of Alzheimer’s disease and other mental disorders could not be ruled out completely.

Conclusions: To establish clinical diagnostic criteria for unclassified bvFTT-NCD, accumulation of cases and evidence will be required along with longitudinal observation using various diagnostic technologies and post-mortem examination. *Geriatr Gerontol Int* 2014; 14 (Suppl. 2): 35–44.

Keywords: behavioral variant frontotemporal dementia, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* 5th edition, major frontotemporal neurocognitive disorder, neuroimaging, unclassified case.

Introduction

The *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition (DSM-5)¹ was published in 2013, superseding the previous version of the DSM-IV-TR.² The DSM-5 includes changes to the diagnostic criteria of dementia, including a significant revision of the behavioral variant of frontotemporal dementia (bvFTD). In the previous version of the DSM-IV-TR, bvFTD was referred to as “dementia due to Pick’s disease,” and was classified into the dementia subtype of “dementia due to

other general medical conditions.” The essence of the diagnostic criteria of dementia due to Pick’s disease was “to meet the diagnostic criteria of dementia caused by Pick’s disease by exclusion of Alzheimer’s disease (AD) and vascular disorders.” Consequently, accurate knowledge about Pick’s disease was a prerequisite for diagnosing Pick’s disease. However, the DSM-IV-TR gives a brief account of Pick’s disease, categorizing it into axis III, which contains general medical conditions of “physical diseases.” In this sense, it could be said that the DSM-IV-TR set quite incomplete diagnostic criteria of Pick’s disease as a “psychiatric disease.”

In DSM-5, the condition previously designated as dementia due to Pick’s disease in the DSM-IV-TR is classified as a subtype of major frontotemporal neurocognitive disorder (FTT-NCD), called the behavioral variant of NCD (bvFTT-NCD), whose diagnostic

Accepted for publication 26 December 2013.

Correspondence: Dr Koji Fukuda PhD, 35 Morioka-Gengo, Obu, Aichi 474-8511, Japan. Email: kojifkd@ncgg.go.jp

Table 1 *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition diagnostic criteria for major or mild frontotemporal neurocognitive disorder

A. The criteria are met for major or mild neurocognitive disorder.
 B. The disturbance has insidious onset and gradual progression.
 C. Either (1) or (2):
 1. Behavioral variant:
 a. Three or more of the following behavioral symptoms:
 i. Behavioral disinhibition.
 ii. Apathy or inertia.
 iii. Loss of sympathy or empathy.
 iv. Perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behavior.
 v. Hyperorality and dietary changes.
 b. Prominent decline in social cognition and/or executive abilities.
 2. Language variant:
 a. Prominent decline in language ability, in the form of speech production, word finding, object naming, grammar or word comprehension.
 D. Relative sparing of learning and memory and perceptual-motor function.
 E. The disturbance is not better explained by cerebrovascular disease, another neurodegenerative disease, the effects of substance, or another mental, neurological or systemic disorder.
 Probable frontotemporal neurocognitive disorder is diagnosed if either of the following is present; otherwise, possible frontotemporal neurocognitive disorder should be diagnosed:
 1. Evidence of a causative frontotemporal neurocognitive disorder genetic mutation, from either family history or genetic testing.
 2. Evidence of disproportionate frontal and/or temporal lobe involvement from neuroimaging.
 Possible frontotemporal neurocognitive disorder is diagnosed if there is no evidence of a genetic mutation, and neuroimaging has not been performed.
 Coding note: For probable major neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration, with behavioral disturbance, code first 331.19 (G31.09) frontotemporal disease, followed by 294.11 (F02.81) probable major neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration, with behavioral disturbance. For probable major neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration, without behavioral disturbance, code first 331.19 (G31.09) frontotemporal disease, followed by 294.10 (F02.80) probable major neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration, without behavioral disturbance.
 For possible major neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration, code 331.9 (G31.9) possible major neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration. (Note: Do *not* use the additional code for frontotemporal disease. Behavioral disturbance cannot be coded but should still be indicated in writing.)
 For mild neurocognitive disorder due to frontotemporal lobar degeneration, code 331.83 (G31.84). (Note: Do *not* use the additional code for frontotemporal disease. Behavioral disturbance cannot be coded but should still be indicated in writing.)

criteria are shown in Table 1. Regarding subclassification of bvFT-NCD, probable bvFT-NCD and possible bvFT-NCD are defined. Probable bvFT-NCD is diagnosed when there is “evidence of a causative frontotemporal neurocognitive disorder genetic mutation,”¹ or “evidence of disproportionate frontal and/or temporal lobe involvement from neuroimaging.”¹ Possible bvFT-NCD is diagnosed when there is “no evidence of a genetic mutation and neuroimaging has not been performed.”¹

In daily practice, we examine the cases that meet the diagnostic criteria of bvFTD, but are devoid of the

clinical neuroimaging characteristics. It remains ambiguous whether or not these cases should be diagnosed by clinical manifestations without referring to clinical images. According to the revised DSM, the DSM-5, such cases meet the criteria of neither “probable bvFT-NCD” nor “possible bvFT-NCD.” In the present work, we define these cases, which meet the symptomatic criteria but lack imaging characteristics, as cases of “unclassified bvFT-NCD,” when genetic evidence is unavailable, and we consider an appropriate diagnostic approach to these unclassified cases based on the DSM-5.

Methods

Participants were all patients who presented at the Department of Psychiatry of the National Center for Geriatrics and Gerontology (NCGG) with suspected bvFTD between 1 May 2011 and 20 April 2013. They were retrospectively re-diagnosed based on the new bvFT-NCD criteria in the DSM-5. The following information was obtained for all participants: sex, age, marital status, age of onset, duration of illness (years), age of the first visit to our hospital, duration between appearance of symptoms and treatment (years), chief complaint at first visit, and comorbid diagnosis. For multidimensional evaluation of the patients, a comprehensive geriatric assessment (CGA) was carried out; the CGA consisted of neuropsychological tests, and assessments of the functions of activities of daily living (ADL), behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD), the patient's mood, and the caregiver burden. The neuropsychological tests included the Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog) and Frontal Assessment Battery (FAB). ADL was assessed using the Barthel Index (Barthel) and Lawton Instrumental Activities of Daily Living scale (Lawton), and BPSD was assessed by an informant-based questionnaire – the Dementia Behavior Disturbance Scale (DBD). The mood of patients was evaluated using a self-rated scale of the Geriatric Depression Scale (GDS), and caregiver burden was assessed by the Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI). Neuroimaging data were also obtained using head computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and single-photon emission computed tomography (SPECT). In the Department of Psychiatry of NCGG, before the revision of the DSM in May 2013, bvFTD was diagnosed based on the international consensus criteria for the behavioral variant of FTD;^{3,4} the diagnostic criteria of the DSM-5 are shown in Table 1, and the international consensus criteria for the behavioral variant of FTD are shown in Table 2.

Results

A total of 636 patients presented at the Department of Psychiatry of NCGG between 1 May 2011 and 30 April 2013, and 41 of these patients were suspected of having bvFTD. Among the 41 cases, 16 cases met the criteria of bvFT-NCD, whereas 25 did not meet the criteria. Table 3 shows the following information for these 16 cases: sex, age, marital status, age of onset, duration of illness (years), age of the first visit to our hospital, duration between appearance of symptoms and treatment (years), chief complaint at first visit, and comorbid diagnosis. As all 16 patients diagnosed with bvFT-NCD

Table 2 International consensus criteria for behavioral variant frontotemporal dementia

Neurodegenerative disease	
Must be present for any FTD clinical syndrome	
Shows progressive deterioration of behavior and/or cognition by observation or history	
Possible bvFTD	
Three of the features (A–F) must be present; symptoms should occur repeatedly, not just as a single instance:	
A	Early (3 years) behavioral disinhibition
B	Early (3 years) apathy or inertia
C	Early (3 years) loss of sympathy or empathy
D	Early (3 years) perseverative, stereotyped or compulsive/ritualistic behaviour
E	Hyperorality and dietary changes
F	Neuropsychological profile: executive function deficits with relative sparing of memory and visuospatial functions
Probable bvFTD	
All the following criteria must be present to meet diagnosis:	
A	Meets criteria for possible bvFTD
B	Significant functional decline
C	Imaging results consistent with bvFTD (frontal and/or anterior temporal atrophy on CT or MRI or frontal hypoperfusion or hypometabolism on SPECT or PET)
Definite bvFTD	
Criteria A and either B or C must be present to meet diagnosis:	
A	Meets criteria for possible or probable bvFTD
B	Histopathological evidence of FTLD on biopsy at post-mortem
C	Presence of a known pathogenic mutation
Exclusion criteria for bvFTD	
Criteria A and B must both be answered negatively; criterion C can be positive for possible bvFTD, but must be negative for probable bvFTD:	
A	Pattern of deficits is better accounted for by other non-degenerative nervous system or medical disorders
B	Behavioural disturbance is better accounted for by a psychiatric diagnosis
C	Biomarkers strongly indicative of Alzheimer's disease or other neurodegenerative process
Additional features	
A	Presence of motor neuron findings suggestive of motor neuron disease
B	Motor symptoms and signs similar to corticobasal degeneration and progressive supranuclear palsy
C	Impaired word and object knowledge
D	Motor speech deficits
E	Substantial grammatical deficits

bvFTD, behavioral variant of frontotemporal dementia; CT, computed tomography; FTD, frontotemporal dementia; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; SPECT, single-photon emission computed tomography.

Table 3 Profiles of the patients with the behavioral variant of major frontotemporal neurocognitive disorder

Diagnosis	Patient number	Sex (male/female)	Age (years)	Marital status	Onset (years)	Duration of illness (years)	Age of first visit to our hospital (years)	Duration between appearance of symptoms and treatment (years)	Chief complaint at first visit	Comorbid diagnosis
Probable FT-NCD	1	f	84	Widow	82	2	84	2	Violence, visual hallucination, persecutory delusion	Diabetes mellitus
Probable FT-NCD	2	f	82	Married	76	6	80	4	Anxiety, appetite loss, depressed mood	Hypertension, osteoporosis
Probable FT-NCD	3	f	81	Unmarried	72	9	80	8	Odd behavior	thyroid dysfunction
Probable FT-NCD	4	f	84	Widow	80	4	83	3	Irritability, personality change	Diabetes mellitus
Probable FT-NCD	5	m	77	Married	75	2	75	0	Hypochondria	Silicosis
Probable FT-NCD	6	m	70	Married	63	7	66	3	Panic attack, selfish behavior	Hyperlipidemia
Probable FT-NCD	7	m	74	Married	73	1	73	0	Palpitation, hyperventilation, anxiety	HCV, cerebellar tumor
Probable FT-NCD	8	m	81	Divorced	81	0	81	0	Odd behavior	Hypertension, hyperlipidemia
Unclassified FT-NCD	I	f	78	Married	66	12	76	10	Stealing	Hypertension
Unclassified FT-NCD	II	f	80	Divorced	67	13	77	10	Depressed mood	Myocardial infarction
Unclassified FT-NCD	III	f	74	Widow	70	4	71	1	Hypochondria, insomnia, appetite loss	None
Unclassified FT-NCD	IV	f	73	Married	65	8	72	7	Odd behavior, personality change, persecutory delusion	Epilepsy
Unclassified FT-NCD	V	m	81	Married	71	10	73	2	cognitive impairment	None
Unclassified FT-NCD	VI	m	87	Married	79	8	83	4	Depressed mood, insomnia	Cerebral infarction, prostatic carcinoma
Unclassified FT-NCD	VII	m	66	Married	63	3	63	0	Depressed mood, insomnia	Chronic liver cirrhosis type C, hepatic carcinoma
Unclassified FT-NCD	VIII	m	67	No information	64	3	67	3	Stealing, confabulation, panic attack, odd behavior	None

Diagnosis	Diagnostic criteria of bvFT-NCD					CGA profile					Neuroimaging						
	C1 a-i	C1 a-ii	C1 a-iii	C1 a-iv	C1 a-v	C b	MMSE	ADAS	FAB	Barthel	Lawton	DBD	GDS	ZBI	CT	MRI	SPECT
Probable FT-NCD	0	0	0	x	0	0	23	x	x	x	x	x	15	x	x	FTD	FTD
Probable FT-NCD	0	0	0	x	0	0	15	x	x	25	0	25	4	30	x	FTD	x
Probable FT-NCD	0	0	0	0	x	0	25	12.4	x	x	x	x	x	x	FTD	x	x
Probable FT-NCD	0	0	0	x	x	0	23	16.4	8	95	6	39	6	45	x	x	FTD
Probable FT-NCD	0	0	0	x	x	0	26	x	x	100	3	12	11	12	x	FTD	x
Probable FT-NCD	0	0	0	0	x	0	22	14.4	10	x	x	x	x	x	x	FTD	FTD
Probable FT-NCD	x	0	0	0	x	0	20	20	11	100	4	10	8	0	x	FTD	nonFTD
Probable FT-NCD	0	0	0	x	x	0	16	x	x	90	6	29	1	44	x	FTD	x
Unclassified FT-NCD	0	0	0	x	x	0	x	10.7	13	x	x	x	13	x	x	nonFTD	x
Unclassified FT-NCD	0	0	0	x	x	0	29	x	x	100	8	11	9	33	x	nonFTD	x
Unclassified FT-NCD	x	0	0	x	0	0	28	8.3	x	x	x	x	x	x	x	nonFTD	nonFTD
Unclassified FT-NCD	x	0	0	0	x	0	17	13.6	5	85	3	31	1	19	x	nonFTD	nonFTD
Unclassified FT-NCD	x	0	0	0	x	0	20	11.7	x	100	2	30	x	18	x	nonFTD	nonFTD
Unclassified FT-NCD	0	0	0	x	x	0	12	x	x	x	x	x	x	x	nonFTD	x	x
Unclassified FT-NCD	0	0	x	x	0	0	24	x	x	95	2	14	2	19	x	nonFTD	nonFTD
Unclassified FT-NCD	0	0	0	x	x	0	23	x	x	100	5	5	2	4	x	nonFTD	x

The profile of each case is summarized in the table. The diagnostic criteria of the behavioral variant of major frontotemporal neurocognitive disorder (bvFT-NCD) are described in Table 1. The comprehensive Geriatric Assessment (CGA) consists of Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS-cog), Frontal Assessment Battery (FAB), Barthel Index (Barthel), Lawton Instrumental Activity of Daily Life (Lawton), Dementia Behavior Disturbance Scale (DBD), Geriatric Depression Scale (GDS) and Zarit Caregiver Burden Interview (ZBI). Neuroimaging data were obtained using head computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and single-photon emission computed tomography (SPECT). Imaging data were used to evaluate whether a case had characteristics of the behavioral variant frontotemporal dementia (FTD) or not (nonFTD). HCV, hepatitis C virus infection.

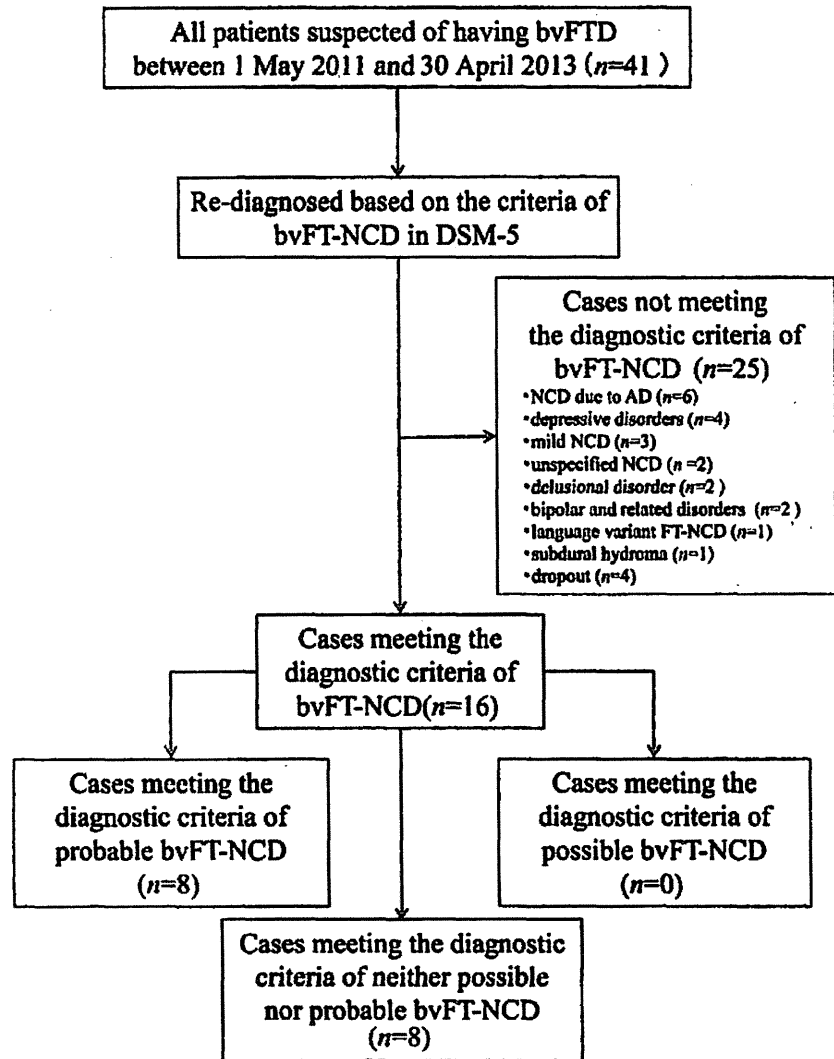


Figure 1 Selection of the study patients. bvFTD, behavioral variant of frontotemporal dementia; bvFT-NCD, behavioral variant of major frontotemporal neurocognitive disorder; DSM-5, *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th edition; FT-NCD, major frontotemporal neurocognitive disorder; NCD due to AD, major neurocognitive disorder due to Alzheimer’s disease.

underwent neuroimaging tests, there were no cases who met the criteria of possible bvFT-NCD.

Among the 16 cases, eight patients had clinical neuroimaging characteristics of bvFT-NCD, and thus were diagnosed as having probable bvFT-NCD, whereas eight patients did not show the neuroimaging characteristics. Thus, the latter eight patients corresponded to our present definition of unclassified bvFT-NCD, as they met the criteria of neither probable bvFT-NCD nor possible bvFT-NCD (Fig. 1).

Among the eight patients diagnosed as having probable bvFT-NCD, three patients (patients 1, 6, 7; Table 3) underwent both an MRI brain scan and SPECT brain scan. Two of these patients (patients 1, 6) showed the characteristics of bvFT-NCD by both imaging modalities, whereas one patient (patient 7) showed the characteristics only by MRI morphological imaging, and not by SPECT functional imaging. Among

the eight patients of unclassified bvFT-NCD, four patients underwent both an MRI brain scan and a SPECT brain scan (patients III, IV, V, VII; Table 3), and none of the four patients showed the characteristics of bvFT-NCD in MRI morphological imaging or in SPECT functional imaging. Representative MRI and SPECT brain images of probable bvFT-NCD are shown in Figure 2, and those of unclassified probable bvFT-NCD are shown in Figure 3.

All 16 cases diagnosed as having bvFT-NCD based on DSM-5 also met the international consensus criteria for the behavioral variant of FTD; thus, the same diagnosis was made using either set of criteria.

The comparison of patient data between the probable bvFT-NCD group and unclassified bvFT-NCD group was as follows: sex ratio, 1:1 in both groups; familial dementia, none in either group; age of onset, 68.1 ± 5.2 years in unclassified bvFT-NCD, 75.3 ± 6.2 in

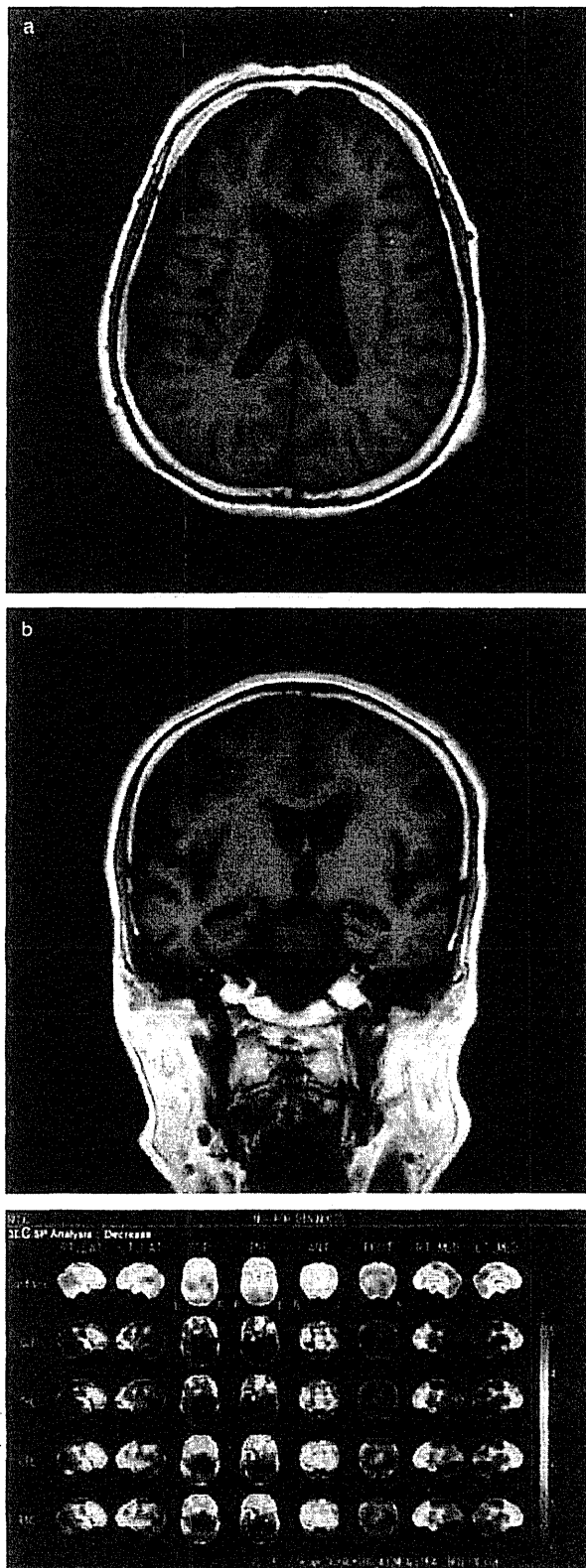


Figure 2 Representative neuroimaging of probable behavioral variant of major frontotemporal neurocognitive disorder (bvFTT-NCD). (a) Coronal T1-weighted magnetic resonance imaging (MRI). (b) Axial T1-weighted MRI. MRI images are horizontally flipped; the observer's right is the left side of the patient's brain, and vice versa. (c) Single photon emission computed tomography imaging. Images are reconstructed using the three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) technique and superimposed on normalized images of standardized brain MRI. Color-coding represents the statistical significance (Z-score) of the decrease in regional cerebral blood flow (r-CBF) in the resting mode. Red represents more significant rCBF reduction. From left to right, eight directions of the brain surface images are shown: right lateral (RT.LAT), left lateral (LT.LAT), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), posterior (POST), right medial (RT.MED) and left medial (LT.MED). Vertically from the second to the fifth lines, Z-score maps are shown (high Z-score indicates decrease): the Z-score map was normalized to the cerebral global mean (GLB) in the second line, to the thalamus (TH) in the third line, to the cerebellum (CBL) in the fourth line and to the pons (PONS) in the fifth line. The distribution of rCBF is shown in the first line (red color-coding represents increment of rCBF). The cortical atrophy shown in MRI images and rCBF reduction patterns of the 3D-SSP images are typical for frontotemporal dementia.

probable bvFTT-NCD, $P = 0.026$ (unpaired t -test, 95% confidence interval [CI] 0.98–13.26); age of first visit to our hospital, 72.8 ± 6.2 years and 77.8 ± 6.0 years, respectively, $P = 0.12$ (95% CI –1.5 to 11.5); duration of illness, 7.6 ± 4.0 years and 3.9 ± 3.2 years, respectively, $P = 0.057$, (95% CI –7.6 to 0.12); and duration between appearance of symptoms and treatment, 4.3 ± 3.9 years and 2.5 ± 2.7 years, respectively, $P = 0.23$ (95% CI –5.8 to 1.5). Age of onset was significantly lower in unclassified bvFTT-NCD than in probable bvFTT-NCD, and duration of illness was marginally longer in unclassified bvFTT-NCD, although the difference did not reach statistical significance ($P = 0.057$, 95% CI –7.6 to 0.12). There were no significant differences between the two groups in either the age of first visit to our hospital or the duration between appearance of symptoms and treatment.

The results of the neurocognitive tests were as follows: MMSE score, 21.9 ± 2.3 ($n = 7$) in unclassified bvFTT-NCD, 21.3 ± 1.4 ($n = 8$) in probable bvFTT-NCD, $P = 0.82$ (unpaired t -test, 95% CI –6.24 to 5.03); ADAS score, 11.1 ± 2.2 ($n = 4$) and 15.8 ± 3.2 ($n = 4$), respectively, $P = 0.06$ (95% CI –0.25 to 9.65); and FAB, 9.0 ± 5.7 ($n = 2$) and 9.7 ± 1.5 ($n = 3$), respectively. There were no significant differences in the MMSE or ADAS scores between the two groups, and the FAB scores were not compared because of an insufficient number of patients who underwent the assessment.

All 16 cases of bvFTT-NCD met the DSM-5 criterion (ii) of "Apathy or inertia," whereas 15 cases (all except