

別添 1

厚生労働科学研究費補助金

認知症政策研究事業

認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究

令和3年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井原 一成

令和4年5月

I. 総括研究報告

認知症における抑うつと無気力の薬物療法の文献レビュー、健常中高齢者の調査

井原 一成 ----- 1

II. 分担研究報告

1. 脳画像・光トポグラフィーを用いた認知症の抑うつと無気力の横断及び縦断調査

川勝 忍 ----- 14

2. 認知症の抑うつと無気力に対する非薬物的介入の実践状況と工夫に関する質的研究

大庭 輝 ----- 19

3. アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の抑うつと無気力の臨床医学的研究

小林 良太 ----- 24

4. 特発性正常圧水頭症の患者における認知機能・うつ・無気力の調査

鈴木 匡子 ----- 30

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 34

認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究

研究代表者 井原 一成 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座 教授

研究要旨

BPSD の治療研究は、多様な症状からなる BPSD 全体を標的とする段階から、個々の BPSD 症状を標的とする段階へと進んでいる。認知症における抑うつと無気力の治療法に関するエビデンス構築のためには、両症状を区別して同定し、治療標的を絞って研究を進める必要がある。そこで、本研究では、認知症者における抑うつ・無気力の概念を整理した上で、それぞれの治療の最適化を目指して既存研究の調査を行うとともに、両症状を適切に区別するための診断基準と評価方法を開発するものである。

この2年間の研究で、認知症に伴う抑うつと無気力の概念を整理し、その概念に基づいたシステムティックレビューを行い、非薬物療法については、感情や刺激に焦点を当てた非薬物療法アプローチが有効である可能性を明らかにした。薬物療法については、エビデンスレベルの高い Placebo 研究が少なく、治療の最適化に結びつく薬剤の候補が限られてしまう状況だったので、Placebo 研究と実薬間の比較研究とを統合するネットワーク・メタ・アナリシスに進み、新たな文献調査を開始した。非薬物的介入については、わが国の実践状況と工夫に関する質的研究を開始した。

また、認知症におけるうつと無気力を鑑別するための評価方法を開発するために、作業上の抑うつと無気力の検査バッテリーを選定し、多施設に導入し、アミロイドペット検査、光トポグラフィー検査、安静時機能的 MRI 検査との関係を検討した。また認知症に対する対照群を得るために、健常高齢者を対象とするアンケート調査を実施した。

認知症における抑うつと無気力の頻度は、評価尺度に依存して高低はあるが、DSM-5 の大うつ病性障害レベルの抑うつを伴う症例は稀であった。アルツハイマー病とレビー小体型認知症の間で、抑うつと無気力の頻度に大差はないが、特発性正常圧認知症では、抑うつは稀であり無気力の頻度が高かった。また特発性正常圧認知症では、initiation の障害が emotional、executive の障害に比べて顕著であった。アルツハイマー病の無気力は、PiB-PET により評価したアミロイド沈着と相関傾向を認め、光トポグラフィー検査 (n=44) での前頭葉の反応低下は、抑うつよりも無気力と関連し、疾患別に低下の程度に差が認められた。認知症の類型別の標準治療の反応性を検討し、無気力や抑うつを伴う症例で認められた光トポグラフィーデータの前頭葉の反応性の低下が、無気力や抑うつの改善に伴って改善することを確認した。また、特発性正常圧認知症では、シャント術により無気力が改善することが示唆された。無気力を主徴とした大脳皮質基底核変性症による若年性認知症例の画像・病理所見では、前頭葉白質と中脳の高度のタウ病理が特徴であることが示唆された。

アンケート調査で、健常高齢者では、認知機能が低下するほど、また、高齢になるほど無気力は強くなるが、抑うつは認知機能や加齢と有意な関係性を認めなかった。認知機能の保たれた者では、アパシーは全般的には年齢との関係性を認めなかったが、Emotional 領域のアパシーは年齢と有意な関係性を認めた。既存データを用いた縦断分析では、後期高齢女性の無気力は認知機能低下のリスク要因ではなかった。

研究分担一覧

本研究は、次の研究代表者と分担研究者により次のように分担して実施した。

井原一成：認知症における抑うつと無気力の薬物療法の文献レビュー、健常中高齢者の調査

川勝 忍：脳画像・光トポグラフィーを用いた認知症の抑うつと無気力の横断及び縦断調査

大庭 輝：認知症の抑うつと無気力に対する非薬物的介入の実践状況と工夫に関する質的研究

小林良太：アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の抑うつと無気力の臨床医学的研究

鈴木匡子：特発性正常圧水頭症の患者における認知機能・うつ・無気力の調査

本総括研究報告では、井原が分担した研究について、次の4つに分けて報告する。

I-1 無気力を伴う認知症とうつを伴う認知症の薬物療法のネットワーク・メタ・アナリシス

I-2 地域高齢者における抑うつと無気力の調査

I-3 無気力とうつが地域高齢者の認知機能低下に与える影響の調査

I-4 健常中高齢者における無気力の調査

I-1 無気力を伴う認知症とうつを伴う認知症の薬物療法のネットワーク・メタ・アナリシス

A. 研究目的

無気力を伴う認知症と抑うつを伴う認知症に対する最善の治療薬を探索する。本研究事業の初年度の2020年度にシステマティックレビューを行ったが、原則的に、組み入れ基準で、原則的に対象を無作為化による Placebo 研究（実薬と Placebo との比較研究）に限定した。実薬間の比較研究

は、いずれか1つの実薬が他の実薬よりも効果があったという結果が得られたとしても、そもそも、その実薬が治療しないことに比べて治療効果があるかという問いには答えを与えないからである。しかし、昨年度のシステマティックレビューでは、無気力を伴う認知症についても、うつを伴う認知症についても、エビデンスレベルの高い Placebo 研究が少なく、治療の最適化に結びつく薬剤の候補が限られてしまうという結果であった。そこで、Placebo 研究と実薬間の比較研究とを統合してメタ分析する統計手法、ネットワーク・メタ・アナリシスに調査を広げることにした。ネットワーク・メタ・アナリシスは、これまで考慮することができなかった実薬間の無作為化比較試験から得られたある実薬の治療効果をメタ分析に加えることが出来る利点がある。また、Placebo 研究がこれまで全くない実薬（例えば薬 A）についても、A と実薬 B との比較研究があつて、その B 薬の Placebo 研究があれば、A 薬の治療効果を推定できるという利点がある。

B. 研究方法

うつを伴う認知症の治療については、ネットワーク・メタ・アナリシス論文が既に発表されている（Watt JA 2021）。この論文では、薬物療法と非薬物療法が取り上げられているが、2021年度本厚労科研研究では、Watt 論文の薬物療法に焦点をおいてネットワーク・メタ・アナリシスによるエビデンスを整理することとした。

無気力を伴う認知症の治療については、ネットワーク・メタ・アナリシスが行われていない。そこで、本厚労科研研究でネットワーク・メタ・アナリシスを行うこととし、2021年度は予備的に、Pubmed による文献の網羅的な収集を試みた。検索式は次の通りである。

```
("loss of interest"[Title/Abstract] OR  
"apath*" [Title/Abstract] OR  
("lethargic"[Title/Abstract] OR  
"Lethargy"[Title/Abstract] OR ("Lethargy"[MeSH  
Terms] OR "Lethargy"[All Fields])) OR  
("detachment"[Title/Abstract] OR  
"detached"[Title/Abstract]) OR
```

"disinterest*"[Title/Abstract] OR ("lack of interest*"[Title/Abstract] OR "dispassion*"[Title/Abstract]) OR ("Apathy scale"[Title/Abstract] OR ("AES"[Title/Abstract] OR "apathy evaluation scale"[Title/Abstract] OR ("NPI"[Title/Abstract] OR "neuropsychiatric inventory"[Title/Abstract])) OR ("DAS"[Title/Abstract] OR "Dimensional Apathy scale"[Title/Abstract])) AND (("parkinson*"[Title/Abstract] AND "dementia"[Title/Abstract]) OR "PDD"[Title/Abstract] OR ("FTD"[Title/Abstract] OR "FTLD"[Title/Abstract] OR "fronto-temporal"[Title/Abstract] OR "frontotemporal"[Title/Abstract] OR "VCI"[Title/Abstract]) OR ("lewy*"[Title/Abstract] OR "adj2"[Title/Abstract] OR "DLB"[Title/Abstract] OR "LBD"[Title/Abstract]) OR "alzheimer*"[All Fields] OR "dement*"[All Fields] OR ("exp"[All Fields] AND ("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]))) AND (((("dementia"[MeSH Terms] OR "dementia"[All Fields] OR "dementias"[All Fields] OR "dementia s"[All Fields]) AND ("therapeutic"[All Fields] OR "therapeutically"[All Fields] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutics"[MeSH Terms] OR "therapeutics"[All Fields] OR "therapeutic"[All Fields]) AND ("agent"[All Fields] OR "agents"[All Fields]))) OR "antidementia drug"[All Fields] OR (((("affect"[MeSH Terms] OR "affect"[All Fields] OR "mood"[All Fields]) AND "stabiliz*"[All Fields]) OR (("affect"[MeSH Terms] OR "affect"[All Fields] OR "mood"[All Fields]) AND ("stabile"[All Fields] OR "stabiles"[All Fields] OR "stabilisation"[All Fields] OR "stabilisations"[All Fields] OR "stabilise"[All Fields] OR "stabilised"[All Fields] OR "stabiliser"[All Fields] OR "stabilisers"[All Fields] OR "stabilises"[All Fields] OR "stabilising"[All Fields] OR "stabilities"[All Fields] OR "stability"[All Fields] OR "stabilization"[All Fields] OR "stabilizations"[All

Fields] OR "stabilize"[All Fields] OR "stabilized"[All Fields] OR "stabilizer"[All Fields] OR "stabilizers"[All Fields] OR "stabilizes"[All Fields] OR "stabilizing"[All Fields]) AND "drug"[All Fields])) OR ("anticonvulsants"[Pharmacological Action] OR "anticonvulsants"[MeSH Terms] OR "anticonvulsants"[All Fields] OR "anticonvulsant"[All Fields] OR "anticonvulsion"[All Fields] OR "anticonvulsive"[All Fields] OR "anticonvulsives"[All Fields]) OR "psychotrop*"[All Fields] OR ("antidepressant"[All Fields] OR "antidepressive agents"[Pharmacological Action] OR "antidepressive agents"[MeSH Terms] OR ("antidepressive"[All Fields] AND "agents"[All Fields]) OR "antidepressive agents"[All Fields] OR "antidepressant"[All Fields] OR "antidepressants"[All Fields] OR "antidepressive"[All Fields] OR "antidepressives"[All Fields]) OR ("drug therapy"[MeSH Terms] OR ("drug"[All Fields] AND "therapy"[All Fields]) OR "drug therapy"[All Fields] OR "pharmacotherapies"[All Fields] OR "drug therapy"[MeSH Subheading] OR "pharmacotherapy"[All Fields]) OR "pharmacological treatment"[All Fields])) AND (randomizedcontrolledtrial[Filter])

検索された文献のタイトルとアブストラクトを2人の研究者が精査し、次の基準でスクリーニングした。①認知症の薬物療法のRCTで primary または secondary outcome に apathy または apathy の評価尺度を含むものとした。但し②アパシーを含むことがアブストラクトに明記されていなくても、outcome に BPSD を多項目で評価する尺度を用いているものはスクリーニングに加えることにした。また③英語以外の言語で書かれている論文は除外することとした。

続いて2人の研究者が、スクリーニングした文献本体を精読し、レビュー論文および認知症の診断基準が明確でないものを除外した。

C. 結果

Watt 論文では、うつを伴う認知症を大うつ病性障害の有無の2群に分けて治療法を検討していた。研究精度が高く組み入れ基準を満たしたのは大うつ病性障害によるうつ症状がある認知症（大うつ病性障害有群）が21論文で、うつ症状があっても大うつ病性障害は伴わない認知症（大うつ病性障害無群）では213論文であった。

Wattらは大うつ病性障害有群については、論文数が少ないこととデータ欠損の割合が大きいため、ネットワーク・メタ・アナリシスもメタアナリシスも行っていない。21文献中、13論文が薬物療法の無作為化比較試験で、このうち3論文がPlaceboを含まない実薬間の比較のみを行った研究であった。21論文中の残る8論文は非薬物療法の無作為化比較試験で、このうちの1論文を除いては、非薬物療法は認知症に伴う大うつ病性障害レベルのうつ症状について有効性を示せていなかった。なお、この21文献中、9文献は今年のシステムティックレビューでヒットした論文であった。

大うつ病性障害無群の213論文は、60論文が薬物療法の論文で、このうち6論文は薬物療法と非薬物療法の比較、または薬物療法と非薬物療法を組み合わせた治療法の効果評価の論文であった。効果が評価されていた薬剤は、Antidepressant (escitalopram, mirtazapine, selegiline, venlafaxine, imipramine, sertraline, desipramine, citalopram, fluvoxamine, clomipramine, fluoxetine, amitriptyline, trazodone, paroxetine, bupropion, vortioxetine)、Antihypertensive (nimodipine, propranolol)、Antimicrobial (doxycycline + rifampin)、Antipsychotics (haloperidol, olanzapine, aripiprazole, risperidone, thioridazine, perphenazine, loxapine, pimavanserin)、Cholinesterase inhibitors (donepezil, rivastigmine, galantamine)、Dextromethorphan-Quinidine、Etanercept、Hormonal Therapy (estrogen, DDAVP, oxytocin, progesterone)、Lipid lowering、Memantine、Mood Stabilizers (carbamazepine, lithium)、Prednisone、Stimulant (methylphenidate)、Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitor であった。薬物療法だけの効果を検証した54論文

で、薬剤の論文数は、表1のとおりである。

表1 大うつ病性障害は伴わない認知症のうつ症状への影響を検討したWatt論文でネットワーク・メタ・アナリシスに用いた薬物療法の論文内訳

Antidepressants	14論文
Antihypertensive	4論文
Antimicrobial	1論文
Antipsychotics	11論文
Cholinesterase inhibitor	4論文
Dextromethorphan-Quinidine	1論文
Etanercept	1論文
Hormonal Therapy	9論文
Lipid lowering	1論文
Memantine	3論文
Mood Stabilizers	2論文
Prednisone	1論文
Stimulant	1論文
Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Inhibitor	1論文

ネットワーク・メタ・アナリシスは、計1843組（介入群 vs. 介入群、または介入群 vs. Placebo群）の効果が比較されており、このうち168組で、Standardized Mean Difference (SMD)の絶対値が大きく、一方が他方よりも有意に効果があるという結果を与えていた。168組のうち、75組の介入群は薬物療法を含んでいた。つまり、比較された介入群は薬物療法だけの場合もあるが、薬物療法と非薬物療法の組み合わせも含まれている。

薬剤のみの効果評価が行われた論文で最も引用数の多かったAntidepressantは、Placeboに対して、有意なSMDを与えなかった。しかし、Antidepressantsは単剤で、幾つかの非薬物療法よりも有意にSMDが小さい、つまり治療効果が劣っていることが示されていた。また、他の薬物療法・非薬物療法にAntidepressantsが組み合わせられた治療介入は、しばしば他の治療法よりも改善効果が劣っているという結果であった。

Cholinesterase inhibitorを含む介入研究が、大う

うつ病性障害無群で有意となった介入として、最も数が多かった。ネットワーク・メタ・アナリシスは、Cholinesterase inhibitor は、Placeboとの比較で治療効果を示せず、またCholinesterase inhibitor + antidepressantsの組み合わせもPlaceboとの比較で治療効果を示せなかった。しかし、Cholinesterase inhibitors + Cognitive stimulation（非薬物療法）の組み合わせは、わずかだがPlaceboよりもSMDで改善を示しており、多くの薬物療法

（Antidepressants、Antihypertensive、Etanercept、Hormonal therapy、Prednisone、Stimulant）との比較では、SMDで明らかな改善を示した。また、Cholinesterase inhibitors + Cognitive stimulationは、多くの非薬物療法に比較してもSMD改善に優れていた。なお、213論文のうち、17論文は、今年のシステマティックレビューでヒットしたものであった。

無気力を伴う認知症の無作為化比較試験については、Pubmedで計320件がヒットした。これらからタイトルとアブストラクトを2人の研究者が精査し、113文献をスクリーニングした。これらの文献は全てアクセス可能であった。これらのうち、25文献が今年のシステマティックレビューでの検索にヒットしたもので、他の88文献は新しい文献であった。

D. 考察

Wattのネットワーク・メタ・アナリシスによりうつを伴う認知症の治療研究は、大うつ病性障害に拠らないうつ症状の研究を対象に実施されていた。Watt論文は、非薬物療法の有用性の評価にアクセントが置いてまとめられていたが、薬物療法の効果についても報告していた。抗うつ剤は単剤でも、他の薬物療法や非薬物療法との組み合わせでも、うつ症状の改善効果は認められなかった。

認知症のうつ症状には、Cholinesterase inhibitorが有効である可能性があり、単剤での効果は弱いが、非薬物療法であるcognitive stimulationと組み合わせることで、うつ症状改善効果が増強されていた。なお、Cholinesterase inhibitorと

Antidepressantsとの組み合わせはPlaceboとの比較で治療効果を認めなかった。

これらの結果は、Cholinesterase inhibitorを使っても使っていないくても、認知症に伴ううつ症状には、抗うつ剤の有効性が低いことを示唆している。Cholinesterase inhibitorは単剤ではなく、Cognitive stimulationと組み合わせることでうつ症状をより改善する可能性がある。Wattは、Cholinesterase inhibitor + Cognitive stimulationも含めて、非薬物療法が薬物療法よりも有用である可能性を強調しているように見える。しかし、このネットワーク・メタ・アナリシスに選ばれたうつを伴う認知症（大うつ病性障害無群）の無作為化比較試験には、ベースライン時に臨床的に意義のあるうつ症状を有した者が必ずしも選ばれていない可能性がある。213論文中、1割弱はベースラインのうつ症状の程度（うつ尺度の平均点など）が不明か軽い（Watt論文 Supplement Table 4a）。

また、213論文中の1割強がNeuropsychiatric Inventoryでうつ症状を評価しており、BPSD研究の1指標として得られたうつ症状の変化を検討しただけであって、研究開始時に臨床的に意義のあるうつ症状を有していない者が対象者に含まれていた可能性がある。213論文を吟味する必要がある。なお、この213論文のうち、26論文

（大うつ病性障害有群の9論文+大うつ病性障害無群の17文献）は、今年のシステマティックレビューでヒットした55文献に含まれていたが、今年の55文献のうちの残る29文献は含んでいなかった。今後、両者の異同を確認する必要がある。また、Antidepressantsは、様々なスペクトラムの薬剤を全て1つの薬剤として扱っており、抗うつ剤の種類による効果の違いを考慮していない点に注意を払う必要がある。

無気力を伴う認知症に対する論文検索は、昨年度の本研究事業で行ったシステマティックレビューで選定した41論文のうち、26文献が検索から漏れていた。昨年度のシステマティックレビューが参考とした先行して行われていた2つのシステマティックレビュー（Ruthirakuhan 2018、

Theleritis 2017) の文献検索方法の吟味が求められる。

E. 結論

ネットワーク・メタ・アナリシスにより、**Placebo** 研究のない薬剤や、直接比較されていない薬剤の効果の違いを評価することが出来る。うつを伴う認知症の治療効果については、ネットワーク・メタ・アナリシスの既報がある。この研究から、**Cholinesterase inhibitor** を単剤ではなく、非薬物療法の **cognitive stimulation** との組み合わせに、大うつ病性障害を伴わない認知症のうつ改善効果のあることが示唆された。抗うつ剤については、改善効果が示されなかった。うつ病ではないうつ状態には、抗うつ剤が必ずしも効かない、あるいは、大うつ病性障害の正確な診断の下、薬剤選択を行うという、実臨床に相応する常識的な結果のように見える。しかし、このネットワーク・メタ・アナリシスは、様々なスペクトラムの抗うつ剤の治療効果の違いを慮していない。このネットワーク・メタ・アナリシスの結果をもって、抗うつ剤の効果の治療効果を否定することは尚早であろう。また、ネットワーク・メタ・アナリシスに組み入れられた論文のうつ症状を持つ患者が、そもそも臨床的に意義のあるうつ病にかかっていない可能性もある。このネットワーク・メタ・アナリシスが組み入れた論文を吟味する必要がある。また、その経験を、無気力を伴う認知症のネットワーク・メタ・アナリシスの実践に反映させる必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

馬渡晃弘、神田晃、田名部麻野、チマーワイ、沢田かほり、大庭輝、小林良太、鈴木匡子、川勝忍、井原 一成. うつを伴う認知症への薬物療法に関するシステマティックレビュー. 第36回日本老年精神医学会、2021年9月、京都 (Web開催).

G. 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

参考文献

Watt JA, Goodarzi Z, Veroniki AA, Nincic V, Khan PA, Ghassemi M, Lai Y, Treister V, Thompson Y, Schneider R, Tricco AC, Straus SE. Comparative efficacy of interventions for reducing symptoms of depression in people with dementia: systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2021 Mar 24;372:n532. doi: 10.1136/bmj.n532. PMID: 33762262;

Ruthirakuhan MT, Herrmann N, Abraham EH, Chan S, Lanctôt KL. Pharmacological interventions for apathy in Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018 May 4;5(5):CD012197. doi: 10.1002/14651858.CD012197.pub2.

Theleritis C, Siarkos K, Katirtzoglou E, Politis A. Pharmacological and Nonpharmacological Treatment for Apathy in Alzheimer Disease : A systematic review across modalities. *J Geriatr Psychiatry Neurol*. 2017 Jan;30(1):26-49. doi: 10.1177/0891988716678684

I-2 地域高齢者における抑うつと無気力の調査

A. 研究目的

抑うつと無気力 (apathy、アパシー) は認知症で最も多く認められる症状である。他方で抑うつと無気力は一般住民においても認められ、特に高齢者で多いことが知られている。抑うつまたは無気力を伴う認知症の治療戦略を開発するためには、認知症患者の抑うつや無気力の臨床研究を行うこととともに、健常高齢者における抑うつ及び無気力と比較対照することで、認知症患者における抑うつと無気力の特徴を明らかにする必要がある。そこで、我々は比較対照となる地域高齢者における抑うつと無気力の調査を実施した。

B. 研究方法

2021年に、東京都板橋区在住の65歳以上の高齢者を対象に実施した健康調査(お達者健診、大淵修一研究代表)において、日本語版 Dimensional Apathy Scale (J-DAS) と 15項目版の Geriatric Depression Scale (GDS) とを実施した。東京都健康長寿医療センター研究所に設定した健診会場において、心理士による見守りの下での自記式で J-DAS を実施した。GDS は事前に送った調査票により自記式での実施とし、対象者に回答した調査票を健診会場に持参してもらった。

J-DAS は、24 の質問項目からなり、各質問の解答カテゴリーは4つで、4つに0-3点が与えられる。総合得点は0点(最も無気力でない)から72点(最も無気力である)を取り得る。J-DAS は、Executive 領域、Emotional 領域、Behavioral/Cognitive 領域の3つの下位指標を有する。GDS は、15 のうつ症状の有無を Yes-No で回答し、合計点は0~15点の範囲をとり、点数が高いほど、多くのうつ症状を有することを意味する。

(倫理面への配慮) 東京都健康長寿医療センターの倫理委員会承認を得て調査を実施した。調査

票とともに、回答は自由意思によることなどを説明する説明文書を送り、健診会場で改めて口頭で説明し文書で同意を得た。

C. 結果

健康調査の参加者は、642人(男252人、女390人)であった。平均年齢は、73.7 ± 6.7であった。

アパシー総合得点と、その3つの下位指標の得点分布を図1~4に示した。合計得点の範囲(最低点, 最高点)は、アパシー総合得点(2点, 56点)、Executive 領域(0点, 20点)、Emotional 領域(0点, 22点)、Behavioral/Cognitive 領域(0点, 24点)であった。Executive 領域の平均値は他の2領域に比べ低い値を示した(表1)。GDSの合計点の範囲は(0点, 14点)であった。7点以上をうつとみなした場合の有病率は17.5%であった。

図1 J-DAS総合得点の得点分布

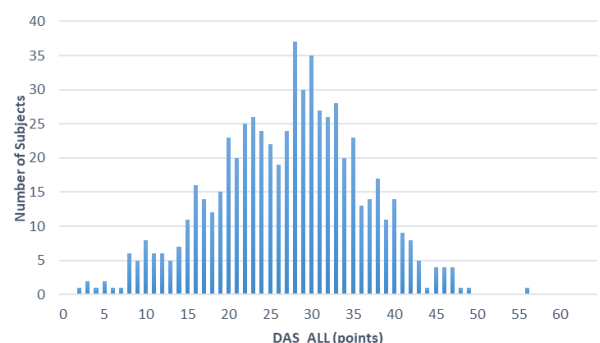
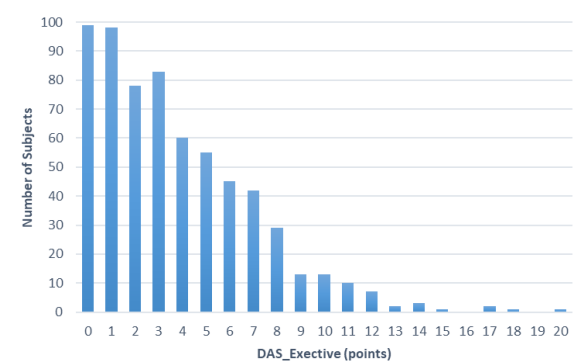


図2 Executive領域 (J-DAS) の得点分布



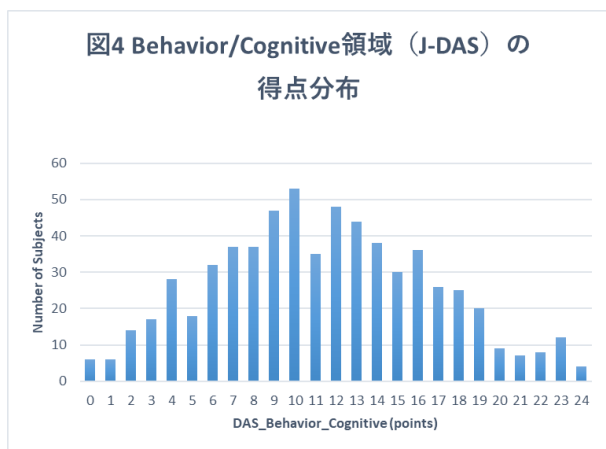
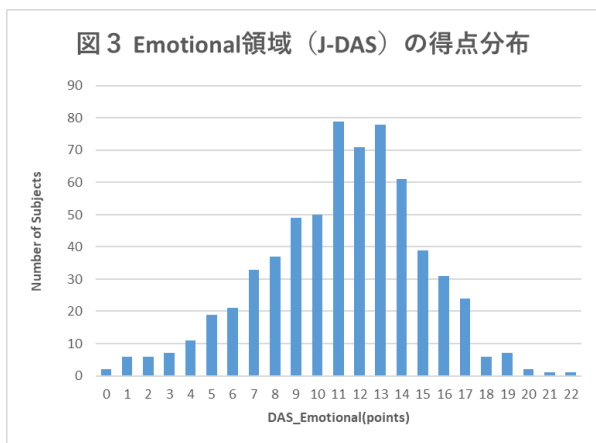


表1 アパシー総合得点と3領域得点の平均

	度数	平均値±標準偏差
アパシー総合得点	635	27.2 ± 8.9
Executive領域	642	3.8 ± 3.3
Emotional領域	640	12.2 ± 3.7
Behavioral/Cognitive領域	637	11.3 ± 5.3
GDS	639	3.7 ± 3.0

性別では、アパシー総合得点、領域別得、GDS得点に差は認められなかった。

アパシーとうつと Mini Mental States Examination (MMSE) との関係 (Spearman の順位相関) を表2に示した。認知機能低下と加齢がアパシーの総合点と Emotional 領域、Behavior/Cognitive 領域の強さと相関していた。GDS で測定したうつもアパシー総合点と関係していたが、アパシーの emotional 領域とは負の相

関を示し、うつ症状が強いほど、Emotional なアパシーが軽くなるという結果であった。GDS で測定したうつと年齢及うつと認知機能との間には相関を認めなかった。男女別での分析では、アパシーとうつ、両者と年齢との関係は、同様であったが、認知機能とうつとの間には、男では相関がなかったが、女で有意な相関があり、うつの強い者で認知機能が低下していた。

健康調査参加者のうち MMSE24 点未満のものが 32 人認められた。これらの者と MMSE 得点が欠損であった 11 人とを除いた MMSE24 点以上の 599 人でも、MMSE は、相関係数の絶対値が小さくなったが、J-DAS の総合点、Emotional 領域、Behavior/Cognitive 領域と関係していた。GDS も、同じ MMSE24 点以上の者で、J-DAS と有意な相関を認めた。年齢は、MMSE24 点以上の者では、J-DAS 総合点と有意な関係を認めず、Emotional 領域と相関していた (図5と図6)。

表2 J-DAS と認知機能と GDS の相関

	J-DAS			
	総合点	Executive	Emotional	Behavior /Cognitive
MMSE	-0.134**	0.024	-0.149**	-0.133**
Age(yesrs)	0.095*	-0.016	0.213**	0.025
GDS	0.326**	0.361**	-0.085*	0.368**

図5 年齢と DAS 総得点

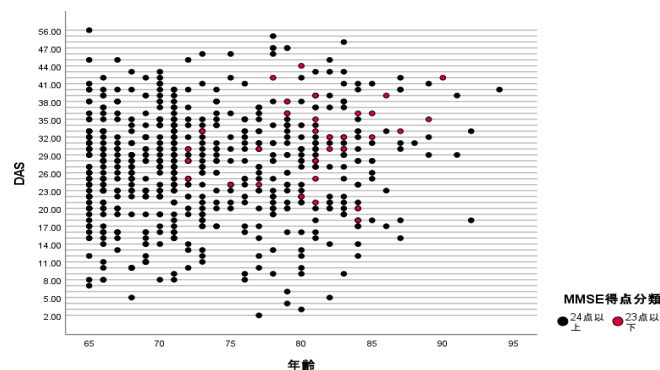
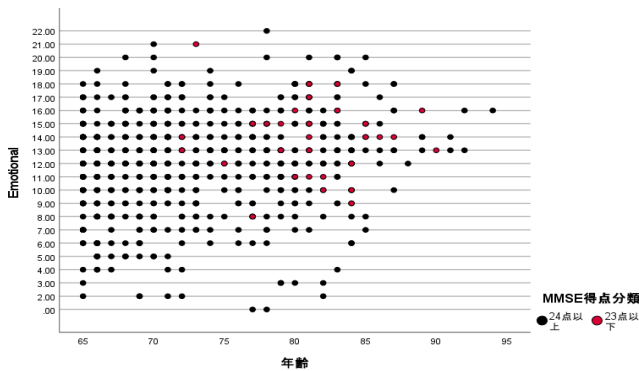


図6 年齢と Emotional 領域



D. 考察

男女合わせた全体では、アパシーとうつには相関が認められた。昨年度の本研究において論じたように、両者には概念上の共通点がある。しかし、アパシーは、加齢とともに強まり、また認知機能の低下とともに強まる関係があるが、うつでは、その傾向は認められなかった。

アパシーと年齢の関係は、昨年度の本科学研究で行った青森県の医療系ボランティアの調査では、男だけで相関が認められた。昨年度の調査対象者は、今回の都市部の高齢者と平均年齢は、ほぼ同じであったが、年齢の範囲が広がった。そのことが両者の結果に影響を与えた可能性がある。

本年度の調査は、認知機能が低いと、全般的なアパシーと Emotional と Behavior/Cognitive 領域のアパシーが強まる関係にあることを示した。昨年度の調査では、認知機能の評価を行っていなかったため、代替で、自覚的な記憶力の低下とアパシーの関係を検討し、記憶力の低下感のある者で、全般的なアパシー総合得点と Executive と Behavior/Cognitive 領域のアパシーが高得点であった。

本年度の調査では、年齢とアパシーの相関関係が得られたが、MMSE24 点以上の認知機能が保たれた者だけを対象を絞ると、年齢は J-DAS 総合点とは有意な関係を認めず、Emotional 領域との関係でのみ有意であった。加齢によりアパシーが現れるのは、認知機能低下を反映している可能性があり、認知機能が保たれている者で

は、年齢が高くなっても必ずしもアパシーになるわけではない可能性がある。しかし、Emotional 領域では、認知機能が保たれていてもアパシーになるのかもしれない。

E. 結論

地域在住の健常高齢者において、年齢が高くなるほど、また認知機能が低いほど、無気力が強くなる傾向が認められた。うつは年齢や認知機能と有意な関連を認めなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

参考文献

Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Developing and validating the Japanese version of Dimensional Apathy Scale (J-DAS). *Psychiatr Clin Neurosci* 2020;74:406-415 doi: 10.1111/pcn.13009

I-3 無気力とうつが地域高齢者の認知機能低下に与える影響の調査

A. 研究目的

認知症に伴う無気力 (apathy、アパシー) とうつは認知症で最も多く認められる症状である。認知症のアパシーは、うつとは異なり認知機能と相関することが、上述の都市部の高齢者の調査で示された。しかし、アパシーの評価は J-DAS と GDS に拠ったので、他の方法で評価した無気力やうつが認知機能と関係しているかの確認が必要である。また、横断研究で認知機能低下と無気力が相互に影響を与えている可能性が示唆されたが、因果関係は縦断的調査で明らかにする必要がある。そこで、本研究では、J-DAS と GDS とは異なる指標で評価したコホートデータを用いて、横断的にアパシーとうつの認知機能との関係性の有無を検証するとともに、縦断的にアパシーとうつが認知機能低下と関係しているかを調査した。

B. 研究方法

既存データを活用した研究である。2012年に設定したコホートのベースラインデータと2年後の追跡データを用いて、横断的及び縦断的に解析した。対象は、79歳以上の女性で、東京都板橋区で実施した健康調査の参加者である。2012年の健康調査でアパシーとうつと認知機能を、2014年に認知機能を評価した。アパシーは、Apathy Scale (Starkstein1992) で評価した。Apathy Scale は、14の質問項目からなり、各質問の解答カテゴリーは4つで、各カテゴリーに1-4点が与えられる。総合点の最小は20点、最大は80点で、高値であるほどアパシーが強いことを意味する。Apathy Scale の日本語版は1998年に岡田らが発表している。うつは Zung の Self-Rating Depression Scale (SDS) で評価した。認知機能は Mini Mental State Examination (MMSE) で評価した。Apathy Scale と SDS は心理士の見守りの下自記式で実施し、MMSE は心理士が対面で実施した。

ベースラインの健康調査も追跡のそれも、東京都健康長寿医療センター研究所に設定した健診会場で実施した。

Apathy scale と SDS の MMSE との横断的な関係は、それぞれの測定値の関係をスピアマンの順位相関で分析した。縦断的な解析では、2012年の Apathy scale と SDS の値と、MMSE の2012年から2014年にかけての低下との関係をスピアマンの順位相関で検討した。

(倫理面への配慮) 東京都健康長寿医療センターの倫理委員会承認を得て調査を実施した。調査票とともに、回答は自由意思によることなどを説明する説明文書を送り、健診会場で改めて口頭で説明し文書で同意を得た。

C. 結果

2012年の健康調査参加者は575人で、年齢の中央値 (IQR) は82歳 (IQR80, 84) であった。Apathy Scale の平均 (SD) は、11.1 (6.31) で、カットオフポイントで16点以上の者は、141人 (24.8%) であった。2012年の SDS と MMSE の中央値 (IQR) は、それぞれ31 (27, 38)、28 (26, 30) であった。

2014年の追跡調査では、ベースライン参加の575人中、360人の MMSE を実施出来た。2014年の MMSE の中央値 (IQR) は、26 (24, 28) であった。MMSE は、2012年に比べて2014年の MMSE は有意に低かった。

Apathy scale と SDS と MMSE の相関関係 (スピアマンの順位相関) を下表に示した。

表 アパシーとうつ、MMSE との関係

	Apathy scale MMSE 2012 MMSE 2014		
Apathy scale			
MMSE 2012	-0.09*		
MMSE 2014	-0.04	0.38	
Age (years)	0.11**	-0.15***	-0.12*
Stroke history	0.11**	0.02	0.004
BMI(kg/m ²)	-0.008	-0.065	-0.094
SDS score	0.40***	-0.007	0.013
* p<0.05	** p<0.01	*** p<0.001	

2012年に評価した Apathy Scale は 2012年の MMSE と相関を認めたと、2014年の MMSE とは相関を認めなかった。2012年に測定した SDS は、2012年の Apathy scale とは相関を認めたと、2012年及び 2014年の MMSE とは相関を認めなかった。

D. 考察

Apathy scale で測定したアパシーは、横断調査では認知機能と関連し、アパシーが強いほど認知機能が低い傾向が認められた。しかし、SDS で評価したうつは認知機能と関係しなかった。縦断的検討では、ベースラインのアパシーとうつは、いずれも認知機能低下と関係していなかった。

本研究は、本科研費研究で 2021 年度に実施した高齢者の調査と同じ東京都板橋区で実施した既存データを用いた分析である。2012 年は、2021 年度に用いた尺度 (J-DAS と GDS) とは異なる尺度 (Apathy Scale と SDS) で評価したが、横断的分析で、アパシーとうつの認知機能との関係は、2021 年度と同様であった。アパシーとうつは相互に興味関心の減退という点で共通する特徴を有するが、尺度の違いによらず、アパシーは認知機能と関係するが、うつは認知機能と関係しないことが示された。本研究によりアパシーと認知症との強い関係性が示唆された。

しかし、本研究では、アパシーは、縦断的には、認知機能の低下と関係していなかった。これは、アパシーが認知機能低下のリスク要因ではないことを示唆するものである。これまで、アパシーと認知機能低下との関係を縦断的に示した研究は少なく、多くの研究は、アパシーの専用の評価尺度ではなく、うつ尺度を代替的に用いていた。本研究は、うつ尺度とは別に、専用尺度で評価したアパシーと認知機能低下と関係しないことを示した点で、これまでの研究にない高い意義がある。さらにまた、本研究は、これまでの研究に比べて、最も高齢の対象者の調査である点でも

アパシーと認知機能との関係を理解する上で意義のあるものである。

しかし、本研究には幾つかの限界がある。一つは、追跡期間が 2 年と短かったことである。このため認知機能の低下した者が少なくなり、そのために統計学的に有意に到達しなかった可能性がある。2 点目として、追跡調査で 2 年後の評価を出来た者の割合が小さいことがバイアスを与えた可能性がある。つまり、アパシーがあつて認知機能が低下した人が追跡調査に参加しなかったことはありそうなことである。3 点目として、追跡調査時にアパシーの評価を行えなかったことがある。2 年前のアパシーではなく、アパシーの進行が認知機能の低下と関係していた可能性は否定できない。4 点目の限界として、本研究の対象者が女性だけであり、男性が含まれていないことがある。2021 年の J-DAS を用いた調査では、断面調査で、女とともに男でもアパシーと認知機能との関係が認められた。男でのアパシーと認知機能との縦断的分析が必要である。

E. 結論

横断的な分析で、アパシーとうつは平均 80 歳を超える高齢の女性において、認知機能と関係していた。しかし、縦断的な分析では、アパシーとうつは、認知機能の低下を予測しなかった。

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

参考文献

Starkstein SE, Mayberg HS, Preziosi TJ, Andrezejewski P, Leiguarda R, Robinson RG. Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*.1992 Spring;4(2):134-9.

岡田和悟 他. やる気スコアを用いた脳卒中後の意欲低下の評価. *脳卒中* 20:318-323,1998.

I-4 健常中高齢者における無気力の調査

A. 研究目的

無気力 (apathy、アパシー) は認知機能だけではなく高次生活機能への影響を与える可能性がある。本研究では、2020年度の本科研費研究で実施したアンケート調査データを用いて、健常中高齢者におけるアパシーと高次の生活機能との関係を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

2020年度に実施したアンケート調査の参加者、320人分のデータを分析した。このアンケート調査は、青森県の医療系ボランティア団体所属の中高齢者を対象に実施したもので、アパシーと高次の生活機能をそれぞれ、をJ-DASとJST版活動能力指標で評価した。

C. 結果

データ分析の対象となった320人の平均年齢(SD)は74.6歳(9.6歳)で、女が186人(60.3%)を占めていた。J-DASとJST版活動能力指標の平均と標準偏差と分布を表に示した。

表 J-DASとその下位指標の平均、標準偏差と範囲

	平均値 ± 標準偏差	範囲
J-DAS総合得点	29.34 ± 7.77	8-49
Executive	5.42 ± 3.48	0-17
Emotional	12.07 ± 2.93	3-20
Behavioral/Cognitive	11.85 ± 5.08	0-24

表 JST版活動能力指標の平均、標準偏差と範囲

	平均 ± 標準偏差	範囲
JST活動能力指標総合得点	10.4 ± 3.07	1-16
新機器利用	2.98 ± 1.31	0-4
情報収集	3.36 ± 0.93	0-4
生活マネジメント	2.80 ± 1.12	0-4
社会参加	1.26 ± 1.47	0-4

J-DASを説明変数、JST版活動能力指標を目的変数とする重回帰分析の結果を表に示した。年齢・性の影響を調整しても、J-DASはJST版活動能力指標と有意となり、J-DASが高くなると活動能力が低下する関係が認められた。

表 アパシー総合得点を説明変数、JST版活動能力指標総合得点を説明変数とした重回帰分析(性別・年齢で調整)

	B	標準誤差	P値
定数	19.53	1.581	0.000
年齢(調整因子)	-0.05	0.018	0.010
性別(調整因子)	-0.26	0.357	0.471
J-DAS(アパシー指標)総合得点	-0.17	0.022	0.000

J-DASの下位指標とJST版活動能力指標の下位指標の関係についても、性別と年齢で調整した重回帰分析を行った。J-DASのExecutive領域は、JST版活動能力指標の2つの下位指標、生活マネジメントと社会参加と有意な関係を示し、J-DASのEmotional領域は、JST版活動能力指標の3つの下位指標、新機器利用、情報収集、生活マネジメントと有意な関係を示し、J-DASのBehavioral/Cognitive領域は、JST版活動能力指標の全下位指標と有意な関係を示した。いずれの関係も、J-DASの下位指標が高くなるとJST版活動能力指標の下位指標が低下するという結果であった。

D. 考察

本研究により、アパシー傾向のある者は、高次活動能力が低下する傾向が示された。アパシー尺度のBehavior/Cognitive領域(日々の活動を計画しない)は、高次活動能力下位尺度の新機器利用・情報収集・生活マネジメント・社会参加の4側面に影響していた。Executive領域(計画するが実行できない)と機器利用・情報収集には相関がなく、Emotional領域

(他者への共感や関心がない)と社会参加にも相関がなかった。

アパシーの下位領域のうち、唯一、高次の活動能力のすべての領域と関係していた Behavior/Cognitive 領域」への働きかけが、アパシー対策として有用であると思われた。

E. 結論

アパシーの Behavior/Cognitive 領域を自己活性化する予防的な働きかけが高齢者の自立的な生活の継続につながる可能性がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

神田晃、沢田かほり、田名部麻野、大庭輝、井原一成. 中高齢者における無気力は高次の活動能力に関係するか. 第 32 回日本老年医学会東北地方会、2021 年 10 月、仙台.

神田晃、沢田かほり、田名部麻野、大庭輝、井原一成. 中高齢者における無気力と活動能力との関連. 第 80 回日本公衆衛生学会総会、2021 年 12 月、東京.

G. 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

参考文献

Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Developing and validating the Japanese version of Dimensional Apathy Scale (J-DAS). *Psychiatr Clin Neurosci* 2020;74:406-415

鈴木隆雄, 稲垣宏樹, 増井幸恵, 吉田祐子, 岩佐 一. JST 版活動能力指標利用マニュアル第 2 版, (独)科学技術振興機構 戦略的創造研究推進事業(社会技術研究開発 H22 年 10 月~H25 年 9 月), 2017

脳画像・光トポグラフィーを用いた認知症の抑うつと無気力の横断及び縦断調査

研究分担者 川勝 忍 福島県立医科大学会津医療センター教授

研究要旨

非侵襲的な生理機能検査である光トポグラフィー検査を用いて、認知症の抑うつ・無気力の特徴を検討した。対象は、軽度認知障害、認知症の患者 73 名であり、うち 30 例については、経時的な変化についても検討した。光トポグラフィー検査による前頭葉の反応性は、無気力や抑うつを有する認知症症例で低下しており、治療による改善で、この低下も改善することから、認知症の無気力や抑うつの客観的指標となりうると考えられた。また、認知症の無気力の責任病巣として、大脳皮質基底核変性症の剖検例の経験から、前頭葉白質、中脳黒質と中脳被蓋の病巣が候補として考えられた。

A.研究目的

抑うつと無気力は認知症で最も多く見られる神経精神症状の 2 つである。これらの出現は、直接的に認知症高齢者の QOL 低下をもたらすとともに、続いて起こる不活発のためフレイルのリスク要因となる。認知症の予後とも密接するため、2 症状に対する臨床上の関心が高まっているが、その治療法は未確立である。認知症高齢者 700 万人時代は、抑うつや無気力を伴う認知症患者数も増大が見込まれ、両症状の治療法の開発が急がれる。

治療戦略の構築が求められるが、そのためにはまず標的となる疾患／病態を明確にする必要がある。これまでの認知症の抑うつ・無気力の治療研究は、認知症の病型の考慮が不十分であり、抑うつ・無気力の定義が曖昧であった。病型については、アルツハイマー型認知症を対象とするか、病型を考慮しない治療研究がほとんどで、レビー小体型認知症や前頭側頭型認知症などに関する研究が不足している。抑うつと無気力は、症状に重なりがあることもあり、認知症研究において区別されずに用いられがちであった。本研究では、認知症患者の抑うつと無気力を脳画像や高次脳機能検査により病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づいた治療探索の開発を行うことが最終目的である。1 年目は文献的レビューを踏まえて、2 年目は実臨床で認知症における抑うつと

無気力についての症候の評価、画像、光トポグラフィー検査などの多角的な検討を開始する。

B.研究方法

1) 文献的レビュー

- ① 抑うつと無気力の症候学上の区別の整理を研究代表者の井原らを中心に文献レビューにより行い、研究分担者全員とのワークショップにより抑うつと無気力の作業上の定義を設定し後以下の作業を進めた。
 - ② 認知症の抑うつと認知症の無気力の薬物療法の既存研究のレビューを研究代表者の井原らを中心に実施し認知症の病型別に整理した。
 - ③ 認知症の抑うつと認知症の無気力の非薬物療法の既存研究のレビューを研究分担者の大庭を中心に実施した。
- 上記①-③について、班会議で議論し妥当性を検討した。

2) 症状評価の方法について

認知症の病型別の抑うつ及び無気力の病態の違いを明らかにするための脳画像／バイオマーカーを用いた評価を研究分担者の川勝と小林が実施する。福島県立医科大学会津医療センターにおいて川勝が、山形大学附属病院においては小林が MRI と SPECT を測定する。これらの結果は、視察的および半定量的

評価に加えて、画像統計解析ソフト、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) および easy Z score Imaging System (eZIS)を用いた解析、ならびに脳機能マッピングツール Statistical Parametric Mapping (SPM)の最新版である SPM12 を用いた解析を行う。また山形大学附属病院ではアミロイド PET などのバイオマーカーの高度な医療機器による評価と、会津医療センターでは光トポグラフィー検査 (NIRS) による簡便で非侵襲的検査による評価も併用する。光トポグラフィー (日立メディコ、ETG-4000) は近赤外線を頭部にあて脳表面の血流をはかる装置で、語流暢課題中の脳表の血流量を測定する。また、これらの画像検査を行った症例で剖検になった症例についてその病理学的背景を確認した。

3) 認知症における抑うつ及び無気力と高次脳機能評価バッテリーとの関係性を研究分担者の鈴木と川勝を中心に実施する予定とした。東北大学病院では鈴木が、福島県立医科大学会津医療センターでは川勝が認知症患者において抑うつ及び無気力の高次脳機能評価を行い、認知症の病型別に抑うつと無気力の認知症の症状評価を両症状と高次脳機能評価との関係性を調査した。ここでは、通常の診療で評価している長谷川式認知症スケール (HDSR), Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) の 10 単語記銘, Clinical Dementia Rating (CDR) に追加して Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), Frontal Assessment Battery (FAB), Trail Making Test (TMT) を行った。精神症状の評価としては、通常の診療で評価している Neuropsychiatric Inventory (NPI) に追加して、抑うつの評価については、「精神疾患簡易構造化面接法 MINI」のうつ病モジュールに加えて、「GRID-HAMD」を用いた。アパシーの評価については、「Apathy Evaluation Scale 介護者評価」に加えて、「DAS (Dimensional Apathy Scale)」と Starkstein のアパシー評価半構造化面接を行った。生活機能の評価には JST 版活動能力指標を用いた。神経心理学的検査として、認知機能検査 (MMSE、長谷川式認知機能検査)、前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery、MOCA-J) を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を得て行った。研究参加にあたり、本人および代諾者に説明の上、本人または代諾者より文書による同意を得た。また、同意は自由意志でいつでも撤回できることを説明した。

C. 研究結果

1) 光トポグラフィー検査結果について

川勝らは、福島県立医科大学会津医療センターを初診した認知症疑い患者に対して、上記の認知機能検査と抑うつ及び無気力の評価尺度による調査と、画像診断、光トポグラフィー検査を行った。光トポグラフィー検査の同意を得た例は 76 例で、2 例は同意撤回、1 例は課題が理解できず検査成績が信頼できない状態だったため除外し、合計 73 例を対象とした。A)群、無気力と抑うつの両方がある例は 15 例、B)群、無気力のみ 26 例、C)群、抑うつのみ 5 例、D)群、無気力も抑うつもなし、27 例であった。光トポグラフィー検査で前頭部の低反応がみられた割合は、A 群では 9 例(60%)、B 群では 18 例(69%)、C 群 3 例(60%) であるのに対して、D 群は 5 例(18.5%)のみであった。すなわち、光トポグラフィー検査での前頭部の低反応は、認知症そのものにより起こるのではなく、無気力や抑うつを伴うとみられることが分かった (図 1)。73 例のうち 30 例については、薬物治療あるいは非薬物治療の 3 ヶ月経過後、13 例については 1 年後の変化も検討できた。その結果、症状改善がみられる場合には、光トポグラフィー検査所見も改善し、症状改善がみられない場合には改善しない傾向が示された (図 1)。

2) 大脳皮質基底核変性症により高度の無気力を呈した若年性認知症の剖検例について

死亡時 55 歳男性。

49 歳から仕事をやる気がなくなり職場で周囲のサポートが必要になった。50 歳、仕事のミスが目立つようになり、操作を教えても全く覚えられなくなった。趣味やネットを利用した趣味も全くなくなった。50 歳初診時、深刻さがなくニヤニヤしていた。HDSR19 点、MMSE25 点、FAB11 点、前頭葉の軽度萎縮のみだが、若年性認知症と診断。51 歳時、感

光トポグラフィー検査 前頭部平均波形

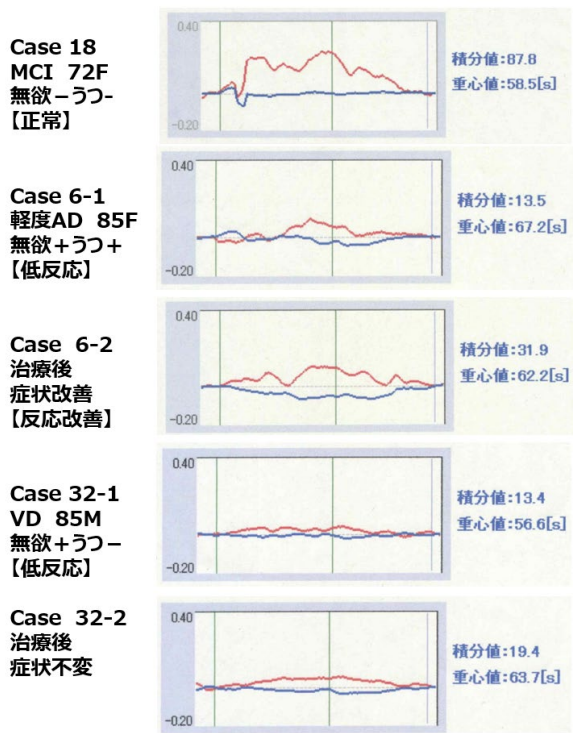


図1. 光トポグラフィー検査の前頭部左右平均波形の症例別の典型的所見と治療による変化。

情の起伏が全くなくなり、MMSE22点、FAB12点。SDS44点。52歳、失禁、転倒、骨折で入院、嚥下障害出現、53歳、MRIでは前頭葉萎縮の軽度萎縮のみで顕著な変化はないが、左前頭葉の血流低下に加えて、ドパミン・トランスポーター画像で極めて高度の低下があった。55歳死亡。脳重量1,080g固定後。前頭葉皮質にアストロサイト斑を認め大脳皮質基底核変性症の病理診断とした。ほかに、大脳白質の著明なタウ病理 (threads) がみられ、中脳被蓋部、中脳黒質でもタウ病理が高度であった (図2)。これらの変性の強い部位が、無気力と関係が深い可能性があり考察した。

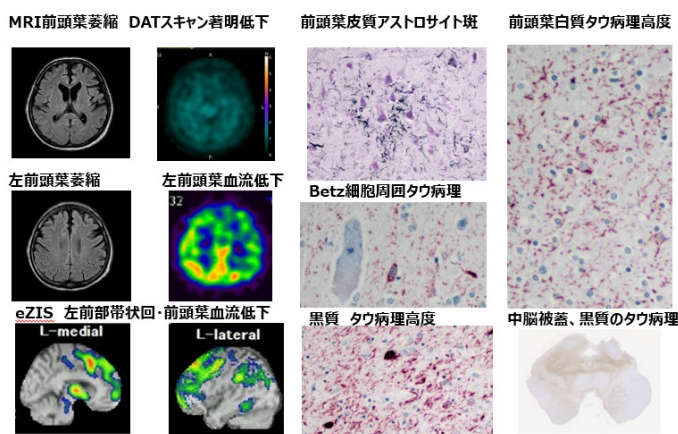


図2.高度の無気力を主徴とした大脳皮質基底核変性症による若年性認知症例の画像・病理所見。前頭葉白質と中脳の高度のタウ病理が特徴。

D.考察

光トポグラフィー検査による前頭部の反応性は、認知症そのものだけでは低下せず、無気力や抑うつを伴う場合に低下することから、無気力や抑うつは客観的指標となりうる可能性が示された。さらに、治療経過による検討も行い、症状改善の有無とも関係して治療の指標としても使える可能性があると思われた。従来、認知症の無気力に対する治療としては、コリンエステラーゼ阻害薬が有効な可能性が指摘されてはいるが、客観的な検査による評価は行われていない。光トポグラフィー検査は、認知症患者への応用はまだ限られているが、非侵襲的な生理学的な検査として有用であると思われる。とくに興味深いことには、薬物療法の場合だけでなく、非薬物療法であるデイサービス利用やパーソナルケアの理論に基づくヘルパーサービスでも光トポグラフィー検査所見が改善した症例があった。今後さらに症例を増やして検討していく予定である。

また、無気力の評価に用いた DAS について、DASは無気力の構造として、実行力、感情、行動開始の3つの主な成分を評価できるように作成されている点が優れてはいるが、認知症に患者さんに用いるには24項目の質問は多すぎるという懸念がある。そこで、DAS短縮版である9項目による評価方法についても、今後併せて検討していく必要があると考えている。

無気力が目立った大脳皮質基底核変性症の剖検例では、前頭葉の血流低下がみられ、病理学的には前頭葉のとくに白質のタウ病理が高度であった。また、本例ではドパミン・トランスポーター画像での線条体での極めて高度の取り込み低下が認められ、中脳黒質の変性、高度のタウ病理と対応していた。併せて、中脳被蓋部のタウ病理も高度であった。これらの病巣は、本例における最重度の無気力を説明するものと考えられた。また、本例では抑うつ症状は目立たず、比較的純粋な無気力の病態を呈していたことも重要な点である。分担研究者の鈴木らは、

正常圧水頭症の症例を中心に無気力の検討を行っているが、正常圧水頭症では、大脳白質の障害が無気力の原因と推定されていて、本例の病態とも共通する部分がある。さらに、アルツハイマー型認知症における無気力の治療として、近年、メチルフェニデートが最も注目されている薬物療法となっていることを踏まえると、本例の中脳黒質のドーパミン系統の変性、画像所見も、認知症の無気力のモデルとして重要であると考えられる。われわれは、運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症において、初期からドーパミン・トランスポーター画像での線条体での取り込み低下が認められることを報告したが、これも無気力との観点からも注目する必要があると考えている。また、画像ならびに病理学的基盤から、無気力と抑うつとの鑑別や重なり合いについても考慮していくことも重要である。

E. 結論

光トポグラフィ検査による前頭葉の反応性は、無気力や抑うつを有する認知症症例で低下しており、治療による改善で、この低下も改善することから、認知症の無気力や抑うつの客観的指標となりうると考えられた。認知症の無気力の責任病巣として、大脳皮質基底核変性症の剖検例の経験から、前頭葉白質、中脳黒質と中脳被蓋の病巣が候補として考えられたので、これを認知症全般にも当てはまるかなどを脳画像解析でさらに検討を進めたい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H, Morioka D, Utsunomiya A, Kabasawa T, Ohe R, Otani K. Clinicopathological heterogeneity of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease pathology: Cases associated with dementia with Lewy bodies, very early-onset dementia, and primary progressive aphasia. *Neuropathology*. 2021;41:427-449.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 今日の精神科治療ハンドブック(第 12 章)神経認知障害群 若年性アルツハイマー病. *精神科治療学* 36(増刊)

212-215 2021 年.

川勝忍, 小林良太, 大谷浩一. 若年性認知症-臨床・基礎・社会的支援の state of arts. 行動症状が優勢な若年性認知症の治療と社会的支援-自立支援医療制度の問題点を含めて. *医学のあゆみ* 278(12) 1029-1033 2021 年.

川勝 忍, 小林 良太, 林 博史, 森岡 大智, 大谷 浩一. アルツハイマー病病理による文の復唱障害を伴った意味性認知症の 1 例 神経変性疾患の神経心理を画像診断から振り返る. *神経心理学* 37(3) 201-211 2021 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 神経変性疾患における認知症の疾患単位・概念は今後どうあるべきか. *老年精神医学雑誌* 32(10) 1078-1086 2021 年.

Miyagawa A, Kunii Y, Gotoh D, Hoshino H, Kakamu T, Hidaka T, Kumakura T, Fukushima T, Yabe H, Kawakatsu S. Effects of the Great East Japan Earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on behavioural and psychological symptoms of dementia among patients. *Psychogeriatrics*. 2021;21(5):709-715.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Kanoto M, Otani K. Dopamine transporter imaging for frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease. *Front Neurosci*. 2022. 25;16:755211.

Oba H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Suzuki K, Otani K, Ihara K. Non-pharmacological approaches to apathy and depression: A scoping review of mild cognitive impairment and dementia. *Front Psychol*. 2022.16;13:815913.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Hayashi H, Morioka D, Hara N, Ikeuchi T, Otani K. Focal striatal amyloid deposition in Alzheimer's disease caused by APP p.V717I mutation: Longitudinal positron emission tomography study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22:360-362.

Sakamoto K, Kobayashi R, Yokoi K, Otaka M, Okada O, Hosokawa K, Kimura M, Kawakatsu S, Otani K, Hirayama K. Trimodal hallucination and delusion after right thalamomesencephalic infarction. *Psychogeriatrics*. 2022;22(1):149-155.

Kobayashi R, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S, Otani K. Low-dose zolpidem-induced visual hallucinations in prodromal dementia with Lewy bodies. *Asian J Psychiatr.* 2021;66:102908.

Hayashi H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Otani K. Comparison of the decreases in regional cerebral blood flow in the posterior cingulate cortex, precuneus, and parietal lobe between suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology and Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2021;21(5):716-721.

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 川勝忍, 大谷浩一: 老年期うつ病に生じたミルタザピン誘発性頸部ジストニア-症例報告と文献レビュー-. 老年精神医学雑誌 33(1):73-78 2022年.

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

川勝 忍 「とらえどころのない大脳皮質症状を病理からとらえなおす」失語症ではじめる変性疾患の臨床病理. 第62回日本神経学会、教育コース22、京都市 2021年5月22日

川勝 忍. 運動ニューロン疾患を伴う認知症の臨床・画像・病理. 第10回福島認知症研究会、福島市 2021年8月18日

小林良太、川勝忍、森岡大智、大谷浩一. 神経画像検査最前線と老年精神医学へのインパクト「Prodromal DLB 診断におけるバイオマーカー」第36回日本老年精神医学会シンポジウム、京都市 2021年9月17日

小林良太、川勝忍、森岡大智、大谷浩一. レビー小体型認知症の症状を多角的に分析する「DLBのパーキンソンニズムと治療」第36回日本老年精神医学会シンポジウム、京都市 2021年9月16日

川勝 忍、小林良太、森岡大智、大谷浩一、坂本和貴. シンポジウムI 神経病理と神経心理 意味性認知症の神経心理と神経病理. 第45回日本神経心理学会、東京都 2021年9月30日

川勝 忍. シンポジウム2 若年性認知症、前頭側頭型認知症. 第26回日本神経精神医学会、仙台市 2021

年10月15日

川勝 忍. 病理・バイオマーカーを加味した認知症診断について. 第29回日本精神科救急学会イブニングセミナー. 郡山市 2021年10月23日

川勝 忍. 特別シンポジウム: 科学の追求と実践 知の涵養 7 認知症 認知症の神経心理・画像診断・神経病理. 第80回日本脳神経外科学会、横浜市 2021年10月29日

川勝 忍 オンラインシンポジウム4 non-AD tauopathy: 嗜銀顆粒性認知症と鑑別すべき疾患. 嗜銀顆粒性認知症の臨床診断は可能か? 第40回日本認知症学会、東京 2021年11月26日

一般演題

川勝 忍、小林良太、森岡大智、大谷浩一. DAT スキャン低下が運動ニューロン疾患に3年以上先行してみられた前頭側頭型認知症の1剖検例. 第26回日本神経精神医学会、仙台市 2021年10月15日

坂本 和貴, 小林 良太, 根本 清貴, 平山 和美, 木村 正之, 大谷 浩一, 川勝 忍. アルツハイマー型認知症のBPSDの責任病巣 Voxel-based morphometry 研究の文献レビュー. 第36回日本老年精神医学会. 京都市 2021年9月16日

小林良太、森岡大智、鈴木昭仁、川勝忍、大谷浩一. 老年期精神科疾患における薬剤誘発性の幻視は、前駆期レビー小体型認知症の予測マーカーか? 第26回神経精神医学会. 仙台市 2021年10月15日

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし

科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
分担研究報告書

認知症の抑うつと無気力に対する非薬物的介入の実践状況と工夫に関する質的研究

研究分担者 大庭 輝 弘前大学大学院保健学研究科 准教授

研究要旨

本研究では、認知症の抑うつと無気力に対してどのような非薬物的介入が行われているか、また、実施の際にどのような工夫が施されているかについて、先行研究の文献レビューと専門職を対象とした面接調査により明らかにすることを目的とした。文献レビューは5つのデータベースを用いて1113件の文献を抽出し、最終的に基準を満たした20件を分析対象とした。面接調査では、認知症の非薬物的介入に携わる専門職9名に対して60分程度の半構造化面接を行い、得られた面接記録をテキストマイニングソフトで解析した。レビューの結果、抑うつや無気力に対する感情や刺激に焦点を当てたアプローチの有効性が示唆され、面接調査でも抑うつと無気力は「効果」や「アセスメント」に関する単語と組み合わせで出現する傾向が見られ、また、「効果」は刺激に対する非薬物的アプローチに関する単語と合わさって出現する傾向にあった。抑うつや無気力の症状の特徴に合わせて特定の非薬物的アプローチが選択されているわけではなかったが、刺激に対するアプローチは実践においても経験的に有用であると考えられており、より効果を高めるためにアセスメントや介入法の工夫が行われていると考えられた。

A. 研究目的

抑うつと無気力（アパシー）は認知症で頻繁にみられる症状であり、中等度認知症の48%がアパシーを、33.5%が抑うつを呈することが報告されている（Robert et al., 2009）。また、近年報告されたメタ分析では、認知症の54%がアパシーを、39%が抑うつを呈することが示されている（Leung et al., 2021）。高齢者施設の入居者を対象とした我が国における報告でも、アパシーは頻繁にみられる症状であることが示されている（Arai et al., 2017）。認知症高齢者に対する抗精神病薬の使用は死亡率を高めることが報告されたこともあり（Lenzer, 2005）、抑うつやアパシーなど認知症の行動・心理症状に対する第一選択は非薬物的介入が推奨されている（International Psychogeriatric Association, 2012）。

本研究では、認知症の抑うつとアパシーに対する効果的な非薬物的介入を実施するために、①既存の研究で行われている介入研究のレビューを行い、②専門職を対象として実践の状況やその工夫について質的に検討することの2点を目的とした。なお、①については前年度の報告で把握した研究について詳細な分析を行った。

B. 研究方法

研究1

5つのデータベースを用いて文献検索を行い、1113件の文献を抽出した。研究者2名でアブストラクトや全文のチェックを行い、最終的に20件の文献が適格基準を満たしていた。

介入法については、American Psychiatric Association (APA, 2007)のガイドラインに掲載されている4つのアプローチに基づいて分類した。4つのアプローチはそれぞれ、1. 行動に焦点を当てたアプローチ（応用行動分析など）、2. 感情に焦点を当てたアプローチ（回想法、支持的療法など）、3. 認知に焦点を当てたアプローチ（認知トレーニングなど）、4. 刺激に焦点を当てたアプローチ（運動や芸術療法、音楽療法など）である。また、これらに当てはまらないアプローチは、その他のアプローチとして分類した。

研究2

認知症の非薬物的介入に携わる専門職9名（男性5名、女性4名）を対象にオンラインによる60分程度の半構造化面接を行った。

調査項目

基本属性として、年齢、性別、保有資格、勤務先形態、認知症に関する経験年数、雇用形態について尋ねた。

また、半構造化面接を円滑に進めるための質問項目として、「用いている非薬物的アプローチの手法」、「対象としている認知症の症状」、「非薬物的アプローチを実施する際の注意点」、「認知症の抑うつとアパシーに対する非薬物的介入の実践有無」、「認知症の抑うつとアパシーに対する有効だと思うアプローチ法」、「認知症の抑うつとアパシーに対する非薬物的介入を行う上での留意点」を設定した。これらの質問をベースにして、適宜質問を追加した。

面接内容は逐語に起こし、テキストマイニングのフリーソフトである KH Coder (樋口, 2014) を用いて分析した。研究協力者から発せられた単語を基にコーディングルールを設定し、共通して発せられる傾向を調べる共起ネットワーク分析を用いて解析した。コーディングルール(「カテゴリ名: 単語」)は「アセスメント: 評価 | 反応 | 検査 | 認知機能 | アセスメント | チェック」、「うつ・アパシー: うつ | アパシー」、「関係者: 家族」、「非薬物 (感情): 回想法 | 支持療法 | 精神療法」、「非薬物 (刺激): 体操 | お話 | Wii | 作業療法 | CST-J (Cognitive Stimulation Therapy Japanese version, 認知活性化療法) | 刺激 | 音楽療法 | ゲーム | 芸術療法 | 音楽療法 | 身体感覚 | コラージュ | 園芸療法 | 認知活性化療法」、「非薬物 (認知): 脳トレ」、「工夫: グループ | 集団 | メンバー | 個別性」、「効果: 改善 | 効果 | 活性 | 変化」、「多職種: 看護 | 職種 | 指導」であった (表)。

(倫理面への配慮)

本研究の実施に当たって、弘前大学大学院保健学研究科倫理委員会の承認を得た (承認番号 2021-024)。対象者には研究の方法や面接時間、結果の扱いや匿名化の方法、同意の撤回方法、面接内容の録音について文書を共有しながら説明し、その場で同意を得た。署名した同意書は後日郵送による返送を依頼した。

C. 研究結果

研究 1

20 件の研究のうち、うつやアパシーをプライマリアウトカムとして用いていた研究は 7 件 (アパシー 2 件、抑うつ 4 件、両方 1 件) であった (Hsieh et al., 2010;

Van Bogaert et al., 2013; Treusch et al., 2015; Valentí Soler et al., 2015; Olsen et al., 2016; Larouche et al., 2019; Pérez-ros et al., 2019;)。

表 コーディングルール

コード	単語
アセスメント	評価 反応 検査 認知機能 アセスメント チェック
うつ・アパシー	うつ アパシー
関係者	家族
非薬物 (感情)	回想法 個人療法 支持療法 精神療法
非薬物 (刺激)	ラジオ体操 体操 お話 Wii 作業療法 CST-J 刺激 音楽療法 ゲーム 芸術療法 音楽療法 身体感覚 コラージュ 園芸療法 認知活性化療法
非薬物 (認知)	脳トレ
非薬物 (行動)	行動療法 行動分析
工夫	グループ 集団 メンバー 個別性
効果	改善 効果 活性 変化
多職種	看護 職種 指導

抑うつを評価していた 18 研究のうち、効果ありと判定された研究は 11 件であり、刺激に焦点を当てたアプローチが 7 件 (Fernández-Calvo et al., 2015; Huang et al., 2019; Lin et al., 2019; Olsen et al., 2016; Pérez-Ros et al., 2019; Pongan et al., 2017; Wang et al., 2010)、感情に焦点を当てたアプローチが 1 件 (Hsieh et al., 2010)、その他のアプローチが 3 件 (Brooker et al., 2011; Lai et al., 2020; Larouche et al., 2019;) であった。

アパシーを評価していた 4 研究はいずれも効果ありと判定された。行われていた介入は刺激に焦点を当てたアプローチが 3 件 (Hattori et al., 2011; Treusch et al., 2015; Valenti Soler et al., 2015)、感情に焦点を当てたアプローチが 1 件 (Hsieh et al., 2010) であった。

研究 2

対象者 9 名の年齢は 20 代 1 名、30 代 4 名、40 代 4 名であり、8 名は常勤雇用であった。保有資格は 7 名が公認心理師と臨床心理士であり、1 名は管理栄養士と健康運動指導士、1 名は社会福祉士であった。認知症に関する臨床経験年数の平均は 11.8 ± 5.6 年であった。

用いられていた非薬物的アプローチは、行動に焦点を当てたアプローチとして応用行動分析と行動療法、感情に焦点を当てたアプローチとして回想法、支持療

法などの精神療法、認知に焦点を当てたアプローチとして認知トレーニング、刺激に焦点を当てたアプローチとして認知活性化療法、コラージュ療法、身体感覚

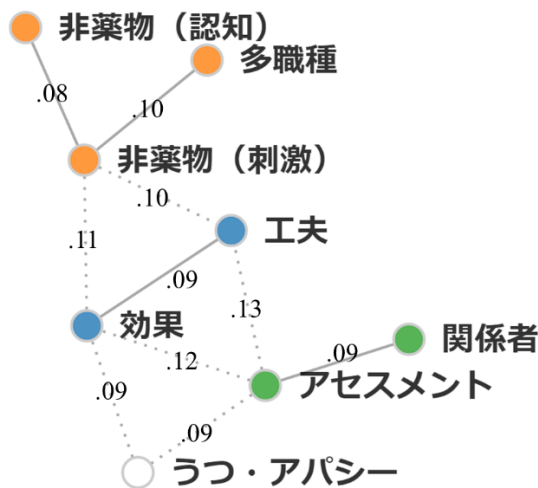


図1 共起ネットワーク分析の結果

※同色は関係性の強いコーディングを示す

に働きかけるアプローチ、ゲームなどのレクリエーションであった。これらのアプローチの実施状況は、抑うつとアパシーに焦点を当てて選択されているのではなく、行っているアプローチの対象として抑うつや無気力の者も含まれているという状況であった。

共起ネットワーク分析の結果、「うつ・アパシー」と共起していたのは「効果」と「アセスメント」であり、この2つは互いに共起している関係であった。また、「効果」と「工夫」は「非薬物（刺激）及び「アセスメント」とそれぞれ共起していた（図）。一方、効果の測定にあたって、Geriatric Depression Scale や Neuropsychiatric Inventory など、抑うつやアパシーの評価に頻用される既存の尺度はほとんど用いられてはいなかった。

D. 考察

研究1

認知症に伴う抑うつやアパシーに対する介入として、刺激に焦点を当てたアプローチや感情に焦点を当てたアプローチが有効であると考えられた。アパシーのないうつ病患者は、アパシーが併存する患者よりも抑うつ症状や疲労感を呈することが報告されており、感情面の症状において違いが見られる (Batail et al. 2018)。また、アパシーは動機づけの障害とされるが、自発的な動機づけの障害と環境刺激に対する反応性という点で区別される (Robert et al., 2009)。感情や刺

激に対するアプローチは、抑うつという感情面に焦点を当てていることや、自発性の乏しい認知症の人に対する環境刺激としての役割が効果に影響しているのかもしれない。

一方で、認知症の個人に焦点を当てた場合、その重症度や認知症の診断といった医学的要因だけでなく、嗜好や性格といった心理的要因も多様であり、こうした個別性を考慮した上で介入することの必要性が提案されている (Chenoweth et al., 2009; Lu et al., 2021)。これらの報告からは、ターゲットとなる症状に合わせた介入法を選択したうえで、個別的な要因を考慮した調整を行うことが有効である可能性が示唆される。

研究2

実践として、特定の症状に焦点を当ててアプローチ法を選択しているわけではなく、固定化されたアプローチをどの症状に対しても行っていた。症状に合わせて適切なアプローチ法を選択することが望ましいと考えられるが、多様なアプローチ法を個人が実践するには専門的な知識や技術が幅広く求められるために一職種だけで行うことが難しいことが背景として推測される。また、うつ・アパシーと共起していたのはアセスメントであり、本研究の対象者は特定の非薬物的介入よりも個別のアセスメントが抑うつや無気力への効果に影響すると考える傾向にあった。一方、選択できる非薬物的介入の限界を補うために、対象者の評価や個別か集団かといった実施方法の工夫などを行っている可能性もある。

認知症の抑うつとアパシーに対する非薬物的介入については、体操やレクリエーション、創作活動などを含む刺激に対するアプローチ法が効果に関する単語と結びついており、一方で認知や行動、感情に焦点を当てたアプローチとの関係性は薄かった。抑うつやアパシーに焦点を当てた上で特定の非薬物的アプローチを選択しているわけではなかったが、刺激に対するアプローチの有効性が経験的に理解されているのかもしれない。しかしながら、効果の測定にあたって臨床実践の中では既存の尺度はほとんど用いられておらず、非薬物的介入の客観的な効果測定を行うことも重要であると考えられる。

E. 結論

文献レビューの結果に基づくと、認知症の抑うつ・アパシーに対する非薬物的アプローチとしては感情

や刺激に対するアプローチが有効である可能性が示唆された。そして、実践としても刺激に対するアプローチが比較的用いられている傾向にあった。また、アセスメントや個々の対象者にあった工夫を行うことで有効性を高めていると考えられた。症状に合わせた非薬物的アプローチを選択し実践するためには、それぞれのアプローチを得意とする多職種が協働しての実践が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

Oba, H., Kobayashi, R., Kawakatsu, S., Suzuki, K., Otani, K., Ihara, K. (2022). Non-pharmacological approaches to apathy and depression: A scoping review of mild cognitive impairment and dementia. *Frontiers in Psychology*, 13, 815913.

2. 学会発表

大庭輝, 小林良太, 川勝忍, 鈴木匡子, 井原一成 (2021). 認知症の抑うつ・無気力に対する非薬物的介入のシステマティックレビュー. 日本老年精神医学会第36回大会.

G. 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

引用文献

American Psychiatric Association (2007). Practice guideline for the Treatment of Patients with Alzheimer's Disease and Other Dementias of Late Life. 2nd Ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association.

Arai, A., Ozaki, T., and Katsumata, Y. (2017). Behavioral and psychological symptoms of dementia in older residents in long-term care facilities in Japan: a cross-sectional study. *Aging and Mental Health*, 21, 1099–1105.

Batail, J. M., Palaric, J., Guillery, M., Gadoullet, J., Sauleau, P., Le Jeune, F., et al. (2018). Apathy and depression: which clinical specificities? *Personalized Medicine in*

Psychiatry. 7-8, 21–26.

Brooker, D. J., Argyle, E., Scally, A. J., & Clancy, D. (2011). The Enriched Opportunities Programme for people with dementia: A cluster-randomised controlled trial in 10 extra care housing schemes. *Aging and Mental Health*, 15(8), 1008–1017.

Chenoweth, L., King, M. T., Jeon, Y. H., Brodaty, H., Stein-Parbury, J., Norman, R., et al. (2009). Caring for aged dementia care resident study (CADRES) of person-centred care, dementia-care mapping, and usual care in dementia: a cluster-randomised trial. *Lancet Neurol*, 8, 317–325.

Fernández-Calvo, B., Contador, I., Ramos, F., Olazarán, J., Mograbi, D. C., & Morris, R. G. (2015). Effect of unawareness on rehabilitation outcome in a randomised controlled trial of multicomponent intervention for patients with mild Alzheimer's disease. *Neuropsychological Rehabilitation*, 25(3), 448–477.

Hattori, H., Hattori, C., Hokao, C., Mizushima, K., & Mase, T. (2011). Controlled study on the cognitive and psychological effect of coloring and drawing in mild Alzheimer's disease patients. *Geriatrics and Gerontology International*, 11(4), 431–437.

樋口耕一 (2014). 『社会調査のための計量テキスト分析 ——内容分析の継承と発展を目指して』 ナカニシヤ出版

Hsieh, C. J., Chang, C., Su, S. F., Hsiao, Y. L., Shih, Y. W., Han, W. H., & Lin, C. C. (2010). Reminiscence group therapy on depression and apathy in nursing home residents with mild-to-moderate dementia. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2(2), 72–78. [https://doi.org/10.1016/S1878-3317\(10\)60012-5](https://doi.org/10.1016/S1878-3317(10)60012-5)

Huang, N., Li, W., Rong, X., Champ, M., Wei, L., Li, M., Mu, H., Hu, Y., Ma, Z., & Lyu, J. (2019). Effects of a Modified Tai Chi Program on Older People with Mild Dementia: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 72(3). <https://doi.org/10.3233/JAD-190487>

International Psychogeriatric Association (2012). The IPA Complete Guides to Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia (BPSD). United States: International Psychogeriatric Association.

Lai, F. H. yin, Yan, E. W. hung, Tsui, W. S., & Yu, K. K. (2020). A randomized control trial of activity scheduling

- for caring for older adults with dementia and its impact on their spouse care-givers. *Archives of Gerontology and Geriatrics*, 90.
- Larouche, E., Hudon, C., & Goulet, S. (2019). Mindfulness mechanisms and psychological effects for aMCI patients: A comparison with psychoeducation. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, 34.
- Lenzer, J. (2005). FDA warns about using antipsychotic drugs for dementia. *BMJ*, 330:922.4.
- Leung, D. K. Y., Chan, W. C., Spector, A., and Wong, G. H. Y. (2021). Prevalence of depression, anxiety, and apathy symptoms across dementia stages: a systematic review and meta-analysis. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 36, 1330–1344.
- Lin, R., Chen, H. Y., Li, H., & Li, J. (2019). Effects of creative expression therapy on chinese elderly patients with dementia: An exploratory randomized controlled trial. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 15, 2171–2180. <https://doi.org/10.2147/NDT.S200045>
- Lu, S., Zhang, A. Y., Liu, T., Choy, J. C. P., Ma, M. S. L., Wong, G., et al. (2021). Degree of personalisation in tailored activities and its effect on behavioural and psychological symptoms and quality of life among people with dementia: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* 11: e048917.
- Oba, H., Kobayashi, R., Kawakatsu, S., Suzuki, K., Otani, K., Ihara, K. (2022). Non-pharmacological approaches to apathy and depression: A scoping review of mild cognitive impairment and dementia. *Frontiers in Psychology*, 13, 815913.
- Olsen, C., Pedersen, I., Bergland, A., Enders-Slegers, M. J., Patil, G., & Ihlebæk, C. (2016). Effect of animal-assisted interventions on depression, agitation and quality of life in nursing home residents suffering from cognitive impairment or dementia: a cluster randomized controlled trial. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 31(12),
- Pérez-ros, P., Cubero-plazasa, L., Mejias-serrano, T., Cunha, C., & Martinez-a-nau, F. M. (2019). Preferred Music Listening Intervention in Nursing Home Residents with Cognitive Impairment: A Randomized Intervention Study. *Journal of Alzheimer's Disease*, 70, 433–442.
- Pongan, E., Tillmann, B., Leveque, Y., Trombert, B., Getenet, J. C., Auguste, N., Dauphinot, V., El Haouari, H., Navez, M., Dorey, J. M., Krolak-Salmon, P., Laurent, B., & Rouch, I. (2017). Can Musical or Painting Interventions Improve Chronic Pain, Mood, Quality of Life, and Cognition in Patients with Mild Alzheimer's Disease? Evidence from a Randomized Controlled Trial. *Journal of Alzheimer's Disease*, 60(2), 663–677.
- Robert, P., Onyike, C. U., Leentjens, A. F. G., Dujardin, K., Aalten, P., Starkstein, S., et al. (2009). Proposed diagnostic criteria for apathy in Alzheimer's disease and other neuropsychiatric disorders. *European Psychiatry* 24, 98–104.
- Treusch, Y., Majic, T., Page, J., Gutzmann, H., Heinz, A., & Rapp, M. A. (2015). Apathy in nursing home residents with dementia: Results from a cluster-randomized controlled trial. *European Psychiatry*, 30(2), 251–257.
- Valentí Soler, M., Agüera-Ortiz, L., Olazarán Rodríguez, J., Mendoza Rebolledo, C., Pérez Muñoz, A., Rodríguez Pérez, I., Osa Ruiz, E., Barrios Sánchez, A., Herrero Cano, V., Carrasco Chillón, L., Felipe Ruiz, S., López Alvarez, J., León Salas, B., Cañas Plaza, J. M., Martín Rico, F., & Martínez Martín, P. (2015). Social robots in advanced dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 7(JUN).
- Van Bogaert, P., Tolson, D., Eerlingen, R., Carvers, D., Wouters, K., Paque, K., Timmermans, O., Dilles, T., & Engelborghs, S. (2016). SolCos model-based individual reminiscence for older adults with mild to moderate dementia in nursing homes: a randomized controlled intervention study. *Journal of Psychiatric and Mental Health Nursing*, 23(9–10), 568–575.
- Wang, W., Sawada, M., Noriyama, Y., Arita, K., Ota, T., Sadamatsu, M., Kiyotou, R., Hirai, M., & Kishimoto, T. (2010). Tai Chi exercise versus rehabilitation for the elderly with cerebral vascular disorder: A single-blinded randomized controlled trial. *Psychogeriatrics*, 10(3), 160–166.

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

（分担）研究報告書

アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の抑うつと無気力の臨床医学的研究

研究分担者 小林 良太 山形大学医学部精神医学講座講師

研究要旨

認知症者における抑うつ・無気力の責任病巣に関連して、アルツハイマー型認知症（AD）の行動心理症状の責任病巣に関する文献レビューを行い、既存の研究の問題点を明らかにした。認知症者における抑うつと無気力の病態評価のために、今年度蓄積した評価尺度を用いて、ADとレビー小体型認知症（DLB）における抑うつ・無気力の有病率を調査した。また、アミロイドPET検査を実施した対象に、抑うつと無気力に対する評価尺度を用いて、その有病率を解析し、ADにおけるアミロイド沈着と抑うつ・無気力の関係を調査した。実臨床において、抑うつ・無気力の特徴を伴うDLBに対し、標準的治療であるコリンエステラーゼ阻害薬やL-dopaの治療で、抑うつや無気力の評価スケールの改善がみられた症例を経験するとともに、デイサービスも有効な可能性があり、それを調査する研究計画を立案、開始した。既存の無気力の評価スケールの使いづらさを介護者からフィードバックされていたが、上記の研究結果の解析に影響を与えている可能性が示唆されたため、評価尺度の構築をあらためてする必要があると考えられた。

A.研究目的

抑うつと無気力は認知症の行動心理症状（BPSD）の中でも、最も多く見られる神経精神症状の2つである。これらの出現は、直接的に認知症高齢者のQOL低下をもたらすと同時に、続いて起こる不活発のためフレイルのリスク要因となる。認知症の予後とも密接するため、2症状に対する臨床上的関心が高まっているが、その治療法は未確立である。認知症高齢者700万人時代は、抑うつや無気力を伴う認知症者数も増大が見込まれ、両症状の治療法の開発が急がれる。

治療戦略の構築が求められるが、そのためにはまず標的となる疾患／病態を明確にする必要がある。これまでの認知症の抑うつ・無気力の治療研究は、認知症の病型の考慮が不十分であり、抑うつ・無気力の定義が曖昧であった。病型については、アルツハイマー型認知症（AD）を対象とするか、病型を考慮しない治療研究がほとんどで、レビー小体型認知症（DLB）や前頭側頭型認知症（FTD）などに関する研究が不足している。抑うつと無気力は、症状に重なりがあることもあり、認知症研究において区別されずに用いられがちであった。本研究では、認知

症患者の抑うつと無気力を脳画像や高次脳機能検査を駆使しながら、病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づいた治療戦略の開発を行うことが最終目的である。2年目は認知症における抑うつと無気力についての症候学、画像について、認知症の病型別の抑うつ及び無気力の病態の違い、脳画像・バイオマーカー等と高次脳機能評価バッテリーを用いた検討を開始する。

B.研究方法

1) 文献的レビュー

- ① 抑うつと無気力の症候学上の区別の整理を研究代表者の井原らを中心に文献レビューにより行い、研究分担者全員とのワークショップにより抑うつと無気力の作業上の定義を設定する。その後以下の作業を進める。
- ② 認知症の抑うつと認知症の無気力の薬物療法の既存研究のレビューを研究代表者の井原らを中心に実施し認知症の病型別に整理する。
- ③ 認知症の抑うつと認知症の無気力の非薬物療法の既存研究のレビューを研究分担者の大庭を中心に実施し認知症の病型別に整理する。

上記①-③について、班会議で議論し妥当性を検討する。

2) 症状評価の方法について

認知症の病型別の抑うつ及び無気力の病態の違いを明らかにするための脳画像／バイオマーカーを用いた評価を研究分担者の小林と川勝が実施する。山形大学附属病院で小林が福島県立医科大学会津医療センターで川勝が、MRI と脳血流 SPECT を測定する。これらの結果は、視察的および半定量的評価に加えて、画像統計解析ソフト、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) や easy Z score Imaging System (eZIS) を用いた解析、また脳機能マッピングツール Statistical Parametric Mapping (SPM) の最新版である SPM12 や Freesurfer を用いた解析を行う。また山形大学附属病院ではアミロイド PET などのバイオマーカーの高度な医療機器による評価と、会津医療センターでは光トポグラフィー検査による簡便で非侵襲的検査による評価も併用する。また、これらの画像検査を行った症例で剖検になった症例についてその病理学的背景を確認する。

3) 認知症における抑うつ及び無気力と高次脳機能評価バッテリーとの関係性を研究分担者の鈴木と川勝を中心に実施する。東北大学病院では鈴木が、福島県立医科大学会津医療センターでは川勝が認知症患者において抑うつ及び無気力の高次脳機能評価を行い、認知症の病型別に抑うつと無気力の認知症の症状評価を両症状と高次脳機能評価との関係性を調査する。ここでは、通常の診療で評価している長谷川式認知症スケール(HDS-R), Mini-Mental State Examination(MMSE), Alzheimer's disease assessment scale (ADAS)の10単語記銘, Clinical Dementia Rating (CDR)に追加して Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Frontal Assessment Battery (FAB)、Trail Making Test (TMT) を行う。精神症状の評価としては、通常の診療で評価している Neuropsychiatric Inventory (NPI) に追加して、やる気スコア apathy rating scale (ARS)、Apathy Evaluation Scale (AES) 介

護者評価、DAS (Dimensional Apathy Scale)、Starkstein のアパシー評価半構造化面接 (SAS)、Geriatric Depression Scale (GDS) を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、当施設の倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) AD の BPSD 責任病巣に関する文献的レビュー

AD における萎縮部位と BPSD との関連を明らかにする為に、Voxel-based morphometry (VBM) VBM を使用し分析した研究について文献レビューを行った。PubMed と Scopus により、93 件の論文を抽出し、重複やレビュー論文等を除外、抄録及び全文を確認し、最終的に 13 編 (表 1) を解析対象とした。13 編のうち、12 編で BPSD の評価尺度として NPI を使用していた。NPI のうち分析対象となった症状 (文献数) は、妄想 (4)、無関心 (4)、興奮 (2)、うつ (2)、不安 (2)、幻覚 (1)、脱抑制 (1)、異常行動 (1) であった (重複含む)。症状と相関を認めた脳部位は、妄想では海馬・前頭葉など、無関心では島・海馬・前頭前野など、興奮では中・下前頭回・島皮質など、うつでは海馬傍回・中前頭回、不安では島・海馬傍回・後部帯状回などであった。NPI の合計点数と相関分析を行った研究が 3 編あり、NPI の合計点数と相関を認めた部位は、前頭前野・前部帯状回・眼窩回・下側頭回などであった。

表 1: 文献レビューの結果

1. Boublay N, Bouet R, Dorey JM, Padovan C, Makaroff Z, Fédérico D, Gallice I, Barrellon MO, Robert P, Moreaud O, Rouch I, Krolak-Salmon P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Volume Predicts Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2020;73(4):1343-1353.
2. Mohamed Nour AEA, Jiao Y, Teng GJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroanatomical associations of depression, anxiety and apathy neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. Acta Neurol Belg. 2021 Dec;121(6):1469-1480..

3. Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, Piguet O, Irish M. Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates. *Cortex*. 2018 Jun;103:350-359.

4. Hu X, Meiberth D, Newport B, Jessen F. Anatomical correlates of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(3):266-77.

5. Serra L, Perri R, Cercignani M, Spanò B, Fadda L, Marra C, Carlesimo GA, Caltagirone C, Bozzali M. Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *J Alzheimers Dis*. 2010;21(2):627-39.

6. Vasconcelos Lde G, Jackowski AP, Oliveira MO, Flor YM, Bueno OF, Brucki SM. Voxel-based morphometry findings in Alzheimer's disease: neuropsychiatric symptoms and disability correlations - preliminary results. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1045-50.

7. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2455-63.

8. Agüera-Ortiz L, Hernandez-Tamames JA, Martinez-Martin P, Cruz-Orduña I, Pajares G, López-Alvarez J, Osorio RS, Sanz M, Olazarán J. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease: a multimodal MRI study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Aug;32(8):922-930.

9. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(3-4):153-60.

10. Tascone LDS, Payne ME, MacFall J, Azevedo D, de Castro CC, Steffens DC, Busatto GF, Bottino CMC. Cortical brain volume abnormalities associated with few or multiple neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017;8;12(5):e0177169.

11. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A,

Nakamae T, Narumoto J, Miyata J, Furukawa TA, Mimura M. Neuroanatomical abnormalities before onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1-8.

12. Lee YM, Chung YI, Park JM, Lee BD, Moon E, Jeong HJ, Kim JH, Kim HJ, Mun CW, Kim TH, Kim YH, Kim EJ. Decreased gray matter volume is associated with the subtypes of psychotic symptoms in patients with antipsychotic-naïve mild or moderate Alzheimer's disease: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Mar 30;249:45-51.

13. Blanc F, Noblet V, Philippi N, Cretin B, Foucher J, Armspach JP, Rousseau F; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Right anterior insula: core region of hallucinations in cognitive neurodegenerative diseases. *PLoS One*. 2014 Dec 5;9(12):e114774.

2) 病型別有病率調査と脳画像データ

山形大学医学部附属病院精神科を受診した、認知症疑いの患者について、脳のMRI画像や脳血流SPECT画像の撮像を行い、DICOMデータとして保存蓄積している。また、福島県立医科大学会津医療センター川勝と協力し、これまで蓄積された脳画像データを利用して、抑うつ、無気力症状との関係を解析している。

山形大学医学部附属病院におけるAD21名とDLB6名における抑うつと無気力の有病率を比較した(図1)。評価尺度は抑うつがDSM5とGDS、無気力がAES、DAS、SAS、NPIを使用した。AD群とDLB群との間で、NPIの無気力以外有意な差を認めなかった。

	年齢	MF	教育歴	HDS-R	MMSE	Moca-J	FAB	NPI	JST
全体	73.2(10.3)	17/10	13.1(2.2)	15.6(6.5)	19.4(6.4)	14.2(6.5)	10.7(4.4)	7.7(9.0)	4.7(3.8)
AD	70.2(9.3)	13/8	13.2(2.2)	16.0(6.6)	20.0(6.9)	15.2(6.5)	10.9(4.5)	5.9(7.7)	5.1(4.1)
DLB	83.6(5.9)	4/2	13.2(2.2)	13.8(6.5)	17.8(4.5)	11.3(5.9)	9.8(4.6)	14.3(10.7)	3.2(2.2)
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

年齢、教育歴、MMSE、FABなどに有意な相関を認めなかった。 平均(標準偏差)

	DSM-5うつあり	GDSうつあり	AESアパシーあり	DASアパシーあり	SASアパシーあり	NPIアパシーあり
全体	0	11.1	77.8	51.9	14.8	63.0
AD	0	4.8	71.4	52.4	9.5	52.3
DLB	0	33.3	100	50.0	33.3	100
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P=0.03

AD、DLB群間でうつと無気力の有病率に有意差を認めなかった

図1: ADとDLBの抑うつと無気力の有病率

3) アミロイド PET 検査

山形大学附属病院精神科に受診したアミロイド PET 研究参加者に対して、抑うつと無気力の有病率を調査し、先行研究を参考に、無気力とアミロイド集積量との相関を調査した。AD13例（男8人、女5人）についてアパシーの評価尺度（AES、DAS）とアミロイド PET のアミロイド集積量（SUVR）との相関を検討した、両者の間に有意な相関を認めなかった（AES vs SUVR: $r=-0.54$, $p=0.06$, DAS vs SUVR: $r=-0.19$, $p=0.553$ ）（図 2A 及び B）。

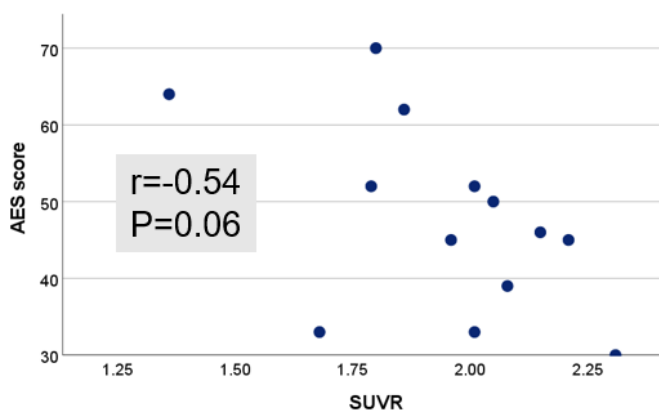


図 2A : AES スコアと SUVR の関係

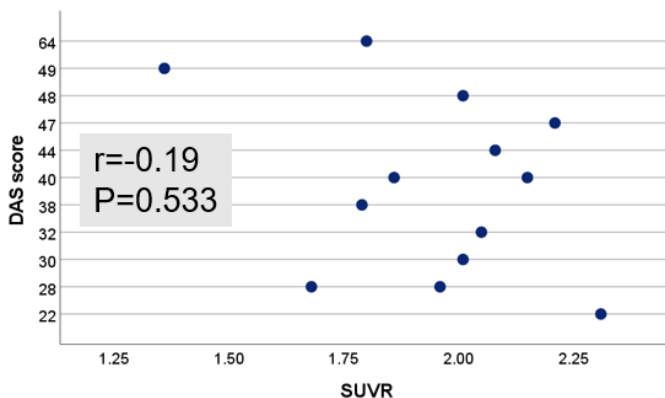


図 2B : DAS スコアと SUVR の関係

D. 考察

VBM を使用した BPSD の責任病巣を分析した研究は少なく、NPI の症状と特定の脳部位との関係性について一致した見解は得られず、責任病巣も重複していた。この結果は、NPI 以外の BPSD 評価尺度を用いることが必要であることを示唆しているかも

しれない。今後、AD の抑うつ、無気力を含めた BPSD の責任病巣を明らかにする為に、本研究で用いている NPI 以外の評価尺度を使用した VBM 研究を行うことが重要と考えられた。また、今後脳血流画像データの解析を行っていききたい。

AD では無気力単独、DLB では抑うつと無気力が合併しやすいという仮説の元に、AD と DLB の抑うつ及び無気力の有病率を調査した。しかしながら、抑うつの評価尺度である DSM5 と GDS、無気力の評価尺度である AES、DAS、SAS において、AD と DLB との間に、抑うつと無気力の有病率に差がなかった。唯一、NPI の無気力の項目のみ、AD より DLB で有意に有病率が高いことが明らかになった。この仮説と結果の乖離の背景にはいくつかの原因があることが推察された。まず一つ目は、DLB は AD より、うつを伴うことが先行研究で示されているが、認知症が進行してくると抑うつが目立たなくなってくる可能性があり、本解析では、MMSE に有意差はなかったが、認知症の程度や時期を考慮した解析が必要であることが示唆された。二つ目は、質問紙法の煩雑さなどや、評価するのが患者であるとその患者の病識の欠如を反映し、正確なデータとならない可能性が示唆された。以上より、本解析の結果の解釈は、まだ保留とし、患者及び介護者にわかりやすい評価方法の開発が必要であると考えられた。これまで数多くの先行研究で使用されてきている評価尺度でさえ、介護者からわかりにくい、質問に答えるのが難しいという意見が数多くであった。今後、改めて評価方法の見直しを行い、解析を継続していく。さらに、無気力が多いとされる FTD に関して、山形大学医学部附属病院を含めた多施設共同研究による後方視的な調査を開始した。

無気力が目立った DLB の症例では、DLB の標準的治療であるコリンエステラーゼ阻害薬や L-dopa 治療により、抑うつや無気力が改善する例をよく経験する。これらが、DLB においては治療戦略に重要な薬剤になる可能性を考えている。また、非薬物療法としてデイサービスの有効性も考えられるが、これまで DLB に対するデイサービスの有効性を検討した研究はなく、多施設共同研究を開始した。今後、DLB に対するデイサービスが抑うつや無気力

に対し有効なのか検証していきたい。

アミロイド PET 検査については、まだ症例数が少なく、アミロイド蓄積と抑うつ、無気力の関連は不明である。レビー小体型認知症と同じ α シヌクレイノパチーであるパーキンソン病の先行研究では、アミロイド沈着と無気力との間に関連が示唆されており、本年度の結果では相関を認めなかったが、今後さらに症例を蓄積し検討していく必要がある。病型別の抑うつ及び無気力の有病率における課題でもあったが、無気力の評価尺度のわかりにくさや評価の難しさなどが研究結果に影響を及ぼす可能性があるため、来年以降の研究で、評価尺度についてももう一度検討する必要があると考えた。

E. 結論

認知症者における抑うつ・無気力の責任病巣はこれまで明確にはなっていない。今後、新しい評価尺度を用いて、MRI だけでなく脳血流 SPECT を用いて抑うつ・無気力の関連病巣の解析を進めていくところである。また、アミロイド PET 検査により得られたアミロイド集積と抑うつ・無気力の関係の解析は対象を増やすとともに、既存の無気力の評価尺度が、本人、介護者に理解しにくい可能性があり、簡便な新しい評価尺度の構築を行っていくことが必要である。抑うつや無気力に対する介入は、既存の薬物治療や非薬物治療で効果があるかもしれないため、その評価を検証していく必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Kanoto M, Otani K. Dopamine Transporter Imaging for Frontotemporal Lobar Degeneration With Motor Neuron Disease. *Front Neurosci.* 2022. 25;16:755211.

Oba H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Suzuki K, Otani K, Ihara K. Non-pharmacological Approaches to Apathy and Depression: A Scoping Review of Mild Cognitive Impairment and Dementia. *Front Psychol.* 2022.16;13:815913.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Hayashi H, Morioka D, Hara N, Ikeuchi T, Otani K. Focal striatal amyloid deposition in Alzheimer's disease caused by APP p.V717I mutation: Longitudinal positron emission tomography study. *Geriatr Gerontol Int.* 2022;22:360-362.

Sakamoto K, Kobayashi R, Yokoi K, Otaka M, Okada O, Hosokawa K, Kimura M, Kawakatsu S, Otani K, Hirayama K. Trimodal hallucination and delusion after right thalamomesencephalic infarction. *Psychogeriatrics.* 2022;22(1):149-155.

Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H, Morioka D, Utsunomiya A, Kabasawa T, Ohe R, Otani K. Clinicopathological heterogeneity of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease pathology: Cases associated with dementia with Lewy bodies, very early-onset dementia, and primary progressive aphasia. *Neuropathology.* 2021;41:427-449.

Kobayashi R, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S, Otani K. Low-dose zolpidem-induced visual hallucinations in prodromal dementia with Lewy bodies. *Asian J Psychiatr.* 2021;66:102908.

Suzuki A, Kobayashi R, Shirata T, Komoriya H, Kanoto M, Otani K. Changes in Regional Cerebral Blood Flow in Chronic Akathisia of a Depressed Patient Before and After Electroconvulsive Therapy Treatment. *Front Psychiatry.* 2021 10;12:728265.

Saito Y, Noto K, Kobayashi R, Suzuki A, Morioka D, Hayashi H, Otani K. Catatonia as the Initial Manifestation of Dementia with Lewy Bodies. *Am J Case Rep.* 2021 Jul 7;22:e932018.

Hayashi H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Otani K. Comparison of the decreases in regional cerebral blood flow in the posterior cingulate cortex, precuneus, and parietal lobe between suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology and Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2021;21:716-721.

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 川勝忍, 大谷浩一: 老年期うつ病に生じたミルタザピン誘発性頸部ジストニア-症例報告と文献レビュー-. 老年精神医学

雑誌 33(1) 2022 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 【認知症の疾患概念について考える;歴史的事項から将来まで】神経変性疾患における認知症の疾患単位・概念は今後どうあるべきか. 老年精神医学雑誌 32(10) 1078-1086 2021 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 【今日の精神科治療ハンドブック】(第 12 章)神経認知障害群 若年性アルツハイマー病. 精神科治療学 36(増刊) 212-215 2021 年.

川勝 忍, 小林 良太, 林 博史, 森岡 大智, 大谷 浩一. アルツハイマー病病理による文の復唱障害を伴った意味性認知症の 1 例 神経変性疾患の神経心理を画像診断から振り返る. 神経心理学 37(3) 201-211 2021 年.

川勝忍, 小林良太, 大谷浩一. 若年性認知症-臨床・基礎・社会的支援の state of arts 行動症状が優勢な若年性認知症の治療と社会的支援-自立支援医療制度の問題点を含めて. 医学のあゆみ 278(12) 2021 年.

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 大谷浩一. 神経画像検査最前線と老年精神医学へのインパクト 「Prodromal DLB 診断におけるバイオマーカー」第 36 回日本老年精神医学会シンポジウム, 京都市 2021 年 9 月 17 日

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 大谷浩一. レビー小体型認知症の症状を多角的に分析する「DLB のパーキンソンニズムと治療」第 36 回日本老年精神医学会シンポジウム, 京都市 2021 年 9 月 16 日

一般演題

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 大谷浩一. ミルタザピン誘発性頸部ジストニア (Cervical dystonia: CD) を呈した老年期うつ病の一例. 第 36 回日本老年精神医学会. 京都市 2021 年 9 月 16 日

坂本 和貴, 小林 良太, 根本 清貴, 平山 和美, 木村 正之, 大谷 浩一, 川勝 忍. アルツハイマー型認知症の BPSD の責任病巣 Voxel-based morphometry 研究の文献レビュー. 第 36 回日本老年精神医学会. 京都

市 2021 年 9 月 16 日

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 齋藤裕介, 能登契介, 林博史, 大谷浩一. 緊張病が初発症状であったレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies: DLB) の一例. 第 26 回神経精神医学会. 仙台市 2021 年 10 月 15 日

小林良太, 森岡大智, 鈴木昭仁, 川勝忍, 大谷浩一. 老年期精神科疾患における薬剤誘発性の幻視は、前駆期レビー小体型認知症の予測マーカーか?. 第 26 回神経精神医学会. 仙台市 2021 年 10 月 15 日

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

特発性正常圧水頭症の患者における認知機能・うつ・無気力の調査

研究分担者 鈴木匡子 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 教授

研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)は認知症、歩行障害、排尿障害を三徴とする疾患で、行動心理症状として無気力を呈することが知られている。本研究では、iNPHにおける無気力の頻度およびシャント術による無気力の改善に関わる要因について検討した。さらに、前向き研究としてiNPHの無気力をDASにより3類型に分けてその質的特徴を捉え、安静時機能的MRIを用いて関連するネットワークを探った。その結果、iNPH患者120例のうち83%に無気力を認め、術後の無気力の改善が見られた群は術前の運動能力が高く、無気力が強いことが示された。また、iNPHの無気力はinitiationの障害がめだつことが示唆された。

A.研究目的

認知症の神経精神症状として、抑うつと無気力は最も頻度が高く、認知症者のQOL低下や不活発によるフレイルに繋がることが知られている。これらの要因は認知症の予後に関連し、抑うつと無気力を適切に治療することは認知症診療においてきわめて重要である。

抑うつと無気力は症候学的に重複する部分があり、これまでの認知症診療においては明確に区別されずに対応される場合も多かった。しかし、近年、抑うつと無気力の神経基盤が明らかになるにつれ、両者の病態を考慮した治療の重要性が認識されてきている。

そこで、本研究では、1)抑うつと無気力の症候学的な定義を文献レビューとワークショップにて明らかにすること、2)明確な定義と評価方法に基づいて、異なる認知症性疾患において、抑うつと無気力の頻度や質的特徴を明らかにすること、3)各認知症性疾患における抑うつと無気力の病態、神経基盤を知ること、4)病態に合わせた抑うつと無気力の治療戦略を決定し、実施することを目標とした。

1年目は文献的レビューを踏まえて、研究員間で統一した抑うつと無気力の定義、評価方法を確立した。2年目は各認知症性疾患における抑うつと無気力についての症候の評価、神経心理学的検討、神経機能画像法による検討を進めた。

B.研究方法

1) 文献的レビュー

- ① 抑うつと無気力の症候学上の区別の整理を研究代表者の井原らを中心に文献レビューにより行い、研究分担者全員とのワークショップにより抑

うつと無気力の作業上の定義を設定した後に、以下の文献レビューを進めた。

- ② 認知症の抑うつと認知症の無気力の薬物療法の既存研究のレビューを研究代表者の井原らを中心に実施し、認知症の病型別の整理を試みた。
- ③ 認知症の抑うつと無気力に対する非薬物療法の既存研究のレビューを研究分担者の大庭を中心に実施した。
- ④ 上記①-③について、班会議で議論し妥当性を検討した。

2) 症候ならびに神経機能画像の評価

認知症の背景疾患を踏まえて抑うつと無気力の症候ならびに病態の違いを明らかにするために、質問紙票による評価、神経心理学的評価、神経機能画像による評価を行う。東北大学病院においては、特発性正常圧水頭症について、抑うつと無気力の評価、神経心理学的評価、MRIによる解剖学的ならびに機能的評価を行う。福島県立医科大学津医療センターにおいて川勝が、山形大学医学部附属病院においては小林がアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などの神経変性疾患において、MRI, SPECT, amyloid PET, 光トポグラフィー検査による評価を行う。

3) 抑うつ及び無気力と高次脳機能障害の評価法
東北大学病院では鈴木が、福島県立医科大学津医

療センターでは川勝が、認知症患者において抑うつと無気力の質問紙による評価と高次脳機能障害を検出するための神経心理学的検査を施行した。

神経心理学的検査としては、Mini-Mental State Examination(MMSE)／長谷川式認知症スケール(HDS-R), Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Frontal Assessment Battery (FAB) を行った。精神症状の評価としては、Neuropsychiatric Inventory (NPI) に加え、抑うつの評価には、「精神疾患簡易構造化面接法 MINI」のうつ病モジュール、GRID-HAMD を用いた。アパシーの評価には、Apathy Evaluation Scale 介護者評価、Dimensional Apathy Scale (DAS)と Starkstein のアパシー評価半構造化面接を用いた。生活機能の評価には JST 版活動能力指標を使用した。

3) 特発性正常圧水頭症 (iNPH)における症候の評価と神経機能画像法

後方視的検討：東北大学病院高次脳機能障害科にて精査を行って iNPH の診断が確定し、シャント術を施行して術後 1 年に再評価を実施した 120 名を対象とした。無気力とうつ状態については NPI 日本語版を用いて評価した。また、高次脳機能障害については上述の MMSE、MoCA-J、FAB で評価した。

前方視的検討：iNPH における無気力の質的特徴を明らかにするため、無気力は上述の Apathy Evaluation Scale 介護者評価、DAS と Starkstein のアパシー評価半構造化面接、うつ状態は精神疾患簡易構造化面接法 MINI のうつ病モジュール、GRID-HAMD で評価した。神経機能画像としては安静時機能的 MRI により無気力に関連する可能性のある基底核ネットワークの解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部倫理委員会の承認を得て行った。研究参加にあたり、本人および代諾者に説明の上、本人または代諾者より文書による同意を得た。また、同意は自由意志でいつでも撤回できることを説明した。

C. 研究結果

1) 特発性正常圧水頭症における抑うつと無気力の頻度

iNPH 患者においては、術前に抑うつは 23%、無気

力が 83% でみられ、すべての神経精神症状のうち無気力がもっとも頻度が高いことが分かった。

2) 特発性正常圧水頭症の無気力のシャント術による改善

シャント術前後を比較すると、シャント術により認知機能障害、歩行障害、排尿障害の三徴の改善に加え、神経精神症状としては無気力、興奮、易刺激性で有意な改善が認められた。抑うつについてはシャント術による有意な改善はみられなかった。シャント術後に全般的な症状改善が得られた患者 (Definite iNPH) を、無気力の改善がみられた無気力改善群と改善が認められなかった無気力非改善群の 2 群に分け、術前の臨床特徴の差異を比較した。その結果、無気力改善群は無気力非改善群に比べて、術前の無気力がより重度で、歩行障害がより軽度であったことが明らかとなった。

3) 特発性正常圧水頭症における無気力の質的特徴 DAS のサブスコアでは、全例で initiation score がカットオフ値より高く、emotional score、executive score の異常は少なかった。

D. 考察

特発性正常圧水頭症の神経精神症状として、抑うつが少なく、無気力がもっとも高頻度に見られることが分かった。また、シャント術による改善は無気力では認められたが、抑うつでははっきりしなかった。このように皮質下性認知症である特発性正常圧水頭症では、抑うつと無気力が乖離することが分かった。川勝は抑うつ症状が目立たず、比較的純粋な無気力を呈した大脳皮質基底核症候群の剖検例を本研究プロジェクトとして報告しており、前頭葉白質や基底核・中脳の病巣が示されている。このように抑うつを伴わない無気力の発症には前頭葉基底核回路のより深部の機能低下が関与している可能性がある。

また、特発性正常圧水頭症の無気力を DAS を用いて 3 類型に分けると、initiation 型の障害が特に目立つことが分かった。アルツハイマー型認知症やパーキンソン病では 3 類型すべての無気力が見られるとする報告や、パーキンソン病では initiation, executive 型で、筋萎縮性側索硬化症では initiation 型のみ、または initiation 型と emotional 型が見られるとする報告が

ある。このように DAS の initiation, emotional, executive のうちどれが主となるかは認知症の背景疾患により異なり、その病態を反映している可能性がある。今後は、疾患毎に無気力の質的特徴を明らかにし、基盤となる神経ネットワークの差異を検討する必要がある。安静時機能的 MRI において、default mode network, salience network, basal ganglia network など無気力に関連する可能性のあるネットワークと DAS による無気力の質的特徴との関連について解析を進める予定である。無気力の質的特徴とその病態を明らかにすることによって、最適な治療戦略を立案できると考えられる。

E. 結論

特発性正常圧水頭症において抑うつと無気力の出現率やその特徴を明らかにし、シャント術による無気力と抑うつの改善について検討した。特発性正常圧水頭症は無気力が特に顕著な疾患で、前頭葉皮質下・基底核の機能障害が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Oba H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Suzuki K, Otani K, Ihara K. Non-pharmacological approaches to apathy and depression: A scoping review of mild cognitive impairment and dementia. *Front Psychol.* 2022.16;13:815913.

Ota S, Kanno S, Morita A, Narita W, Kawakami N, Kakinuma K, Saito Y, Kobayashi E, Baba T, Iizuka O, Nishio Y, Matsuda M, Odagiri H, Endo K, Takanami K, Mori E, Suzuki K. Echolalia in patients with primary progressive aphasia. *Eur J Neurol.* 2021 Apr;28(4):1113-1122.

Oishi Y, Nagasawa H, Hirayama K, Suzuki K. Neural bases of color-specific semantic loss: two cases of object-color knowledge impairment. *Cortex* 141;211–223, 2021

Morihara K, Kakinuma K, Kobayashi E, Kawakami N, Narita W, Kanno S, Tanaka F, Suzuki K. Improvement in callosal disconnection syndrome with recovery of callosal connectivity. *Neurocase.* 2021 Jun;27(3):323-331.

Uno Y, Iseki C, Suzuki K. Temporal recovery and delayed decline of cognitive functions in patients with hypoxic encephalopathy after cardiac arrest. *Neurol Clin Neurosci.* 9 (4) : 319-326, 2021

小川七世、菅野重範、成田渉、鈴木匡子

Logopenic progressive aphasia (LPA)とはどのような症候群か? (2020年版) *神経心理学*37(3),152–163, 2021

小川七世、太田祥子、寺尾心一、鈴木匡子
音の連結不良が顕著で音の歪みのない原発性進行性発語失行の1例 *神経心理学*37(3),212-218, 2021

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

第 62 回日本神経学会学術集会 2021.5.19-22 京都
鈴木匡子 高次脳機能障害を”見える化”する試み

第 62 回日本神経学会学術集会 2021.5.19-22 京都
鈴木匡子 変性疾患の臨床における失語症症候学

第 36 回日本老年精神医学会 Web 2021.9.16–18
鈴木匡子 視覚・空間認知機能

第 45 回日本高次脳機能障害学会 福島 2021.9-10
鈴木匡子 神経症候の二重性：陰性症候と陽性症候

ニューロリハビリテーションシンポジウム 2021 東京
2022. 2.19

鈴木匡子 こわれた脳と生きる

一般演題

第 45 回日本神経心理学会学術集会 東京 2021.9.30-10.1

伊関千書、鈴木匡子、小林良太、太田康之
大脳皮質基底核症候群における症状と頭頂葉病巣：2 症例の検討より

第 45 回日本神経心理学会学術集会 東京 2021.9.30-10.1

太田祥子、森田亜由美、成田渉、川上暢子、小林絵礼奈、菅野重範、鈴木匡子

経過と共に反響言語が顕著となった進行性非流暢性失語症の 2 症例

第 26 回日本神経精神医学会 Web 2021.10.15-16

小川 七世、遠藤利洋、寺尾心一、山下史匡、鈴木匡子

漢字優位の失読失書が前景に立った原発性進行性失語症の1例

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

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

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
Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H, Morioka D, Utsunomiya A, Kabasawa T, Ohe R, Otani K.	Clinicopathological heterogeneity of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease pathology: Cases associated with dementia with Lewy bodies, very early-onset dementia, and primary progressive aphasia.	Neuropathology	41(6)	427-449	2021
川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一	今日の精神科治療ハンドブック(第12章) 神経認知障害群 若年性アルツハイマー病	精神科治療学	36(増刊)	212-215	2021
川勝忍, 小林良太, 大谷浩一	若年性認知症-臨床・基礎・社会的支援のstate of arts. 行動症状が優勢な若年性認知症の治療と社会的支援-自立支援医療制度の問題点を含めて.	医学のあゆみ	278(12)	1029-1033	2021
川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一.	神経変性疾患における認知症の疾患単位・概念は今後どうあるべきか.	老年精神医学雑誌	32(10)	1078-1086	2021
Miyagawa A, Kunii Y, Gotoh D, Hoshino H, Kakamu T, Hidaka T, Kumakura T, Fukushima T, Yabe H, Kawakatsu S.	Effects of the Great East Japan Earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on behavioral and psychological symptoms of dementia among patients.	Psychogeriatrics	21(5)	709-715	2021
Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Kanoto M, Otani K.	Dopamine transporter imaging for frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease.	Front Neurosci	25;16	755211.	2022
Oba H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Suzuki K, Otani K, Iharaw K.	Non-pharmacological approaches to apathy and depression: A scoping review of mild cognitive impairment and dementia.	Front Psychol	16;13	815913	2022
Sakamoto K, Kobayashi R, Yokoi K, Otakura M, Okada O, Hosokawa K, Kimura M, Kawakatsu S, Otani K, Hirayama K.	Trimodal hallucination and delusion after right thalamomesencephalic infarction.	Psychogeriatrics	22(1)	149-155	2022

Hayashi H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Otani K.	Comparison of the decreases in regional cerebral blood flow in the posterior cingulate cortex, precuneus, and parietal lobe between suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology and Alzheimer's disease.	Psychogeriatrics.	21(5)	716-721	2021
森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 川勝忍, 大谷浩一	老年期うつ病に生じたミルタザピン誘発性頸部ジストニア-症例報告と文献レビュー	老年精神医学雑誌	33(1)	73-78	2022
Oishi Y, Nagasawa H, Hirayama K, Suzuki K	Neural bases of color-specific semantic loss: two cases of object-color knowledge impairment.	Cortex	141	211-223	2021
Uno Y, Iseki C, Suzuki K.	Temporal recovery and delayed decline of cognitive functions in patients with hypoxic encephalopathy after cardiac arrest.	Neurol Clin Neurosci	9	319-326	2021
Ota S, Kanno S, Morita A, Narita W, Kawakami N, Kakinuma K, Saito Y, Kobayashi E, Baba T, Iizuka O, Nishio Y, Matsuda M, Odagiri H, Endo K, Takahashi K, Mori E, Suzuki K	Echolalia in patients with primary progressive aphasia.	Eur J Neurol	28	1113-1122	2021
Morihara K, Kakinuma K, Kobayashi E, Kawakami N, Narita W, Kaneko S, Tanaka F, Suzuki K.	Improvement in callosal disconnection syndrome with recovery of callosal connectivity.	Neurocase	27	323-331	2021
Hosokawa H, Kanano S, Nishio Y, Kawasaki I, Hirayama K, Sunaga A, Shoji N, Iwasaki M, Nakasato N, Tominaga T, Suzuki K.	Facial memory ability and self-awareness in patients with temporal lobe epilepsy after anterior temporal lobectomy.	PLoS One	16	e0248785	2021

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福田 眞作

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業
2. 研究課題名 認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学研究科 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 井原 一成 ・ イハラ カズシゲ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	弘前大学大学院医学研究科 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

令和 4 年 5 月 6 日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 竹之下 誠一

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 認知症政策研究事業
- 研究課題名 認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 福島県立医科大学 会津医療センター・教授
(氏名・フリガナ) 川勝 忍 (カワカツ シノブ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定 有 無 (無の場合はその理由:)

当研究機関におけるCOI委員会設置の有無 有 無 (無の場合は委託先機関:)

当研究に係るCOIについての報告・審査の有無 有 無 (無の場合はその理由:)

当研究に係るCOIについての指導・管理の有無 有 無 (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人弘前大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 福田 眞作

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業
2. 研究課題名 認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院保健学研究科研究科 ・ 准教授
(氏名・フリガナ) 大庭 輝 ・ オオバ ヒカル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	弘前大学大学院保健学研究科 倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称：)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式(参考)

令和4年 2月17日

厚生労働大臣
~~(国立医薬品食品衛生研究所長)~~ 殿
~~(国立保健医療科学院長)~~

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 認知症政策研究事業
- 研究課題名 認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・講師
(氏名・フリガナ) 小林 良太・コバヤシ リョウタ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針(※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	山形大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他(特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況 受講 未受講

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

厚生労働大臣 殿

機関名 東北大学

所属研究機関長 職 名 総長

氏 名 大野 英男

次の職員の令和3年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 認知症政策総合研究事業
- 研究課題名 認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目指した研究
- 研究者名 (所属部署・職名) 医学系研究科・教授
(氏名・フリガナ) 鈴木 匡子・スズキ キョウコ
- 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東北大学	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (有の場合はその内容: 研究実施の際の留意点を示した)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。