

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 4 年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 井原 一成

令和 5 年 5 月

別添2

目次

I. 総括研究報告

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

井原 一成 ----- 1

II. 分担研究報告

脳画像・光トポグラフィーを用いた抑うつと無気力の調査－病理解剖例も含めた検討－

川勝 忍 ----- 8

認知症の抑うつと無気力が高次生活能力に及ぼす影響：交互作用に着目して

大庭 輝 ----- 16

脳画像・アミロイドPETを用いた抑うつと無気力の調査

小林 良太 ----- 19

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 ----- 25

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 -----27

2022 年度厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
総括研究報告書

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3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マ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・アナリシスを行った。

また、3つの医療施設で認知症症例を登録しコホートを設定した。登録数は188で、アルツハイマー病124例、レビー小体型認知症35例、正常圧認知症例29例などからなっていた。認知症における抑うつには、DSM-5の大うつ病性障害（MD）相当のものと、それには至らない比較的軽症のうつ状態とが含まれるが、このコホートにおいては、軽症のうつ状態が44%、中等症以上が14%であり、頻度の高いMD相当にないうつ状態を伴う認知症が主な治療標的になることがわかった。しかし、MD相当の抑うつも全体で8%と稀ではなかった。病型別のMD相当の頻度は、レビー小体型認知症（DLB）では2割近くに達する一方、アルツハイマー型認知症（AD）では数%、特発性正常圧認知症（iNPH）では0%と差が認められた。無気力の頻度は、医師による判定で18.1%で、病型別ではDLBで37%と高率であった。Dimensional Apathy Scale（DAS）総得点とその3つの下位尺度 executive、emotional、initiation（Behave/Cognitive）で評価した無気力の頻度は、それぞれ、22.3%、27.7%、1.1%、19.1%であった。認知症病型により頻度に差があり、iNPHでは initiation の頻度が高かった。

MD相当のうつの有無とうつ状態は認知機能と関係しなかった。医師の診断した無気力は、Frontal Assessment Battery と MOCA-J と関係し、DAS は Frontal Assessment Battery と MOCA-J、MMSE-J と関係した。うつと関係する脳画像・脳機能検査はなかったが、無気力では、海馬の萎縮の関係性が発見された。また、無気力のある認知症患者は光トポグラフィー検査による前頭葉の反応性が低下していた。これはドパミン・トランスポーターの低下と関連していたことから、無気力は線条体-前頭葉系の障害と関係している可能性が示唆された。ADの無気力と、SPECTでの右の中心後回との関係が明らかになった。

健常高齢者を対象としたアンケート調査のデータ解析により、DAS で評価した無気力の情動的、自発的側面は生活機能の情報収集や生活マネジメントに関する能力と関連し、15 項目版 Geriatric Depression Scale で評価した抑うつは社会参加のみに関連することが示された。また、うつと無気力は独立して生活機能に影響を与えていることが示唆された。また、DAS には短縮版があるが、短縮版は DAS と同様に生活機能と関係していた。無気力と生活機能の研究における短縮版 DAS の実用性が示唆された。

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：うつを伴う認知症と無気力伴う認知症の調査のデータベース作成、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：認知症者の抑うつと無気力の評価と光トポグラフィーと脳画像検査の検討ならびに認知症の無気力の神経病理学的背景の検討。

大庭輝：抑うつと無気力に対する介入方法の開発

小林良太：AD と DIB による抑うつと無気力の有病率調査、画像統計解析ソフト (VSRAD) を用いた無気力の神経基盤の解明、脳血流 SPECT 所見における無気力の神経基盤の解明 (VBM)、縦断的データの解析による治療戦略の提案

鈴木匡子：特発性正常圧水頭症患者の無気力及び関連症候に関する前方視的検討

データの整理／解析

本総括研究報告では、井原が分担した研究について、次の3つに分けて報告する。

I-1 研究参加3施設におけるうつを伴う認知症と無気力伴う認知症の調査のデータベース作成

I-2 Dimensional Apathy Scale 全項目版と短縮版と JST 版活動能力指標との関係性について

I-3 Dimensional Apathy Scale 全項目版と短縮版と老研式活動能力指標との関係性について

I-1 研究参加3施設におけるうつを伴う認知症と無気力伴う認知症の調査のデータベース作成

A. 研究目的

認知症臨床や介護の現場で、抑うつと無気力の頻度は非常に高いが、両者は一括りに取り扱われてしまいがちである。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、両症状を区別して認知症病型の違いを考慮した効果的な評価方法と治療方法のプロトタイプを開発することが求められる。この開発にむけた基礎的なデータ取得のために認知症のコホートを設定した。

B. 研究方法

分担研究者の川勝、小林、鈴木が、それぞれ福島県立医科大学会津医療センター、山形大学医学部附属病院、東北大学病院において症例を登録し、特定の個人を識別できないようにして弘前大学に提供、弘前大学では、それらを統合してデータベースを作成し、記述統計分析を行った。

収集したデータは、社会人口学的情報、認知機能検査とうつの評価、無気力の評価である。認知機能評価は MMSE、MOCA-J、FAB などで、うつの評価としては MINI のうつ病モジュールと HAMD、15 項目版 Geriatric Depression Scale (GDS)、無気力の評価としては Starkstein の構造化面接法を用いての多次元性を考慮した医師による診断と Dimensional Apathy Scale (DAS)、Apathy Evaluation Scale (AES) 介護版などである。

3施設における症例登録は、弘前大学大学院医学研究科倫理委員会承認研究「認知症患者におけるうつ状態とアパシーの病態比較のための多施設調査（整理番号：2020-256、2021-027）」または「認知症患者におけるうつ状態とアパシーの病態比較のための多施設調査追跡調査（2022-086）」の研究によりインフォームド・コンセントの手続を経て行われた。

本稿では、データベースの基本的情報を報告する。なお DAS とその下位領域による評価による無気力の有病率の算出にあたっては、原著者の方法にならって健常高齢者における DAS と下位領域の分布の 2 SD 以上の者を無気力と見なすこととした。

C. 結果

福島県立医科大学、山形大学、東北大学から、それぞれ 124 人、35 人、29 人のデータを得た。診断別では AD 81 人、DLB 35 人、iNPH 29 人、MCI 29 人、VD 12 人であった。

性別では 男 96 人、女 92 人、平均年齢 (SD) は 78.4 歳 (7.5)、平均の教育年数 (SD) は 12 年 (2.3) で、MMSE の平均 (SD) は 22.5 (4.7)、MOCA-J の平均 (SD) は 18.1 (5.9) であった。

3施設全体で大うつ病性障害相当のうつは認知症の 4.3%で、GDS で 10 点以上の者は 14.4%であった。無気力の方は、Starkstein の半構造化面接を用いた医師による判定で 18.1%で、DAS 総得点とその 3 つの下位尺度 executive、emotional、initiation (Behave/Cognitive)による無気力の有病率は、22.3%、27.7%、1.1%、19.1%であった。

大うつ病性障害相当のうつまたは GDS で 10 点以上の者は全体の 19.3%であった。Starkstein の半構造化面接または DAS の判定で無気力であった者は全体の 32.4%であった。うつまたは無気力の者は 41.0%、77 人で、うつも無気力もない認知症は 59%、111 であった。うつと無気力の関係を表 1 に示した。

病型別の記述統計を表 1 に示した。

表 1 うつ（医師の診断による大うつ病性障害または GDS \geq 10）と無気力（医師の診断または DAS \geq 44）の関係

		うつなし	うつあり		
無気力なし	度数	111	16	127	
	横%	87.4%	12.6%	100.0%	
	縦%	85.4%	51.6%	78.9%	
無気力あり	度数	19	15	34	
	横%	55.9%	44.1%	100.0%	
	縦%	14.6%	48.4%	21.1%	
		度数	130	31	161

表 2 データベース登録ケースの病型別の記述統計

	AD	DLB	VD	NPH	MCI
	N=81	N=35	N=12	N=29	N=29
大うつ病相当, %	1.2	14.7	16.7	0.0	0.0
GDS得点, 中央値	4	5	2.5	7	3
GDS得点>10, %	11.3	17.1	16.7	24.1	10.3
医師の診断によるアパシー, %	14.8	37.1	16.7	17.2	6.9
AES得点, 中央値	45	47	43	47	43
DAS総合得点, 中央値	36	37	34.5	41	33
Executive(DAS), 中央値	7	9	8	7.5	6
Emotional(DAS)得点, 中央値	12	12	11.5	12	13
Initiation(DAS)得点, 中央値	16	17.5	14	18.5	16
MMSE総合得点, 中央値	23	20	24	25	26
MOCA総合得点, 中央値	18	16	20	20.5	24
FAB総合得点, 中央値	13	12	12	13	16

D. 考察

3施設から重症から軽症までの認知症と MCI 症例 188 人のデータベースを構築した。AD の他、DLB や NPH を含む多様な認知症を含む点でうつと無気力研究において貴重なデータであるが、VD 例が少ないという特徴を有している。

認知症における抑うつには、DSM-5 の大うつ病性障害相当のものと、それには至らない比較的軽症のうつ状態とが含まれる。我々の 3 施設の調査では、大うつ病性障害相当のうつの頻度は 4.4%で、15 項目版 GDS10 点以上が 14%であり、大うつ病性障害相当ではない比較的軽度のうつ状態を伴う認知症が主なうつの治療標的になることが分かった。しかし、大うつ病性相当の抑うつの頻度も、一般高齢者における有病率に勝ると

も劣らない高さであり、高頻度の病型があることも視野に入れて治療戦略を立てる必要があることが分かった。

無気力は、単に気力（エネルギー）の低下した状態ではなく、複数の領域、例えば、executive、emotional、initiation の3次元からなる症候群である（研究者によりこの分類に多少の異同はある）。しかし、やる気尺度や AES など、ほとんどの無気力尺度が1次元のため、無気力の治療研究は、その多次元性を考慮してこなかった。そこで我々の3施設調査では、多次元性を考慮した DAS を採用して認知症患者を評価した。我々のデータでは、DAS の無気力、23%で、executive、emotional、initiation (Behave/Cognitive)の無気力の有病率は、27.7%、1.1%、19.1%で認められた。

E. 結論

研究分担者の所属する医療機関から得た計 188 人の認知症患者のデータを得て、データベースを構築した。この中には、医師の診断で大うつ病性障害相当のうつを伴う者が 8 人で、GDS による評価で抑うつ状態の者が 27 人、医師の診断で無気力の者は 34 人、DAS による評価で無気力が 42 人含まれていた。医師による診断されないだけでなく、GDS や DAS でもうつや無気力と判定されなかった者は 111 人であった。今後、神経心理学検査や画像データなどと統合した分析が可能である。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Nakagawa H, Kyi Mar Wai, Kim H, Kojima N, Suzuki T, Ihara K. Cross-sectional and Longitudinal Association between Apathy and Cognitive Function in the Community-dwelling Japanese Elderly. 20th Congress of the European Psychiatric Association (EPA) Section of Epidemiology and Social Psychiatry in Cambridge, UK, Sep 8, 2022

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

I-2 Dimensional Apathy Scale 全項目版と短縮版と JST 版活動能力指標との関係性について

A. 研究目的

本研究班では、うつを伴う認知症と無気力を伴う認知症の研究を行っている。後者では、特に無気力の多次元性を考慮するために Dimensional Apathy Scale (DAS) を導入している。本研究の目的は、中・高齢者において日本語版 DAS (J-DAS) とその短縮版の高次活動能力との関係性を検討することである。

B. 研究方法

2020年度に青森県の医療系ボランティア団体に所属の中老年者を対象に行ったアンケート調査の2次解析である。有効回答データ 320 人のうち、回答に欠損がない者と 50 歳未満の者を除いた 233 名を解析対象とした。DAS 日本語版の短縮版 (J-DAS 短縮版) はまだ発表されていないが、英語版の短縮版は、全項目版の 24 の質問項目から 9 項目を選んだものなので、全項目版のデータから算出可能であった。高次活動能力指標の測定には、JST 版活動能力指標を用いた。この尺度は、新機器利用、情報収集、生活マネジメント、社会参加の 4 下位尺度を含み、高得点ほど活動能力が高いことを示す。

C. 結果

全項目版 DAS と JST 版活動能力指標とのすべての相関係数を表 3 に示した。DAS 総合得点と JST 版活動能力指標の下位尺度は有意な負の相関が示した。DAS の下位領域も JST 版活動能力指標

との相関が二つの相関係数を除いて、すべて有意であった。

表3 全項目版 DAS (アパシー指標) と JST 版活動能力指標との相関

全項目版	JST版活動能力指標総合得点と下位尺度				
	JST版活動能力指標総合得点	新機器利用	情報収集	生活マネジメント	社会参加
DAS総合得点と3下位領域					
DAS総合得点	-0.445**	-0.241**	-0.289**	-0.381**	-0.253**
DAS下位領域 Executive	-0.295**	-0.172**	-0.085	-0.236**	-0.223**
Emotional	-0.217**	-0.150*	-0.152*	-0.237**	-0.040
Initiation	-0.375**	-0.155*	-0.303**	-0.310**	-0.222**

J-DAS 短縮版の DAS 総合得点と JST 版活動能力指標下位尺度は有意な負の相関が示した (表4)。しかし、DAS 下位領域と JST 版活動能力指標の各相関係数については、すべてが負の相関で、約半数は統計的な有意ではなかった。特に Executive 領域と JST 版活動能力指標の全指標との間に有意ではなかった。

表4 短縮版 DAS (アパシー指標) と JST 版活動能力指標との相関

短縮版	JST版活動能力指標総合得点と下位尺度				
	JST版活動能力指標総合得点	新機器利用	情報収集	生活マネジメント	社会参加
DAS総合得点と3下位領域					
DAS総合得点	-0.427**	-0.266**	-0.285**	-0.360**	-0.222**
DAS下位領域 Executive	-0.083	-0.098	-0.036	-0.039	-0.035
Emotional	-0.242**	-0.187**	-0.120	-0.232**	-0.091
Initiation	-0.314**	-0.116	-0.279**	-0.280**	-0.170**

D. 考察

全項目版と短縮版の DAS 総合得点はともに、JST 版活動能力指標総合得点やその下位尺度と有意な負の相関を認めた。短縮版 DAS 総合得点は全項目版 DAS 総合得点と同様にアパシーと高齢者の高次の活動能力との関係性を検討するのに用いることができる可能性がある。

JST 版活動能力指標総合得点や下位尺度との相関係数については、全項目版 DAS の下位領域はほぼ全て有意だったが、短縮版 DAS では半数が有意ではなかった。短縮版 DAS の下位領域は、アパシ

ーと高齢者の高次の活動能力との関係性を検討するのに全項目版 DAS の下位領域と同様には用いることができない可能性がある。

短縮版 DAS の下位領域、特に Executive が高次の活動能力と相関しない理由を今後、明らかにする必要がある。

E. 結論

J-DAS 総合得点でアパシー傾向がある中高齢者は、JST 版活動能力指標で評価した高次の活動能力が低くなる傾向が認められた。全項目版 DAS の下位領域で捉えられた高次活動能力との関係は、短縮版 DAS の下位領域では捉えることが出来なかった。高次活動能力の研究においては、短縮版 DAS を全項目版 DAS の代わりに用いることは出来ないかもしれない。

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

- Radakovic, R., & Abrahams, S. (2018). Multidimensional apathy: evidence from neurodegenerative disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 42–9.
- Radakovic R, McGrory S, Chandran S, Swingler R, Pal S, Stephenson L, Colville S, Newton J, Starr JM, Abrahams S. The brief Dimensional Apathy Scale: A short clinical assessment of apathy. *Clin Neuropsychol*. 2020 Feb;34 (2):423-435.
- Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S. Developing and

validating the Japanese version of Dimensional Apathy Scale (J-DAS). *Psychiatr Clin Neurosci*
 Iwasa H, Masui Y, Inagaki H, Yoshida Y, Shimada H, Otsuka R, Kikuchi K, Nonaka K, Yoshida H, Yoshida H, Suzuki T. Assessing competence at a higher level among older adults: development of the Japan Science and Technology Agency Index of Competence (JST-IC). *Aging Clin Exp Res*. 2018 Apr;30(4):383-393.

I-3 Dimensional Apathy Scale 全項目版と短縮版と老研式活動能力指標との関係性について

A. 研究目的

本研究班では、うつを伴う認知症と無気力を伴う認知症の研究を行っている。後者では、特に無気力の多次元性を考慮するために Dimensional Apathy Scale (DAS) を導入している。本研究の目的は、高齢者において日本語版 DAS (J-DAS) とその短縮版の高次活動能力との関係性を検討することである。

B. 研究方法

2022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) と老研式活動能力指標を実施した。

調査参加者643人分のうち、MMSE24点以上の599人を分析対象とした。DAS日本語版の短縮版（J-DAS短縮版）はまだ発表されていないが、英語版の短縮版は、全項目版の24の質問項目から9項目を選んだものなので、全項目版のデータから算出可能であった。

（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

全項目版 DAS と JST 版活動能力指標とのすべ

での相関係数を表5に示した。DAS総合得点と老研式活動能力指標総合得点は有意な負の相関を示した。DAS総合得点は、老研式活動能力指標の下位尺度の知的能動性および社会的役割と有意な負の相関を示した。DASの下位領域はいずれも、老研式活動能力指標総合得点と有意な負の相関を示したが、老研式活動能力指標の下位尺度との相関は半数で有意ではなかった。

表5 全項目版 DAS（アパシー指標）と老研式活動能力指標の相関

全項目版 DAS総合得点と3下位領域	老研式活動能力指標総合得点と下位尺度			
	老研式総合得点	手段的自立	知的能動性	社会的役割
DAS総合得点	-.336**	-0.070	-.174**	-.341**
DAS下位領域 Executive領域	-.146**	-.088*	-0.077	-.142**
Emotional領域	-.095*	-0.008	-0.037	-.121**
Behaveor/Cognitive領域	-.390**	-0.070	-.213**	-.388**

値はSpearmanの相関係数。* p < 0.05, ** p < 0.01

J-DAS短縮版と老研式活動能力指標との相関を表6に示した。老研式活動能力指標との関係において、J-DAS短縮版は全項目版のJ-DASと1か所を除いて同じ相関関係を示した。

表6 短縮版 DAS（アパシー指標）と老研式活動能力指標の相関

短縮版 DAS総合得点と3下位領域	老研式活動能力指標総合得点と下位尺度			
	老研式総合得点	手段的自立	知的能動性	社会的役割
DAS総合得点	-.266**	-0.075	-.155**	-.254**
DAS下位領域 Executive領域	-.087*	-.092*	-0.043	-.086*
Emotional領域	-0.073	-0.005	-0.050	-0.067
Behaveor/Cognitive領域	-.309**	-0.062	-.188**	-.290**

値はSpearmanの相関係数。* p < 0.05, ** p < 0.01

D. 考察

全項目版と短縮版のDAS総合得点は、老研式活動能力指標との相関において、ほぼ同じ関係性を示した。短縮版DAS総合得点と各下位領域は全項目版DAS総合得点及びその下位領域とほぼ同様にアパシーと高齢者の活動能力との関係性を検討するのに用いることができる可能性がある。

本研究の成績は、JST版活動能力指標と全項目

版と短縮版の J-DAS が異なる関係性を示したことは対照的であった。老研式活動能力指標は、JST 版活動能力指標に比べて、やや低い高次の活動能力指標を評価するものである。高次の活動能力の性質の違いが結果の違いに結びついた可能性がある。しかし、老研式活動能力指標と JST 版活動能力指標とを実施した対象は、それぞれ東京と青森である。また、JST 版活動能力指標の調査対象は認知機能の影響を調整していない。こうした対象者の特徴の違いが結果に影響を与えた可能性もある。今後、同じ対象者で J-DAS と老研式活動能力指標

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

井原一成、端詰勝敬、橋本和明、江尻愛美、藤原佳典、平野浩彦、笹井浩行、河合恒、大淵修一. 都市部高齢者におけるアパシーと認知機能・生活機能との関係性. 日本疫学会、2023 年 2 月、浜松

Yang Y, Ihara K. Comparing the effect of pharmaceutical treatments for apathy in dementia using network meta-analysis. 日本疫学会、2023 年 2 月、浜松

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

と JST 版活動能力指標とを実施して比較検討することが求められる。

E. 結論

全項目版 DAS とその下位領域で捉えられた老研式活動能力指標との関係は、短縮版 DAS で概ね捉えることが出来た。高次活動能力の研究でも老研式活動能力指標レベルの能力の研究であれば、短縮版 DAS を全項目版 DAS の代わりに用いることが出来るかもしれない。

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

Radakovic, R., & Abrahams, S. (2018). Multidimensional apathy: evidence from neurodegenerative disease. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, 22, 42–9.

Radakovic R, McGrory S, Chandran S, Swingler R, Pal S, Stephenson L, Colville S, Newton J, Starr JM, Abrahams S. The brief Dimensional Apathy Scale: A short clinical assessment of apathy. *Clin Neuropsychol*. 2020 Feb;34 (2):423-435.

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

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

脳画像・光トポグラフィーを用いた抑うつと無気力の調査－病理解剖例も含めた検討－

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

各種の認知症において、閾値下をふくめれば約 50%に無気力が認められた。光トポグラフィー検査による前頭葉の反応性は、認知症そのものや認知症の種類によらず、無気力があると低下しており、海馬の萎縮とも一部関連していた。さらに、治療経過で改善する例では、光トポグラフィー検査の前頭葉の反応性も改善しており、治療反応性の指標としても利用できることが示唆された。また、治療の種類として、薬物療法でなく介護サービスとくに訪問サービスによる非薬物療法的な働きかけが有効な例があり、光トポグラフィー検査でも改善した例があった。剖検例との関係では、疾患の種類よりも病変の分布や程度との関係が考えられ、前部帯状回と行動開始、前頭葉背外側面と遂行機能、前頭葉白質病変と感情機能との関係が推察された。今後、認知症の無気力を行動開始、遂行機能、感情機能の各成分に着目して評価していくことが、無気力の治療の上で必要と考えられる。

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行い、さらに治療法についても実臨床に基づいた提案を行う。

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を、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を併用した。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。無気力の評価については、「Apathy Evaluation Scale 介護者評価」に加えて、「DAS (Dimensional Apathy Scale)」と Starkstein の無気力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) 無気力評価スケールと臨床症状、MRI 画像所見との関係

本研究では、無気力のより詳細な評価方法として DAS を採用して実施した。福島医大会津医療センターにおける外来患者で、光トポグラフィー検査の研究参加に同意した症例について、各種スケール、認知機能検査、画像検査との関係を検討した。疾患を区別しない軽度認知障害および認知症症例全体、126 例の検討では、DAS 総点は、うつ症状の評価尺度である GDS-15、前頭葉機能検査の FAB、全般的認知機能の指標の MMSE、より軽症認知症の評価に適しているときれ実行機能を含む認知機能検査である Moca-J といずれも有意な相関が見られた (表 1-1)。DAS 下位項目でみると、executive (実行能力関連)、および behave-Cog (行動開始) では、FAB、MMSE、Moca-J と有意な相関があったが、emotional (感情機能) とは相関がなかった。

表1-1. Dimensional apathy scale (DAS)の総点、下位項目と他の臨床指標との相関 (n=126)

	うつ症状 GDS-15	前頭葉機能 FAB	認知機能 MMSE	認知機能 Moca-J
DAS総点	0.325**	-0.292**	-0.298**	-0.308**
executive	0.479**	-0.215*	-0.249**	-0.232**
emotional	-0.158	-0.109	-0.095	-0.032
behaveCog	0.291**	-0.290**	-0.284**	-0.342**

スピアマンの順位相関、*p<0.05、**p<0.01

MRI-VSRAD の海馬萎縮程度を示す Z スコアとの相関では、DAS 総点は右側で有意な相関がみられ、下位項目では behave-Cog のみで有意な相関を示した。

表1-2. Dimensional apathy scale (DAS)の総点、下位項目とMRI-VSRAD Zスコア (海馬萎縮度)との相関 (n=107)

	Zスコア 左右平均	右側	左側
DAS総点	0.165	0.211*	0.037
executive	0.115	0.091	0.081
emotional	0.095	0.165	0.013
behaveCog	0.154	0.218*	0.024

スピアマンの順位相関、*p<0.05

また、MRI-VSRAD 所見との疾患毎の検討では、アルツハイマー型認知症では、DAS 総点および behave-Cog と右側の海馬萎縮に有意な相関があったが、レビー

小体型認知症では相関は認められなかった。軽度認知障害では、behave-Cog と左側の海馬萎縮と有意な相関が見られた。

2) 光トポグラフィー検査 (NIRS) 結果について

(1) 横断的検討：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を実施し解析が終了した外来患者 90 名で、内訳は、アルツハイマー型認知症 50 例、レビー小体型認知症 14 例、前頭側頭型認知症 3 例、血管性認知症 12 例、軽度認知障害 9 例、うつ病の既往があり寛解しているが自覚的に記憶障害を訴える Subjective cognitive impairment (SCI) 2 例であった。NPI で、無気力あり例とない例の 2 群に分けて初回評価時の臨床評価、神経心理検査および NIRS の前頭部平均波形の積分値を比較した。また、臨床指標と前頭部平均波形の積分値との相関を検討した。NIRS の前頭部平均波形の積分値は、Ap 群で有意に低下しており、やる気スコアや認知機能と相関していた (表 2-1)。

表2-1. 認知症およびMCI患者におけるアパシーなし群とあり群の比較およびNIRSとの相関

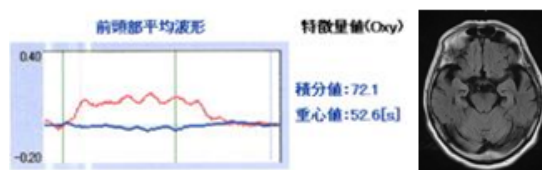
	アパシーなし (N群)	アパシーあり (Ap群)	前頭部積分値との相関
N	45例	45例	90例全体
年齢 (歳)	77.8±6.0	80.6±6.7*	
教育歴	12.0±2.2	11.6±2.2	
MMSE	24.6±3.9	21.8±4.3**	0.207#
Moca-J	20.7±5.1	17.8±4.7**	0.234#
FAB	14.2±2.6	12.8±2.6*	0.210#
やる気スコア	12.7±5.5	19.6±6.6**	-0.230#
AES	36.5±11.5	46.5±11.1**	-0.030
GDS-15	4.1±3.2	6.2±4.2**	-0.147
NIRS 前頭部平均波形積分値	63.0±36.2 mM·mm	35.3±25.8** mM·mm	-

*p<0.05, **P<0.01 vs N群、#p<0.05

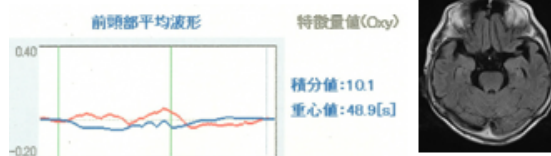
図 1 および図 2 に代表的な症例の NIRS 画像を呈示した。AD、FTD、DLB などの疾患に関わらず、無気力がみられた症例で、前頭部平均波形で積分値の低下で示される前頭葉の反応性低下が示された (図 1)。DLB では、ドパミン・トランスポーター (DAT) 画像との関係も検討したが、DAT 低下とも相関する傾向がみられた (図 2)。これは線条体-前頭葉系の

障害を反映する所見である可能性がある。

AMC-55 91歳女性 アルツハイマー型認知症 MMSE24 アパシー(-) 【正常波形】 MRI



AMC-16 84歳女性 アルツハイマー型認知症 MMSE23 アパシー(+) 【低反応】

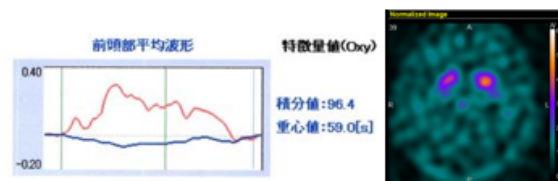


AMC-21 68歳女性 行動型前頭側頭型認知症 MMSE24 アパシー(+) 【低反応】

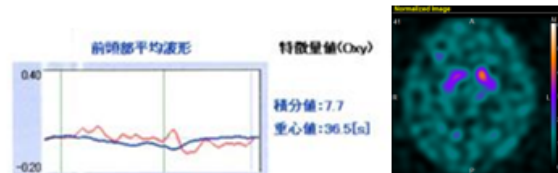


図 1. 代表的なアルツハイマー型認知症および前頭側頭型認知症症例の NIRS 所見

AMC-91 74歳男性 レビー小体型認知症 MMSE16 アパシー(-) 【正常波形】 DATスキャン



AMC-65 82歳女性 レビー小体型認知症 MMSE28 アパシー(+) 【低反応】



AMC-115 80歳女性 レビー小体型認知症 MMSE24 アパシー(+) 【低反応】

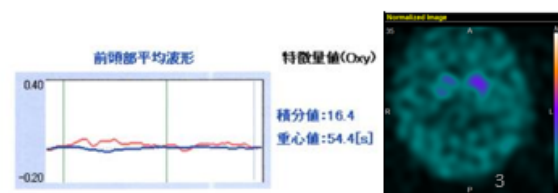


図 2. レビー小体型認知症における NIRS 所見とドパミン・トランスポーター (DAT) 所見。NIRS と DAT

所見の相関がみられる。

(2) 縦断的検討：非侵襲的で繰り返し検査が容易であるという NIRS の特性を活かして、無気力の通常治療による経時的変化についても検討した。無気力を有する 31 例の検討で、通常治療（薬物+非薬物療法：別紙表）で無気力が改善 15 例(48%)、不変 12 例(39%)、悪化 4 例（13%）で、NIRS の変化の一致率は 23/31(74%)で良好で、矛盾する結果は 1/31(3%)と少なく、NIRS は治療効果判定にも有効と考えられた（表 2-2）。

表2-2. 治療後のアパシー症状の変化とNIRS所見の変化との関係

		NIRSの変化			
		改善	不変	悪化	小計
アパシー症状の変化	改善	12	2	1	15
	不変	3	7	2	12
	悪化	0	0	4	4
	小計	15	9	7	31

また、NIRS 改善は AD の遺伝的危険因子でありアミロイド蓄積に促進的に働くと考えられる ApoE ε 4 との関係についても検討した結果、ε 4 を有する群で有意に NIRS の改善が悪かった。

図 3, 4 に代表的な改善例の NIRS 所見を示した。無気力評価の客観的指標の一つとして十分利用しうる検査と考えられた。

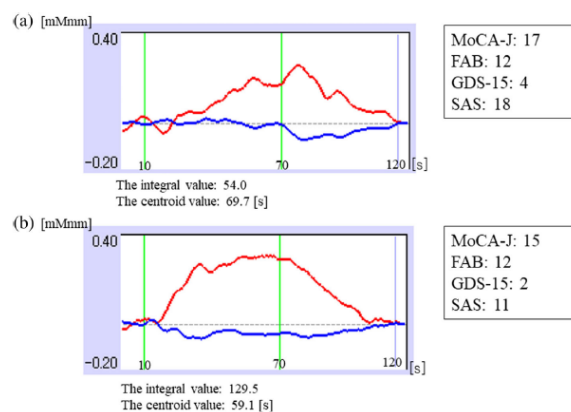


図 3. ホームヘルパーサービス利用で無気力が改善したアルツハイマー型認知症、82 歳、女性例。
(Hayashi H et al, Psychogeriatrics 2023)

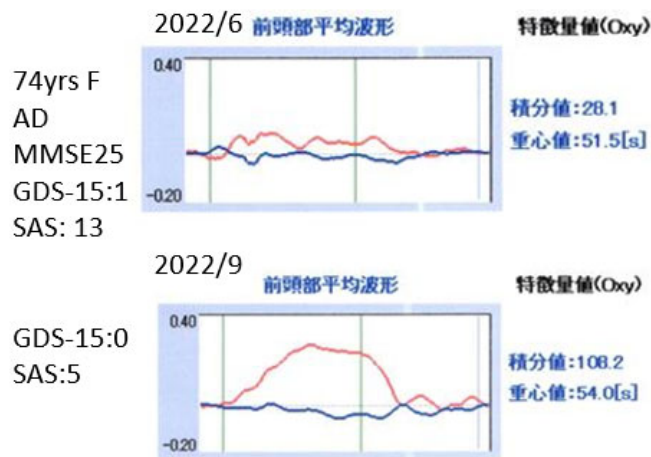


図 4. ドネペジル 5mg/日投与で軽度軽度無気力が改善したアルツハイマー型認知症、74 歳、女性例。

3) 無気力の臨床病理学的検討

(1) 複合病理をもつ老年期の認知症における無気力にレビー病理が関与したと考えられた症例：

behave-Cog 優位例

老年期発症意味性認知症において、病中期から幻視、パーキンソン症状とともに無気力が目立つようになった症例を解析した。病理組織学的には側頭葉優位の TDP タイプ A 病理、アルツハイマー病理、嗜銀顆粒病理に加えてレビー小体病理を伴った複合病理を呈していた。側頭葉の TDP-43 病変は意味性認知症との関係が、前部帯状回を中心とする前頭葉のレビー病理および嗜銀顆粒病理は無気力との関連が示唆された（図 5）。この例の無気力は、executive（実行能力関連）、および behave-Cog（行動開始）が前景で、emotional（感情機能）は保たれていた。

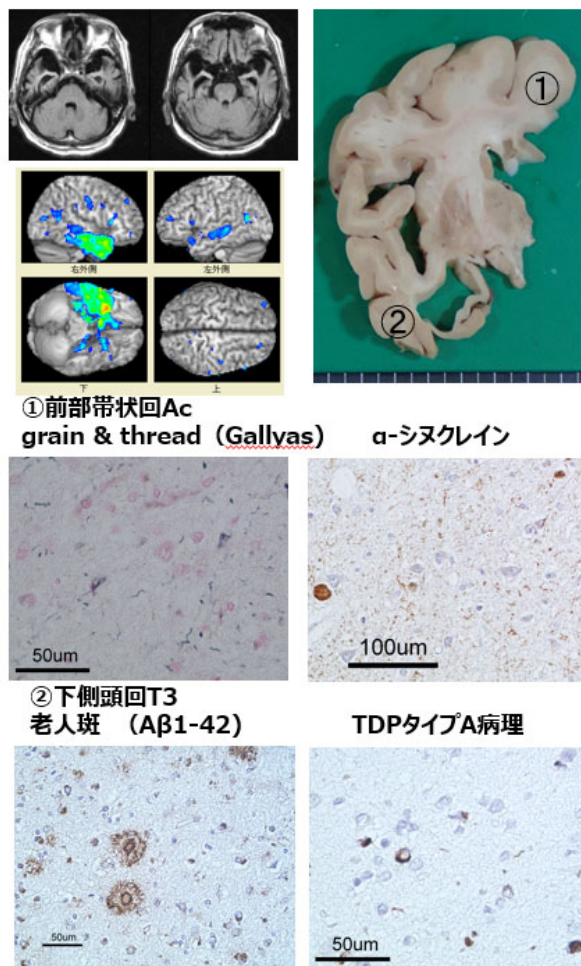
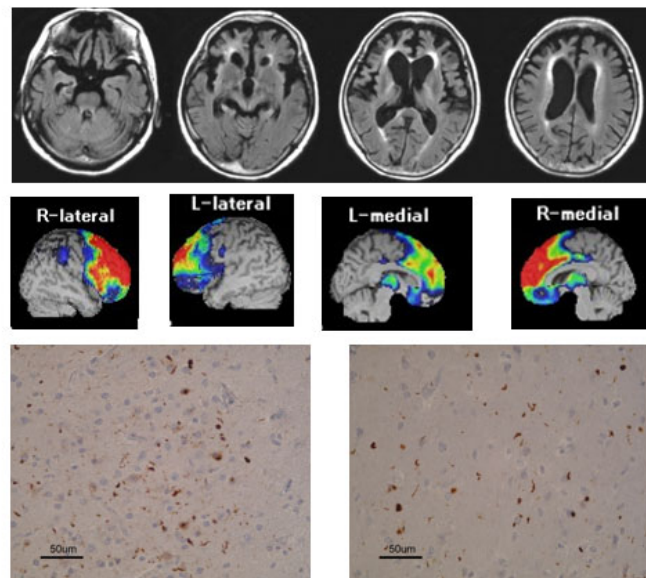


図5. 死亡時88歳男性、右利き。76歳もの忘れ、79歳相貌認知障害、物品の意味記憶障害、81歳初診MMSE22点、WAB呼称50/60、有名人相貌認知不能。84歳、運動緩慢、幻視、居眠りと無気力が出現。MMSE13点。86歳経管栄養、88歳肺炎で死亡、脳重量975g。右優位の前部側頭葉萎縮、同部位のTDP-43病理、AD病理、前部帯状回に嗜銀顆粒病理とレビー病理を認めた。通常意味性認知症では無気力は目立たないが、DLBを合併した晩期発症型の症例では、経過中に高度の無気力がみられた。これはDLB病理の合併が要因と考えられた。

(2) 無気力型前頭側頭型認知症の症例：executive 優位例

当初うつ病と診断されていたが、無気力が主症状で脱抑制的症状はごく軽度で、無気力型前頭側頭型認知症の症例を解析した。この例では画像診断でも側頭葉の萎縮は乏しく、前頭葉の背外側面、内側面の萎縮と血流低下が顕著であり、しかも右半球優位であった。病理学的にはTDP-43タイプA病理であ

り、末期には神経膠芽腫を合併したが、初期から中期の臨床症状には影響はしていないと考えられた。この例の無気力は、executive（実行能力関連）、およびemotional（感情機能）が前景で、当初はbehave-Cog（行動開始）は保たれていた。



前頭葉と側頭極、封入体と短い変性突起。TDPタイプA病理。前頭葉でより高度。pTDP-43染色

図6. 死亡時77歳女性、右利き。73歳、意欲低下ともの忘れ、前医うつ病の診断で加療も悪化、74歳初診時、MMSE14、家事などはできなくなったが、物を叩くなどの常同行動あり、強迫泣きもみられた。76歳、神経膠芽腫合併し死亡。FTLD-TDPタイプA病理で、前頭葉により強い病変がみられた。

(3) 大脳皮質基底核変性症による前頭側頭型認知症を呈した無気力の症例：emotional 優位例

当初認知機能低下は目立たず、注意障害やマイペースな行動でemotional優位の無気力が目立った症例で、前半の期間は認知症の診断がなかなかできなかったが、後半にはパーキンソン症状が目立つようになり、最終的には大脳皮質基底核変性症と診断できた。前頭葉皮質および白質のタウ病理が強く、これが、emotionalな無気力と関連している可能性があった。

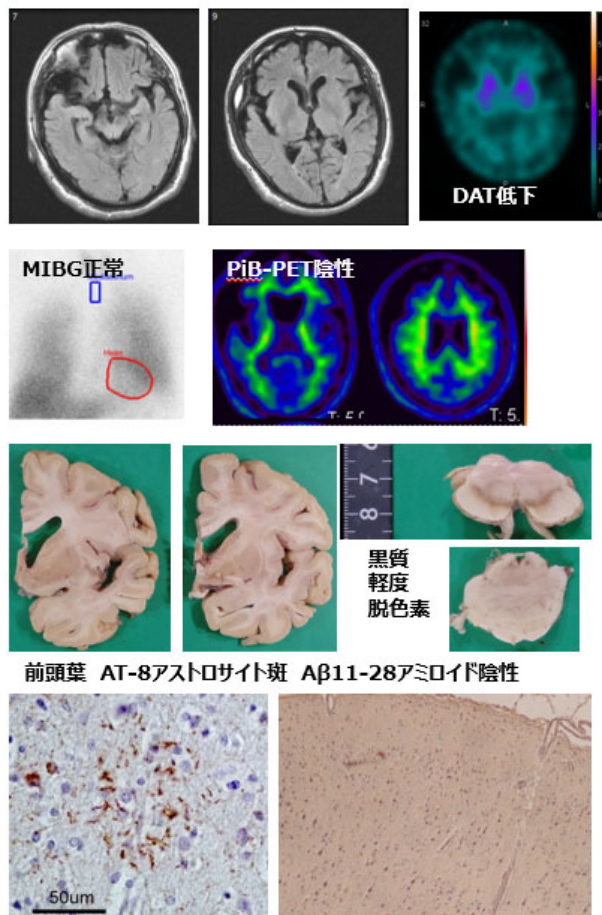


図7. 死亡時69歳男性、右利き。65歳、免許証紛失、66歳、娘が作ったケーキを自分だけで勝手にたべてしまった。自発語減少、無関心。67歳、交通事故、運転中止。初診。MMSE28点、FAB10点。MRIで軽度の前頭葉萎縮、DATスキャンは著明低下、アミロイドPET陰性。病理ではアストロサイト斑を認めた。

D. 考察

認知症の無気力のより詳細な評価方法としてDASを採用して検討したところ、DAS総得点は、GDS-15、前頭葉機能検査FAB、MMSE、Moca-Jといずれも有意な相関が見られた。DAS下位項目では、executive（実行能力関連）とbehave-Cog（行動開始）は、FAB、MMSE、Moca-Jと有意な相関があったが、emotional（感情機能）とは相関がなく、後者は認知機能とあまり関係しない無気力の成分であると考えられた。脳画像所見との関係では、MRI海馬萎縮の程度と、DAS総点は右側でのみ有意な相関がみられ、下位項目ではbehave-Cogのみで有意な相関を示し、behave-Cogは海馬、とくに右半球の海馬の萎縮との関係がみられ、非言語機能を介する機能との関連が推測された。疾患毎の解析では、アルツハイマー型

認知症では、DAS総点およびbehave-Cogと右側の海馬萎縮に有意な相関があったが、レビー小体型認知症では相関は認められなかった。レビー小体型認知症ではそもそも海馬萎縮は軽度であり、記憶障害も軽い傾向があることが疾患毎の違いに影響していると考えられた。

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、また認知症の種類とは関係なく、無気力や抑うつを伴う場合に低下しており、かつやる気スコアや認知機能と相関しており、無気力や抑うつの客観的指標となりうる可能性が示された。ここで、無気力の評価は自記式のやる気スコアを用いており、認知症があっても軽症であれば自記式でも評価できることがしめされ、同じ自記式のDAS、家族評価のAESとの関係についても解析中である。

認知症の無気力の診断について、Starksteinの構造化面接を用いた場合の無気力の頻度は約20%であったが、NPIで無気力ありとする例も含めると約50%になった。このような閾値下の無気力の存在は臨床的には重要であり、無視できないと考え、今回、光トポグラフィー検査の解析では、閾値下無気力を含めて、無気力の有無で2群間の比較を行ったが、閾値下の無気力を含めても、無気力がない群と比較して光トポグラフィー検査の前頭部平均積分値は優位に低下しており、本検査は、Starksteinの構造化面接による診断の閾値下の無気力も検出しているものと考えられた。

さらに、治療経過による検討も行い、症状改善の有無と光トポグラフィー検査の前頭部平均積分値の変化とがよく相関しており、治療の指標としても使える可能性が示された。ここで、治療の種類としては、薬物療法だけでなく、非薬物療法として訪問によるケアが有効で、光トポグラフィー検査所見が改善した症例があった。

神経病理学的な検討では、レビー病理を伴う例でbehave-Cogと前部帯状回の関係が示唆され、画像研究で、レビー小体型認知症では海馬萎縮とアパシーが関係しないことと合わせて、前部帯状回の重要な可能性がある。これはDATスキャンでドパミントランスポーターの機能低下の程度とも関係がある可能性があり、解析が必要である。また、前頭葉、とくに

右側の前頭葉の病変が強かった FTLD-TDP タイプ A の症例では、executive の障害が優性であり、前頭葉背外側および内側の病変の強さとの関係が疑われた。Emotional 優位の皮質基底核変性症例では、前頭葉皮質だけでなく白質も含む病変が関係している可能性があった。このように、認知症の無気力では、蓄積蛋白の種類の違いによる疾患そのもの違いよりも、疾患による病変分布と程度が症状に関係している可能性があると考えられた。

E. 結論

各種の認知症において、閾値下をふくめれば約 50% に無気力が認められた。光トポグラフィー検査による前頭葉の反応性は、認知症そのものや認知症の種類によらず、無気力があると低下しており、海馬の萎縮とも一部関連していた。さらに、治療経過で改善する例では、光トポグラフィー検査の前頭葉の反応性も改善しており、治療反応性の指標としても利用できることが示唆された。また、治療の種類として、薬物療法でなく介護サービスとくに訪問サービスによる非薬物療法的な働きかけが有効な例があり、光トポグラフィー検査でも改善した例があった。剖検例との関係では、疾患の種類よりも病変の分布や程度との関係が考えられ、前部帯状回と行動開始、前頭葉背外側面と遂行機能、前頭葉白質病変と感情機能との関係が推察された。今後、認知症の無気力を行動開始、遂行機能、感情機能の各成分に着目して評価していくことが、無気力の治療の上で必要と考えられる。

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 Feb 25;16:755211. doi: 10.3389/fnins.2022.755211. eCollection 2022. PMID: 35281498

Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Morioka D, Hayashi H, Utsunomiya A, Kabasawa T, Otani K. [Limbic-](#)

[predominant age-related TDP-43 encephalopathy characterised by frontotemporal dementia-like behavioural symptoms.](#) Psychogeriatrics. 2022 Jul;22(4):574-579. doi: 10.1111/psyg.12828. Epub 2022 Apr 1. PMID: 35365961

Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Morioka D, Suzuki A. [Diversity of dopamine transporter images in frontotemporal lobar degeneration-motor neuron disease.](#) Psychogeriatrics. 2022 Sep;22(5):771. doi: 10.1111/psyg.12860. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35665572

Morioka D, Kobayashi R, Hayashi H, **Kawakatsu S**, Suzuki A. [Clonazepam-induced misidentification in prodromal dementia with Lewy bodies.](#) Psychogeriatrics. 2022 Sep;22(5):767-769. doi: 10.1111/psyg.12873. Epub 2022 Jul 9. PMID: 35808967

Kobayashi R, Hayashi H, **Kawakatsu S**, Shibuya Y, Morioka D, Ohba M, Yoshioka M, Sakamoto K, Kanoto M, Otani K. [Comparing medial temporal atrophy between early-onset semantic dementia and early-onset Alzheimer's disease using voxel-based morphometry: A multicenter MRI study.](#) Curr Alzheimer Res. 2022;19(7):503-510. doi: 10.2174/1567205019666220820145429. PMID: 35996258

Morioka D, Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Suzuki A. [Cotard syndrome during the withdrawal of high-dose antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease.](#) Asian J Psychiatr. 2022 Dec;78:103286. doi: 10.1016/j.ajp.2022.103286. Epub 2022 Oct 4. PMID: 36209709

Kobayashi R, Naruse H, **Kawakatsu S**, Iseki C, Suzuki Y, Koyama S, Morioka D, Ishiura H, Mitsui J, Ohta Y, Tsuji S, Toda T, Otani K. [Valosin-containing protein Asp395Gly mutation in a patient with frontotemporal dementia: a case report.](#) BMC Neurol. 2022 Nov 3;22(1):406. doi: 10.1186/s12883-022-02951-4. PMID: 36329418

Kawakatsu S, Kobayashi R, Morioka D, Hayashi H, Utsunomiya A, Kabasawa T, Ohe R, Futakuchi M, Otani K. [Clinicopathological diversity of semantic dementia: Comparisons of patients with early-onset versus late-onset, left-sided versus right-sided temporal atrophy, and TDP-type A versus type C pathology.](#) *Neuropathology*. 2023 Feb;43(1):5-26. doi: 10.1111/neup.12859. Epub 2022 Nov 6. PMID: 36336915

Kawakatsu S, Uchihara T, Takao M, Shibata N. [Neuropathology Case Cluster: Neuropathology of focal cortical, behavioral, and psychiatric syndromes in neurodegenerative diseases \(neuropathology cluster case 14-32\).](#) *Neuropathology*. 2023 Feb;43(1):3-4. doi: 10.1111/neup.12878. Epub 2022 Nov 10. PMID: 36353847

Kobayashi R, Nakamura T, Naganuma F, Harada R, Morioka D, Kanoto M, Furumoto S, Kudo Y, Kabasawa T, Otani K, Futakuchi M, **Kawakatsu S**, Okamura N. [In vivo \[18F\] THK-5351 imaging detected reactive astrogliosis in argyrophilic grain disease with comorbid pathology: A clinicopathological study.](#) *J Neuropathol Exp Neurol*. 2023 Apr 20;82(5):427-437. doi: 10.1093/jnen/nlad018. PMID: 36882045

Kawakatsu S, Kobayashi R. [Towards improved clinical diagnosis of argyrophilic grain disease using brain imaging.](#) *J Alzheimers Dis*. 2023 Apr 17. doi: 10.3233/JAD-230247. PMID: 37092229

Hayashi H, Kobayashi R, Morioka D, Suzuki A, **Kawakatsu S**. [Improved frontal activity on functional near-infrared spectroscopy after improvement of apathy symptoms in a patient with Alzheimer's disease.](#) *Psychogeriatrics*. 2023 Apr 27. doi: 10.1111/psyg.12967. PMID: 37113112

川勝 忍、小林良太、森岡大智、大谷浩一：意味性認知症の神経心理と神経病理。神経心理学 38(2):86-95, 2022

小林良太、森岡大智、川勝 忍：レビー小体型認知

症のバイオマーカー。老年精神医学雑誌 33(7):679-686, 2022

川勝 忍、小林良太、森岡大智、渋谷 譲、大谷浩一：嗜銀顆粒病（嗜銀顆粒性認知症）の臨床画像病理学的特徴。老年精神医学雑誌 33(9):883-892, 2022

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

川勝 忍：Mimicsの神経病理。ADとADmimics。第63回日本神経学会教育コース 東京 2022年5月18日

川勝 忍。セミナー4. 神経変性疾患における高次脳機能障害と画像・病理。第46回日本高次脳機能障害学会総会。山形、2022年12月2日、一般演題

川勝 忍、志賀哲也、林 博史、小林良太。光トポグラフィ検査 NIRS による認知症のアパシーの客観的評価の試み。第27回日本神経精神医学回。2022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が高次生活能力に及ぼす影響：交互作用に着目して

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

認知症の抑うつと無気力は高齢者に頻繁に観察され、生活機能の低下や認知症の進行のリスクファクターでもある。一方で、抑うつと無気力がどのように生活機能に影響を及ぼすのかは不明である。本研究では、抑うつ、無気力と生活機能の関連を交互作用を含めて検証した。無気力の情動的、自発的側面は生活機能の情報収集や生活マネジメントに関する能力と関連した一方、抑うつは社会参加のみに関連することが示された。また、抑うつと無気力の交互作用が生活マネジメント能力に影響することが示されたが、その影響は小さかった。抑うつと無気力は交互作用よりはむしろ生活機能に独立して影響を及ぼすことが示された。抑うつや無気力の高齢者は生活支援のサービスにアクセスすることが難しいと考えられるため、積極的な介入が必要であると考えられた。

A. 研究目的

生活機能に関する研究は基本的日常生活動作 (Basic Activities of Daily Living; BADL) と手段的日常生活動作 (Instrumental ADL; IADL) の2側面から捉えられることが多かった (Lawton & Brody, 1969)。BADL は着替えや食事、排泄など自立した生活を行う上で必要な動作であり、IADL は公共交通機関の利用や調理など社会生活に必要な機能を言う。近年の研究では、より高次の機能を測定する指標が開発されている。Iwasa et al. (2015, 2018) が開発した Japan Science and Technology Agency Index of Competence (JST-IC) は Lawton (1972) のモデルに基づいており、「新機器の利用」、「情報収集」、「生活マネジメント」、「社会参加」の4つの生活機能について測定する。

抑うつと無気力は類似した症状が見られるが、一方が独立して見られることもあるから異なる概念として考えられている。一方で、類似した症状がどのように作用しあって生活機能に影響を及ぼすのかは明らかでない。本研究では、抑うつと無気力が高次生活機能に及ぼす影響について、交互作用に着目して検証することを目的とした。

B. 研究方法

2020年11月から2021年3月にかけて収集したデータの追加解析を行った。対象者は984名であり、320名から返信を得た。回答に欠損がない者、50歳未満の

者を除いた212名を解析対象とした。

調査項目は年齢、性別、就労状況、主観的健康観などの基本属性に加え、無気力の測定のために Dimensional Apathy Scale (DAS, Kawagoe et al., 2020)、抑うつ測定のために Geriatric Depression Scale (GDS) 15項目版を用いた。DASは無気力の情動的側面、実行機能、自発性の3つの側面を評価する。高次の生活機能の測定には JST-IC を用いた。

C. 研究結果

DASの得点は実行機能の側面が他の側面に比べて得点が低かった。また、高次の生活機能は社会参加に関する機能が他に比べて低く、次に生活管理能力が低い傾向が見られた。

階層的重回帰分析の結果を表に示した。DASの情動的側面は高次生活機能の新機器の利用 ($\beta = -0.13, p < .05$)、情報収集 ($\beta = -0.15, p < .05$)、生活マネジメント ($\beta = -0.20, p < .05$) に有意な影響を及ぼした。また、自発的側面は情報収集 ($\beta = -0.27, p < .001$) と生活マネジメント ($\beta = -0.22, p < .01$) に有意な影響を及ぼした。GDSは社会参加 ($\beta = -0.31, p < .001$) のみに有意な影響を及ぼした。DASの自発的側面とGDSの交互作用が生活マネジメント ($\beta = -0.16, p < .05$) に有意な影響を及ぼしたが、効果は小さかった ($\Delta R^2 = 0.01$)。

表 抑うつと無気力の高次生活機能に及ぼす影響

JST IC	新機器利用	情報収集	生活マネジメント	社会参加
年齢	-0.51 [-0.66, -0.37]	0.17 [0.01, 0.33]	-0.06 [-0.21, 0.09]	0.01 [-0.15, 0.17]
性別	-0.03 [-0.15, 0.1]	-0.06 [-0.2, 0.08]	0.06 [-0.07, 0.19]	-0.08 [-0.22, 0.05]
主観的健康観	-0.07 [-0.2, 0.07]	0.05 [-0.11, 0.2]	-0.09 [-0.23, 0.06]	0.01 [-0.14, 0.16]
就労状況	0.04 [-0.1, 0.18]	0.03 [-0.13, 0.18]	0.09 [-0.06, 0.23]	-0.02 [-0.17, 0.14]
高校卒(参照:中学校卒)	0.03 [-0.16, 0.22]	0.13 [-0.09, 0.34]	-0.04 [-0.24, 0.17]	0.1 [-0.12, 0.32]
大学卒(参照:中学校卒)	0.02 [-0.17, 0.22]	0.16 [-0.05, 0.38]	0.03 [-0.18, 0.23]	0.07 [-0.14, 0.29]
DAS executive	-0.03 [-0.19, 0.12]	-0.01 [-0.18, 0.16]	-0.1 [-0.26, 0.07]	-0.03 [-0.2, 0.14]
DAS emotional	-0.13 [-0.25, -0.01]	-0.15 [-0.29, -0.01]	-0.2 [-0.33, -0.07]	-0.06 [-0.2, 0.08]
DAS initiation	-0.05 [-0.19, 0.1]	-0.27 [-0.43, -0.11]	-0.22 [-0.37, -0.06]	-0.12 [-0.28, 0.04]
GDS	-0.13 [-0.29, 0.03]	-0.03 [-0.21, 0.15]	-0.14 [-0.31, 0.03]	-0.31 [-0.49, -0.14]
DAS executive * GDS	0.09 [-0.03, 0.2]	0.02 [-0.11, 0.15]	0.06 [-0.06, 0.19]	0.09 [-0.04, 0.22]
DAS emotional * GDS	0.02 [-0.1, 0.13]	-0.02 [-0.14, 0.11]	0 [-0.12, 0.13]	0.07 [-0.06, 0.2]
DAS behavioral * GDS	-0.04 [-0.16, 0.08]	0.04 [-0.09, 0.17]	-0.16 [-0.28, -0.03]	-0.02 [-0.15, 0.12]
<i>F</i> (<i>df</i>)	7.19 (13, 198)***	2.68 (13, 198)**	4.85 (13, 198)***	3.03 (13, 198)***
<i>R</i> ²	0.32	0.15	0.24	0.17
<i>Adj R</i> ²	0.28	0.09	0.19	0.11
ΔR^2	0.00	-0.01	0.01	0.00

Note. JST-IC, Japan Science and Technology Agency Index of Competence; DAS, Dimensional Apathy Scale; GDS, Geriatric Depression Scale. * $p < .05$ ** $p < .01$ *** $p < .001$

D. 考察

抑うつと無気力は交互作用よりもむしろ独立して高次生活機能に影響を及ぼすことが示された。また、無気力は社会参加以外の側面と関連した一方、抑うつは社会参加のみと関連することが明らかになった。効果は小さいながらも、抑うつと無気力が相互に作用しあって生活マネジメント能力に影響するため、双方に対するアプローチが重要であると考えられる。

E. 結論

抑うつと無気力は中高年期の生活機能低下のみならず、認知症の発症にも影響を及ぼすリスクファクターである。本研究では抑うつと無気力は高次の生活機能の異なる側面に独立して影響を及ぼすことが明らかとなった。抑うつや無気力の中高年者は活力や自発

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

引用文献

Iwasa, H., Masui, Y., Inagaki, H., Yoshida, Y., Shimada, H., Otsuka, R., Kikuchi, K., Nonaka, K., Yoshida, H., Yoshida, H., & Suzuki, T. (2015). Development of the Japan Science and Technology Agency Index of Competence to Assess

Functional Capacity in Older Adults. *Gerontology and Geriatric Medicine*, 1, 233372141560949.
<https://doi.org/10.1177/2333721415609490>
Iwasa, H., Masui, Y., Inagaki, H., Yoshida, Y., Shimada, H., Otsuka, R., Kikuchi, K., Nonaka,

- K., Yoshida, H., Yoshida, H., & Suzuki, T. (2018). Assessing competence at a higher level among older adults: development of the Japan Science and Technology Agency Index of Competence (JST-IC). *Aging Clinical and Experimental Research*, 30(4), 383-393. <https://doi.org/10.1007/s40520-017-0786-8>
- Kawagoe, T., Onoda, K., Yamaguchi, S., & Radakovic, R. (2020). Developing and validating the Japanese version of Dimensional Apathy Scale (J-DAS). *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 74(7), 411-412. <https://doi.org/10.1111/pcn.13009>
- Lawton, M. P. (1972). Assessing the competence of older people. In D. P. Kent, R. Kastenbaum, & S. Sherwood (Eds.), *Research, planning, and action for the elderly: The power and potential of social science* (pp. 122-143). Behavioral Publications.
- Lawton, M. P., & Brody, E. M. (1969). Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. *The Gerontologist*, 9(3), 179-186. https://doi.org/10.1093/geront/9.3_Part_1.179
- Watanabe, M., & Imagawa, T. (2013). Factor structure of the short form of the Geriatric Depression scale (GDS): Reliability, validity and cutoff points. *The Japanese Journal of Personality*, 22(2), 193-197.

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

脳画像・アミロイドPETを用いた抑うつと無気力の調査

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

無気力の神経基盤の解明として、画像統計解析ソフト VSRAD と用いて解析を行った。AD と DLB における VSRAD の海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と無気力の評価尺度である AES と DAS の間には、相関が認められなかった。また、海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と DAS の下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) との相関を解析したが、海馬・海馬傍回の Z-score と DAS の下位項目の間で相関関係を認めなかった。次に、AD における脳血流 SPECT データと AES、DAS、DAS 下位項目について Voxel based morphometry を用いて解析した結果、DAS の総スコアのみが、右の中心後回の血流低下に逆相関を認めた。中心後回は、先行研究で指摘されていた無気力の責任病巣である上頭頂小葉と近い脳回であり、中心後回も、無気力の責任病巣である可能性が示唆された。無気力の疾患別治療戦略の提案として、DLB 症例においては、標準的な治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と L-dopa 治療が、アパシーを改善し、両側頭頂葉、後頭葉の血流低下が改善していた。一方、AD では、標準的な治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるアパシー改善例を経験することは少なかったが、非薬物的介入が脳機能の改善なしに著明にアパシーを改善した。あらためて標準的薬物療法に加えて、非薬物療法の重要性が確認された。

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。3年目は、認知症における抑うつと無気力についての責任病巣の解析および、治療戦略の検討を行う。

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の縦断研究や、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 の無気力評価半構造化面接 (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) 無気力と抑うつの有病率と治療状況

AD と DLB35 人のうち、AES で 26 人 (74.3%) が、DAS で 17 人 (48.6%) が、無気力ありと判定された。AD 患者の 92%で、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療を受けていた。DLB 患者の 90%でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療を、70%で L-dopa の治療を受けていた。

抑うつは、GDS で 11 人 (31.4%) がうつ傾向、2 人 (5.7%) がうつ状態と判定された。AD と DLB それぞれ 1 人ずつがうつ状態であり、抗うつ薬の内服を受けていた。

2) 無気力の神経基盤の解明

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の結果、無気力の有無で解析した先行研究では、眼窩前頭皮質を責任病巣とする報告で最多であるが、その他、左の島回、下前頭回、視床、海馬、上・中側頭回、後部帯状回などの報告がある。また、無気力の重症度で解析した先行研究では、やはり眼窩前頭皮質の報告が最多であるが、背外側前頭前野や上・下前頭回、前頭前野、尾状核、被殻、視床、海馬、上・下頭頂小葉が責任病巣という報告がある。無気力の有無での評価と、無気力の重症度での評価の共通点は、前頭葉と辺縁系、基底核であるが、違いとして、無気力の重症度を用いた解析では、頭頂連合野が責任病巣として報告されていることである。このたび、AES と DAS それぞれの無気力の評価尺度と脳画像 (MRI、脳血流 SPECT との関係を調査した。

2-1) 画像統計解析ソフト VSRAD を用いた無気力の神経基盤の解明

山形大学の AD と DLB 症例における解析では、VSRAD の海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と AES との間には、相関が認められなかった。また、同様に VSRAD の海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と DAS との間には、相関が認められなかった。次に、DAS の下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) 毎に、責任病巣が異なる可能性を仮定し、相関を解析したが、海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と DAS の下位項目で相関を認めなかった。

2-2) 脳血流 SPECT 所見による無気力の神経基盤の 解明 (VBM 解析)

AD24 名における脳血流 SPECT データと AES、DAS、DAS 下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) について VBM を用いて解析した結果、DAS の総スコアのみが、右の中心後部の血流低下に逆相関を認めた (図 1)。

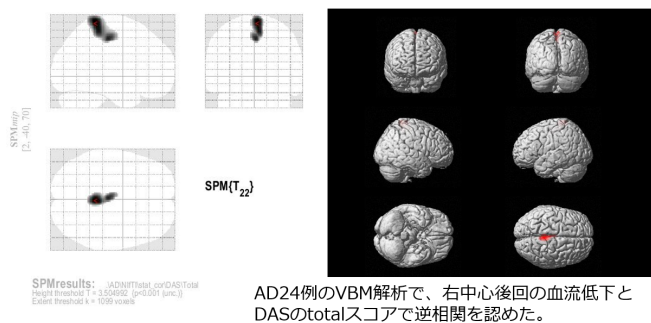


図 1 : 脳血流 SPECT データと無気力の評価尺度との
相関解析 (DAS)

3) 疾患類型別無気力の治療戦略の提案

AD や DLB において現状保険適応内の薬剤で無気力に反応性がありそうな薬剤は、AD であればアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、DLB であればアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と L-dopa の標準的薬物療法である。無気力を伴う 70 代の DLB 症例では、標準的治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に L-dopa を併用したところ、AES69 点→40 点、DAS68 点→42 点と、無気力が顕著に改善した。DAS の下位項目では、Executive24 点が 10 点、Emotional20 点が 12 点、Initiation24 点が 20 点と、いずれも改善したが、Executive と Emotional の得点が L-dopa 治療に反応し、Initiation の改善は軽度に留まっていた。この DLB 患者の無気力の改善前後の脳血流 SPECT 検査では、両側頭頂葉、後頭葉の血流が、無気力改善前より改善していた (図 2)。また、非薬物療法である犬やハリネズミの形をしたおしゃべりロボットを、入院中の DLB 患者のベッドサイドに置くことで、DLB の特徴である認知機能の変動による覚醒度の低下が、ロボットの声掛けや、可愛がるという感情的な喜びの表出により、DLB 患者の無気力を改善していた。

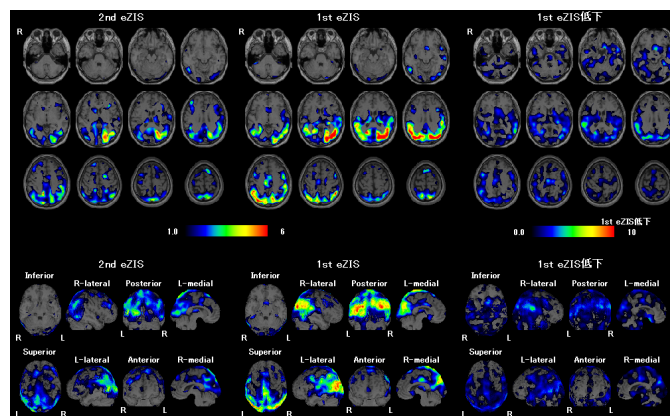


図 2 : DLB 患者における無気力改善前後の脳血流
SPECT 統計解析結果

一方、AD では、標準的治療 (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬) による無気力の改善例を経験することは少なかった。しかし、50 代の無気力と抑うつを伴う AD 患者の縦断研究では、MMSE が 20 点から 15 点と認知機能障害の悪化、脳血流 SPECT での側頭・頭頂葉の血流低下の悪化および前頭葉の血流低下の出現、さらには、無気力に関与すると言われるアミロイド PET におけるアミロイドの沈着増加しているにもかかわらず、若年性認知症コーディネーターの介入による非薬物療法 (ボランティア参加と精神科デイケア通所) によって患者の無気力が改善した。AES が 52 点→38 点、DAS が 48 点→30 点、GDS が 11 点→3 点と無気力と抑うつが改善していた。DAS の下位項目では、Executive12 点が 5 点、Emotional18 点が 12 点、Initiation18 点が 13 点と、いずれも改善したが、Executive の得点が著明に改善していた。この AD 患者の無気力の改善前後の脳血流 SPECT 検査では、両側側頭・頭頂葉の血流が、無気力改善前より悪化していた (図 3)。

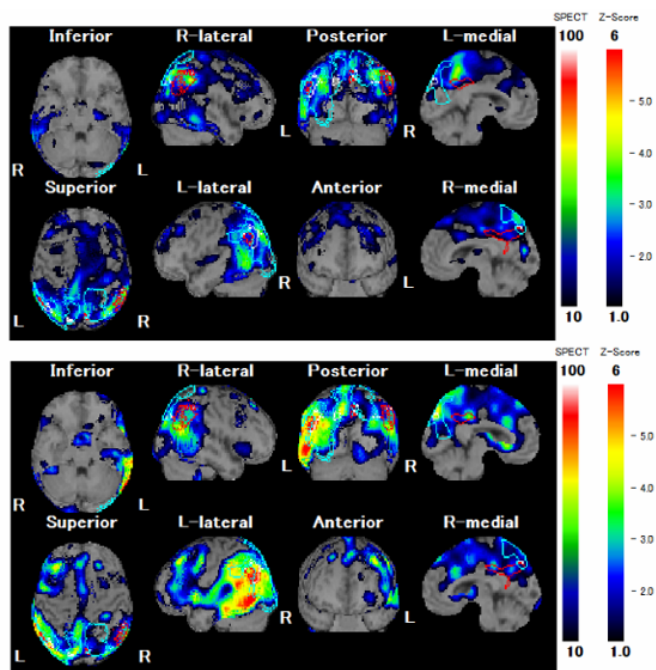


図3：AD患者の脳血流 SPECT 縦断的所見

D. 考察

AES と DAS との無気力の有病率に差があったが、これは介護者尺度と自己記入式との差によるものかもしれない。山形大学の参加者は、認知機能が低い患者も含まれたため、病識の欠如が DAS の有病率の低さに影響した可能性がある。AD も DLB も、抑うつを伴うという先行研究が多いが、GDS でうつ状態と判定される程度のうつ患者は少なかった。AD 患者および DLB 患者のほとんどが、標準的薬物治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療を受けていた。また、DLB 患者のほとんどが標準的薬物治療の L-dopa 治療を受けていた。うつ傾向と判定された患者で、抗うつ薬を内服している者はいなかった。本研究の被検者は、標準的薬物治療を行っていても、なお高い無気力の有病率であった。標準的治療に加えた、非薬物療法など追加の治療が必要であると考えられる。

画像統計解析ソフト VSRAD を用いた無気力と海馬・海馬傍回の萎縮後 (Z-score) との関係の調査では、AES、DAS、DAS の各下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) で相関関係を認めなかった。山形大学の参加者の数や認知症の重症度が結果に影響を及ぼした可能性がある。これまで、DAS や DAS の下位項目を使用した脳体積との相関をみ

た研究はないため、もう少し研究を進める必要がある。

DLB では、海馬の萎縮が AD と比べて小さいという特徴や、無気力の原因にもなりやすいアミロイドという AD の病理学的変化を持つ症例と持たない症例が存在するため、DLB における無気力の責任病巣を明らかにするためにはより詳細な DLB 中の病型別解析が必要かもしれない。

脳血流 SPECT データと AES、DAS、DAS 下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) について VBM を用いて解析した結果では、DAS の総スコアのみが、右の中心後回の血流低下に逆相関を認めた。先行研究で指摘されていた脳部位の中では、中心後回は、上頭頂小葉と近い脳回であり、無気力の責任病巣である可能性が示唆された。

これまでの先行研究では、無気力の神経基盤に関しては、様々な脳領域が報告されている。本研究では、DAS の下位項目も含めて検討したが、もしかすると無気力の中でも DAS の下位項目毎に神経基盤が違う可能性がある。今後さらに症例数を増やして DAS の下位項目と相関する脳領域の検索が必要かもしれない。

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、無気力が改善した。また、DLB と同じ病理学的基盤を有するパーキンソン病では、L-dopa 治療が患者の非運動症状である抑うつも改善することが知られている。すなわち、DLB における標準治療は無気力と抑うつの治療戦略としては第一歩と考えられる。DLB は、しばしば抑うつを呈し、薬剤抵抗性な場合も多い。近年、DLB は精神障害から発症してくる例が存在することが知られているが、それらの患者に対する抗うつ薬の投与が幻視やレム睡眠行動障害、パーキンソン症状などを薬剤誘発性に引き起こすことが報告されている。よって、抑うつの改善のための抗うつ薬投与には注意が必要かもしれない。

抑うつの治療戦略として、抗うつ薬も考慮されるが、抗うつ薬のうち、よく使用される SSRI は、薬剤性に無気力を生じる可能性が以前より指摘されてきた。近年、エモーションブランディングという肯定的な感情も否定的な感情も障害される

状態を抗うつ薬内服中のうつ病患者の約半数が呈していることが報告されている。したがって、無気力も伴うことが多い認知症者に対する安易な SSRI の使用は注意が必要かもしれない。これは、無気力と抑うつとの鑑別の大切さに通じる。

AD 患者の縦断研究では、AD の一部の患者では、脳機能、特に前頭葉機能の改善なしに、非薬物的介入が無気力や抑うつが改善したことを報告した。本邦では、非薬物的介入としてデイサービスがあるが、主に高齢者の利用が中心で、若年性認知症患者の利用には障壁がある。本症例では、熱心な若年性認知症コーディネーターにより、高齢者への弁当デリバリー福祉事業でのボランティアが意欲を高め、精神科デイケア通所につながり、無気力と抑うつとの改善をもたらした。まだまだ若年性認知症者に対する非薬物的介入の資源は少なく、今後整備が急がれる。

また非薬物療法として、おしゃべりロボットを一部の患者に適用してみたが、興味深かったのは、ロボットであることを認識していながら、時にロボット犬に喜ばし気に食事をあげようとするなど、実際に生きているかのように誤認しているような様子も伺えた。DLB は鮮明な幻視や誤認を体験するが、おしゃべりロボットなどの導入は、ロボットへの注意が向くことで覚醒度の向上のみならず、幻視や誤認による混乱などを防ぐ可能性があるかもしれない。

E. 結論

これまでの無気力の脳画像研究の結果はばらつきがあり、認知症者における無気力の責任病巣はこれまで明確にはなっていない。当施設での解析では海馬の萎縮と脳血流 SPECT 所見に着目したが、有意な相関をもたなかった。今回は、DAS の下位項目毎の解析でも有意な相関関係を認めなかったが、DAS の下位項目毎に責任病巣を検討した報告はないため、さらなる研究が必要である。DLB における無気力と抑うつとの治療戦略は、DLB の標準治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と L-dopa の薬物療法が有効かもしれない。AD、DLB どちらにも抑うつに対する抗うつ薬のひとつである SSRI の使用は無気力悪化の懸念もあるので注意が必要である。効率的な非薬物療法の研究はまだまだ不足しており、さら

なる検証を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 Ryota, Oba Hikaru, Kawakatsu Shinobu, Suzuki kyoko, Suzuki Akihito, Ihara Kazushige. Improvement in apathy and depression by nonpharmacological interventions in early-onset Alzheimer's disease: A longitudinal single-photon emission computed tomography study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2023. doi: 10.1111/ggi.14594.

Kobayashi Ryota, Nakamura Tadahito, Naganuma Fumito, Harada Ryuichi, Morioka Daichi, Kanoto Masafumi, Furumoto Shozo, Kudo Yukitsuka, Kabasawa Takanobu, Otani Koichi, Futakuchi Mitsuru, Kawakatsu Shinobu, Okamura Nobuyuki. In vivo [18F]THK-5351 imaging detected reactive astrogliosis in argyrophilic grain disease with comorbid pathology: A clinicopathological study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 82, 427-437 2023.

Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Suzuki Akihito. Fluctuation of dopamine transporter availability in psychiatric-onset dementia with Lewy bodies: the dilemma of treatment with antidepressants. *Psychogeriatrics*. 23, 553-555 2023.

Kawakatsu Shinobu, Kobayashi Ryota, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Utsunomiya Aya, Kabasawa Takanobu, Ohe Rintaro, Futakuchi Mitsuru, Otani Koichi. Clinicopathological diversity of semantic dementia: Comparisons of patients with early-onset versus late-onset, left-sided versus right-sided temporal atrophy, and TDP-type A versus type C pathology. *Neuropathology*. 43, 5-26 2022.

Kobayashi Ryota, Naruse Hiroya, Kawakatsu Shinobu, Iseki Chifumi, Suzuki Yuya, Koyama Shingo, Morioka Daichi, Ishiura Hiroyuki, Mitsui Jun, Ohta Yasuyuki, Tsuji Shoji, Toda Tatsushi, Otani Koichi. Valosin-containing protein Asp395Gly mutation in a patient with frontotemporal dementia: a case report. *BMC Neurology*. 22, 2022.

Morioka Daichi, Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Suzuki Akihito. Cotard syndrome during the withdrawal of high-dose antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease. *Asian Journal of Psychiatry*. 78, 103289 2022.

Morioka Daichi, Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Kawakatsu Shinobu, Suzuki Akihito.

Clonazepam - induced misidentification in prodromal dementia with Lewy bodies. Psychogeriatrics. 22, 767-769 2022.

Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Morioka Daichi, Suzuki Akihito. Diversity of dopamine transporter images in frontotemporal lobar degeneration - motor neuron disease. Psychogeriatrics. 22, 771-771 2022.

Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Utsunomiya Aya, Kabasawa Takanobu, Otani Koichi. Limbic - predominant age - related TDP - 43 encephalopathy characterised by frontotemporal dementia - like behavioural symptoms. Psychogeriatrics. 22, 574-579 2022.

小林 良太, 川勝 忍, 森岡大智, 坂本和貴, 林博史, 鈴木昭仁. 核医学検査で覗く変性疾患の楽屋裏. 高次脳機能研究. 43, 12-17 2023 年.

小林 良太, 川勝 忍, 森岡大智, 坂本和貴, 林博史, 鈴木昭仁. 高齢発症認知症者の側頭葉病変における症候と背景病理. 神経心理学. 39, 3-7 2023 年.

小林 良太. Prodromal DLB の診断と治療. 老年期認知症研究会誌. 24, 11-12 2022 年.

小林 良太, 森岡 大智, 川勝 忍. 【認知症のバイオマーカーはどこに向かうのか】レビー小体型認知症のバイオマーカー. 老年精神医学雑誌. 33, 679-686 2022 年.

齋藤朝子, 小林良太, 櫻井耕, 鈴木昭仁, 工藤幸子. レビー小体型認知症患者の アドバンス・ケア・プランニングと意思決定支援 —疾患特性を踏まえた患者本人との対話から—. 認知症ケア研究誌 7, 1-7 2023 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 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. 神経心理学 38, 86-95 2022 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 澁谷譲, 林博史. 症候学と脳内局在性の視点から認知症を考える 嗜銀顆粒病(嗜銀顆粒性認知症)の臨床画像病理学的特徴. 老年精神医学雑誌 33, 883-892 2022 年.

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

小林良太. 「核医学検査で覗く変性疾患の楽屋裏」第 46 回日本高次脳機能障害学会教育セミナー, 山形市 2022 年 12 月 2 日

一般演題

小林 良太, 川勝 忍, 森岡大智, 林博史, 鈴木昭仁. 前頭側頭型認知症様症状を呈した大脳辺縁系優位型加齢性 TDP-43 脳症の 1 例. 第 27 回日本神経精神医学会. 仙台市 2022 年 10 月 14 日

森岡大智, 小林良太, 川勝忍, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 高用量抗パーキンソン病薬の減量中にコタル症候群を呈したパーキンソン病患者の一例. 第 27 回日本神経精神医学会. 仙台市 2022 年 10 月 14 日

森岡 大智, 小林 良太, 川勝 忍, 坂本 和貴, 鈴木 昭仁. 意味型原発性進行性失語を発症した華道家における生け花作品の変化. 第 46 回日本神経心理学会. 札幌市 2022 年 9 月 8 日

小林良太, 川勝忍, 林博史, 原範和, 池内健, 鈴木昭仁. APP 変異を持つアルツハイマー病の線条体限局性アミロイド沈着:アミロイド PET 縦断研究. 第 41 回日本認知症学会. 東京都 2022 年 11 月 26 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

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

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脳機能障害 教授

研究要旨

認知症、歩行障害、排尿障害を呈する特発性正常圧水頭症において、アパシーとうつの出現について検討した。その結果、アパシーは高頻度に出現するのに対し、うつ病に相当する重度のうつは出現しないことが分かった。アパシーはシャント術後に軽度の改善がみられた。アパシーの質的検討では、行為や認知の発動性の障害が多く、情動的、遂行機能的側面の問題は少ない傾向にあった。

A. 研究目的

認知症は世界でもっとも高齢化率の高い我が国では喫緊の課題である。認知症では、中核症状である認知機能障害だけでなく、情動の変化が日常生活に大きな影響を与える。中でも無気力とうつ状態は頻度の高い症状であり、QOLや介護負担に大きな影響を与える。両者は異なる症状だが、表面的には類似する点があるため、明確に区別して、治療や対応がなされていない場合が多かった。無気力とうつ状態で最適な治療は異なるため、両者を的確に診断することが重要である。

本研究では、認知症、歩行障害、排尿障害を三徴とする特発性正常圧水頭症において、無気力とうつ状態を区別して、無気力、うつ状態の出現頻度を明らかにすること、無気力の質的特徴を捉え、対応法を考えることを目的とした。

B. 研究方法

東北大学病院高次脳機能障害科にて精査を行い、臨床診断基準により特発性正常圧水頭症と診断された患者 29 例を対象に、前方視的解析を行った。本研究の全体研究にしたがって、Dimensional Apathy Scale (DAS)、介護者による Apathy Evaluation Scale (AES) による無気力の質的検討を進め、うつ状態の評価としては Geriatric Depression Scale (GDS) や Starkstein 半構造化面接による検討もおこなった。行動心理症状を広く検討するために、半構造化面接で症状を聞き取る Neuropsychiatric inventory (NPI) 日本語版を用いた。また、無気力やうつ状態に関連する運動症状、認知機能に関しても、正常圧水頭症グレーディングスケール、Clinical Dementia Rating (CDR)、Mini Mental State Examination (MMSE)、Montreal

Cognitive Assessment (MoCA-J) を用いて評価した。

(倫理面への配慮)

神経心理学的検査は、侵襲性はきわめて低いと考えられるが、患者の疲労に常に配慮し、適宜休憩をとりながら施行した。

C. 研究結果

患者群は年齢 77.4 ± 4.0 歳で、MMSE は 23.8 ± 3.4 、CDR0.5 が 27 名と認知症としては軽度と考えられた。29 名の対象者のうち、アパシーが認められたのは介護者に聞き取りをする NPI で 23 名、AES で 22 名と高く、患者本人に聞きとる DAS では 17 名であった。DAS では行動/認知的な発動性の項目で特に高得点で、障害が強いことが分かった。うつ状態と考えられたのは NPI で 6 名、GDS で 17 名であった。大うつ病に相当するような重度のうつ状態は 1 例も認められなかった。

D. 考察

特発性正常圧水頭症患者は高頻度にアパシーを呈するが、中でも運動症状があることにも関連して行動や認知活動を開始する発動性の低下が強いことが分かった。また、GDS の得点は高いが、他の評価の結果も合わせると軽度のうつ症状のみで、大うつ病に相当する状態は認められなかった。GDS は日常生活での活動に関連する質問も多いため、歩行障害が明らかな特発性正常圧水頭症では高く出る可能性がある。以上、アパシーやうつ状態を区別して対応するためには、一律

に得点で区切るのではなく、各認知症性疾患の病態を十分に理解して、結果を解釈し、アパシーとうつを診断する必要がある。

E. 結論

特発性正常圧水頭症ではアパシーが高頻度で、うつ状態は少なく軽度であることが分かった。病態を理解した対応が重要である。

G. 研究発表 別紙 4

H. 知的財産権の出願・登録状況 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
該当なし							

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
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.	16	755211.	2022
Kobayashi R, Kawakatsu S, Morioka D, Hayashi H, Utsunomiya A, Kabasawa T, Otani K.	Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy characterized by frontotemporal dementia-like behavioural symptoms.	Psychogeriatrics	22(4)	574-579.	2022
Kobayashi R, Kawakatsu S, Morioka D, Suzuki A.	Diversity of dopamine transporter images in frontotemporal lobar degeneration-motor neuron disease.	Psychogeriatrics	22(5)	771	2022
Morioka D, Kobayashi R, Hayashi H, Kawakatsu S, Suzuki A.	Clonazepam-induced misidentification in prodromal dementia with Lewy bodies.	Psychogeriatrics	22(5)	767-769	2022
Kobayashi R, Hayashi H, Kawakatsu S, Shibuya Y, Morioka D, Ohba M, Yoshioka M, Sakamoto K, Kanoto M, Otani K.	Comparing Medial Temporal Atrophy Between Early-Onset Semantic Dementia and Early-Onset Alzheimer's Disease Using Voxel-Based Morphometry: A Multicenter MRI Study.	Curr Alzheimer Res	19(7)	503-510.	2022
Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S, Suzuki A.	Cotard syndrome during the withdrawal of high-dose antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease.	Asian J Psychiatr	78	103286	2022
Kobayashi R, Naruse H, Kawakatsu S, Iseki C, Suzuki Y, Koyama S, Morioka D, Ishiura H, Mitsui J, Ohta Y, Tsuji S, Toda T, Otani K.	Valosin-containing protein Asp395 Gly mutation in a patient with frontotemporal dementia: a case report.	BMC Neurol.	22(1)	406	2022
Kawakatsu S, Kobayashi R, Morioka D, Hayashi H, Utsunomiya A, Kabasawa T, Ohe R, Futakuchi M, Otani K.	Clinicopathological diversity of semantic dementia: Comparisons of patients with early-onset versus late-onset, left-sided versus right-sided temporal atrophy, and TDP-type A versus type C pathology.	Neuropathology	43(1)	5-26	2023

Kawakatsu S, Uchihara T, Takao M, Shibata N.	Neuropathology Case Cluster: Neuropathology of focal cortical, behavioral, and psychiatric syndromes in neurodegenerative diseases (neuropathology cluster case 14-32).	Neuropathology	43(1)	3-4	2023
Kobayashi R, Nakamura T, Naganuma F, Harada R, Morioka D, Kanoto M, Furumoto S, Kudo Y, Kobayashi T, Otani K, Futakuchi M, Kawakatsu S, Okamura N.	In vivo [18F]_THK-5351 imaging detected reactive astrogliosis in argyrophilic grain disease with comorbid pathology: A clinicopathological study.	J Neuropathol Exp Neurol.	82(5)	427-437.	2023
Kawakatsu S, Kobayashi R.	Towards Improved Clinical Diagnosis of Argyrophilic Grain Disease Using Brain Imaging.	J Alzheimers Dis.		In press doi: 10.3233/JAD-230247.	2023
Hayashi H, Kobayashi R, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S.	Improved frontal activity on functional near-infrared spectroscopy after improvement of apathy symptoms in a patient with Alzheimer's disease.	Psychogeriatrics.		In press doi: 10.1111/psyg.12967.	2023
川勝 忍、小林良太、森岡大智、大谷浩	意味性認知症の神経心理と神経病理。	神経心理学雑誌	32(2)	86-95	2022
小林良太、森岡大智、川勝忍	レビー小体型認知症のバイオマーカー。	老年精神医学雑誌	33(7)	679-686	2022
Liu J, Ota S, Kawakami N, Kanno S, Suzuki K.	Dyslexia and dysgraphia of primary progressive aphasia in Chinese: A systematic review.	Front. Neurol	13	1025660	2022
Shinohara M, Yokoi K, Hirayama K, Kannno S, Hosokai Y, Nishio Y, Ishioe. ka T, Otsuki M, Takeda A, Baba T, Aoki M, Hasegawa T, Kikuchi A, Narita W, Mori E, Suzuki K	Mirror writing and cortical hypometabolism in Parkinson's disease.	PLoS ONE	17	e0279007	2022
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	13	815913	2022
Kakinuma, K., Osawa, S., Hosokawa, H., Oyafuso, M., Ota, S., Kobayashi, E., Kawakami, N., Ukishiro, K., Jin, K., Ishida, M., Sato, T., Sakamoto, M., Niizuma, K., Tominaga, T., Nakasato, N., Suzuki, K.	Determination of language areas in patients with epilepsy using the super-selective Wada test.	IBRO Neuroscience Reports	13	156-163	2022

Kobayashi E, Kanno S, Kawakami N, Narita W, Saito M, Endo K, Iwasaki M, Kawaguchi T, Yamada S, Ishii K, Kazui H, Miyajima M, Ishikawa M, Mori E, Tominaga T, Tanaka F, Suzuki K.	Risk factors for unfavourable outcomes after shunt surgery in patients with idiopathic normal-pressure hydrocephalus.	Sci Rep	12	13921	2022
大庭 輝	認知症の非薬物的アプローチ—研究から実践への示唆—	高齢者のケアと行動科学	27	2-8	2022

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4年度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	<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 5 年 5 月 10 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4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) 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 有 無	左記で該当がある場合のみ記入(※1)		
		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 <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 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4年度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"/>	弘前大学大学院医学研究科	<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(元号) 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。