

厚生労働科学研究費補助金

認知症政策研究事業

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
の確立のための研究

令和 5 年度 総括研究報告書

研究代表者 川勝 忍

令和 6 年 5 月

目 次

I. 総括研究報告		
認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法 の確立のための研究	-----	1
川勝 忍		
II. 分担研究報告		
1. 松田 圭悟	-----	10
2. 小林 良太	-----	12
3. 林 博史	-----	17
4. 鈴木 匡子	-----	19
5. 伊関千書	-----	21
6. 井原一成	-----	35
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	38

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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な
介入方法の確立のための研究

研究代表者 川勝 忍 福島県立医科大 会津医療センター 教授

研究要旨

令和 5 年度は、前方視的研究として認知症症例 278 例をエントリーし、経時的変化を調査中であり、半年毎の認知機能検査と臨床評価、年 1 回の MRI 検査を実施継続中である。途中経過で見ると、従来言われているアルツハイマー型認知症で年間 MMSE 低下が 3 点を上回る急速に進行する例も少なくなかった。MRI では Arterial spin labeling (ASL) 法による脳血流灌流画像を併用しその有用性を検討した。MRI-ASL は、脳血流 SPECT とほぼ同等の画像が得られ、SPECT 装置を有さない認知症疾患医療センターなどでのスクリーニングに有用と思われる。後方視的研究として、アミロイド PiB-PET のセンチロイド解析を継続中であり、450 例中 150 例の解析を終了した。また、後方視的研究として、臨床病理学的な検討を行った。PiB-PET を実施した症例で剖検になった症例の PiB-PET と SPECT 診断の一致率は 12/15 例、80%で先行の PET 研究に匹敵するものだった。典型的 AD 例、陰性例、複合病理例について比較すると典型的 AD 例と比較して複合病理例ではセンチロイドスケールの値は低い傾向があった。今後さらに、前方視的研究で疾患毎の臨床画像所見の変化、介護サービスの利用状況などの背景要因を分析し、認知症の重症化因子と進行予防への介入方法を明らかにしていく。

A. 研究目的

認知症の原因疾患として最も多いアルツハイマー型認知症の場合で 10 年から 15 年程度と経過が長く、発症早期から進行期まで全経過を踏まえた対応が重要である。しかし、診断後の経過と関連する重症化因子は個人差があり不明な点が多い。アルツハイマー型認知症にも臨床経過が異なる亜型の存在が近年分かってきた¹⁾。また、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などの他

の認知症でも、やはり経過が異なる病型がある。さらに、80 歳以上の高齢者では、複合病理例が多く、嗜銀顆粒性認知症や辺縁系優位型加齢性 TDP-43 脳症 (LATE) が進行速度に関係する²⁾。これらの正確な評価に臨床病理学的確認が必要だが、わが国の実臨床に関連した知見は少ない。共生社会の実現を推進するための認知症基本法の基本理念に沿って、個々の認知症の人の適切な医療や介護サービスの提供のためには、

正確な認知症の診断・治療を行うための医療情報を共有することが重要である。また、アルツハイマー型認知症の場合、疾患修飾薬が実用化されたが、その対象にならない認知症の方も多いが³⁾⁴⁾、本研究ではすべての認知症の方に応用できる認知症進行の予防のための介入を提案できるような基礎資料を得たいと考えている。

本研究では、認知症の種類、病期を考慮した認知症の病態の進行に影響する重症化因子と保存されやすい症状を、国内外の知見を踏まえて、社会心理的要因を含む患者背景、精神症状、神経症状、神経心理学的症状、神経画像検査などの臨床検査所見と遺伝的危険因子を調査し、神経病理学的検索を含めた後方視的検討と、前方視的検討を組み合わせる。これらのデータベースの構築と、それを応用して、認知症疾患医療センター等における多職種連携、IoTに活用できる介入方法を提案する。

B. 研究方法

認知症専門医による大学病院もの忘れ外来と認知症疾患医療センターでの認知症患者データについて、1) アミロイドPETや病理学的データを含む後方視的にみた長期経過による検討と、2) 前方視的な縦断的検討と効果的な介入について調査解析する。

(I) 後方視的検討

1) 対象

これまで関連各施設でVSRAD用のVoxel-based morphometry(VBM)を実施した認知症症例(アルツハイマー型認知症、若年性を含む)、レビー小体型認知症、前頭側頭型認

知症(進行性失語例含む)、正常圧水頭症、嗜銀顆粒性認知症またはLATEである。

2) 対象施設

①福島県立医科大学会津医療センターもの忘れ外来、②福島県立医科大学認知症疾患医療センター(基幹型)、③南会津病院認知症疾患医療センター(連携型)、④福島県立医科大学、⑤基幹型認知症疾患医療センター、⑥山形大学医学部附属病院認知症外来、⑦篠田総合病院認知症疾患医療センター(地域型)、⑧日本海総合病院認知症疾患医療センター(地域型)、⑨東北大学医学部附属病院である。

3) 評価項目として、①診断、重症度(FAST/CDR)、背景情報(治療含む)、②経過・転帰(介護保険利用開始、入所・入院、死亡等)、③認知機能検査(HDS-R/MMSEの下位項目、ADAS10単語記銘、順唱等より神経心理学的障害プロフィールを特定し、経過観察例では年次変化率を評価する)④NPIによる精神症状評価、⑤MRI評価として、VSRADによる海馬萎縮、萎縮部位および保存される部位の評価、虚血性変化、微小出血、⑥SPECT実施例では、eZIS、vbSEEによる局所血流低下部位の評価、DATの場合はSBR値、⑦光トポグラフィー検査結果、⑧アポリポ蛋白E(ApoE)多型、⑩アミロイドPET実施例、⑪病理診断例である。

4) 国内外の文献もレビューしながら認知症の病態進行の重症化因子について含めて検討する。解析にかかる数学的モデルの検討を行う。

II) 前方視的検討

1) (I)-2)の①-⑧の対象施設に現在通院中および初診症例をエントリーし、MRI画像とApoE多型を基本データベースとして

収集をし、③神経心理検査と④症状評価は半年ごと、⑤MRI 画像データは1年毎の収集し、ASL 法による脳血流測定も行い、可能な例は⑥SPECT、⑦光トポグラフィー、⑧アミロイドPET、を実施し進行度の評価のためのデータ構築、⑨病理解剖例の追加を行う。

2) 現状の介護サービスを含めた、介入状況について調査し、患者および家族ニーズ、関連多職種の見解も収集し有効な対応方策を構築していく。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、福島県立医科大学を主管として、倫理委員会の承認を得ている。各分担施設でも倫理審査を受け承認を得ている。前方視的な研究参加にあたっては、文書による説明と同意を得ている。また、後方視的研究については、オプトアウトで対応している。

C. 研究結果と考察

令和5年度は、前方視的研究エントリー症例として278例をエントリーし、経時的変化を調査中である。

アミロイド PiB-PET 後方視的検討でセンチロイド解析を150/450件で解析済みで継続中である。また、後方視的研究として、臨床病理学的な検討を行った。

なお、各分担研究者報告については、分担報告書に記載した。

認知症患者における MRI と認知機能検査による縦断的検討

1年間以上の間隔で、2回以上のMRI検査を行った例は会津医療センターでは187例であった。通院継続中の対象では、可能中

限、半年に一回の認知機能検査、IADL、ADL、NPI、Zarit 介護負担度などの評価を行った。文献的には、自然経過での年間のMMSEの低下率は、アルツハイマー型認知症の場合、2から3点とされているので、3点以上の例を進行群、それ以下を緩徐進行群として、認知機能、MRIのVSRAD所見、ApoE多型について、比較検討中である。これまでの結果では、実臨床におけるデータでは、これまでの多施設研究におけるデータや治験の対照例としてのデータ⁵⁾と比べると、進行が急速な例が多く含まれていた。

認知症患者における MRI-ASL によるスクリーニング的な脳血流評価

会津医療センター、福島県立南会津病院、篠田総合病院では、MRI-ASL⁶⁾による検討を行った。会津医療センターでは、MRI-ASLによる脳血液灌流量評価と99mTc-ECD-SPECTの脳血流量との対応についても検討した。MRI-ASLでも99mTc-ECD-SPECTとほぼ同等な所見が得られた(図1)。しかし、ラベリングが不良な症例がとくに高齢者で多く、改善が必要な点もある。

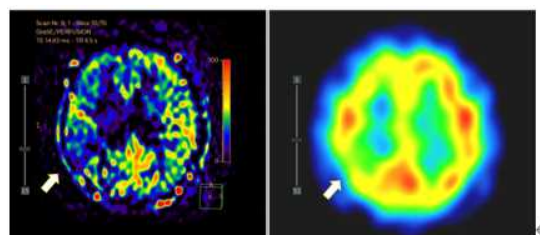


図1. 70歳女性 アルツハイマー型認知症
左：ASLで右頭頂葉の灌流低下
右：同日に撮影したSPECTで同部位の血流低下

MRI-ASLの半定量的評価として、3D-SRTによる部位毎の評価

ASL 画像において、脳血流 SPECT などと同様に、脳各部位の脳血液灌流量を自動的に、半定量的に評価できるように、脳血流 SPECT 用の自動解析ソフト three-dimensional stereotaxic ROI template (3D-SRT) を改良し、評価に役立つことを確認した⁷⁾ (図 2)。また、経時変化でも、症状進行に対応して脳血液灌流量の低下を認め (図 3)、脳血流 SPECT 装置のない施設でも、スクリーニングとしての代用できる可能性がある。より多数例での比較、疾患毎の特徴、経時変化などについて症例を増やして検討中である。

MRI-ASL は、脳血流 SPECT とほぼ同等の画像が得られ、SPECT 装置を有さない認知症疾患医療センターなどでのスクリーニングに有用と思われる。

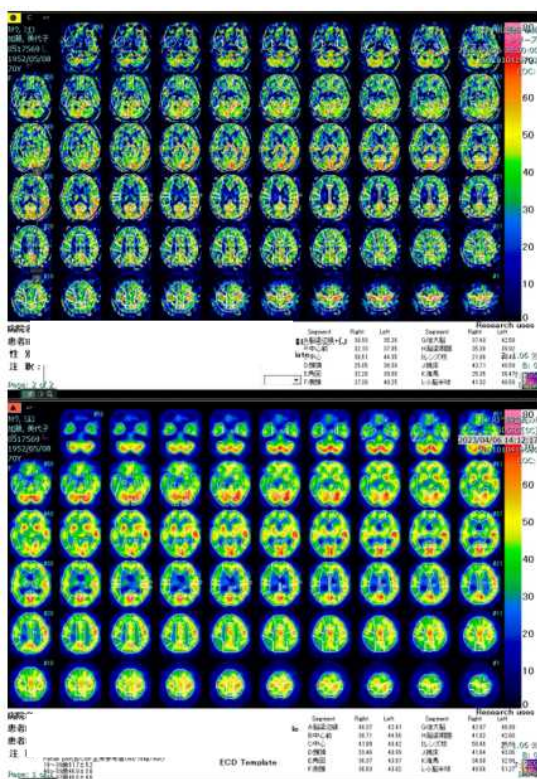


図 2. 70 歳女性 アルツハイマー型認知症
上段：ASL の 3DSRT 解析

下段：同日に撮影した 99mTc-ECD-SPECT の 3DSRT 解析

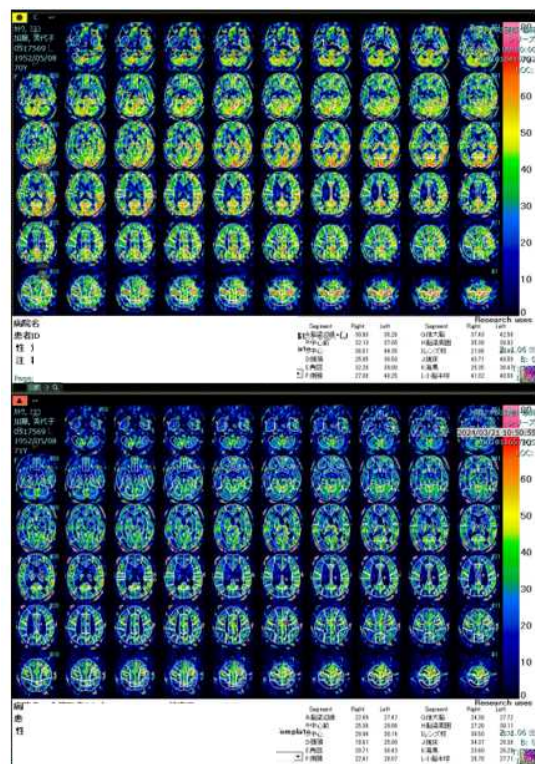


図 3. 70 歳女性 アルツハイマー型認知症
上段：ASL の 3DSRT 解析
下段：1 年後、71 歳時、3DSRT 解析
脳血液灌流量低下の進行。

アミロイド PET のセンチロイドスケール解析と病理対応

PiB-PET を実施した症例で剖検になった症例の画像病理対応について検討した。PiB-PET と SPECT 診断の一致率は 12/15 例, 80%であり、先行論文の FDG-PET との一致率 76%とほぼ同等であった⁸⁾。さらに、センチロイドスケール⁹⁾を用いて、典型的 AD 例 (図 4)、陰性例、複合病理例について検討し、典型的 AD 例 (図 5) と比較して複合病理例ではセンチロイドスケールの値は低い傾向が認められた。

また、その後の剖検時の病理学的検索で

は、大脳皮質の高度のアミロイド病変を確認した (図 6)。

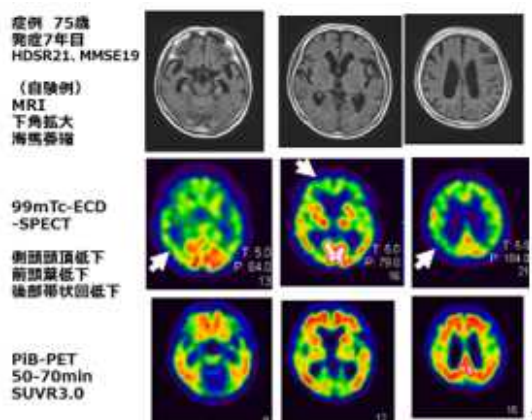


図 4. 75 歳女性。典型的アルツハイマー型認知症。アミロイド PiB-PET 陽性。

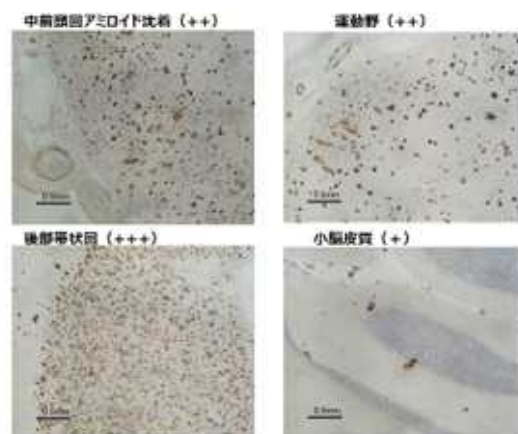


図 6. 同一症例の病理所見。アミロイド沈着の程度 (抗 A β 11-28 染色)

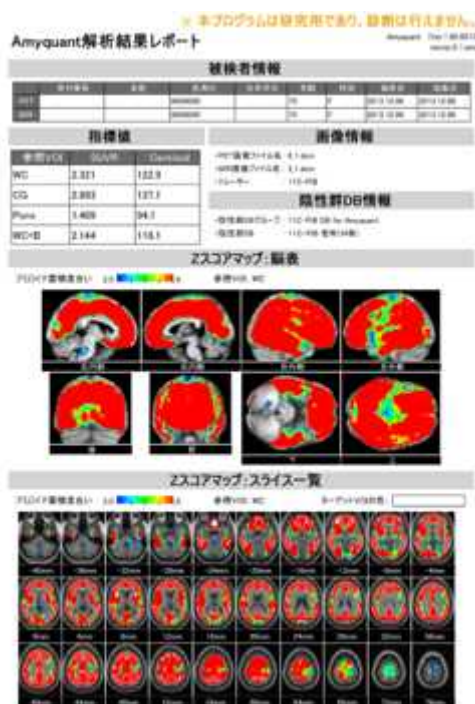


図 5. 75 歳女性。典型的アルツハイマー型認知症におけるセンチロイドスケール 122.9 と高値。

前頭側頭型認知症についての検討

前頭側頭型認知症のうち、背景病理が比較的均一である意味性認知症と運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症について検討した。

過去約 30 年間に診察した意味性認知症 80 例を集計した。これはわが国の研究では最大規模の症例数である。初診時年齢では 65 歳以降が 60%で、若年性認知症とされる意味性認知症には、より高齢な症例も多いことがしめされた。これは特定疾患としての意味性認知症の認定では 65 歳以前発症とされているので、該当しない症例が多数存在する可能性がある。また、右優位例は 21 例、26%であり、Hodges ら¹⁰⁾の報告 94 例中 24 例、26%と全く同じ数字であった。今後、全臨床経過、介護上の問題点、病理像などについても解析していく予定である。

運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症 (FTD-MND) は他の前頭側頭型認知症に比べて生命予後が悪く、正確な診断と治療およびケアが重要であるとされる。自験例 14 例について集計して検討したとこ

ろ、発症年齢は平均 58.7 歳、初診は 61.1 再、運動ニューロン疾患の発症が 63.1 歳であり、認知症発症から運動ニューロン疾患発症までの期間は 52.9 ヶ月で症例による差が大きいことが示された。うち 5 例では病理解剖を行い、すべて TDP-43 タイプ B の病理所見であった。

認知症の臨床病理学的検討

臨床病理的に確認した認知症症例 65 例（アルツハイマー型認知症 24 例、レビー小体型認知症 4 例、大脳皮質基底核変性症/進行性核上性麻痺 7 例、前頭側頭葉変性症 20 例など）は可能な例について、臨床経過、画像、病理組織所見について、集計整理し、病理所見については、アミロイド病理、タウアイソフォームを含むタウ病理、 α シヌクレイン病理、TDP-43 病理について再染色を含めて検討し、臨床病理学的特徴を明らかにし介護に役立つ情報を提供できるように検討中である。

E. 結論と今後の課題

これまでの結果では、実臨床におけるデータでは、従来の多施設研究におけるデータや治験の対照例などのいわゆるチャンピオンデータと比べると、進行が急速な例が多く含まれていた。この要因について、認知機能検査、画像、ApoE 多型等とともに、介護サービス利用状況のデータとの関連を検討していく。さらに今後は、経過年数のばらつき、MRI 画像の変化を、数学的なモデルにより統制して 11)12)13)、疾患毎に検討していく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

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 Jul;23(4):725-727. doi: 10.1111/psyg.12967.

Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Morioka D, Hayashi H, Suzuki A. Fluctuation of dopamine transporter availability in psychiatric-onset dementia with Lewy bodies: the dilemma of treatment with antidepressants. *Psychogeriatrics*. 2023 May;23(3):553-555. doi: 10.1111/psyg.12943.

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

Kobayashi R, Oba H, **Kawakatsu S**, Suzuki K, Suzuki A, Ihara K. Improvement in apathy and depression

by non-pharmacological interventions in early-onset Alzheimer's disease: A longitudinal single-photon emission computed tomography study. *Geriatr Gerontol Int.* 2023 Jun;23(6):451-453. doi: 10.1111/ggi.14594.

Morioka D, Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Sakamoto K, Suzuki A. Style changes before and after disease onset in the works of an ikebana (Japanese traditional flower arrangement) artist with semantic variant primary progressive aphasia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2023 Aug;77(8):460-461. doi: 10.1111/pcn.13571.

Morioka D, Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Sakamoto K, Suzuki A. Longitudinal changes in clinical symptoms and proposed biomarkers for prodromal dementia with Lewy bodies in an older patient with depression. *Psychogeriatrics.* 2024 Jan 1. doi: 10.1111/psyg.13071.

Kobayashi R, Morioka D, **Kawakatsu S**, Sakamoto K, Suzuki A. Application of Suggestive Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies With Masking of Typical Clinical Symptoms by Alzheimer Disease-type Pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2024 Jan-Mar 01;38(1):95-97. doi: 10.1097/WAD.0000000000000597.

小林 良太, 森岡 大智, 川勝 忍. 画像診断医に求められる認知症診断の minimum requirements-疾患修飾薬の到来を見越して-, *Alzheimer 病の画像診断 典型例から非定型例まで.* *臨床画像* 39(8) 895-906, 2023 年 8 月

渋谷 譲, 小林 良太, 鈴木 昭仁, 川勝 忍. 脳画像所見を日常臨床に活かすには, 前頭側頭型認知症と脳画像解析. *精神科* 43(3) 281-287, 2023 年 9 月

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 坂本 和貴, 林 博史, 鈴木 昭仁. 神経変性疾患における高次脳機能障害と画像・病理 左後部側頭葉型アルツハイマー病とアルツハイマー病理を伴う TDP タイプ C の意味性認知症の比較 *高次脳機能研究* 43(3) 223-228, 2023 年 9 月

川勝 忍, 小林 良太. アルツハイマー病-研究と治療の最前線, *臨床・治療薬 若年性アルツハイマー病と非定型/海馬保存型アルツハイマー病.* *医学のあゆみ* 287(13) 1075-1080, 2023 年 12 月

2. 学会発表

川勝 忍. 教育コース EC-04 病理から見直す診断エラーの傾向と対策. 認知症の診断の落とし穴: あれもこれも、なんでもありに要注意、第 64 回日本神経学会、2023 年 5 月

川勝 忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 20 年の経過で前頭側頭型認知症が前景で運動ニューロン症状が目立たな

かった FTD-MND の 1 例. 第 64 回日本神経病理学会、2023 年 7 月

川勝 忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. シンポジウム 2 意味性認知症の臨床・病理. 第 47 回日本神経心理学会、2023 年 9 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. シンポジウム 36. 画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る-前頭側頭葉変性症-. 第 42 回日本認知症学会、2023 年 11 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 平岡宏太良, 平岡宏太良, 富田尚希, 四月朔日聖一, 四月朔日聖一. 前頭側頭葉変性症における [18F]SMBT-1 PET 所見. 第 42 回日本認知症学会、2023 年 11 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. シンポジウム 16. 認知症疾患の生前病理予想の trial and error. 第 42 回日本認知症学会、2023 年 11 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. シンポジウム 31. 高齢者の幻覚・妄想の臨床-妄想症被害型の臨床-. 第 42 回日本認知症学会、2023 年 11 月

川勝 忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. シンポジウム 2 原発性進行性失語の臨床病理. 第 28 回日本神経精神医学会、2023 年 12 月

森岡大智、小林良太, 川勝 忍, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 高齢発症の左側頭葉限局性萎

縮例における症候・画像縦断研究. 第 28 回日本神経精神医学会、2023 年 12 月

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Reference

- 1) Murray ME et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. Lancet Neurol, 10:785-96, 2011
- 2) Nelson PT et al. LATE-NC staging in routine neuropathologic diagnosis: an update. Acta Neuropathologica 145:159-173, 2023
- 3) Cummings J et al. Appropriate use recommendations. J Prev Alz Dis. 3: 362-77, 2023
- 4) Mintun MA et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease. N Eng J Med 384: 1691-704, 2021
- 5) Winblad B et al. A 1 year,

- randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 57: 489-95, 2001
- 6) Kapasouri EM et al. The Utility of Arterial Spin Labeling MRI in Medial Temporal Lobe as a Vascular Biomarker in Alzheimer's Disease Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 12:2967, 2022
- 7) 竹内 亮. 脳核医学画像全児 ROI 解析プログラム : 3DSRT. *日本放射線技術学会雑誌* 59(12):1462-1474, 2003
- 8) Lesman-Segev OH et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol* 89: 389-401, 2021
- 9) Matsuda H, Yamano T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. *Brain and Behavior* 12. e2499, 2022
- 10) Hodges JR et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 133:300-306, 2010
- 11) Bernal-Rusiel JL et al. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. *NeuroImage* 66:249-260, 2013
- 12) Watanabe H et al. Real-World Nonmotor Changes in Patients with Parkinson's Disease and Motor Fluctuations: J-FIRST. *Movement Disorders Clinical Practice* 7:431-439, 2020.
- 13) Fonteijn HM, et al. An event-based model for disease progression and its application in familial Alzheimer's disease and Huntington's disease. *NeuroImage* 60:1880-1889, 2012

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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究

研究分担者 松田 圭悟 名古屋大学・情報学研究科・教授

研究要旨

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のために、後方視的かつ前方視的検討から得られるデータを収集し、それらをデータベース化するための確率論・統計論的なモデルを構築し、データ構造を明らかにする。

A. 研究目的

認知症の病態の進行に関して、後方視的かつ前方視的検討がなされており、そこから得られた時系列的データ（脳画像、臨床情報（神経心理、精神症状、神経症状など））を統計モデル等で解析し、病型分類や進行予測を研究開発に注目が集まっている。ここでは、認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のために、データ解析のモデル化を実施した。

B. 研究方法

臨床・画像指標を用いた進行予測の数学的モデル構築の構築を目的に検討を行った。機械学習では入力変数 x から出力変数である y への関数 $y = f(x)$ を推定する統計モデルを作成することによって、脳内における複雑な現象を微分方程式を記述することなく、出力を予測すること可能となる。ここでは、認知症の進行予測に関する機械学習手法として、線形回帰や決定木ベースの

代表的なモデルであるランダムフォレスト回帰、確率的モデルであるガウス過程回帰、そしてニューラルネットワークによる回帰を用い、モデルを作成し、そのモデル性能の評価に関する基礎的な検討をおこなった。

（倫理面への配慮）

この研究は、名古屋大学の倫理委員会の審査を経て承認されました。研究実施にあたっては、すべての倫理的指針に従って行われています。

C. 研究結果

Table 1 に文献 1) を参照し、fAD コホートの MCMC アルゴリズムを初期化するために使用されたグリーディアスケタルのアルゴリズムを $\log\text{-likelihood}$ で表現した結果を学習させた際の決定係数を示した。ニューラルネットワークとガウス過程回帰が 0.99 に近い良好な精度を示すことが明らかとなった。

Table 1 それぞれのモデルと決定係数

モデル	R2:
重回帰	0.747
ランダムフォレスト回帰	0.980
ガウス過程回帰	0.991
ニューラルネットワーク	0.992

D. 考察

ガウス過程回帰は、一つの関数を予測するのではなく、関数の分布を推定するため、推定の不確実性を表現することができ、さらに非線形性であるため、線形回帰ではフィッティングできないものにも対応可能であることから、今回の予測精度が得られたと考えら得る。

E. 結論と今後の課題

ガウス過程回帰では関数の特徴を捉えるためにカーネルが用いられる。このカーネルは入力データ間の関係性を表現し、推定される関数の形状に影響を及ぼす。今後、いくつかのカーネルを検討し精度の改善を行なう予定である。

F. 研究発表

1. 論文発表
該当なし
2. 学会発表
該当なし

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Reference

- 1) H.M.Fonteijn etal. /NeuroImage 60
(2012)1880–1889

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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立
のための研究

研究分担者 小林 良太 山形大学医学部精神医学講座准教授

研究要旨

後方視的検討として、アミロイドPET撮影例約150例におけるアミロイド集積の定量値としてセンチロイド解析を行った。アルツハイマー病症例において、認知症が発症以降もセンチロイド値が上昇することを観察した。前方視的検討として、アルツハイマー型認知症21例、レビー小体型認知症19例、軽度認知障害8例、前頭側頭型認知症2例をエントリーし、MRI・脳血流SPECT画像および神経心理学的検査などのデータ構築を行い、現在フォローアップ研究中である。山形県および福島県の認知症診療におけるIoT導入に関するアンケート調査を開始した。初年度の解析では、IoT導入を希望する群はしない群と比較して、主介護者のインターネットまたはスマートフォンタブレットの使用が関係していた。地方におけるIoT導入には、デジタル格差が影響することが推察された。

A. 研究目的

認知症発症早期から進行期までを含めた経過を踏まえた対応が重要であるが、診断後の経過と関連する重症化因子も含めてその全体像は解明されていない点も多く、認知症の当事者や家族だけでなく医療者においても適切な対応ができない要因となっている。

本研究では、認知症の種類、病期を考慮した認知症の病態の進行に影響する重症化因子と保存されやすい症状を、国内外の知見を踏まえて、精神症状、神経症状、神経心理学的症状、神経画像検査などの臨床検査所見と遺伝的危険因子を調査し、神経病理学的検索を含めた後方視的検討と、前方視的検討を組み合わせる。これらのデータベースの構築と、それを応用して、認知症疾患医療センター等における多職種連携、IoTに活用できる介入方法について提案する。

B. 研究方法

1) アミロイドPETセンチロイド解析

山形大学医学部附属病院のカルテから後方視的に得られたアミロイドPETおよびMRI・CTデータを用いて、センチロイド（CL）値を計算し、健常

対照データとの統計的比較を行う。解析ソフトウェアはAmyquant（Matsuda H, et al. Brain Behav. 2022）を使用し、CL値12以上を陽性とした。また、後部帯状回と楔前部、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、線条体、島皮質、後頭葉、その他の部位について、局所的なアミロイド集積（Z-score 2.6以上）を検討した。上記解析結果をデータベース化し、臨床症状や神経心理学的検査所見との関係性を調査した。さらに、複数回PET検査を受けている症例については縦断的検討を行った。

2) MRI・脳血流SPECTデータと臨床評価

山形大学医学部附属病院を受診した認知症または認知症疑い患者を対象に、患者背景、MRI・脳血流SPECT画像データ、認知機能検査得点、血液検査結果、神経精神症状、日常生活や介護状況等を前方視的に収集した。調査期間は約3年間で、半年または1年間毎に再検査を行うこととした。得られたデータをデータベース化し、横断および縦断解析することで認知症の重症化に関連する要因を調査することとした。MRI・脳血流SPECT画像データは、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 を用いた解析を行った。認知機能検査は、Mini-Mental State Examination (MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、Clinical Dementia Rating 臨床的認知症尺度 (CDR)、CDR 変化度、機能的評価ステージ Functional Assessment Staging (FAST)、簡易記憶力質問票 (SMQ)、アルツハイマー病評価スケール (ADAS) のうち 10 単語記銘、順唱、熟字訓の読み、前頭葉機能検査 (FAB)、日本語版 モントリオール認知機能評価 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、立方体模写を行った。血液検査は、血液一般検査、血清アポリポ蛋白 E 多型の表現型の解析を行った。精神症状および介護負担度は Neuropsychiatric inventory 認知症の精神症状評価尺度 (NPI)、Zarit 介護負担尺度を、日常生活活動度は Lawton の道具的日常生活活動度および日常生活動作能力評価を行った。介護状況は、介護保険要支援要介護認定度、サービス利用状況等を主介護者から聞き取りした。

3) IoT 導入に関するアンケート調査

山形大学医学部附属病院 (担当: 小林)、福島県立医科大学附属病院 (担当: 林)、同学会津医療センター附属病院 (担当: 川勝) に通院している認知症患者の主介護者を対象に、診察時にアンケート記入を依頼し、IoT のニーズを調査し、中間解析として統計解析を行った。アンケートでは、主介護者と患者の同居の有無、主介護者または患者のインターネット使用の有無、主介護者または患者のスマートフォン/タブレット使用の有無、IoT 導入希望の有無、導入したい IoT の種類、IoT 導入で心配に思うことなどについて調査した。

(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、前向き研究に関しては患者や患者家族から書面にて同意を得た。後方視的調査に関しては、オプトアウトを用いた。

C. 研究結果

1) センチロイド解析

山形大学医学部附属病院を受診したアミロイド PET 研究参加者の内、150 例を対象に Amyquant 解析を行った。陽性が 85 例 (CL 値平均 74.9 ± 31.1)、陰性が 65 例 (CL 値平均 -2.5 ± 7.5) だった。陽性群では、アミロイドが全脳に集積するタイプ、局所的に集積するタイプ、左右差があるタイプなど、様々な集積パターンがみられた。また、陰性群でも線条体や視

床などの皮質下領域、橋、中脳にアミロイド集積を認めた症例が少なくなかった。部位別の陽性数は、後部帯状回と楔前部 102、前頭葉 99、側頭葉 111、頭頂葉 94、線条体 87、島皮質 84、後頭葉 90、その他の部位 96 例だった。67 歳の若年性アルツハイマー型認知症 (EOAD) 例を対象に縦断解析した結果、1 回目の PET は CL 値 45.4 (図 1A)、10 年後に施行した 2 回目は CL 値 98.1 だった (図 1B)。認知症が発症以降も CL 値が上昇していた。

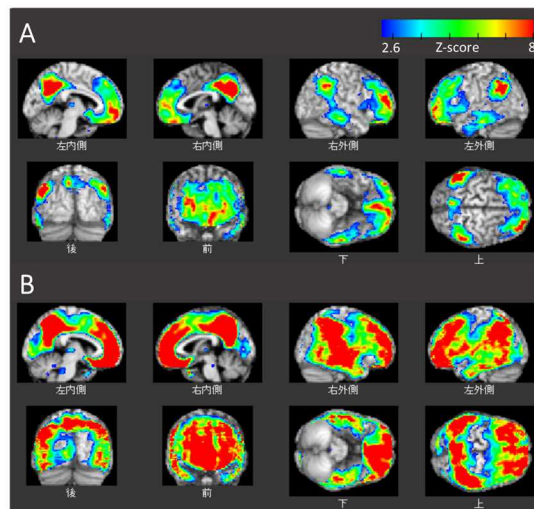


図 1: EOAD 患者におけるアミロイド PET の Amyquant 解析結果

2) 脳画像データと臨床評価

令和 6 年 4 月末時点で、53 名のエントリーが完了している。疾患別対象者の特徴を表 1 に示す。その他には意味性認知症、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型認知症が 1 名ずつ含まれている。長期経過観察例の若年性 AD 患者において重症化に関与する因子として、アミロイド蓄積量の増加のみならず、経過中のレビー病理の併存が影響していることが示唆された。

表 1: 山形大学医学部附属病院における前方視的研究対象者の臨床的特徴

	AD	DLB	MCI	その他
n	21	19	9	4
年齢 (歳)	74.8(7.7)	79.2(3.7)	79.1(7.7)	79.0(9.6)
性別 (男/女)	13/8	14/5	2/7	2/2
教育年数 (年)	13.6(3.0)	12.5(2.2)	11.1(2.1)	15.0(3.3)
VSRAD Z-score	2.3(1.2)	1.5(0.8)	2.0(1.3)	3.6(0.5)
CDR	1.5(0.7)	1.1(0.7)	0.7(0.2)	1.0(0.6)
MMSE (点)	15.0(6.7)	20.8(5.5)	24.1(3.6)	21.0(2.7)
HDS-R (点)	11.2(6.3)	19.1(6.9)	21.1(5.9)	19.0(3.3)
MoCA-J (点)	10.5(6.6)	15.3(5.7)	18.8(4.4)	14.8(3.7)
FAB (点)	11.0(4.2)	11.3(4.6)	15.5(2.5)	14.3(2.5)
NPI (点)	18.7(13.2)	12.5(15.4)	12.1(12.3)	10.8(15.8)

平均 (標準偏差)

3) IoT 導入に関するアンケート調査

アンケート項目全てに回答し、患者背景と MMSE

得点で欠損値がない 80 名を対象とした。IoT 導入を希望する群 (39 名: 64.9±12.6 歳) としない群 (41 名: 69.5±11.8 歳) で t 検定を行った結果、患者の認知症重症度、神経心理検査得点、日常生活活動度、介護負担度等で有意差や傾向はなかった。一方、両群で χ^2 検定を行った結果、主介護者がインターネットまたはスマートフォン/タブレットを使用している群はしていない群と比較して IoT 導入希望が有意に高かった ($p<0.001$)。

D. 考察

今回、150 例の Amyquant 解析が完了し、CL 値の算出および局所的なアミロイド集積部位を抽出することができた。アミロイドの集積量と認知機能検査得点または認知症重症度との相関について調査した先行研究では一致した見解は得られていないが、外側および下側頭葉のアミロイド集積とエピソード記憶障害との関連を示唆する報告はあり、脳の部位別に臨床症状との相関解析をしていく必要がある。また、アミロイドの空間的広がりには後部帯状回と楔前部から始まり、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、線条体の順で広がるなどのいくつかの決まったパターンが報告されているが、非典型的なパターンを示す症例も少なくないため、本研究における非典型例について臨床的特徴を今後明らかにしていく必要がある。認知症発症段階ではアミロイド集積量は既にプラトーに達していると考えられているが、C-1) で示した症例のように認知症発症以降も CL 値が上昇する症例もみられるため、時間的広がりとの臨床症状との関連についても詳細な検討を進めていく必要がある。

山形大学医学部附属病院における前方視的研究のデータベース化では、AD および DLB 以外のエントリーが少なく、共同研究機関のデータと合わせて不足を調整していく必要はあるが、現時点で欠損値はほとんどなく概ね順調にデータ収集ができていると思われる。若年性 AD の長期経過観察例では、認知症重症化に関連する因子として経過中のレビー病理の併存の関与が示唆された。認知症の重症化には、経過の途中から併存してくる病理の影響を考慮する必要がある。

IoT 導入に関するアンケート調査および解析結果から、地方における IoT 導入には、主介護者がインターネット環境や情報通信機器を有していないなどのデジタル格差の影響が考えられた。精神科領域を対象にした遠隔診療の研究報告が散見されるが、それらの研究参加者は IoT 活用に障壁がない者のみが対象となっている。本研究の調査対象である山形県および福島県では、高齢化率が特に高く、認知症介護は老々介護であることが少なくない。IoT の普及推進のためには、患者家族の IT リテラシー向上と高齢

者に易しい導入プロセスの明確化が必要であると考えた。

E. 結論と今後の課題

本報告では、150 例のセンチロイド解析が完了しているが、山形大学医学部附属病院におけるアミロイド PET 撮像データは約 450 例分が保存蓄積されているため、順次解析を進めていく。また、今後は CL 値と部位そして臨床症状との関係を解析していく。前方視的データ収集ではさらにエントリーを増やすとともに、半年後または 1 年後の再検査を実施していく。IoT を活用した介入方法や多職種連携を導入するためには、今回の解析結果をもとに導入したい IoT の種類および IoT 導入で心配に思うことについての回答も集計し、分析を進めていく。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Application of Suggestive Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies With Masking of Typical Clinical Symptoms by Alzheimer Disease-type Pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2024; 38: 95-97.

Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Response to "Difficulties in diagnosing phenoconversion to dementia in psychiatric-onset prodromal dementia with Lewy bodies". *Psychogeriatrics.* 2024. doi: 10.1111/psyg.13094.

Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Longitudinal changes in clinical symptoms and proposed biomarkers for prodromal dementia with Lewy bodies in an older patient with depression. *Psychogeriatrics.* 2024. doi: 10.1111/psyg.13071.

Shibuya Y, Kobayashi R, Numazawa T, Toyoshima T, Hayashi H, Sone T, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S. Simple and Objective Evaluation Items for the Prognosis and Mortality of Delirium in Real-World Clinical Practice: A Preliminary Retrospective Study. *Psychiatr Res Clin Pract.* 2023; 5: 126-130.

Ohba M, Kobayashi R, Iseki C, Kirii K, Morioka D, Otani K, Ohta Y, Sonoda Y, Suzuki K, Kanoto M. Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Med Imaging.* 2023; 23: 81.

Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S,

Sakamoto K, Suzuki A. Style changes before and after disease onset in the works of an ikebana (Japanese traditional flower arrangement) artist with semantic variant primary progressive aphasia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2023; 77: 460-461.

Kobayashi R, Oba H, Kawakatsu S, Suzuki K, Suzuki A, Ihara K. Improvement in apathy and depression by non-pharmacological interventions in early-onset Alzheimer's disease: A longitudinal single-photon emission computed tomography study. *Geriatr Gerontol Int.* 2023; 23: 451-453.

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; 23: 725-727.

Kawakatsu S, Kobayashi R. Towards Improved Clinical Diagnosis of Argyrophilic Grain Disease Using Brain Imaging. *J Alzheimers Dis.* 2023; 93: 389-392.

Nogami C, Kobayashi R, Yokoi K, Ohba M, Hashimoto R, Sakamoto K, Inoue K, Otani K, Hirayama K. Syntactic Impairment Associated with Hypoperfusion in the Left Middle and Inferior Frontal Gyri after Right Cerebellar Hemorrhage. *Intern Med.* 2023; 62: 3405-3412.

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; 82: 427-437.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Morioka D, Hayashi H, Suzuki A. Fluctuation of dopamine transporter availability in psychiatric-onset dementia with Lewy bodies: the dilemma of treatment with antidepressants. *Psychogeriatrics.* 2023; 23: 553-555.

川勝 忍, 小林 良太. 【アルツハイマー病-研究と治療の最前線】臨床・治療薬 若年性アルツハイマー病と非定型/海馬保存型アルツハイマー病. *医学のあゆみ* 287(13) 1075-1080,2023.

渋谷 譲, 小林 良太, 鈴木 昭仁, 川勝 忍. 【脳画像所見を日常臨床に活かすには】前頭側頭型認知症と脳画像解析. *精神科* 43(3) 281-287,2023.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 坂本 和貴, 林

博史, 鈴木 昭仁. 神経変性疾患における高次脳機能障害と画像・病理 左後部側頭葉型アルツハイマー病とアルツハイマー病理を伴う TDP タイプ C の意味性認知症の比較. *高次脳機能研究* 43(3) 223-228,2023.

小林 良太, 森岡 大智, 川勝 忍. 【画像診断医に求められる認知症診断の minimum requirements-疾患修飾薬の到来を見越して-】Alzheimer 病の画像診断 典型例から非定型例まで. *臨床画像* 39(8) 895-906,2023.

小林 良太, 森岡 大智, 鈴木 昭仁. 【精神科医療の必須検査-精神科医が知っておきたい臨床検査の最前線】高齢者の初発幻覚妄想状態に際して必要な検査. *精神医学* 65(6) 875-883,2023.

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, 鈴木昭仁. 画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る-前頭側頭葉変性症-. 第 42 回日本認知症学会シンポジウム. 奈良市, 2023 年 11 月 25 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. 高齢者の幻覚・妄想の臨床-妄想症被害型の臨床-. 第 42 回日本認知症学会シンポジウム. 奈良市, 2023 年 11 月 25 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. 認知症疾患の生前病理予想の trial and error. 第 42 回日本認知症学会シンポジウム. 奈良市, 2023 年 11 月 24 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. レビー小体病を背景とした老年期精神障害. 第 38 回日本老年精神医学会シンポジウム. 東京都, 2023 年 10 月 14 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. 老年精神科医不足の現状と課題-大学教員の立場から-. 第 38 回日本老年精神医学会シンポジウム. 東京都, 2023 年 10 月 14 日.

小林良太. 精神科医のための認知症診療のピットフォール-画像診断の立場から-. 第 119 回日本精神神経学会シンポジウム. 横浜市, 2023 年 6 月 23 日.

国内学会教育講演

小林 良太. 認知症診療における総合病院精神科医に求められる役割. 第 36 回日本総合病院精神医学会. 仙台市, 2023 年 11 月 18 日.

国内学会一般演題

齋藤朝子, 徳田喜恵子, 小林良太. 認知症患者の食問題と人工栄養経路選択に関して在宅支援専門

職が捉える実情と課題. 第 42 回日本認知症学会. 奈良市, 2023 年 11 月 25 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 平岡宏太良, 富田尚希, 四月朔日聖一, MESFIN Berihu, WU Yingying, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 渡部浩司, 麦倉俊司, 古川勝敏, 石井賢二, 加藤隆司, 原田龍一, 古本祥三, 岡村信行, 田代学. 前頭側頭葉変性症における[18F]SMBT-1 PET 所見. 第 42 回日本認知症学会. 奈良市, 2023 年 11 月 24 日.

小林良太, 川勝忍, 坂本和貴, 村川智実, 森岡大智, 鈴木昭仁. 高齢発症両側側頭葉限局萎縮患者の左右側頭葉症状の経時的変化. 第 47 回日本高次脳機能障害学会. 仙台市, 2023 年 10 月 29 日.

小林 良太, 伊藤 さゆり, 川勝 忍, 村川 智実, 坂本和貴, 森岡 大智, 鈴木 昭仁. アルツハイマー病を背景とした進行性非流暢性失語の症候と画像. 第 47 回日本神経心理学会. 高知市, 2023 年 9 月 7 日.

G. 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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立
のための研究

研究分担者 林 博史 福島県立医科大学保健科学部教授

研究要旨

軽度認知障害（MCI）をもつ地域在住高齢者 34 名を対象に、ランダム化比較試験を実施し、認知機能や精神症状に対する e スポーツの効果を検証した。介入群には週 1 回 60 分間、計 8 回の e スポーツを実施したが、認知機能、精神症状共に介入群、対照群間で差は認められず、e スポーツの効果は確認できなかった。今後、e スポーツ実施の頻度、期間などを検討する必要がある。

A. 研究目的

ランダム化比較試験により、e スポーツが軽度認知障害（MCI）をもつ高齢者の認知機能やうつ・アパシーの改善に有用であるかを評価することを主目的とした。また、光トポグラフィ検査によって介入前後の脳血流量を測定し、MCI 高齢者における認知機能や精神症状と脳血流量との関連を明らかにすることを副次的な目的とした。

B. 研究方法

A 町が実施した「介護予防・日常生活圏域ニーズ調査」に回答した 65 歳以上の高齢者 2,285 名のうち、85 歳未満で MCI が疑われる 494 名を対象とした。研究参加の同意が得られ調査会場に会場した 60 名のうち、日本語版 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J) の得点が 25 点以下であった 34 名を介入群 18 名、対照群 16 名の 2 群に無作為に割付後、介入群のみ e スポーツを週 1 回 60 分、8 週間実施した。介入群、対照群とも介入前後で MoCA-J の他、Trail Making Test (TMT-A,B)、Geriatric

depression scale (GDS-15)、Starkstein Apathy Scale を実施した。また、介入前後の脳活動の評価のため、介入群、対照群、それぞれ 6 名に光トポグラフィ検査を行った。有害事象の項目としては、目の疲れ、上肢痛、肩こりを評価した。

（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実施した。

C. 研究結果

対象者の平均年齢は介入群 77.3±4.2 歳、対照群 74.8±4.8 歳、性別でも両群間に差はなかった。介入前の MoCA-J 得点は、介入群 22.9±2.1 点、対照群 22.5±2.4 点と差はなく、介入後、それぞれ 24.5±2.5 点、24.3±2.9 点と両群とも有意に上昇していた。TMT-A,B、GDS-15 および Starkstein Apathy Scale いずれも介入前の得点、介入後の変化において両群とも差はなかった。言語流暢性課題中の脳活動については、介入後に前頭葉の活動性が低下している部位は介入群では 24 チャンネル中、21 チャン

ネルだったが、対照群では 11 チャネルだった。有害事象に関しては、両群とも介入前後で変化はなかった。

D. 考察

地域在住 MCI 高齢者の認知機能および精神症状に対する e スポーツの効果は確認できなかったが、e スポーツを実施する頻度や期間が関連した可能性がある。代償機構によって増加していた課題中の前頭葉の血流が e スポーツ実施後、脳機能が改善し課題中の血流が低下した可能性がある。

E. 結論と今後の課題

MCI をもつ地域在住高齢者の認知機能や精神症状に対する e スポーツの効果は確認できなかった。今後は、e スポーツの実施頻度や期間について検討したい。

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2024 年 9 月、第 13 回認知症予防学会にて発表予定

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

Reference

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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究

研究分担者 鈴木匡子 東北大学・大学院医学系研究科・教授

研究要旨

正常圧水頭症患者における後方視的研究を行った。臨床的評価（modified Rankin Scale (mRS)）で術前に比べて、1点以上改善した場合にシャント術効果があると判断した場合、高血圧があることがシャント術による改善が得られにくい要因になることが分かった。また、これは特に歩行障害の軽い患者において明らかであった。シャント術の効果が得られなかった患者のうち、歩行障害の軽い群は、術前の Mini-Mental State Examination (MMSE) , Frontal Assessment Battery (FAB) の得点が低く、認知機能低下、前頭葉機能低下とシャント効果の乏しさが関連していた。

A. 研究目的

認知症の病態の進行には疾患による差があり、さらに個人差も大きい。認知症の重症化因子については、アルツハイマー型認知症ではある程度検討されているものの、他の疾患での重症化因子は分かっていない。そこで本研究では、多施設共同で、異なる背景疾患による認知症について病態の進行に関わる要因を明らかにすることを目的とする。当科は大病院として他施設では診断・治療しにくい正常圧水頭症や若年性認知症の患者が多く、これらの疾患を中心に研究を進める。

B. 研究方法

後方視的研究として、正常圧水頭症患者に関して、臨床的評価（modified Rankin Scale (mRS), CDR, NPH grading scale, 高血圧、糖尿病、脂質異常症、喫煙、脳梗塞の有無）、認知機能検査（Mini-Mental State Examination (MMSE) , Frontal Assessment Battery (FAB) , Trail Making Test A)、精神症状評価（NPI）、神経画像検査（MRI, IMP-SPECT, Dat scan）を検討した。また、正常圧水頭症に関するシャント術後1年の経過とこれらの

要因との関連を統計学的に解析した。前方視的検討として、正常圧水頭症患者、若年性認知症患者に対し、前述と同様の評価を行い、さらにアルツハイマー型認知症の関与を調べるために、脳脊髄液のリン酸化タウ、アミロイド1-42/1-40、アポリポ蛋白E多型を測定している。

（倫理面への配慮）

主管研究施設として福島県立医科大学が倫理委員会で承認を得ており、これをふまえて東北大学の倫理委員会でも承認された。研究参加にあたって、対象者から文書にて説明と同意を得ている。

C. D. 研究結果と考察

後方視的研究では、術前に比べ、mRSで1点以上改善した場合にシャント術効果があると判断した。その結果、高血圧があることがシャント術による改善が得られにくい要因になることが分かり、特に歩行障害の軽い患者において明らかであった。シャント術の効果が得られなかった患者のうち、歩行障害の軽い群は術前のMMSE, FABが低く、シャント術による改善もみられなかった。

前方視的研究では、症例のエントリーを進めてい

るところである。

E. 結論と今後の課題

後方視的検討は特発性正常圧水頭症に関しては既に終了しており、現在、前方視的検討のため初回評価を進めているところである。2024年度には順次2回目の評価を行う予定になっている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugimura Y, Baba T, Ezura M, Kikuchi A, Hasegawa T, Nagano I, Suzuki K, Takeda A. A Case of Corticobasal Syndrome and Posterior Cortical Atrophy with Biomarkers of Alzheimer Disease. *Alzheimer Disease & Associated Disorders* 37: 243-245, 2023

Morihara K, Ota S, Kakinuma K, Kawakami N, Higashiyama Y, Kanno S, Tanaka F, Suzuki K. Buccofacial apraxia in primary progressive aphasia. *Cortex* 2023;158:61-70

Kobayashi R, Oba H, Kawakatsu S, Suzuki K, Suzuki A, Kazushige I. 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* 23: 401-459, 2023

Kawakami N, Kannno S, Ota S, Morihara K, Ogawa N, Suzuki K. Auditory phonological identification impairment in primary progressive aphasia. *Cortex* 168: 130-142, 2023

Eda Hiro A, Okamura T, Arai T, Ikeuchi T, Ikeda M, Utsumi K, Ota H, Kakuma T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Suzuki K, Tanimukai S, Miyanaga K, Awata S. Initial symptoms of early-onset dementia in Japan: nationwide survey. *Psychogeriatrics* 23: 422-433, 2023

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究

研究分担者 伊関 千書 東北大学講師

研究要旨

認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか、として第一に、文献のアルツハイマー型認知症 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) における iNPH の合併と認知症の重症化についてナラティブ・レビューを行った。第二に、自験例である DLB 症例シリーズにおいて、iNPH の影響を検討した。第三に、自験例である AD 合併を疑う iNPH 症例シリーズにおいて、重症化の因子について検討した。エビデンスが不足しており、とくに AD を脳脊髄液 (cerebrospinal fluid, CSF) バイオマーカーで診断している際には研究間の基準や診断がばらつきやすく、合併する iNPH の影響の検討も続いてばらつきの影響を受けやすい問題点が明らかになった。自験例からは、AD や DLB に iNPH を合併すると、運動症状が重症の臨床病型となりやすく、運動機能の低下と同時に認知症の予後も不良であった。

令和5年度の研究は、3部構成とした。

・研究1【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか～エビデンス調査】

・研究2：【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響しうるか～山形大学医学部附属病院精神科におけるレビー小体型症例における調査】

・研究3：【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響しうるか～山形大学医学部第三内科におけるアルツハイマー型認知症を疑う症例の調査】

(倫理面への配慮)

東北大学医学部倫理委員会で、本共同研究の承認が得られ、まずオプトアウト内容である、後ろ向き調査、文献レビュー、を行った。

研究1【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか～エビデンス調査】

1-A, 研究の背景と目的

【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として「特発性正常圧水頭症

(idiopathic normal pressure hydrocephalus, iNPH)」がどの程度影響しうるか～エビデンス調査】

iNPH は認知症疾患の一つではあるが、認知症疾患の大部分を占めるアルツハイマー型認知症 (AD)、レビー小体型認知症 (DLB) に対してはこれまでの認知症の疫学調査では数%以下に留まっていた。本稿の伊関らは、hospital-based study ではなく、population-based study で、「悉皆的に脳画像を撮影する」方法では、iNPH が疑われる住民が年齢と共に増加する傾向を明らかにし、86 歳では住民の 8.9%の有病率であったと報告した (Iseki C et al. 2009, 2015, 2022)。しかし、hospital-based での、代表的な認知症疾患である AD および DLB の頻度よりは、少ない疾患と言える。また、iNPH は、AD および DLB とこれまで考えられていた以上に「併存」していることが徐々に明らかになってきており、このレビューでは、AD や DLB に対して iNPH の合併を進行のリスクとして捉えられるかどうか検討することが二次的な目的である。

また、文献調査とは別に、自験例において、どの程度 iNPH が認知症の進行リスクとして影響があるのか AD と DLB において調査を行うこととした (A-2 および A-3)。

1-B, 研究方法【認知症の病態の進行に影響する重症化因子としての iNPH の文献レビュー】を行った。

AD と iNPH の合併と重症化について : PubMed 検索式 ("alzheimers"[All Fields] OR "alzheimer disease"[MeSH Terms] OR

("alzheimer"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "alzheimer disease"[All Fields] OR "alzheimers"[All Fields] OR "alzheimer s"[All Fields] OR "alzheimer s"[All Fields]) AND "alzheimer disease"[MeSH Terms] AND "hydrocephalus, normal pressure"[MeSH Terms]) (2024/3/31)

LBD と iNPH の合併と重症化について :

PubMed 検索式 ("lewy body disease"[MeSH Terms] OR ("lewy"[All Fields] AND "body"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lewy body disease"[All Fields] OR ("parkinson disease"[MeSH Terms] OR ("parkinson"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "parkinson disease"[All Fields]) OR ("lewy body disease"[MeSH Terms] OR ("lewy"[All Fields] AND "body"[All Fields] AND "disease"[All Fields]) OR "lewy body disease"[All Fields] OR ("dementia"[All Fields] AND "lewy"[All Fields] AND "bodies"[All Fields]) OR "dementia with lewy bodies"[All Fields])) AND ("hydrocephalus, normal pressure"[MeSH Terms] OR ("hydrocephalus"[All Fields] AND "normal"[All Fields] AND "pressure"[All Fields]) OR "normal pressure hydrocephalus"[All Fields] OR ("normal"[All Fields] AND "pressure"[All Fields] AND "hydrocephalus"[All Fields])) (2024/3/31)

このうち、とくにレビューが欠けていると考えられる iNPH の診療ガイドラインの最新版 (第 3 版) が発行された 2020 年以降の文献より、重症化因子を考える上で現在ヒトにおいて臨床的に利用できる指標が

含まれる文献を抽出した。今回、診断基準などの多様性の問題があるため、ナラティブ・レビューとした。

1-C. 研究結果【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響しうるか〜エビデンス調査】 ナラティブ・レビュー

我が国でも検査のできる脳脊髄液 (Cerebrospinal fluid, CSF) 中のバイオマーカーと脳生検 (病理の確認として) を組み合わせた研究がある。フィンランドの Kuopio NPH レジストリ 222 例の iNPH 患者を対象とし、脳生検による AD 病型によってグループに分けた。対照コホートとして、認知機能が健常人 (n=33) と、AD と診断され iNPH ではない患者 (n=39) を置いた。すべてのバイオマーカー値は、健常者と AD 病理を有する iNPH 患者の t-Tau レベルを除いて、グループ間で有意に異なっていた。P-Tau181 と A β 1 - 42 の比は、iNPH 患者における AD 病理の認識に中程度の効果を示した (感度 0.79、特異度 0.76、曲線下面積 0.824)。(Vanninen A et al) この研究からは、CSF バイオマーカーで AD と iNPH が臨床的に必ずしも分離できるわけでないことが必要な結果である。この報告では、このようにバイオマーカーの異なる患者における臨床的特徴や予後が述べられていないが、臨床的特徴や予後、重症化を予測していく因子の候補となる CSF バイオマーカーの基礎となる論文であると思われる。

Pyrgelis et al. のレビューによると、表 1 に示すように、CSF での AD プロフィール陽性者で定義された AD 患者では、iNPH を合併していると、認知機能・歩行機能において

重症化しやすい／重症化と関係がない／重症化しにくい、といったように一定しない傾向が認められることがわかる。また CSF アミロイド β や p-tau 以外のマーカーの組み合わせも試みられている。AD や iNPH の診断基準が異なるため、システマティックレビューが困難な状況である。

Müller-Schmitz K et al. の報告 (表 1 の文献 84) では、62 名の iNPH と診断された患者で、脳脊髄液 A β 、p-tau 等が AD らしいプロフィールを呈した 28 名の群のほうが、AD らしくない CSF 群に比べ、タップテストの後で歩行機能と認知機能の指標が改善したという。この研究では、iNPH と診断した群の中に、CSF バイオマーカーが AD と区別がつかないパターンの人が約半数いるという捉え方であった。この研究の結果からは、AD に iNPH が合併したほうが、iNPH の治療 (シャント術) の反応性がよい (重症化の予後が改善する可能性がある) ということになる。しかし、以下のように他の研究では逆の結果が出ていたり、診断基準の問題があったりするため、結果の解釈には注意が必要である。

Andersson J et al. が指摘しているように、同じ集団をアメリカ・ヨーロッパの iNPH の診断基準と日本の基準とで最大 3 倍程度、前者の方が診断された患者が多くなっていた。これを踏まえると、Schmitz K et al. の報告は、日本の基準では iNPH と診断されない患者が多く含まれる、つまり日本では iNPH には診断しがたいので AD と診断されるような患者が含まれている可能性がある。先述の Schmitz K et al. の研究では、どの基準を採用したかが不明なのが大きな問題点であった。

Klemke et al.の研究も iNPH の診断基準は曖昧で、少し特殊なのはシャント術を施行されなかった例のみで観察されている研究である。CSF バイオマーカーで見て、AD と iNPH 合併群では一部の歩行機能評価指標でタップテスト後の改善が AD 陰性の iNPH 群より顕著であったが、6 ヶ月以上の長期経過では歩行が悪化しやすかった。AD と iNPH 合併群ではタップテスト後、6 ヶ月以上の時点でもブロックタッピング（視覚性注意）が改善していて、それは AD 陰性の iNPH ではみられなかったことであった。記憶機能、構成障害においては、AD と iNPH 合併例は予想通りタップテストと関係なく悪化しやすかった。AD 症例シリーズにおいて検討した研究ではないものの、AD に iNPH が合併した場合には、iNPH の治療をすると注意機能だけは改善できる可能性が示唆された。しかし、AD に iNPH が合併した場合に、注意機能の改善だけを目的にして治療はするべきではなく、歩行・運動機能の予後も総合的に検討するべきである。すなわち iNPH が合併した場合には、認知症としての認知機能重症化のみを見ているわけにはいかず、生活の質や日常生活動作の障害も含ませつつ、重症化の内容を捉えていくべきである。

Yang F et al.は、日本の診断基準による iNPH で、shunt non-responders では、CSF プロフィールが AD 様の傾向であった（p-tau 高値、A β 42 低値）。また、アストロサイトやミクログリアの活性と関連した炎症系のバイオマーカーも Shunt 反応性による群間で異なることを指摘している。AD に iNPH を合併した症例では、タップテストやシャント反応性が良くなく、歩行機能も認知機

能予後も悪いという臨床的に理解しやすい結果であった。

アミロイド PET は、2024 年より本邦で保険収載されたため、AD と iNPH のアミロイド PET による合併診断について整理した。このテーマでは、世界的にみても文献が少ないが、Mallon et al. は我が国の Hiraoka et al.のデータを含む iNPH 患者にアミロイド PET を施行した3つの研究をレビューした。シャント術前の iNPH 患者の脳内アミロイド沈着を PET で評価し、脳内アミロイド沈着と術後の臨床的改善との関連を検討した。iNPH 患者でアミロイド PET の集積が陽性の場合には AD 併存と捉えられる。アミロイド PET 陰性患者の 18/28 人（64.3%）、アミロイド PET 陽性患者の 5/10 人（50%）がシャント造設に陽性反応を示した。3つの研究から、PET 陽性の場合にシャント陰性である感度、特異度、正確度は、それぞれ 33.3%、76.2%、58.3%（統計学的有意差には達せず）。別の視点では、AD と iNPH が合併していても、ある程度シャント術の効果があると言える。これらの研究の臨床症状データからは、アミロイド PET 検査前／アミロイド PET なしの場合では、臨床症状のみでは、iNPH に AD が合併しているかを判定するのが難しいという重要な前提があることがわかった。また AD と iNPH が合併したときの長期予後が依然、不明である。CSF バイオマーカーで AD と iNPH の合併を議論した場合に、表 1 のように重症化予後が研究によって変動しすぎていたのは、おそらく AD を CSF バイオマーカーで診断する不確かさが存在するためと思われるので、AD をアミロイド PET で診断し、iNPH 等の他の疾患の合併を診断していくべきと

考えられる。

次にレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies, DLB)、パーキンソン病 (Parkinson's disease, PD)、パーキンソン病に伴う認知症 (Dementia with Parkinson's disease, PDD) を含むレビー小体病 (Lewy body disease, LBD) における iNPH 合併の影響について文献レビューを行った。

脳脊髄液バイオマーカーを用い、QT-Quick 法により、 α シヌクレインを測定する試みが、PD の診断や他の疾患との鑑別を試みる流れで研究されている。しかし、現在世界でも日本でも、研究レベルでしか行えず、一般臨床では使用できないため、手引き書では記載しないこととした。この方法は、Peña-Bautista et al.によるメタ解析の結果、 α -syn RT-QuIC は、DLB とコントロール (プール感度 0.94、特異度 0.96) および AD (プール感度 0.95、特異度 0.88) の識別において非常に高い診断能を示し、DLB の前駆期に有望であることが示された。先に症候上の分離も試みていた Sakurai et al.の研究ではまた、QT-QuIC も検討していたが、iNPH と併存する 13 名の PD/PDD すべてで QT-QuIC 陽性、19 名の iNPH すべてで陰性であった。追加試験も必要であろうが、この方法が一般的に使用できるようになれば、他の疾患と LBD との分離や合併の診断において有用なバイオマーカーになる可能性があり、現在の我が国では日常臨床では用いることができないが、将来採用される可能性が高いと思われ、文献調査に入れた。

Gianni G et al. の報告では、293 名の iNPH において脳脊髄液 (CSF) で RT-Quick 法で

シヌクレインを測定、CSF の $A\beta$ も測定したところ、25% の iNPH で α シヌクレイン陽性: 体幹と上肢の筋強剛が強い、MMSE が低い 25% の iNPH で $A\beta$ 陽性: MMSE が低いという、レビー小体病病理合併の高さが示された。しかし、シヌクレイン陽性群でも 6 ヶ月でのシャント後の改善には差がなかったという。シヌクレイン病理とアルツハイマー病理の合併は高齢になるほど多くなることが知られており、彼らの研究からは、このような病理同士の合併、すなわち LBD + AD そして +iNPH の併存も想定すべきということが示唆されたと思われる。

Sakurai et al. によると、79 名の iNPH のうち 23 名が PD/PDD の診断基準を満たし (うち 13 名は CSF の α シヌクレイン陽性)、8 名が DLB の診断基準を満たし、レビー小体病併存群では、併存していない iNPH に比べ、上肢のパーキンソニズムが有意に目立った。DAT スキャンの線条体取り込み低下は正常 > iNPH > レビー小体病の順であった。また、同じグループの第二報では、レビー小体病の併存群では運動症状が重度であり、レビー小体病群に対して腰椎腹腔シャント (LPS) (14 名) を施行すると、非シャント群 (7 名) に比べて生存率が良く、modified Rankin scale (mRS) の低下が小さく、重症度である Hohen-Yahr のスコアの悪化が小さかったという。LBD 側からみると、iNPH が合併している場合には、下肢のパーキンソニズムが目立ちやすく、運動症状全体が重度であることに注意が必要であるが、認知機能の重症度悪化の特徴については検討されていないため、今後の検討が必要であろう。

iNPH に特異的な CSF バイオマーカーに

関する研究もある (Nakajima et al.)。iNPH 患者の CSF のプロテオーム解析によりプロテインチロシンホスファターゼ受容体タイプ Q (PTPRQ) を抽出し、PTPRQ は上衣細胞と脈絡叢における発現が明らかにしている。後天性、先天性/発達性の NPH 患者および iNPH 患者群ではあるが、PTPRQ 濃度は、コントロール群やパーキンソン病患者よりも有意に高かった。まだ臨床で広く実用化はされていないが本邦の研究であり、認知症疾患に対して iNPH が合併しているか画像だけでは確実にわからないこともあるため、今後は AD や LBD の特異的診断のための CSF バイオマーカーだけではなく、AD や LBD を除外できるこのようなバイオマーカーの発展も望まれる。

次に、ドパミントランスポーターシンチグラフィ、DaT スキャンと iNPH 研究について述べる。Todisco et al. によると、iNPH に L-DOPA チャレンジテストを施行して陰性であった iNPH の 110 名のうち非典型パーキンソニズムの症状 9 名を除いた iNPH の 102 名を症候により、不安定歩行障害群 34 名、パーキンソン症候歩行障害群 60 名と分けてそれぞれシャント群する、しない群で分けて 2 年間のフォローアップをした。この論文によると、レボドパが効かないが、パーキンソン病の症状に類似した (すくみ足、すり足、en bloc turning) 歩行障害を呈する iNPH 患者で、DaT スキャンでも線条体集積低下があるパーキンソン症候歩行障害群がいると定義された。歩行障害は、不安定歩行障害群とパーキンソン症候歩行障害群の両群において尾状核 DAT 集積密度と相関していた。パーキンソン徴候は、症状がより重篤なパーキンソン症候歩行障害群で線

条体 DAT 集積も全体に低く、この群の中でも被殻および尾状核の DAT 集積と症状重症度が相関していた。歩行と尾状核 DAT 集積は、両群において手術後に改善した ($p < 0.01$)。パーキンソン症候歩行障害群のシャント後では、パーキンソニズムと被殻 DAT 集積が改善した ($p < 0.001$)。手術を拒否して受けなかった患者では、歩行、パーキンソン徴候、線条体 DAT 集積が経時的に悪化した ($p < 0.01$)。彼らの研究以外での、実際の臨床場面では、彼らの定義した iNPH のパーキンソン症候歩行障害群は、iNPH と診断されていない可能性も高いと思われる。すなわち、神経内科などで診療している LBD に iNPH の合併が含まれている可能性があり、iNPH が運動症状や認知症の重症化に関与する因子となっているが気づかれていないのかもしれない。やはり今後は、LBD に対して iNPH の合併があると重症化しているのかどうか、検討やレビューが必要と思われる。

Odagiri H et al. は、MIBG 心筋シンチグラフィによる評価 : 127 例の definite iNPH の後方視的検討において、仮面様顔貌、振戦、安静時振戦、筋強剛といった症候でレビー小体病が疑われた症例は 21 例であった。そのうち 7 例の症例で MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下が認められ、レビー小体病の併存が示唆された。MIBG 心筋シンチグラフィは、LBD 診断における特異度が DAT スキャンより高いため、鑑別に用いる有用性が高く、LBD と確実に診断できた上で iNPH の合併の影響を考えることが DaT スキャンよりも確実であろう。

1-D, 考察

代表的な認知症疾患である AD および DLB に対して、iNPH がどのように重症化に関与するか文献レビューを行った。このテーマでの文献は不足している。iNPH 側からみて CSF バイオマーカーによる AD のプロフィール診断により、合併を診断する研究は比較的多いが、疾患の診断基準やバイオマーカーの基準が多様で、症候の重症度を判断できる材料は少ない。アミロイド PET を診断に用いる研究の蓄積が望まれる。LBD に iNPH が合併した場合に、認知機能の重症化についての文献が不足している。

*研究1の引用文献

- Klemke LL, Müller-Schmitz K, Kolman A, Seitz RJ. *Neurol Res Pract.* 2023 Sep 7;5(1):52.
- Pyrgelis ES, Paraskevas GP, Constantinides VC, et al. *Brain Sci.* 2023;13(11):1593.
- Yang F, Yang L, Fang X, Deng Y, Mao R, Yan A, Wei W. *J Alzheimers Dis.* 2023;93(4):1341-1354.
- Mallon DH, Malhotra P, Naik M, et al. *J Clin Neurosci.* 2021;90:325-331.
- Vanninen A, et al. *J Alzheimers Dis.* 2023;94(2):727-736.
- Hiraoka K, et al. *J Neurol Sci.* 2015 Sep 15;356(1-2):124-8.
- Sakurai A, Tsunemi T, Shimada T. *J Neurosurg.* 2022 Mar 11:1-8.
- Sakurai A, Tsunemi T, Ishiguro Y, et al. *J Neurol.* 2022 Apr;269(4):2022-2029.
- Giannini G, Baiardi S, Dellavalle S, et al. *Fluids Barriers CNS.* 2022;19(1):71.
- Odagiri H, Baba T, Nishio Y, Iizuka O, et al.

J Neurol Sci. 2015 Dec 15;359(1-2):309-1

- Todisco M, Zangaglia R, Minafra B, et al. *Neurology.* 2021 Jun 8;96(23):e2861-e2873.
- Nakajima M, Rauramaa T, Mäkinen PM, et al. *Eur J Neurol.* 2021 Feb;28(2):389-400.

研究2：【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH がどの程度影響するか～山形大学医学部附属病院精神科におけるレビー小体型症例における調査】

2-A, 背景と目的

精神科で診療されているレビー小体型認知症 (DLB) では、精神症状が目立つ症例が多く、神経内科や内科で診療されている DLB では、運動症状が目立つ症例が多いことが臨床的に予想される。脳神経内科で診療されている LBD について我が国でいくつかが報告がみられるようになったが、精神科症例では乏しく、本研究では、DLB に iNPH を合併した場合の症状の重症化について知ることを目的とする。

2-B, 研究方法

2013年3月-2022年9月に山形大学医学部附属病院精神科で診療され MDS 診断基準 2015 で DLB と診断された症例 30 例を対象とし、2022年11月に後ろ向き調査を行った。年齢、初発症状、頭部 MRI または CT 判定時の運動症状 (振戦、筋強剛、動作緩慢、歩行障害、易転倒)、運動症状出現までの期間、L-DOPA 治療有無の情報を得た。頭部 MRI または CT で Evans index, THC (Tight high convexity, 高位円蓋部の脳溝くも膜下腔狭小化所見) を判定した。ECD-SPECT では血流低下部位の分布、

Kapparah sign の有無、DaT Scan における線条体集積低下（陽性）、MIBG 心筋シンチグラフィの集積低下（陽性）の情報を収集した。この研究では、山形大学医学部附属病院倫理委員会での承認済でオプトアウトによる同意を取得した。

2-C. 結果（表 2）

頭部 MRI または CT 検討時の平均年齢は 77.8 ± 6.4 (SD) 歳で、運動症状の合併は 25 例であった。頭部画像において DESH が認められた MRI supported possible iNPH は 3 例であった；初発症状はそれぞれ、うつと妄想 1 例、転倒と幻視 1 例、うつと幻視 1 例であり、運動症状出現までの期間は 0、4、10 年で、姿勢保持障害が目立ち、L-DOPA が投与され、後頭葉の CBF 低下が認められず、Kapparah sign ±～+ で、DaT scan は 2 例で陽性、MIBG は 3 例で陽性であった。また、THC のみ認められる症例が 4 例 (13.3%) であった；うち 2 例は運動症状が比較的目立った。（表 2）

2-D. 考察

DLB 症例のうち 7/30(23.3%)において、頭部画像で THC または DESH という脳脊髄液循環障害が疑われる状態を呈していた。精神科で診療される DLB 症例では、精神症状の対応が主体となり iNPH の精査のタイミングを図ることが困難なケースが多いと思われた。

研究 3 【認知症の病態の進行に影響する重症化因子として iNPH) がどの程度影響しうるか～山形大学医学部第三内科におけるアルツハイマー型認知症を疑う症例の調査】

3-A. 背景と目的

iNPH 症例において、AD や他の Tauopathy との鑑別および合併が問題になる。本研究の目的は、iNPH 症例においてバイオマーカーを用い複合病理の可能性を検討し、それが認知症の進行にどの程度影響したかを知ることである。

3-B. 研究方法

対象は山形大学医学部第三内科で診療した iNPH 症例のうち、PiB-PET と新潟大学での脳脊髄液リン酸化タウ測定 (CSF p-tau) を施行した 5 症例である。5 症例とも iNPH の 3 徴を呈し、頭部 MRI で DESH 所見を認め、iNPH 診療ガイドラインに基づき Definite 4 例、Probable 1 例を診断した。PiB-PET は、50-70 分の Centiloid scale を算出し 19 以上をアミロイド陽性 (A+) とし、CSF p-tau は 29 pg/ml 以上をタウ陽性 (T+) と定義した。5 症例とも多施設共同臨床研究 SINPHONI 3 登録症例で、学会等の報告に関して了承済み。

3-C. 結果

表 3 に iNPH と診断された症例の CSF テスト時の症例のプロフィールを示す。
症例 1：80 歳女性；MMSE 15 点 (A-/T-)、
症例 2：75 歳男性；MMSE 12 点 (A+/T-)、
症例 3：78 歳女性；MMSE 2 点 (A+/T-)、
症例 4：80 歳男性；MMSE 27 点 (A-/T+)、
症例 5：78 歳男性；MMSE 11 点 (A+/T+) であった。5 例前例において、前医で AD と診断されそのうち症例 1-4 は治療歴があった。診断・治療後に約 2 年の経過観察を施行し、臨床経過が比較的良好なのは A-であった症例 1, 4 であった。症例 1 では術後 1

年6ヶ月後まで歩行可能であったが歩行しようという意欲は乏しく、徐々に廃用が進み、術後2年後以降は車椅子移乗レベルとなった。認知症は術後2年後でMMSE 23であった。症例4では無治療で2年後の時点で歩行可能でふらつきは認められ、MMSE 22であった。A+であった症例2, 3, 5ではシャント術後の改善期間はあったものの、認知機能、歩行機能ともその後悪化があった。症例2, 3では術後6ヶ月ほどで寝たきりに移行し、ほとんど会話が成立しなかった。症例5では術前から独歩できず、術直後でリハビリでの集中力、意欲がみられたものの、術後3ヶ月で歩行ができず、会話ができない状態へ術後6ヶ月で移行した。

3-D, 考察

本症例は5例とも一般診療において、ADと診断されていた経緯があり、認知症診療におけるiNPHの合併に留意が必要である。

5症例だけではあったがその中でもCSFにおいて様々なA β 、p-tauのパターンが存在し、CSF診断は一般診療では困難と思われる、アミロイドPETを用いる方がよいと考えられる。iNPHが合併していると診断され、治療された場合でも、経過は非常に悪い症例が多かったのは、iNPHの治療が遅れたため、複合病理(A β 、タウ)があったため、長期経過では生活や、介護、リハビリテーションの多様性があったため、といった要因が考えられた。認知症悪化の予後因子として、iNPHの合併は非常に大きな悪化をみせる因子であることが示唆された。

E. 令和5年度の研究1-3全体を通して結論と今後の課題

認知症の重症化因子として、認知症のうちADとDLBとし、重症化因子としてこれまであまり検討がないiNPHを挙げ、文献のナラティブ・レビューを行った。文献は多くないが、CSFの診断ではバイオマーカーの種類や基準が研究毎にばらつくことが問題であった。自験症例シリーズ研究である研究2と3からは、ADとDLBにiNPHをが合併した場合は、運動症状も認知機能症状も重症化しやすいと考えられた。高齢者では、iNPHだけでなく、複合病理があることが多いと思われ、その重要性を認識する必要がある。今後は、ADやDLB症例の症例を増やしてエビデンスを作ることが必要である。また、iNPHと他の認知症の重症化因子との関連を検討することも重要であると思われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Iseki C, Takahashi Y, Adachi M, Igari R, Sato H, Koyama S, Ishizawa K, Ohta Y, Kato T: Prevalence and development of idiopathic normal pressure hydrocephalus: A 16-year longitudinal study in Japan. *Acta Neurol Scand.* 2022; 146(5): 680-689. PMID: 36114711

2) Suzuki Y, Iseki C, Igari R, Sato H, Koyama S, Kawahara H, Itagaki H, Sonoda Y, Ohta Y: Reduced cerebral blood flow of lingual gyrus associated with both cognitive impairment and gait disturbance in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol Sci.* 2022; 437: 120266. PMID: 35486971

3) Sugai Y, Niino K, Shibata A, Hiraka T,

- Kobayashi A, Suzuki K, Iseki C, Ohta Y, Kanoto M. Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling elderly. *Eur J Radiol.* 2023;162:110792. PMID: 36965287.
- 4) Sugai Y, Niino K, Shibata A, Hiraka T, Kobayashi A, Suzuki K, Iseki C, Ohta Y, Kanoto M. Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling elderly. *Eur J Radiol.* 2023; 162: 110792. PMID: 36965287
- 5) Ohba M, Kobayashi R, Iseki C, Kirii K, Morioka D, Otani K, Ohta Y, Sonoda Y, Suzuki K, Kanoto M. Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Med Imaging.* 2023; 23(1): 81. PMID: 37312030
- 6) Iseki C, Hayasaka T, Yanagawa H, Komoriya Y, Kondo T, Hoshi M, Fukami T, Kobayashi Y, Ueda S, Kawamae K, Ishikawa M, Yamada S, Aoyagi Y, Ohta Y. Artificial Intelligence Distinguishes Pathological Gait: The Analysis of Markerless Motion Capture Gait Data Acquired by an iOS Application (TDPT-GT). *Sensors.* 2023; 23(13): 6217. PMID: 37448065
- 7) Iseki C, Suzuki S, Fukami T, Yamada S, Hayasaka T, Kondo T, Hoshi M, Ueda S, Kobayashi Y, Ishikawa M, Kanno S, Suzuki K, Aoyagi Y, Ohta Y: Fluctuations in Upper and Lower Body Movement during Walking in Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinson's Disease Assessed by Motion Capture with a Smartphone Application, TDPT-GT. *Sensors.* 2023; 23(22): 9263. PMID: 38005649
- 8) Suzuki D, Koyama S, Takahashi N, Suzuki Y, Igari R, Iseki C, Sato H, Hiraka T, Kanoto M, Ohta Y. A Case with Anti-ganglioside Antibodies Showing Multiple Cranial Nerve Palsies Detected on Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Imaging. *Intern Med.* 2023; 62(23): 3541-3544. PMID: 37062729
- 9) Takahashi N, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Suzuki D, Suzuki Y, Sato H, Koyama S, Kobayashi M, Ohta Y: Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Accompanied by Seropositivity for Anti-GAD65, Anti-SOX-1 and Anti-VGCC Antibodies Due to Small-cell Lung Cancer. *Intern Med.* 2024; 63(6): 857-860. PMID: 37587040
- 10) Sato D, Sato H, Kondo T, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Amano S, Ono Y, Kimura A, Shimohata T, Ohta Y: A Case of Anti-IgLON5 Disease Showing an Improvement in Dysautonomia, Including Vocal Cord Palsy, via Combined Immunotherapy. *Intern Med.* 2024; Online ahead of print. PMID: 38171876
2. 学会発表
- 1) Iseki C, Igari R, Sato Hiroyasu, Sato

Hidenori,Kanno Suzuki K ,Ohta Y:
Idiopathic Normal Pressure
Hydrocephalus (iNPH) Is Common among
Nonagenarians:A Report from the
Takahata Cohort. Hydrocephalus 2023
15th Meeting of Hydrocephalus Society,
Hamburg, Germany; 2023/8 (査読有)

2) Iseki C, Kondo T,Igari R,Sato H,
Suzuki K,Ohta Y: Four cases of posterior
cortical atrophy (PCA): the characteristics
of agraphia and visuospatial difficulties.
International Neuropsychological Society,
Taipei, Taiwan; 2023/7 (査読有)

3) 伊関千書：日本正常圧水頭症学会プレ
ミーティングセミナー 診断と治療の最前
線 認知症専門医からみた iNPH, 第 24 回
日本正常圧水頭症学会, 北見市；2023 年 2
月

4)伊関千書：教育講演 1 iNPH を学ぼう
1-1 疫学、危険因子、病理 .第 24 回日本正
常圧水頭症学会, 北見市；2023 年 2 月

5) 伊関千書, 熊木大輔, 諏佐真治, 川原光
瑠, 猪狩龍佑, 佐藤裕康, 佐藤勝浩, 樋口藤
男, 時任静士, 太田康之: 特発性正常圧水頭
症における睡眠時無呼吸症候群:非接触型
ベッドシートセンサ Vital Beats による評
価. 第 24 回日本正常圧水頭症学会, 北見市;
2023 年 2 月

6) 伊関千書, 小林良太, 森岡大智, 木村正
之, 太田康之. 精神科診療のレビー小体型
認知症症例における画像上の iNPH 併存の
後ろ向き調査学会名, 第 24 回日本正常圧水
頭症学会, 北見市；2023 年 2 月

7)伊関千書：iNPH—超高齢化社会におけ
る課題. 第 24 回日本正常圧水頭症学会学術
集会 特別講演, 大阪; 2024/2

8) 村松知秋, 近藤敏行, 伊関千書, 山田茂
樹, 青柳幸彦, 太田康之: 後期高齢住民の歩
行,認知機能,脳領域容積および白質病変容
積の特徴. 第 64 回日本神経学会学術大会,
千葉；2023 年 5-6 月

9) 鈴木渉, 伊関千書, 近藤敏行, 深見忠典,
青柳幸彦, 山田茂樹, 太田康之: パーキンソ
ン病と特発性正常圧水頭症における歩行の
ランダム性. 第 64 回日本神経学会学術大会,
千葉；2023 年 5-6 月

10) 横瀬広記, 伊藤千書, 太田康之: 地域
高齢住民における鍵探し検査による遂行機
能の評価. 第 64 回日本神経学会学術大会,
千葉；2023 年 5-6 月

11) 山田茂樹, 青柳幸彦, 小林吉之, 伊関
千書, 近藤敏行, 太田康之, 上田茂雄, 寶子
丸稔, 饗場郁子, 石川正恒, 間瀬光人:スマ
ートフォンアプリ TDPT-GT による歩容評
価. 第 10 回日本転倒予防学会学術集会、京
都；2023 年 10 月

12) 星真行, 伊関千書, 新藤柁, 齋藤怜奈,
小下弘嗣, 近藤敏行, 青柳幸彦, 山田茂樹,
太田康之: スマートフォンアプリ Hacaro
iTUG を用いて超高齢者のフレイルおよび
歩行の特徴を捉える. 第 10 回日本転倒予防
学会学術集会、京都；2023 年 10 月

13) 伊関千書, 鈴木渉, 深見忠典, 山田茂
樹, 早坂達哉, 近藤敏行, 星真行, 上田茂雄,
小林吉行, 石川正恒, 菅野重範, 鈴木匡子,
青柳幸彦, 太田康之: 特発性正常圧水頭症と
パーキンソン病の歩行中の上肢および下肢
運動のゆらぎ解析: iPhone アプリモーショ
ンキャプチャを利用して. 第 25 回日本正常
圧水頭症学会学術集会; 大阪,2024/2

14) 伊関千書, 太田康之, 鈴木匡子: 地域
在住高齢者における質感認知および、6 年

後の認知機能低下の調査. 第 28 回日本神経精神医学会学術集会, つくば, 2023/12

15) 伊関千書、高橋賛美、猪狩龍佑、佐藤裕康、加藤丈夫、太田康之：山形県住民における特発性正常圧水頭症（iNPH）の 80 歳代有病率および無症候性脳室拡大から進展する iNPH. 第 32 回日本脳ドック学会, 盛岡, 2023/6

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

表 1. アルツハイマー型認知症に関する CSF バイオマーカーと、iNPH が合併していた場合の臨床症候の関連

Table 2 in Pyrgelis ES, Paraskevas GP, Constantinides VC, et al. Brain Sci. 2023;13(11):1593.

Table 2. CSF biomarkers correlations to severity of symptoms and prognosis.

CSF Biomarker	Clinical Correlation	Reference
t-tau high concentration	More severe symptoms	[34]
p-tau high concentration	Worse cognitive prognosis	[46,49]
p-tau high concentration	Longer disease duration (more than one year)	[38]
p-tau low concentration	Worse gait difficulties	[89]
A β 42 concentrations low concentration	Shunt responder status	[39,82]
sAPP concentration	Lower in shunt responsive iNPH than non-NPH patients	[54]
A β 42 concentration	Worse cognitive impairment	[89]
p-tau/A β 42 high ratio	No effect on cognitive prognosis	[43]
p-tau/A β 42 high ratio	Shunt non-responder status	[89]
CSF biomarkers	Higher possibility to develop a neurodegenerative disease	[38]
AD profile	No differences in any of them between responders and non-responders	[55]
AD profile	No effect on shunt responsiveness	[27]
AD profile	Negative effect to tap-test and shunt responsiveness	[83]
AD profile	Better gait and cognitive improvement after CSF removal	[84]
NFL high concentration	pathological density, worse: gait, balance, wakefulness and neuropsychological performance	[55,56,86]
NFL low concentration	Long term kinetic improvement	[55,56,86]
NFL reduction after shunt	Greater improvement in gait and balance	[55,56,86]
LRG high concentration	Brain damage	[64]
Homocysteine decrease after CSF removal	Greater symptoms improvement	[71]
α 2HS glycoprotein, α 1antichymotrypsin and α 1beta glycoprotein increased concentration	Shunt responder status	[87,88]
GFAP, apolipoproteins (A-1, AIV, J and E), prostaglandin-H2 D-isomerase, Alpha-1-antitrypsin, serotransferrin complement C3c, anti-thrombin, α 2 antiplasmin and albumin decreased concentration	Shunt responder status	[87,88]
PTQRP low concentration	Shunt non-responder status	[81]

CSF: cerebrospinal fluid; t-tau: total tau protein; p-tau: phosphorylated tau protein; APP: amyloid precursor protein; A β 42: amyloid beta with 42 amino acids; AD: Alzheimer's disease; NFL: neurofilament light chain; LRG: leucine-rich-alpha-2-glykoprotein; GFAP: glial fibrillary acidic protein; PTQRP: protein tyrosine phosphatase receptor type Q.

表2 DLB 症例シリーズにおける症候、iNPH を疑う画像所見

Comparison of the group with iNPH suspected MRI (DESH 3, THC-only) and other DLB group

Motor symptoms	iNPH associated MRI	Age	Age at onset	Symptoms at onset	Time at motor symptoms	Motor symptom	Symptoms at MRI						CBF			PiB-PET				
							Tremor	Rigidity	bradykinesia	Gait disturbance	Fall	L-DOPA	Occipital	CAPPAH sign	DaT Scan	MIBG	Centilod scale	Aβ		
+	DESH	1/F	84	71	Depression Delusion	4 y	Severe	-	±	+	+	+	+	-	+	+	+	+	76.8	+
		2/F	81	77	Delusion Fall	0 y	Severe	-	-	+	+	+	+	-	+	+	+	+	19.7	±
		3/M	68	61	Depression Delusion	10 y	Severe	+	+	+	+	+	+	-	±	-	+	+	-4.6	-
	THC-only	4/F	77	76	Depression	0.3 y	Severe	-	+	+	+	+	+	-	-	+	+	NE	54.8	+
		5/F	82	67	Tremor	0 y	Severe	+	+	+	+	+	+	-	+	+	NE	NE	28.7	+
		6/F	86	79	Delusion Tremor	0 y	Mild	+	-	+	-	-	+	-	+	+	+	+	99.4	+
		7/F	81	85	Fall	0 y	Severe	+	+	+	+	+	-	+	-	+	+	+	77	+
-	No	18名 5名																		
		77.1 ± 6.6	71.1 ± 9.2	Amnesia 7 Dep 5 Del 3 Exe disord 2 Tremor 2	Median 1.5y (0-16)	Severe 3/23	26.1 %	39.1 %	56.5 %	43.5 %	26.1 %	34.8 %	60.1 %	0%	70.6 %	70.6 %	Ave. 51.2	13/ 15		

DESH, disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (不均衡な脳脊髄液腔の拡大を示す水頭症); CBF, cerebral blood flow; CAPPAH sign, Convexity APParent Hyperperfusion sign; DaT, dopamine transporter scinchigraphy; PiB-PET, pittsburgh compound b positron emission tomography.

表3 iNPH 症例における CSF バイオマーカーおよび PiB-PET による合併病理の可能性

Case no/ sex	発症 年齢 onset (年)	MMSSE	紹介 時の 認知 状態	当科 での 臨床 診断	Treat ment	B-tau (神経 fibril タウ) Cut-off 30 pg/ml	B-amy (Aβ) Cut-off 30 pg/ml	PiB-PET SUVR (50-70 min)	PiB-PET Centilod score (50-70 min)	Total tau (SU)	頭部MRI	IMP-SPECT	PiB-PET (50-70min)
Case 1 80/F	2	15	AD		VPS	10.2	< 25	1.02	-6.0	138			
Case 2 75/M	5	12	AD		VPS	14.7	68.3	1.28	49.3	486			
Case 3 78/F	8	2	AD +AD		VPS	22.9	55.1	1.69	93.3	383			
Case 4 80/M	1.5	27	iNPH		BSC in SIN3	30.8	38.4	1.24	12.0	236			
Case 5 78/M	2	11	AD		VPS	51.7	63.9	1.84	107.9	300			

VPS, ventriculoperitoneal shunt.

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

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究

研究分担者 井原 一成 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座 教授

研究協力者 蘭 華 弘前大学大学院医学研究科 大学院生

研究要旨

疫学研究のレビューにより、認知症の日常生活自立の悪化因子と要介護度を悪化させる因子との2つの文献調査を行った。縦断研究で示された認知症の日常生活自立の有力な悪化因子は、ADLに対しては長い罹病期間と無気力、興奮であり、男、高い教育歴、併存疾患の重症度は、頑健な IADL の悪化因子であると考えられた。低い認知機能は、ADL と IADL のいずれに対しても悪化因子であった。認知症ではない高齢者が多数を占める対象者で行われていた縦断研究で示された要介護度の悪化因子と比較して、無気力、興奮、高い教育歴が認知症の日常生活自立の悪化因子として特徴的であった。無気力と興奮は予防的介入の標的となる可能性がある。

A. 研究目的

先行研究のレビューにより、認知症の日常生活自立の悪化因子を要介護度の悪化因子との比較で明らかにする。

B. 研究方法

文献調査である。認知症の日常生活自立の悪化因子と要介護度の悪化因子について、それぞれ文献レビューを行った。

認知症の日常生活自立の悪化因子は、データベースとして PUBMED を使った。研究の適格基準は、①対象者が 65 歳以上の認知症である研究、②日常生活自立度悪化について統計学的分析した研究、③縦断研究、④原著論文とした。除外基準は、①日常生活自立度悪化に関係ない研究、②事例研究、文献研究、横断研究、③日本語と英

語以外の言語で記載された研究とした。

(((activities of daily living(ADL)) OR (instrumental activities of daily living(IADL))) AND (((decline) OR (deterioration)) OR (aggravation)) OR (growing worse))) AND (elderly dementia)) AND (longitudinal studies)の検索式で、90 文献がヒットし、論文のタイトルと抄録を読み、日常生活自立度悪化に関係ない 59 研究を除き、31 件を残した。そこから対象者が認知症高齢者ではない研究 9 件と、4 件の横断研究と 4 件のレビュー研究を除いた 14 論文が本研究の分析対象となった。これらの文献について全文を確認し、悪化因子を抽出した。要介護度の悪化因子は、データベースとして医中誌 Web を使った。「高齢者」と「介護度」と「悪化」をキーワード、「会議録

除く」として検索した。研究の適格基準は介護保険の要介護度悪化に関する研究と縦断的研究である。除外基準はケースレポートと横断研究である。132論文がヒットし、タイトルと抄録を読み、介護度悪化に関係しない研究、104件を除いた。さらに2件の横断研究を除いた26件から要介護度の悪化因子を抽出した。悪化因子は3種類(身体因子、サービス関連因子、環境因子)に大別した。

(倫理面への配慮)

文献調査なので倫理審査は受けていない。

C. 研究結果

認知症高齢者のADLの悪化因子として、「認知障害」は4研究、「併存疾患の重症度」は2研究で認められた。「年齢」について6研究の中に平均年齢が75歳以下の4研究で悪化因子として報告されたが、平均年齢が75歳以上の2研究では悪化因子と認められなかった。「無気力」について3研究の中に大サンプルの2研究が悪化因子と認められた。「興奮」について3研究の中で大サンプルの1件が悪化因子と認められた。「男性」は、「性別」の影響を検討した4研究中の1つの小サンプル研究で悪化因子と認められていた。「教育年数」を検討した3研究中で、平均年齢が85歳の大サンプルの1研究が長い教育年数が悪化因子と認めていた。「精神病症候群」は3研究では悪化因子と認めていないが、1研究は「精神病症状の頻度」を悪化因子と認めていた。「罹病期間」は2研究の1、「運動異常行動」は3研究の1研究が悪化因子と認めていた。「食欲障害」、「既婚」、「併

存疾患」、「重度の視覚障害」と「遊離銅」について1研究が悪化因子と報告していた。認知症高齢者のIADLの悪化因子としては、「認知障害」は3研究、「教育年数」は2研究で報告されていた。「男性」について3研究の中に長追跡時間の2研究が悪化因子と認めていた。「年齢」について4研究の3研究が悪化因子と報告されていた。「うつ病」については、2研究のうち、長い追跡期間の1研究が悪化因子と認めていた。「病気の重症度」、「病気期間」、「無気力」、「妄想」、「食欲障害」と「運動異常行動」は1研究で検討して悪化因子と認めていた。「反復的な行動」、「一人暮らし」、「遊離銅」と「T-tau」はそれぞれ1研究で検討して悪化因子と認めていた。認知症高齢者の自立度(IADL+ADL)の悪化因子として、「低い認知機能」と「無気力」が1研究で報告された。

要介護度悪化の26論文のうち、分析対象者が300人以上で1年以上の追跡が行われていた研究からは、身体因子では「認知症」、「高齢」、「IADLの低下」、「外出頻度1回/1週未満」、「整形外科疾患」、「転倒」、「精神障害」、「趣味なし」が抽出され。サービス関連因子では「通所介護」、「入所介護」、「予防サービスの利用」、「施設の状況」が、環境因子では「(配偶者を除く)他人との同居」、「転居」、「転居先を事前に知らない」が悪化因子と認められた。

D. 考察

文献調査により、認知症高齢者において「長い罹病期間」と「無気力」、「興奮」

は、大サンプル研究で有意であると示されており、ADLの悪化因子と考えられる。

「男」、「高い教育歴」、「併存疾患の重症度」は、頑健なIADLの悪化因子であると考える。「低い認知機能」は、ADLとIADL、ADL+IADLのいずれに対しても悪化因子であった。「年齢」はADLとIADLの悪化因子と考えられるが、高年齢の者の中では認知症のADLには影響を与えない可能性がある。これらの因子のうち、無気力、興奮、高い教育歴は、認知症ではない高齢者が多数を占める対象者において行われていた縦断研究で示された要介護度の悪化因子との比較で特徴的であった。高い教育歴は小サンプル研究からの報告であり第一種の過誤である可能性がある。あるいは高い教育歴の者ではcognitive reserveの効果が認知症発症後は急激に減少することを意味しているのかもしれない。無気力と興奮は、認知症の日常生活自立に特徴的な悪化因子である可能性があり、両者は教育歴とは異なり予防的介入の標的となるので注目されう。

E. 結論と今後の課題

文献調査により把握した要介護度の悪化因子と認知症高齢者の生活自立の悪化因子との比較により、認知症の日常生活自立の予防可能な悪化因子として、無気力と興奮が抽出された。今後、介護データベースを用

いて、これらの要因が認知症高齢者の日常生活自立度の悪化に与える影響を検証すること求められる。また、これらの要因に対する介入・支援方法の開発する研究が求められる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

蘭華、江濤、井原一成. 高齢者介護度悪化関連要因の探索のための文献調査. 第31回体力・栄養・免疫学会、2023年、東京.
蘭華、井原一成. 高齢者認知症日常生活自立度悪化の関連要因の探索のための文献調査. 第88回日本健康学会総会、2023年、弘前

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む.)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし

研究成果の刊行に関する一覧表

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
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	23(4)	725-727	2023
Kobayashi R, Kawakatsu S, Morioka D, Hayashi H, Suzuki A.	Fluctuation of dopamine transporter availability in psychiatric-onset dementia with Lewy bodies: the dilemma of treatment with antidepressants.	Psychogeriatrics	23(3)	553-555	2023
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	82(5)	427-437	2023
Kobayashi R, Oba H, Kawakatsu S, Suzuki K, Suzuki A, Ihara K.	Improvement in apathy and depression by non-pharmacological interventions in early-onset Alzheimer's disease: A longitudinal single-photon emission	Geriatr Gerontol Int	23(6)	451-453	2023

Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A	Style changes before and after disease onset in the works of an ikebana (Japanese traditional flower arrangement) artist with semantic variant primary progressive aphasia.	Psychiatry Clin Neurosci	77(8)	460-461	2023
Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A	Longitudinal changes in clinical symptoms and proposed biomarkers for prodromal dementia with Lewy bodies in an older patient with depression.	Psychogeriatrics		10.1111/psyg.13071.	2024
Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A	Application of Suggestive Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies With Masking of Typical Clinical Symptoms by Alzheimer Disease-type Pathology.	Alzheimer Dis Assoc Disord	38(1)	95-97	2024
小林 良太, 森岡 智, 川勝 忍	画像診断医に求められる認知症診断の minimum requirements-疾患修飾薬の到来を見越して-, Alzheimer 病の画像診断 典型例から非定型例まで.	臨床画像	39(8)	895-906	2023
川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 坂本 和貴, 林 博史, 鈴木 昭仁	神経変性疾患における高次脳機能障害と画像・病理 左後部側頭葉型アルツハイマー病とアルツハイマー病理を伴う TDP タイプ C の意味性認知症の比較	高次脳機能研究	43(3)	223-228	2023

川勝 忍, 小林 良太	アルツハイマー病-研究と治療の最前線, 臨床・治療薬 若年性アルツハイマー病と非定型/海馬保存型アルツハイマー病.	医学のあゆみ	287(13)	1075-1080	2023
Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A.	Response to "Difficulties in diagnosing phenocconversion to dementia in psychiatric-onset prodromal dementia with Lewy bodies".	Psychogeriatrics		doi: 10.1111/psyg.13094.	2024
Shibuya Y, Kobayashi R, Numazawa T, Toyoshima T, Hayashi H, Sonobe T, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S.	Simple and Objective Evaluation Items for the Prognosis and Mortality of Delirium in Real-World Clinical Practice: A Preliminary Retrospective	Psychiatry Clin Pract	5	126-130	2023
Ohba M, Kobayashi R, Iseki C, Kirii K, Morioka D, Otani K, Ohtani Y, Sonoda Y, Suzuki K, Kanoto M.	Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	BMC Med Imaging	23	81	2023
Nogami C, Kobayashi R, Yokoi K, Ohba M, Hashimoto R, Sakamoto K, Inoue K, Otani K, Hirayama K	Syntactic Impairment Associated with Hypoperfusion in the Left Middle and Inferior Frontal Gyri after Right Cerebellar Hemorrhage.	Intern Med	62	3405-3412	2023
小林 良太, 森岡 大智, 鈴木 昭仁.	【精神科医療の必須検査-精神科医が知っておきたい臨床検査の最前線】 高齢者の初発幻覚妄想状態に際して必要な検査.	精神医学	65(6)	875-883	2023

渋谷 譲, 小林 良太, 鈴木 昭仁, 川勝 忍.	【脳画像所見を日常臨床に活かす には】前頭側頭型認知症と脳画像 解析.	精神科	43(3)	281-287	2023
Sugimura Y, Baba T, Ezura M, Kikuchi A, Hasegawa T, Nagano I, Suzuki K, Takeda A.	A Case of Corticobasal Syndrome and Posterior Cortical Atrophy with Biomarkers of Alzheimer Disease.	Alzheimer Disease & Associated Disorders	37	243-245	2023
Morihara K, Ota S, Kinuma K, Kawakami N, Higashiyama Y, Kanno S, Tanaka F, Suzuki K.	Buccofacial apraxia in primary progressive aphasia.	Cortex	158	61-70	2023
Kawakami N, Kannno S, Ota S, Morihara K, Otagawa N, Suzuki K.	Auditory phonological identification impairment in primary progressive aphasia.	Cortex	158	130-142	2023
Eda Hiro A, Okamura T, Arai T, Ikeuchi T, Ikeda M, Utsumi K, Ota H, Kakuma T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Suzuki K, Tanimukai S, Miyayana K, Awata S	Initial symptoms of early-onset dementia in Japan: nationwide survey.	Psychogeriatrics	23	422-433	2023
Sugai Y, Niino K, Shibata A, Hiraka T, Kobayashi A, Suzuki K, Iseki C, Ohta Y, Kanoto M.	Association between visualization of the perivascular space and morphological changes in the brain among the community-dwelling elderly.	Eur J Radiol.	162	110792	2023

Iseki C, Hayasaka T, Yanagawa H, Komoriya Y, Kondo T, Hoshi M, Fukami T, Kobayashi Y, Ueda S, Kawamae K, Ishikawa M, Yamada S, Aoyagi Y, Ohta Y.	Artificial Intelligence Distinguishes Pathological Gait: The Analysis of Markerless Motion Capture Gait Data Acquired by an iOS Application (TDPT-GT).	Sensors	23(13)	6217	2023
Iseki C, Suzuki S, Fukami T, Yamada S, Hayasaka T, Kondo T, Hoshi M, Ueda S, Kobayashi Y, Ishikawa M, Kanono S, Suzuki K, Aoyagi Y, Ohta Y:	Fluctuations in Upper and Lower Body Movement during Walking in Normal Pressure Hydrocephalus and Parkinson's Disease Assessed by Motion Capture with a Smartphone Application, TDPT-GT.	Sensors	23(22)	9263	2023
Suzuki D, Koyama S, Takahashi N, Suzuki Y, Igari R, Iseki C, Sato H, Hiraka T, Kanoto M, Ohta Y.	A Case with Anti-ganglioside Antibodies Showing Multiple Cranial Nerve Palsies Detected on Gadolinium-enhanced Magnetic Resonance Imaging.	Intern Med	62(23)	3541-3544	2023
Takahashi N, Igari R, Iseki C, Kawahara H, Suzuki D, Suzuki Y, Sato H, Koyama S, Kobayashi M, Ohta Y:	Paraneoplastic Cerebellar Degeneration Accompanied by Seropositivity for Anti-GAD65, Anti-SOX-1 and Anti-VGCC Antibodies Due to Small-cell Lung Cancer.	Intern Med.	63(6)	857-860.	

「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

令和 6 年 5 月 12 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 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 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 <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

令和 6 年 4 月 10 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東海国立大学機構

所属研究機関長 職 名 名古屋大学大学院情報科学研究科長

氏 名 北 栄輔

次の職員の 令和 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院情報学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 松田圭吾・マツダ ケイゴ

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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

令和 6 年 5 月 8 日

厚生労働大臣 殿

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 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 医学部・准教授
(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"/>	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

令和 6 年 5 月 10 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 富永 悌二

次の職員の 令和 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 大学院医学系研究科・教授

(氏名・フリガナ) 鈴木匡子・スズキ キョウコ

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 <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

令和 6 年 5 月 12 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 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 保健科学部・教授

(氏名・フリガナ) 林 博史・ハヤシ ヒロシ

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 <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

令和 6 年 5 月 10 日

厚生労働大臣 殿

機関名 国立大学法人東北大学

所属研究機関長 職 名 学長

氏 名 富永悌二

次の職員の 令和 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

3. 研究者名 (所属部署・職名) 東北大学病院・講師
(氏名・フリガナ) 伊関千書・イセキ チフミ

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 <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

令和 6 年 5 月 14 日

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 5 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 認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法
確立のための研究

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 type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<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 <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。