

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 6 年度 総括研究報告書

研究代表者 川勝 忍

令和 7 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<br>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                                           | ----- 13 |
| 2. 小林 良太                                           | ----- 18 |
| 3. 鈴木 匡子                                           | ----- 27 |
| 4. 林 博史                                            | ----- 31 |
| 5. 伊関千書                                            | ----- 34 |
| 6. 井原一成                                            | ----- 49 |
| III. 研究成果の刊行に関する一覧表                                | ----- 54 |



predominant age-related TDP-43 protein encephalopathy: LATE) が進行速度に関係する<sup>2)</sup>。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<sup>3)4)</sup>、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明らかにする。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した。

### (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 726 例をエントリーし、経時の変化と後方視的結果を合わせて調査中である。

アミロイド PiB-PET 後方視的検討でセンチロイド解析を 252/450 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

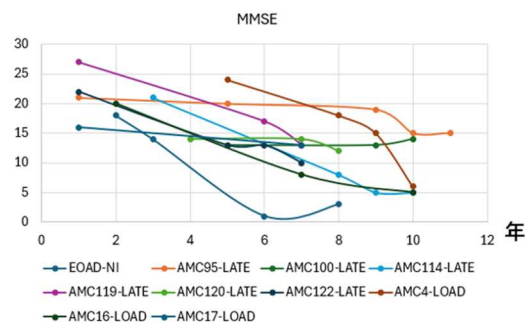


図 1-1. MMSE の経年変化

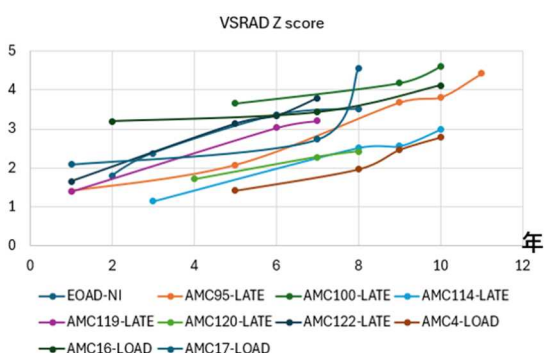


図 1-2 同一症例の MRI、VSRAD の海馬萎縮度 Z スコアの経年変化。

1 年間以上の間隔で、2 回以上の MRI 検査を行った例は 328 例であった。とくに後方視的検討もできていて 5 から 10 年の長期経過をみた症例の一部について、図 1 に示した。MMSE 得点および VSRAD による海馬領域の萎縮はほぼ一貫して進行していた。

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す

る場合が多い<sup>5)</sup>。

## 認知症患者における ASL と脳血流 SPECT の機能画像の相関

同日に ASL と SPECT を実施した認知症患者 15 例（平均年齢  $79.4 \pm 7.47$  歳、男 6 人女 9 人、MMSE  $21.5 \pm 6.18$  点）で、疾患の内訳は、AD9 名、DLB2 名、MCI4 名であった。ASL<sup>6)</sup> 及び SPECT 各々で中心前回、頭頂葉、側頭葉、後頭葉における視察的な左右差を評価するとともに、両検査における脳血流 SPECT 用の自動解析ソフト three-dimensional stereotaxic ROI template 3DSRT<sup>7)</sup> による自動 ROI で算出した定量値を用いて(図 2-2)、各脳領域における左右差  $\langle (R-L)/(R+L) \rangle$ 、左右比  $\langle R/L \rangle$ 、前後比を相関解析した。視察的評価での両検査の左右差はほぼ一致していた(図 2-2)

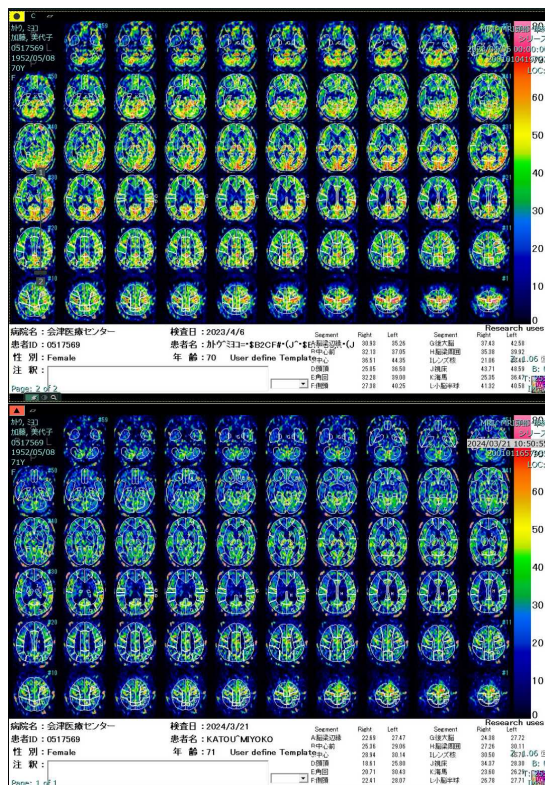


図 2-1. 70 歳女性 アルツハイマー型認知

症。上段：ASL の 3DSRT 解析。下段：同日に撮影した  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD-SPECT の 3DSRT 解析

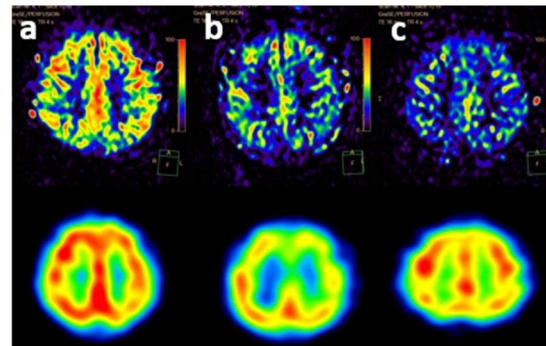


図 2-2: ASL と  $^{99m}\text{Tc}$ -ECD SPECT の視察的評価（上段：ASL、下段：SPECT、a：AD 76 歳女性、MMSE 16 点、b：DLB 89 歳女性、MMSE 7 点、c：MCI 75 歳女性、MMSE 30 点）

定量値を用いた ASL と SPECT で算出された 3DSRT の ROI 毎の部位解析では、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉における左右差と左右比で、また前頭葉と側頭葉、前頭葉と頭頂葉の前後比で相関を認めた。左右差については一致率が高かったが、前後差についてはやや相関が低い部位もあり、通常 SPECT の視察判定で重視される前後差については SPECT に劣ると思われた。

表 1-1 ASL と SPECT による脳血流の左右差のスピアマンの順位相関係数

|         |        |                      |
|---------|--------|----------------------|
| A: 脳梁辺縁 | 0.129  | 0.648                |
| B: 中心前  | 0.7    | 0.004 <sup>***</sup> |
| C: 中心   | 0.682  | 0.005 <sup>***</sup> |
| D: 頭頂   | 0.611  | 0.016 <sup>**</sup>  |
| E: 角回   | 0.55   | 0.034 <sup>**</sup>  |
| F: 側頭   | 0.764  | 0.001 <sup>***</sup> |
| G: 後大脳  | 0.55   | 0.034 <sup>**</sup>  |
| H: 脳梁周囲 | 0.404  | 0.136                |
| I: レンズ核 | 0.221  | 0.428                |
| J: 視床   | 0.514  | 0.050 <sup>**</sup>  |
| K: 海馬   | -0.164 | 0.558                |
| L: 小脳半球 | 0.257  | 0.354                |

表 1-2 ASL と SPECT による脳血流の半球内の前後比のスピアマンの順位相関係数

|         |   |        |        |
|---------|---|--------|--------|
| 中心前/側頭  | 右 | 0.632  | 0.011* |
|         | 左 | 0.429  | 0.111  |
| 中心前/角回  | 右 | 0.034  | 0.904  |
|         | 左 | 0.136  | 0.630  |
| 中心前/頭頂  | 右 | 0.275  | 0.321  |
|         | 左 | 0.529  | 0.043* |
| 中心前/後大脳 | 右 | 0.236  | 0.398  |
|         | 左 | -0.054 | 0.850  |
| 頭頂/後大脳  | 右 | 0.429  | 0.111  |
|         | 左 | 0.257  | 0.355  |

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。問題点としては、ラベリングが不良な症例がとくに高齢者で多く、高齢者では血液量と血流量がともに低いためにこれらを反映する ASL ではより低い値として観察されることである。しかし、ASL 血流低下の検出は、SPECT のない施設で見逃しが多い、海馬の萎縮が目立たない若年性 AD の診断に寄与する可能性がある。

平成 29 年(2017)医療施設(静態・動態)調査・病院報告では<sup>8)</sup>、一般病院において SPECT を設置している施設は 1048 にとどまるものの、MRI に関しては 3472 と約 3 倍であり、精神科病院に至っては SPECT を実施できる施設はさらに限られる。そのため、MRI にて SPECT と同程度の左右差や左右比、前後比が得られる意義は大きい。

### 認知症の臨床画像病理対応

これまでの認知症病理解剖例の類型は 78 例のうち 19 例については PiB-PET が実施された例であった。うち陽性例 9 例

(AD5 例、レビー小体型認知症 4 例)、PiB 陰性 10 例(うち TDP4 例、タウ病理 4 例などであった)。PiB 陽性例ではすべてアミロイド病理が確認された。陰性例でも剖検時には軽度のアミロイド病理を約半数で伴っていた。今年度は、とくに非定型アルツハイマー病例、アルツハイマー病との鑑別が問題になるアミロイド陰性の高齢者の臨床画像病理について検討した。

#### 1) 非定型アルツハイマー病について

非定型 AD には、International working group (IWG)-2 の診断基準<sup>9)</sup>では、1) 後方型 (posterior variant)、2) ログペニク型 (logopenic variant)、3) 前頭葉型 (frontal variant) があり、健忘症状は目立たずのそれぞれの病変が強調される部位の神経心理学的症状を呈する<sup>10)</sup>。図 3-1、3-2 に、病理学的に AD と確認した症例の典型的な、脳 MRI および脳血流 SPECT、大脳側面像、神経原線維変化の分布について示した。老人斑すなわちアミロイド病理は、病型に応じた分布の特徴が少なく画一的であるが、神経原線維変化すなわちタウ病理は症状と対応した部位ごとの強調がみられる。非定型 AD の多くをしめる若年性 AD 患者およびご家族にとって抗 A $\beta$  抗体療法は重要な選択肢であるが、若年性 AD では海馬萎縮が目立たないため<sup>11)</sup>に診断が遅れがちであることや、視空間認知障害、前頭葉障害、失語症症状を呈する場合には全般的な認知症自体が軽くても認知機能検査の成績が低下しやすいため、抗 A $\beta$  抗体療法の対象にならない可能性があることが問題である。一方で、神経心理学的症状が出ている時点で健忘症状は軽度でも局所的な大脳皮質のタ

ウ病理がかなり進行しているため抗  $A\beta$  抗体療法の効果が乏しい可能性があるかもしれない点は今後の検討課題である。

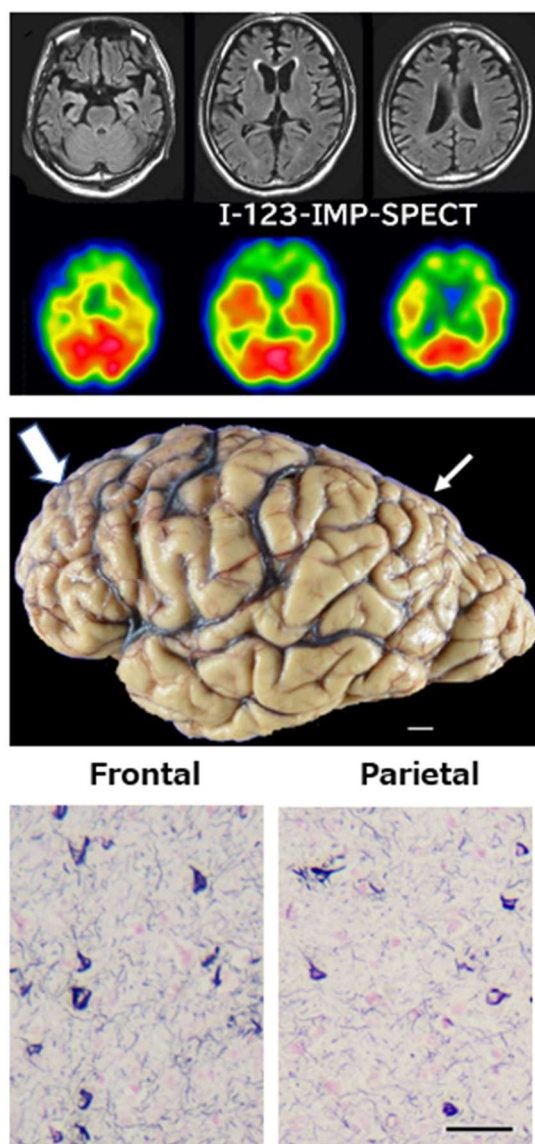


図 3-1. 50 歳代、前頭葉優位型アルツハイマー病の画像 (MRI, SPECT)、剖検脳外観 (脳重量 1,070g)、前頭葉及び頭頂葉の Gallyas-Braak 銀染色。いずれも発症 4 年後の所見。前頭葉の軽度萎縮、SPECT の血流低下は前頭葉で高度、頭頂葉で軽度。神経原線維変化、threads などのタウ病理は前頭葉でより高度。

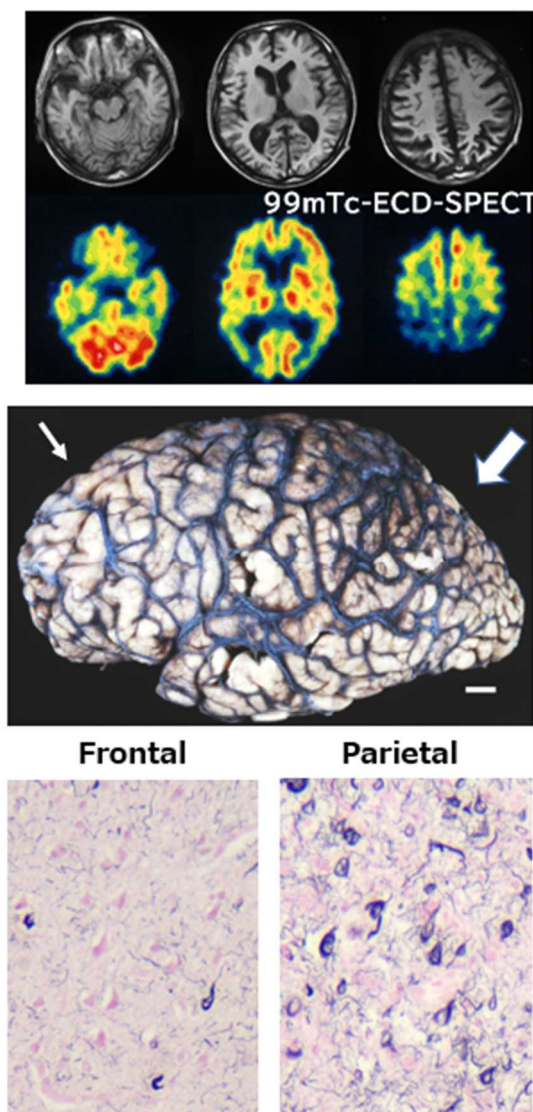


図 3-2. 50 歳代、後方型アルツハイマー病の画像 (MRI, SPECT、発症 2 年目)、剖検脳外観 (脳重量 1,175g、発症 10 年後)、前頭葉及び頭頂葉の Gallyas-Braak 銀染色。頭頂後頭葉の皮質萎縮が著明、SPECT の血流低下も同部位で著明。神経原線維変化、threads などのタウ病理は頭頂葉でより高度であり、前頭葉優位型アルツハイマー病と対照的。

## 2) アミロイド陰性の認知症と SNAP およびその病理学的背景

抗 A $\beta$  抗体療法では、AD のバイオマーカー診断が必須であり、実臨床におけるバイオマーカーの診断の意義が急激に高まっている。A $\beta$  (A)、タウ (T)、神経変性 (N) およびその他の神経変性と関連した異常蓄積蛋白 (X) を勘案した ATN (X) システムが、すべての認知症をカバーする分類・説明に用いられるようになりつつある<sup>11)</sup>。A マーカーであるアミロイド PET が陰性で、N マーカーである FDG-PET や海馬容積の異常がみられる例は、suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP) と呼ばれている<sup>12)</sup>。これらは、一見 AD にみえるが AD ではない AD 類似 (AD mimics) の状態として抗 A $\beta$  抗体治療の実臨床の場面で問題となってきたがその臨床像は不明な点も多い。代表的な疾患としては原発性年齢関連タウオパチー primary age-related tauopathy (PART) や嗜銀顆粒性認知症 argyrophilic grain dementia (AGD) などのいわゆる高齢者タウオパチーがある<sup>13)</sup>。また、A+T-N+ のパターンをとる、AD に併存する SNAP も存在し、AD に LATE と海馬硬化症を伴う例が示されている<sup>14)</sup>。

以下に、自験例 2 例 (図 3-3、4 および図 3-5, 6) について呈示した。これらはもの忘れを主訴とし、通常の診療では、アルツハイマー病と診断されていることが多いと思われるが、1 例目は嗜銀顆粒性認知症、2 例目は LATE の症例である。

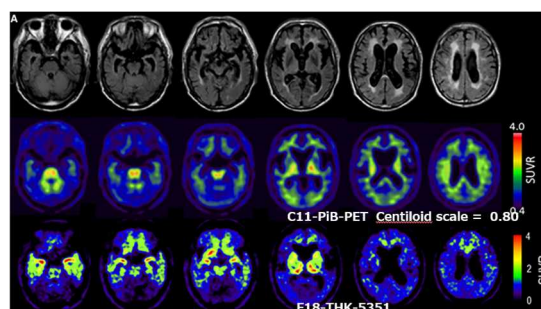


図 3-3. 嗜銀顆粒性認知症、70 歳代、発症 7 年目、MMSE25 点、MRI、FLAIR 画像、PiB-PET 画像、センチロイドスケールで 0.80。THK-5351-PET 画像。側頭葉内側部の高度萎縮、PiB-PET 陰性、側頭葉内側部に THK-5351 の高度集積。

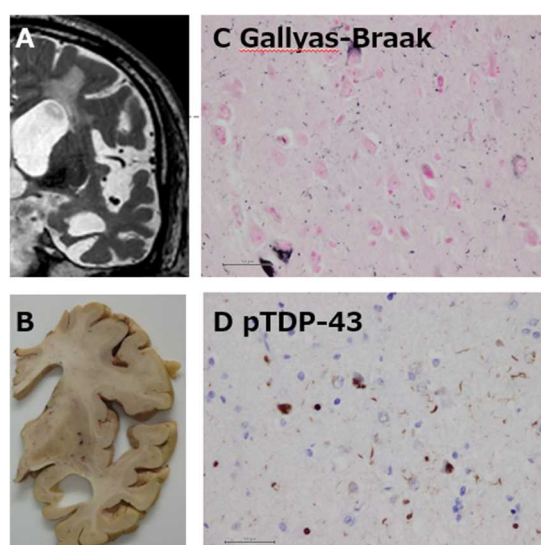


図 3-4. MRI、T2 強調画像冠状断 (A)、対応する大脳断面像 (B)、迂回回の組織学的所見。発症 13 年後に死亡、脳重量 1,360g で萎縮は軽度。Gallyas-Braak 銀染色で多数の嗜銀顆粒 (C)、リン酸化 TDP-43 免疫染色で神経細胞内封入体と短い神経変性突起 (TDP タイプ A 病理) (D)。

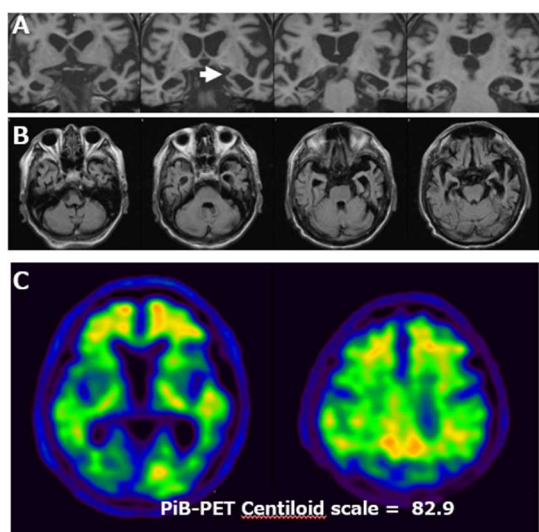


図 3-5. 80 歳代、発症 2 年目、MMSE21 点、MRI、T1 冠状断 (A)、FLAIR 軸位断 (B)、PiB-PET (C)。迂回回 (矢印)、海馬および前部内側側頭葉の高度萎縮。PiB-PET は陽性でセンチロイドスケール 82.9。

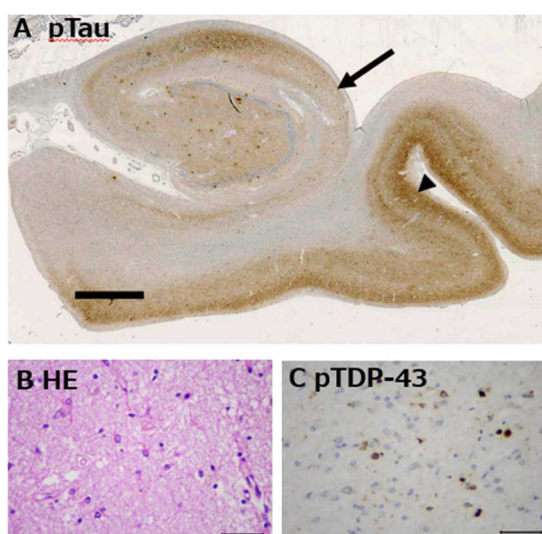


図 3-6. 発症 5 年目に死亡、脳重量 1,020g。海馬のリン酸化タウ免疫染色で CA1 領域は海馬硬化症を反映して染色性低下 (A)、sHE 染色で海馬 CA1 の神経細胞脱落とアストロサイト増生 (B)、迂回回におけるリン酸化 TDP-43 免疫染色で神経細胞内封入体と短い神経変性突起 (TDP タイプ A 病理) (C) が併存。

LATE は Nelson らによって提唱された概念で、AD と類似する健忘認知症候群と関係した TDP-43 プロテノパチーである<sup>15)</sup>。LATE は剖検例の後方視的検討で見出されたものであり、その臨床像は必ずしも明らかではなかった。しかし、高齢者によくみられ、AD 病理変化や海馬硬化症を伴う場合があり、MRI では側頭葉内側部の萎縮が強いという特徴がある。AD 病理が軽い場合は、A-T-N+の SNAP の原因疾患となる可能性が指摘されている<sup>15)</sup>。最近、LATE をより発展させた辺縁系優位型健忘性神経変性症候群 limbic-predominant amnesic neurodegenerative syndrome: LANS)の臨床診断基準が提案され、中核的症状として 2 年以上の経過で緩徐に進行する健忘症候群を呈し、標準的な支持的特徴として、1) 通常 75 歳以上の発症、2) 新皮質機能はほぼ保たれている軽度の認知症候群、3) 症候群の重症度に比較して高度の海馬萎縮がある、4) 軽度の意味記憶障害、上位の支持的特徴として、1) FDG-PET で新皮質の変性パターンがなく辺縁系の代謝低下がある、2) 新皮質の有意なタウ病理の可能性が低い、の項目が示されている<sup>16)</sup>。

SNAP の剖検例の報告として、Vos らの縦断的コホート研究では 13)、死亡例 20 例中 5 例が SNAP で、剖検された例は 4 例であった。SNAP 症例のベースラインの年齢性別、経過年数、死亡時の臨床診断、死亡時の CDR、病理診断の順に、1) 90 歳男性、2 年、症候性の AD、CDR0.5、AD/AGD、2) 90 歳女性、3 年、認知症なし、CDR0、AD/小血管病変/アストロサイトーマ、3) 86 歳女性、5 年、症候性の AD、CDR1、小血管病変/側頭葉内

側部の神経原線維変化、4) 75歳女性、4年、不明な認知症、CDR0.5、AD、と報告されている。病理としてはAD病理が4例中3例にみられており、死亡時にはAD病理も出現してきているのか、あるいはバイマーカーの検査成績が閾値以下のAD病理がすでにあったのか、など今後の検討課題である。

抗A $\beta$ 抗体療法の時代においては、AD mimicsに相当するSNAPとしてのPART、AGD、LATE、LANS等の問題は、認知症診療において避けては通れない問題で、これらの病態に対する対応も求められるようになってきている。さらには、A+T+N+の典型的なADでも、複合病理がどの程度あるのか、その場合の抗A $\beta$ 抗体療法の効果への影響はどのようなのかも今後の検討課題なってくると思われる。

今回の検討では、非定型アルツハイマー病では、海馬萎縮が軽度にとどまること（海馬保存型）、嗜銀顆粒性認知症によるSNAPやLATEでは側頭葉内側前部の高度の萎縮があり、この部位には嗜銀顆粒病理やTDP-43病理が存在し、それを反映した萎縮であることが示された。今後、海馬を含む側頭葉内側部から迂回回の萎縮パターンとバイオマーカーを組み合わせれば、生前に病理を推測することもできるようになる可能性がある。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

Hayashi H, Sone T, Iokawa K, Sumigawa K, Fujita T, Kawamata H, Asao A, Kawasaki I, Ogasawara M, **Kawakatsu S**. Effects of computerized cognitive

training on biomarker responses in older adults with mild cognitive impairment: A scoping review. *Health Sci Rep*. 2024 Jun 17;7(6):e2175. doi: 10.1002/hsr2.2175. PMID: 38895550; PMCID: PMC11182779.

Sakamoto K, Kim K, Kobayashi R, Yokoi K, Morioka D, **Kawakatsu S**, Suzuki A, Hirayama K. Micrographia after midbrain infarction alleviated by Japanese calligraphy-style writing: A case report. *Clin Park Relat Disord*. 2024 May 9;10:100257. doi: 10.1016/j.prdoa.2024.100257. PMID: 38778885; PMCID: PMC11109001.

Qi C, Kobayashi R, **Kawakatsu S**, Kametani F, Scheres SHW, Goedert M, Hasegawa M. Tau filaments with the chronic traumatic encephalopathy fold in a case of vacuolar tauopathy with VCP mutation D395G. *Acta Neuropathol*. 2024 May 17;147(1):86. doi: 10.1007/s00401-024-02741-x. PMID: 38758288; PMCID: PMC7616110.

Hashiguchi K, Kobayashi R, Morioka D, **Kawakatsu S**, Sakamoto K, Matsuda H, Suzuki A. Prediction of Co-Occurrence of Lewy Body Disease with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2024 Apr 8;8(1):609-614. doi: 10.3233/ADR-240019. PMID: 38746644; PMCID: PMC11091752.

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 May;24(3):727-728. doi: 10.1111/psyg.13094. PMID: 38342089.

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. PMID: 38227857.

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 May;24(3):719-721. doi: 10.1111/psyg.13071. PMID: 38163382.

川勝 忍、小林良太、森岡大智、坂本和貴、鈴木昭仁. 右優位型意味性認知症と semantic behavioural variant frontotemporal dementia 右優位型意味性認知症の臨床・病理 皮質脊髓路変性を伴う TDP タイプ C 病理を呈した右優位型意

味性認知症. *神経心理学* 40(3):195-204,2024

小林良太、川勝 忍、坂本和貴、森岡大智、鈴木昭仁. レビー小体型認知症の長期経過・予後. *老年精神医学雑誌* 35(8):791-797,2024

森岡大智、小林良太、川勝 忍. 精神疾患・精神症状にはどこまで脳器質的背景があるのか-現代の視点から見直す. 正常な脳の形態・構造とその変化. *精神医学* 66(4):355-361,2024

森岡大智、小林良太、川勝 忍. 精神疾患の知覚障害、幻覚の臨床像・病態と治療を再考する 認知症における幻覚、診断と対応. *臨床精神医学* 54(3):231-237,2025

川勝 忍、坂本和貴、小林良太. 認知症診療の最前線-疾患修飾療法時代の到来を見据えて Alzheimer 病と AD mimics. *脳神経内科* 102(1):1-8,2025

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 画像診断を駆使して行動障害型前頭側頭型認知症の正確な診断に迫る. *Dementia Japan* 39(1):74-78, 2025

小林良太、坂本和貴、森岡大智、川勝 忍、鈴木昭仁. レビー小体病の精神症状に対する薬物療法. *臨床精神薬理* 28:391-397,2025

小林良太、坂本和貴、森岡大智、川勝

忍、鈴木昭仁. 抗アミロイドβ抗体薬治療  
を見据えた認知症診療におけるバイオマー  
カーの役割. 精神科治療学 40(3):261-  
267,2025

## 2. 学会発表

Kawakatsu S, Kobayashi R, Sakamoto K,  
Morika D, Suzuki A. Brain imaging and  
neuropathology in posterior cortical  
atrophy. World Federation of Neurology  
Research Group on Aphasia, Dementia &  
Cognitive Disorders. April 4, 2024, Nara

川勝 忍. 教育コース 14 臨床診断基準を  
満たした例の神経病理像の多様性。アルツ  
ハイマー病の臨床診断基準を満たした例の  
神経病理像の多様性。第 65 回日本神経学  
会、2024 年 5 月、東京

川勝 忍、小林良太、森岡大智、鈴木昭  
仁. シンポジウム 96. 認知症の臨床に役  
立つ神経心理と神経病理：アルツハイマー  
病とレビー小体病. アルツハイマー病の神  
経病理学. 第 120 回日本精神神経学会、  
2024 年 6 月、札幌

川勝 忍. シンポジウム 1 最新研究に基づ  
くレビー小体型認知症とは？ レビー小体  
型認知症とアルツハイマー型認知症および  
その関連認知症における複合病理につい  
て. 第 18 回レビー小体型認知症研究会、  
2024 年 11 月、横浜

川勝 忍. 会長講演：若年性認知症の臨  
床・画像・病理. 第 43 回日本認知症学  
会、2024 年 11 月、郡山

川勝 忍. 特別講演：異なる背景病理を有  
する意味性認知症の症候と画像および病理  
分布の比較検討. 第 36 回東北神経心理懇  
話会、2025 年 2 月、仙台

## 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

## 参考文献

- 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) 平成 29 年(2017)医療施設(静態・動態)調査・病院報告(厚生労働省)
  - 9) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014; 13: 614-29
  - 10) 川勝 忍、小林良太. 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* 2023; 287: 1075-80.
  - 11) Jack CR Jr, JS Andrews, TG Beach, et al. Revised criteria for diagnosis and staging of Alzheimer's disease: Alzheimer's Association Workgroup. *Alzheimers Dement* 2024; 20: 5143-69.
  - 12) Jack CR, Knopman DS, Chetelat G, et al. Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology- concept and controversy. *Nat Rev Neurol* 2016; 12:117-24.
  - 13) Vos SJB, Delvenne A, Jack CR, et al. The clinical importance of suspected non-Alzheimer disease pathophysiology. *Nat Rev Neurol* 2024; 20: 337-46.
  - 14) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. 2018 National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) Research Framework NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement* 2018; 14: 535-62.
  - 15) Nelson PT, Dickson DW, Trojanowski JQ et al. Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE): consensus working group report. *Brain* 2019; 142: 1503-27.
  - 16) Corriveau-Lecavalier N, Botha H, Graff-Radford J, et al. Clinical criteria for a limbic-predominant amnestic neurodegenerative syndrome. *Brain Commun* 2024; 6: fcae183.

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－確率論・統計論的なモデルの構築

研究分担者 松田 圭悟 名古屋大学

#### 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。

#### D. 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。

#### E. 研究方法

##### 画像の前処理

MRI 画像から脳画像処理ソフト FSL を用いて機械学習モデルに入れるための入力画像を抽出する。本研究では入力画像として灰白質画像の画像を抽出した。灰白質画像は脳の神経細胞が集まる灰白質を示す画像である。AD の進行に伴いこの灰白質が萎縮することがわかっている[1]ため、MRI 画像をそのまま用いるのではなく灰白質画像を用いる方が AD の

進行に関する特徴を捉えることができると考えられる。機械学習モデルに合わせるために画像のサイズを  $48 \times 64 \times 64$  に削減した。灰白質画像の各ボクセルの値は  $[0, 1]$  の範囲にあるためスケーリングは行わなかった。海馬画像は MRI 画像から海馬のみを取り出した画像である。機械学習モデルに合わせるために画像のサイズを  $80 \times 64 \times 48$  に切り取った。画像の各ボクセルの値が  $[0, 1]$  の範囲になるようにスケーリングを行った。

##### 畳み込みニューラルネットワーク

抽出された入力画像は機械学習モデルを経て指標を出力する。本研究では畳み込みニューラルネットワーク(CNN)を用いた。CNN は複数のフィルタを用いることにより画像内で隣接するボクセル間の関係を保持して特徴を取り出すことができる。また、カーネルを用いることによりパラメータ数を削減して学習や予測の速度を向上させることができる。[2]

Fig. 1 に CNN の構成を示す。



Fig. 1 CNN の構成

Conv で表される畳み込み層にはフィルタ数、カーネルサイズ、活性化関数が示されている。カーネルごとにカーネルサイズの分の重みと一つのバイアスをパラメータとして持つ。入力画像に対してカーネルを畳み込み、カーネルごとに一つの画像を出力する。Eq(1)は畳み込み層による出力を計算する式を示す。ここで、 $y_{a,b,c,k}$ はカーネル $k$ による出力画像の3次元座標 $a,b,c$ に対応する値を、 $b_k$ はカーネル $k$ のバイアスを、 $f_t, f_u, f_v$ は3次元カーネルの各方向のサイズを、 $f_{k'}$ は入力画像の数を、 $x_{a+t,b+u,c+v,k'}$ は入力画像 $k'$ の3次元座標 $a+t, b+u, c+v$ に対応する値を、 $w_{t,u,v,k',k}$ は入力画像 $k'$ に対するカーネル $k$ の3次元座標 $t,u,v$ に対する重みを表す。また、入力と出力の画像サイズが同じになるように入力の画像の周囲を0で補完している。

$$y_{a,b,c,k} = b_k + \sum_{t=0}^{f_t-1} \sum_{u=0}^{f_u-1} \sum_{v=0}^{f_v-1} \sum_{k'=0}^{f_{k'}-1} x_{a+t,b+u,c+v,k'} \cdot w_{t,u,v,k',k} \quad (1)$$

活性化関数には ReLU 活性化を用いた。Eq(2)は ReLU 活性化の式を示す。

$$f_{relu}(y) = \max(0, y) \quad (2)$$

Max pooling で表されるプーリング層にはカーネルサイズが示されている。入力画像に対してカーネルサイズごとに分割し、そのうちの最大値をとる。これにより、入力の画

像に対してサイズが削減された画像が出力される。

Batch normalization で表されるバッチ正規化層は層の入力値をバッチ内で適切にスケールリングすることで学習の速度向上や安定化を図る。Eq(3)はバッチ正規化層の出力を計算する式を示す。ここで、 $\mathbf{x}, \mathbf{z}$ は層の入力と出力を、 $\mu_B, \sigma_B$ はバッチ全体での $\mathbf{x}$ の平均と標準偏差のベクトルを、 $\epsilon$ は0による除算を防ぐための平滑化項を、 $\gamma, \beta$ はスケールリングのパラメータベクトルを表す。また、 $\circ$ はベクトルの要素ごとの乗算を表す。

$$\mathbf{z} = \gamma \circ \frac{\mathbf{x} - \mu_B}{\sqrt{\sigma_B^2 + \epsilon}} + \beta \quad (3)$$

Global average pooling で表されるグローバル平均プーリング層は一つの画像のすべてのボクセル値の平均をとることで一つの値に変換する。本研究で構築した CNN では 512 個の画像を入力とするため、512 個の数値を出力する。これにより、CNN により取り出した画像を数値の特徴量として対応させることができる。

Dence で表される全結合層にはニューロン数、活性化関数が示されている。全結合層ではそれぞれのニューロンが前後の層のすべてのニューロンと結合した構造を持つ。この全結合層を経て1つの指標を出力する。Eq(4)は全結合層の各ニューロンの出力を計算する式を示す。ここで、 $x_i, y$ は入力と出力を、 $n$ は入力のニューロンの数を、 $w_i$ は重みを、 $b$ はバイアスを表す。また、 $f$ は活性化関数を表し、本研究では ReLU 活性化または値をそのまま出力する Linear 活性化を用いた。

$$y = f\left(\sum_{i=0}^n x_i \cdot w_i + b\right) \quad (4)$$

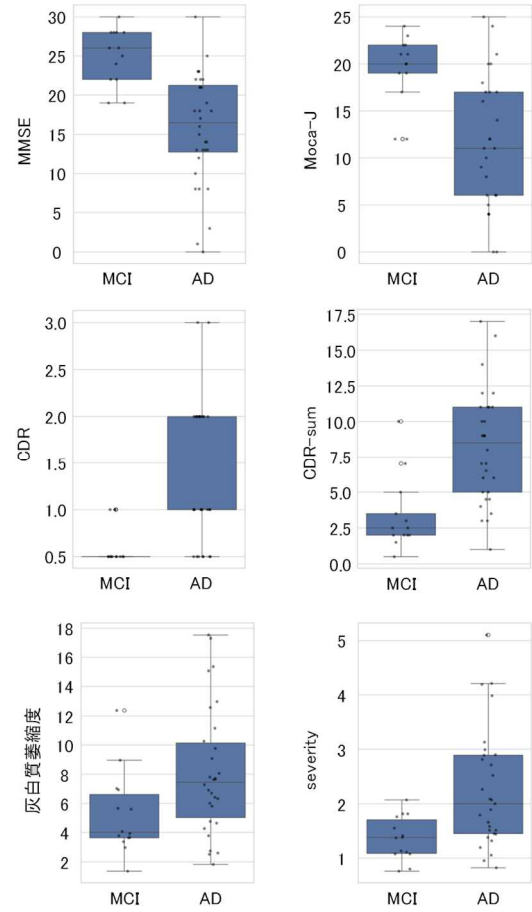
過学習を防ぐために 0.3 の確率でのドロップアウトを導入した。

#### 出力指標

出力指標には AD 関連指標として MMSE, Montreal Cognitive Assessment-Japanese (Moca-J), Clinical Dementia Rating(CDR), CDR-sum, 灰白質萎縮度, severity を用いる。MMSE は記憶, 計算, 空間認識, 言語認識等の項目のテストにより認知機能をスコアとしてあらわしたものである。Moca-J は MMSE と同様のテストによるスコアであるが MCI 患者の選別により有効である。CDR は記憶, 見当識, 判断, 地域社会活動, 家庭趣味, 介護状況の 6 つの項目の重症度を問診や周囲の人からの情報により 0 から 3 で分類し, 総合的な重症度を判定したものである。CDR-sum は CDR の 6 つの項目の数値の合計である。灰白質萎縮度は MRI 画像を用いて VSRAD 解析により灰白質の萎縮の程度を示した値を算出した値である。severity は脳血流 SPECT 画像を用いて統計解析ソフト eZIS により疾患特異領域の血流低下の程度を算出した値である。

#### F. 研究結果

**Fig. 2** にこれらの指標の MCI 患者と AD 患者における分布を示す。MCI 患者は分布が一部に偏っているのに対し, AD 患者は広がっていることがわかる。個々の患者に対してこれらの指標を予測することで AD の進行状況の把握が可能になることが期待できる。



**Fig. 2** MCI 患者と AD 患者の AD 関連指標の分布

**Table 1** にそれぞれのモデルの  $R^2$  を示す。また, **Fig. 3** に灰白質画像を入力画像としたモデルの出力指標の真値と予測値の散布図を示す。

Moca-J, CDR, CDR-sum, 灰白質萎縮度, severity を出力するモデルでは  $R^2$  が 0 を大きく下回った。また, これらのモデルは一定の値を出力した。これはモデルが灰白質画像の特徴や出力指標との関係を学習することができなかったためであると考えられる。本研究ではモデルの訓練に 40 個未満のデータしか用いることができなかったが, これは一般的な機械学習モデルの訓練データ数としては少ない[3]ため, 学習不足が原因であると考え

Table 1 各モデルの決定係数

|       | MMSE  | Moca-J  | CDR     | CDR-sum | 灰白質萎縮度  | severity |
|-------|-------|---------|---------|---------|---------|----------|
| 灰白質画像 | 0.467 | -29.735 | -11.197 | -14.345 | -25.633 | -5.752   |
| 海馬画像  | 0.042 | -21.586 | -3.611  | -1.774  | -21.730 | -4.890   |

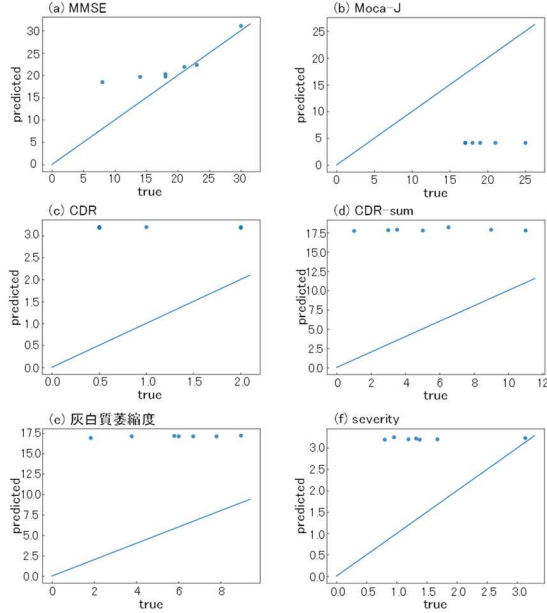


Fig. 3 灰白質画像を入力としたモデルの真値と予測値の関係

られる。

MMSE を出力するモデルでは  $R^2$  が 0.467 と最も高く、灰白質画像から MMSE を予測するモデルの精度が比較的高いことが分かる。**Fig. 3 (a)**によると、真値が 15 より大きい部分においては傾きが 1 の直線に沿うように分布しているものの、それ以下の部分においては予測値が真値から外れている。**Fig. 4**に訓練用データにおける MMSE の分布を示す。訓練用データにおける MMSE の平均値は 21.29、標準偏差は 5.63 であった。

## G. 考察

これらのことから、灰白質画像から MMSE を予測するモデルは MMSE が 15 よりも大き

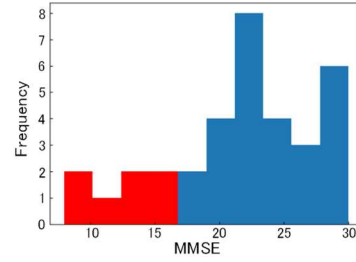


Fig. 6 訓練用データの MMSE の分布

い部分についてよく学習し、それ以下の部分ではあまり学習できなかったと考えられる。

広い範囲において正確に予測するための適切な学習方法について検討する必要があるが、学習が十分に行えた部分については高い精度での予測が可能であったため、灰白質画像から MMSE を予測するモデルの構築を達成できたといえる。

Moca-J, CDR, CDR-sum, 灰白質萎縮度, severity について、訓練に用いるデータ数を増やし、適切にモデルの構造を調整することで同様に高い精度で予測することができるようになると思われる。

## E. 結論

本研究では MRI 画像から AD 関連指標を予測する機械学習モデルの構築を行った。また、灰白質画像から MMSE を予測するモデルでは真値と予測値の  $R^2$  が 0.467 と比較的高い精度での予測が可能であり、目的のモデルの構築ができたといえる。一方で他の指標を出力するモデルでは一定の値を出力するモデルとなり、学習不足が原因であると考えられる。訓練用データを増やし、適切にモデルの構成を調整することで、より高い精度で AD 関連指標を予測することができるモデルの構築や AD の進行に影響を与える要因についての考察を深めることが期待できる。

F. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

関谷拓巳, 松田圭悟 ; ”MRI 画像を用いた  
機械学習によるアルツハイマー病関連  
指標の予測,” 化学工学会第 15 回福島  
CE セミナー (郡山)

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

- 1) Paul M. Thompson.; “Dynamics of Gray Matter Loss in Alzheimer’ s Disease” , The Journal of Neuroscience, **23(3)**, 994-1005 (2003)
- 2) Thompson, P. M., Hayashi, K. M., de Zubicaray, G., Janke, A. L., Rose, S. E., Semple, J., Herman, D., Hong, M. S., Dittmer, S. S., Doddrell, D. M., & Toga, A. W.; “Studying the Manifold Structure of Alzheimer’ s Disease: A Deep Learning Approach Using Convolutional Autoencoders” , IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, **24(1)**, 17-26 (2020)
- 3) Greco, C., Polonioli, A., & Tagliabue, J. (n.d.).; “Less (Data) Is More: Why Small Data Holds the Key to the Future of Artificial Intelligence” , Proceedings of the 8th International Conference on Data Science, Technology and Applications, 340-347 (2019)

Reference

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  
のための研究に関する研究-アミロイド PET センチロイド解析による検討-

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

前方視的研究として、83 名エントリーし（ベースライン）、6 ヶ月後のフォローアップでは、63 名のフォローが完了した。ベースラインと 6 ヶ月後のデータの比較から、① AD ではわずか半年でも認知機能検査によって進行を評価可能であること、② DLB では認知機能検査でみることが難しい ADL や IADL、神経精神症状に着目して進行を評価することの必要性が示唆された。後方視的検討として、アミロイド PET 撮影例約 252 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。視覚判定では陰性だったが、解析後に陽性判定となった症例を 8 例認めた。また、レビー小体型認知症では、アミロイドの蓄積は加速度的に増加する傾向があった。抗 A $\beta$  抗体療法が登場した現代において、これまで以上に早期診断・早期治療を行う重要性和、治療効果の評価法と患者のベネフィットを詳細に検討していく必要性が示唆された。

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前方視的検討と後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、適切な対応および介入方法について提案する。

B. 研究方法

1) 脳画像データと臨床評価

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、脳 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（原則として画像検査は 1 年間毎）。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) 12 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 Montoreal 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 (ADL) は、Lawton の道具的日常生活活動度 (IADL) 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。

## 2) 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。CL は、脳内のアミロイド集積を標準化した定量指標である。アミロイド集積がまずみられない 50 歳未満の健康人の平均を 0、高齢者のアルツハイマー型認知症 (AD) 患者の平均を 100 とした時の値で、12 以上がアミロイド集積陽性とされている。解析ソフトウェアは Amyquant (Matsuda H, et al. Brain Behav. 2022) を使用した。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。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。

## 3) DLB 連続体におけるアミロイドの集積—縦断研究—

山形大学医学部附属病院を受診し、レビー小体型認知症 (DLB) またはその関連疾患と診断された患者を対象に、B-2) と同じ手法で CL 値を算出し、アミロイドの集積パターンのトレンドを縦断的に解析した。(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) 脳画像データと臨床評価

令和 7 年 3 月末時点で、83 名のエントリーが完了している (ベースライン)。対象者の臨床的特徴を表 1 に示す。その他には意

味性認知症、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型老年期認知症、原発性進行性失語等が含まれている。また、6ヶ月後のフォローアップでは、63/83名をフォローすることができた。特徴を表2に示す。さらに、12ヶ月後のフォローアップでは、55/63名のフォローが完了し、現在もデータを収集中である。

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（ベースライン）

|               | AD         | DLB        | MCI       | その他        |
|---------------|------------|------------|-----------|------------|
| n             | 36         | 23         | 16        | 8          |
| 年齢（歳）         | 73.9(7.0)  | 78.6(4.6)  | 76.2(8.8) | 77.8(7.5)  |
| 性別（男/女）       | 18/18      | 15/8       | 4/12      | 5/3        |
| 教育年数（年）       | 13.6(2.5)  | 12.3(2.1)  | 11.0(1.8) | 12.9(3.6)  |
| VSRAD Z-score | 2.4(1.3)   | 1.5(0.8)   | 1.6(1.2)  | 2.4(1.2)   |
| CDR           | 1.3(0.7)   | 1.1(0.7)   | 0.6(0.2)  | 0.9(0.5)   |
| CDR-SB        | 7.6(4.0)   | 6.1(4.1)   | 3.2(2.4)  | 5.7(2.9)   |
| MMSE（点）       | 16.5(7.0)  | 21.5(5.3)  | 25.1(3.3) | 17.3(5.4)  |
| HDS-R（点）      | 13.1(6.9)  | 19.7(6.7)  | 23.4(5.5) | 14.6(6.2)  |
| MoCA-J（点）     | 12.2(6.8)  | 15.9(5.8)  | 19.3(3.5) | 13.2(3.8)  |
| FAB（点）        | 11.9(4.1)  | 11.4(4.3)  | 15.6(2.2) | 10.8(5.3)  |
| NPI（点）        | 14.9(14.5) | 14.4(15.5) | 6.9(9.8)  | 12.3(13.5) |

平均（標準偏差）

表2：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（6ヶ月後）

|           | AD         | DLB        | MCI       | その他       |
|-----------|------------|------------|-----------|-----------|
| n         | 22         | 23         | 11        | 7         |
| 年齢（歳）     | 75.5(7.0)  | 79.4(4.5)  | 78.5(7.7) | 78.0(7.7) |
| 性別（男/女）   | 10/12      | 15/8       | 3/8       | 4/3       |
| 教育年数（年）   | 13.7(2.8)  | 12.3(2.1)  | 11.0(1.7) | 13.9(3.2) |
| CDR       | 1.6(0.7)   | 1.3(0.8)   | 0.9(0.4)  | 1.5(0.6)  |
| CDR-SB    | 9.5(4.2)   | 7.1(4.3)   | 4.6(2.8)  | 7.9(4.2)  |
| MMSE（点）   | 15.5(6.7)  | 21.9(6.7)  | 23.8(4.4) | 16.0(8.9) |
| HDS-R（点）  | 11.1(7.1)  | 19.9(6.8)  | 22.3(5.9) | 13.4(7.7) |
| MoCA-J（点） | 10.8(6.9)  | 15.9(5.5)  | 19.5(4.2) | 10.9(6.7) |
| FAB（点）    | 10.8(3.9)  | 11.5(4.7)  | 15.2(1.2) | 11.7(5.0) |
| NPI（点）    | 17.6(17.4) | 19.8(16.7) | 5.4(9.1)  | 10.6(9.9) |

平均（標準偏差）

（CL 値平均 $-2.4 \pm 7.1$ ）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 167、前頭葉 169、側頭葉 182、頭頂葉 160、線条体 145、島皮質 140、後頭葉 149、その他の部位 159 例だった。

また、視覚判定では陰性だったが、CL 解析結果では陽性だった症例を 8/252 例認めた（図1）。

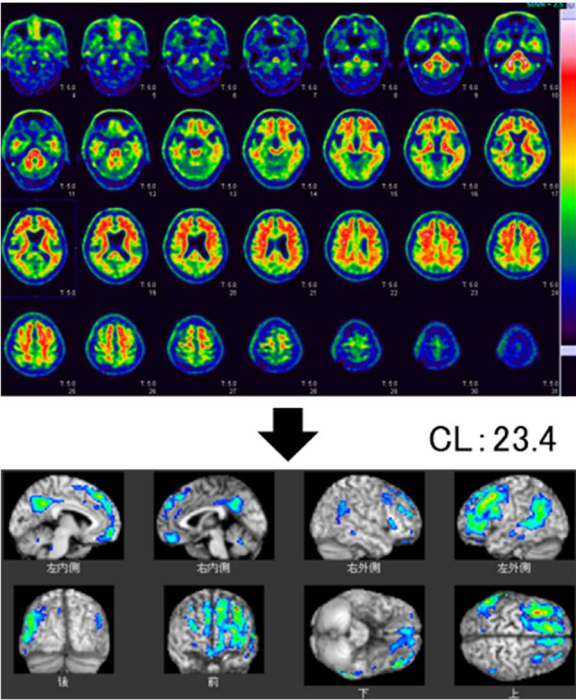


図1：視覚的陰性→CL 解析結果陽性の一例

## 2) 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を受診したアミロイド PET 研究参加者の内、252 例を対象に Amyquant 解析を行った。陽性が 142 例（CL 値平均  $74.8 \pm 31.3$ ）、陰性が 110 例

## 3) DLB 連続体におけるアミロイドの集積—縦断研究—

レビー小体型認知症（DLB）またはその関連疾患と診断された患者 60 名がエントリーされた。アミロイドの集積パターンの

トレンドを解析した結果、アミロイドの蓄積は加速度的に増加する傾向があった（図2）。

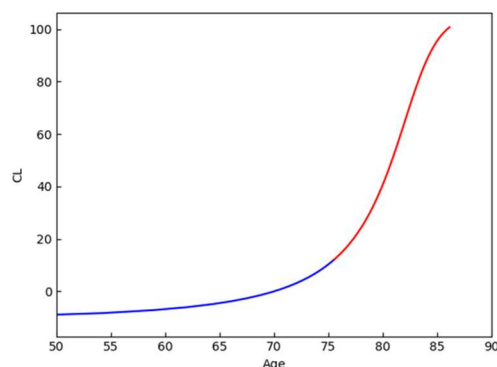


図2：DLB連続体におけるAβ蓄積の縦断的評価

#### D. 考察

今回、ベースラインで取得したデータはADおよびMCI群において、R5年度の報告書と比較して、認知機能検査の結果がいずれも1～2点程度高かった。これは、疾患修飾薬（抗Aβ抗体療法）による治療を希望した初期のADおよびMCI患者の当院への紹介が増加したことが一因と考えられる。上市から1年以上経ち、かかりつけ医や患者またはその家族に徐々に周知されてきている結果と思われる。しかし、抗Aβ抗体療法のようなより専門的な診断および治療環境の整備を必要とする治療は、専門医が不足している地方では提供できる医療機関が限られている。当院が所在する山形県においても通院する医療機関の選択肢が少なく当院に集中したと考えられ、今後の治療提供体制の整備が求められる。

表1と2を比較すると、6ヶ月後のAD群の認知機能検査得点はいずれも1～2点程度低下していたが、DLB群では低下はほぼ認められなかった。しかし、CDR (-SB)

やNPIはDLB群でも悪化傾向を認めた。このことから、①ADではわずか半年でも認知機能検査によって進行を評価することが可能であること、②DLBでは認知機能検査でみるのが難しいADLやIADL、神経精神症状に着目して進行を評価および予測することが重要であると言えるかもしれない。

252例のCL解析が完了し、陽転した症例が8例いた。抗Aβ抗体療法の登場により、より早期にアミロイドPET陽性を判定することが重要となったが、これまで用いられてきた読影法では視覚的に判定するため、アミロイド集積が少ない初期のAD患者の陽性判定は読影者間で一致しない事が多かった。早期のアミロイド集積を見逃さないためや、PET検査を縦断的に複数回行うことが重要かもしれない。

また、抗Aβ抗体療法は、DLBに適用した場合どのような効果をもたらすのか着目されているが、これまでDLB連続体におけるアミロイドの蓄積を縦断的に観察した研究はなかった。今回の結果から、DLB連続体では、アミロイドの蓄積は加速度的に増加する可能性があり、より蓄積早期に抗Aβ抗体療法をすることは、疾患の進行抑制に重要である可能性が示唆された。R5年度の報告書で、レビー病理が併存したAD患者一例を報告し、重症化に関与する因子として、AD病理とレビー病理の併存が影響している可能性について述べたが、今回の多数例解析結果もこの仮説を支持した。

#### E. 結論と今後の課題

抗Aβ抗体療法の登場により、これまで以上に早期診断、早期治療が求められる時

代になった。しかし、現時点では、抗 A $\beta$  抗体療法の効果を保険適用内で画像バイオマーカーを駆使して確かめる方法は限られており、治療開始後のアウトカム評価を検討する必要がある。また、レビー病理を併存した患者への抗 A $\beta$  抗体療法の効果についてもさらなる研究が望まれる。

今後は、これまで蓄積されたデータ（患者背景、画像データ、臨床データ、心理・社会的データ）を統合し、多角的に解析を進めていく予定である。また、残りの約 250 例の CL 解析を行う。さらに、抗 A $\beta$  抗体療法提供中の患者の追跡調査を行い、抗 A $\beta$  抗体療法の効果についても詳細に検討していく。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Kobayashi R, Sakamoto K, Morioka D, Suzuki A. A decline in financial literacy potentially associated with the development of neuropsychiatric symptoms: a case report. *Psychogeriatrics*. 2025;25(1):e13240.

Morikawa F, Kobayashi R, Murayama T, Fukuya S, Tabata K, Fujishiro H, Nakayama M, Naoe J. Evaluating Electroconvulsive Therapy for Dementia With Lewy Bodies, Including the Prodromal Stage: A Retrospective Study on Safety and Efficacy. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2024;39(12):e70020.

Sakamoto K, Kobayashi R, Morioka D, Abiko C, Kimura M, Suzuki A. Online gaming reduces psychological distress in a patient with schizophrenia: A case report. *PCN Rep*. 2024;3(3):e70015.

Naruse H, Iseki C, Mitsui J, Miki J, Nagasawa H, Kurokawa K, Kobayashi R, Sato H, Goto J, Satake W, Ishiura H, Tsuji S, Ohta Y, Toda T. A novel TBK1 loss-of-function variant associated with ALS and parkinsonism phenotypes. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener*. 2024;25(7-8):791-794.

Numazawa T, Kobayashi R, Shirata T, Kondo T, Sato H, Tanaka K, Suzuki A. Anti-LGI1 encephalitis preceded by psychiatric symptoms: A case report. *PCN Rep*. 2024;3(1):e181.

Kobayashi R, Iwata-Endo K, Fujishiro H. Clinical presentations and diagnostic application of proposed biomarkers in psychiatric-onset prodromal dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics*. 2024;24(4):1004-1022.

Sakamoto K, Kim K, Kobayashi R, Yokoi K, Morioka D, Kawakatsu S, Suzuki A, Hirayama K. Micrographia after midbrain infarction alleviated by Japanese calligraphy-style writing: A case report. *Clin Park Relat Disord*. 2024;10:100257.

Qi C, Kobayashi R, Kawakatsu S, Kametani F, Scheres SHW, Goedert M, Hasegawa M. Tau filaments with the chronic traumatic encephalopathy fold in a case of vacuolar tauopathy with VCP mutation D395G. *Acta Neuropathol*. 2024;147(1):86.

Nomura K, Kobayashi R, Shirata T, Noto K, Suzuki A. Longitudinal Changes of Regional Cerebral Blood Flow on a

Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Scan in a Patient With Schizophrenia Having Cotard's Syndrome. *Cureus*. 2024;16(4):e58263.

Hashiguchi K, Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Matsuda H, Suzuki A. Prediction of Co-Occurrence of Lewy Body Disease with Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis Rep*. 2024;8(1):609-614.

Aboshi G, Akahane T, Noto K, Kobayashi R, Akiho M, Suzuki A. Regional cerebral blood flow in a patient with asystole episodes associated with anti-NMDA receptor encephalitis. *Neurocase*. 2023;29(4):113-116.

Yamaguchi Y, Kobayashi R, Muraosa H, Numazawa T, Morioka D, Sakamoto K, Suzuki A. Effects of right unilateral ultra-brief pulse electroconvulsive therapy in a depressed patient with dementia with Lewy bodies: a longitudinal case report. *Psychogeriatrics*. 2024;24(4):1030-1032.

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;24(3):727-728.

Akahane T, Takahashi N, Kobayashi R, Nomura K, Akiho M, Shikama Y, Noto K, Suzuki A. Case report: A case of anti-recoverin antibody-positive encephalitis exhibiting Cotard and Capgras delusions that was successfully treated with

electroconvulsive therapy. *Front Psychiatry*. 2024;15:1330745.

小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 川勝忍, 鈴木昭仁. 抗アミロイドβ抗体薬治療を見据えた認知症診療におけるバイオマーカーの役割. *精神科治療学* 40(3):261-267.

小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 川勝忍, 鈴木昭仁. レビー小体病の精神症状に対する薬物療法. *臨床精神薬理* 28:391-397.

森岡大智, 小林良太, 川勝忍. 精神疾患の知覚障害, 幻覚の臨床像・病態と治療を再考する 認知症における幻覚, 診断と対応. *臨床精神医学* 54(3):231-237.

川勝忍, 坂本和貴, 小林良太. 認知症診療の最前線・疾患修飾療法時代の到来を見据えて Alzheimer 病と AD mimics. *月刊脳神経内科* 102(1):1-8.

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 画像診断を駆使して行動障害型前頭側頭型認知症の正確な診断に迫る. *Dementia Japan* 39(1):74-77.

小林良太. 症候学から MCI due to AD を捉える. *CLINICIAN*. Vol71. No699.15-20.

小林良太. Psychiatric-onset dementia with Lewy bodies の臨床症状と診断. *老年期認知症研究会誌* 25(3) 26-27.

川勝忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 右優位型意味性認知症と semantic behavioural variant frontotemporal dementia 右優位型意味性認知症の臨床・病理 皮質脊髓路変性を伴う TDP タイプ C 病理を呈した右優位型意味性認知症. *神経心理学* 40(3) 195-204.

小林良太, 川勝忍, 坂本和貴, 森岡大智, 鈴木昭仁. 【老年期精神・神経疾患の

長期経過】レビー小体型認知症の長期経過・予後．老年精神医学雑誌 35(8) 791-797.

森岡 大智, 小林 良太, 川勝 忍. 【精神疾患・精神症状にはどこまで脳器質的背景があるのか-現代の視点から見直す】正常な脳の形態・構造とその変化．精神医学 66(4) 355-361.

小林良太. よくわかる!精神疾患対応これ1冊-内科医と精神科医の連携のために 第7部 知っておきたい精神疾患 各論 5:認知症 〈4〉Lewy 小体型認知症の多様性を知る-前駆から終末期まで．診断と治療 112. 増刊号. 283-288.

竹野下尚仁, 春日健作, 春日健作, 池内健, 石井賢二, 清水聡一郎, 小林良太, 川勝忍, 金田大太, 松田実. この症例をどう診るか-今,診断バイオマーカーの意義を再考する-症例検討．老年精神医学雑誌 35. 増刊号 I. 8-23.

## 2. 学会発表

国内学会シンポジウム・教育講演

小林 良太, 川勝 忍, 森岡 大智, 坂本 和貴, 鈴木 昭仁. FTLD-右側頭葉優位萎縮例の位置付けをめぐって 右側頭葉優位萎縮例の神経病理学的多様性. 第43回日本認知症学会、郡山市、2024年11月

小林 良太, 川勝 忍, 森岡 大智, 鈴木 昭仁. 高齢者の非アルツハイマー型認知症の臨床と病理 Limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy の臨床と病理. 第43回日本認知症学会、郡山市、2024年11月

小林 良太, 川勝 忍, 森岡 大智, 坂本 和貴, 鈴木 昭仁. 早期 AD の診断 非定型アルツハイマー病の臨床. 第43回日

本認知症学会、郡山市、2024年11月  
小林 良太, 川勝 忍, 森岡 大智, 坂本 和貴, 鈴木 昭仁. レビー小体病とアルツハイマー病の併存を考える-抗A $\beta$ 抗体薬適用の可能性を見据えて- レビー小体型認知症連続体におけるアミロイドPET 所見と認知機能の縦断的变化. 第43回日本認知症学会、郡山市、2024年11月

小林良太. 前頭側頭葉変性症の非薬物療法. 第42回日本神経治療学会、千葉市、2024年11月

小林良太, 森川文淑, 森岡大智, 坂本和貴, 直江寿一郎, 鈴木昭仁. 老年精神医学におけるニューロモジュレーションをめぐって: レビー小体型認知症における電気けいれん療法の認知機能障害の縦断的影響. 第39回日本老年精神医学会、札幌市、2024年7月

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 進行性失語症を診る; 概念から症候, 画像, 病理, ケアまで: 原発性進行性失語の画像と神経病理. 第39回日本老年精神医学会、札幌市、2024年7月

小林良太. 認知症の臨床に役立つ神経心理と神経病理: アルツハイマー病とレビー小体病-レビー小体病の神経心理-. 第120回日本精神神経学会、札幌市、2024年6月

小林良太. 前頭側頭葉変性症 update2024: 前頭側頭葉変性症の画像診断. 第65回日本神経学会、東京都、2024年5月

## 3. 国内学会一般演題

小林良太, 成瀬紘也, 鈴木昭仁, 戸田達史,

- 川勝忍. 意味性認知症の表現型を呈した VCP p.Arg191Gln 症例. 第 29 回日本神経精神医学会、堺市、2024 年 12 月
- 橋口賢一, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 吉村玲児, 鈴木昭仁. アルツハイマー病とレビー小体病の併存の予測. 第 29 回日本神経精神医学会、堺市、2024 年 12 月
- 坂本和貴, 小林良太, 森岡大智, 川勝忍, 鈴木昭仁. レビー小体型認知症に対するケアの効果 ～BPSD への対応とファイナンシャル・ジェロントロジーの視点から～. 第 29 回日本神経精神医学会、堺市、2024 年 12 月
- 佐々木菜菜子, 小林良太, 坂本和貴, 森岡大智, 林博史, 鈴木昭仁. 認知症患者における寒がりの頻度と関連因子. 第 29 回日本神経精神医学会、堺市、2024 年 12 月
- 田代 学, Wu Yingying, 平岡 宏太良, 富田尚希, 小林 良太, Tekea Berihu, 原田龍一, 菊地 飛鳥, 武田 和子, 草場 美津江, 菊池 昭夫, 古川 勝敏, 渡部 浩司, 麦倉 俊司, 川勝 忍, 石井 賢二, 二橋 尚志, 加藤 隆司, 古本 祥三, 岡村 信行. 認知症疾患の層別化における [18F]SMBT-1 の有用性の検討プロジェクトの最終報告 2024. 第 43 回日本認知症学会、郡山市、2024 年 11 月
- 齋藤 朝子, 小林 良太, 庄司 聡子, 鈴木ひとみ. 認知症者の食問題と人工栄養補給路選択における認知症の病型の影響. 第 43 回日本認知症学会、郡山市、2024 年 11 月
- 庄司 聡子, 齋藤 朝子, 小林 良太, 鈴木ひとみ. 医療専門職における認知症の食問題と人工栄養補給路に対する認識調査. 第 43 回日本認知症学会、郡山市、2023 年 11 月
- 齋藤 朝子, 齋藤 さとみ, 遠藤 麻由, 庄司 聡子, 小林 良太, 佐藤 祐子. 急性期病院に入院した認知症患者に対するケア用品の使用効果 ケースシリーズ. 第 43 回日本認知症学会、郡山市、2024 年 11 月
- 齋藤 朝子, 小林 良太, 庄司 聡子, 鈴木ひとみ. 認知症者の家族による人工栄養補給路選択に対する評価に関連する要因. 第 43 回日本認知症学会、郡山市、2024 年 11 月
- 坂本 和貴, 小林 良太, 森岡 大智, 川勝忍, 鈴木 昭仁. 夫婦共同で株の売買に取り組んだことで BPSD が減った認知症の一例. 第 31 回山形県作業療学会、山形市、2024 年 9 月
- 森岡大智, 小林良太, 川勝忍, 坂本和貴, 鈴木昭仁. レビー小体型認知症を背景とした老年期うつ病における自殺企図の 2 症例. 第 39 回日本老年精神医学会、札幌市、2024 年 7 月
- 坂本和貴, 小林良太, 林博史, 森岡大智, 鈴木匡子, 伊関千書, 井原一成, 松田圭悟, 鈴木昭仁, 川勝忍. 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 第一報. 第 39 回日本老年精神医学会、札幌市、2024 年 7 月
- 坂本和貴, 小林良太, 森岡大智, 安孫子ちひろ, 川勝忍, 鈴木昭仁. オンラインゲームにより不安が軽減された統合失調症の一例. 第 120 回日本精神神経学

会、札幌市、2024 年 6 月

川勝忍, 小林良太, 森岡大智, 鈴木昭仁, 成瀬紘也, 戸田達史, 長谷川成人. 大脳皮質表層に多数の神経原線維変化を認めた VCPAsp395Gyl 変異を伴う前頭側頭型認知症の 1 剖検例. 第 65 回日本神経病理学会、下関市、2024 年 5 月

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  
－後部皮質萎縮症について－

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

後部皮質萎縮症純粋型（PCA-pure）16名を対象としてその臨床画像診断の特徴を検討した。発症年齢は平均57.3歳と若く、診断まで平均3.0年であり診断の遅れが問題であった。初発症状は10名が視空間認知障害を反映した見えにくさ、書字障害、自動車運転の障害等だったが、認知症ではなく眼疾患を疑われることが多く、眼科をまず受診していることも診断の遅れに繋がっていた。神経心理学的検査では、漢字想起困難や図形模写の障害が早期から見られ、記憶は相対的に保たれていた。診断確定後は抗コリンエステラーゼ阻害薬を中心に薬物療法と活動性維持への指導が行われた。読み書き障害と診断時の脳血流低下部位を検討したところ、早期から失読失書を呈する症例では両側後頭側頭葉腹側での血流低下がみられ、失書のみが続く症例は左後頭側頭葉腹側の血流が保たれていた。脳血流検査は早期診断やその後の症状出現の予測に役立つと考えられた。

A. 研究目的

65歳未満発症の若年性認知症は、社会生活に与える影響が大きく、また高齢発症の認知症とは経過等も異なるため、区別して検討する必要がある。今回我々は、若年発症の非典型アルツハイマー型認知症（AD）の一型である後部皮質萎縮症の経過を後方視的および前方視的に評価し、重症化に関わる要因を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2017年から2024年に東北大学病院高次脳機能障害科に入院し、診断基準<sup>1)2)</sup>

により後部皮質萎縮症純粋型（PCA-pure）と診断された16名（女性9名）を対象とした。研究開始までに入院した患者は後方視的に、それ以降の入院患者に関しては前方視的に検討を行った。初発症状、症状経過を調査し、神経心理学的検査、神経放射線学的検査を入院および外来にて施行した。

（倫理面への配慮）

本研究は東北大学病院倫理委員会にて承認され、患者・家族より文書による同意を得て施行した。

C. 研究結果

発症年齢は $57.3 \pm 6.8$ 歳、診断確定が $60.3 \pm 7.3$ 歳で、診断までに $3.0 \pm 1.9$ 年かかっていた。罹病期間は $6.8 \pm 3.5$ 年であった。12名でアミロイドPETまたは髄液検査を施行し、10名でADであることを確認した。初発症状は10名が視空間認知障害を反映した見えにくさ、書字障害、自動車運転の障害等だったが、認知症ではなく眼疾患を疑われることが多かった。そのため、まず眼科を受診し、確定診断が遅れた例も複数みられた。神経心理学的検査では、漢字想起困難や図形模写の障害が早期から見られ、記憶は相対的に保たれていた。診断確定後は抗コリンエステラーゼ阻害薬を中心に薬物療法と活動性維持への指導が行われた。読み書き障害と診断時の脳血流低下部位を検討したところ、早期から失読失書を呈する症例では両側後頭側頭葉腹側での血流低下がみられ、失書のみが続く症例は左後頭側頭葉腹側の血流が保たれていた。

#### D. 考察

PCAは若年発症で非健忘症から始まるため、診断が遅れることが多い。初期症状としての見えに関する訴えや書字障害を見逃さずに、適切な検査で診断することが重要である。脳血流検査はその後に出現する症状を予測するうえでも役立つ。

#### E. 結論

非典型ADであるPCAは若年発症でもあり、早期に的確な診断をつけて治療を

開始することが望まれる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Liu J, Kanno S, Iseki C, Kawakami N, Kakinuma K, Katsuse K, Matsubara S, Ota S, Endo K, Takanami K, Osawa S, Kawaguchi T, Endo H, Mugikura S, Suzuki K. The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Journal of Neurology* 271:4191-4202, 2024

Katsuse K, Kubota A, Kakinuma K, Ota S, Kanno S, Kakumoto T, Shirota Y, Hamada M, Toda T, Suzuki K. Case of pure agraphia in Kana and Romaji without sensorimotor deficits after a small infarct of the posterior limb of the internal capsule. *Neurology* 104:e210254, 2025  
doi:10.1212/WNL.0000000000210254

Katsuse K, Kakinuma K, Kawakami N, Ota S, Kawamura A, Ogawa N, Iaseki C, Hamada M, Toda T, Kanno S, Matsuda M, Suzuki K. Oral applause sign in progressive supranuclear palsy. *Cortex* 183:391-397, 2024

Kawakami N, Okada Y, Morihara K, Katsuse K, Kakinuma K, Matsubara S, Kannno S, Suzuki K. Long-lasting pure topographical disorientation due to heading disorientation following left retrosplenial infarction: A report of

two cases. *Brain and Cognition* 181 106211-106211 2024

Saito Y, Baba T, Narita W, Kannno S, Mugikura S, Tatewaki Y, Nishio Y, Iizuka O, Taki Y, Tominaga T, Mori E, Suzuki K. Blake's pouch cyst-like imaging abnormalities in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Brain Disorders* 15 100153-100153 2024

Ota S, Kakinuma K, Narita W, Nishio Y, Kawakami N, Tamagake A, Kannno S, Matsuda M, Suzuki K. A decade with anomic primary progressive aphasia. *eNeurological Sci* 35 100508-100508 2024

Katsuse K, Kakinuma K, Kawakami N, Ota S, Ogawa N, Kawamura A, Iseki C, Hamada M, Toda T, Matsuda M, Kanno S, Suzuki K. Distinct cerebral perfusion patterns and linguistic profiles in Alzheimer's disease-related primary progressive aphasia. *Neurol Sci* 2025  
<https://doi.org/10.1007/s10072-025-08100-2>

## 2. 学会発表

Suzuki K. Contribution of the dorsal and ventral visual pathways to symptoms in posterior cortical atrophy-Alexia and agraphia-. Biennial meeting of World Federation of

Neurology Specialty Group on Aphasia, Dementia & Cognitive Disorders 2024. 4. 4-7 Nara, Japan

鈴木匡子 神経診察としての高次脳機能障害の診かた. 日本神経治療学会 第7回神経治療研修会 2024. 4. 28 仙台

鈴木匡子 失認. 第48回日本神経心理学会学術集会 2024. 9. 5-6 京都

鈴木匡子 認知症診療・研究における神経心理学の役割. 第43回日本認知症学会学術集会 2024. 11. 21-23 郡山

## 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) Chapleau M, La Joie R, Yong K, et al. Demographic, clinical, biomarker, and neuropathological correlates of posterior cortical atrophy: an international cohort study and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol.* 2024 Feb;23(2):168-177.

- 2) Crutch SJ, Schott JM, Rabinovici GD, et al. Consensus classification of posterior cortical atrophy. *Alzheimers Dement.* 2017 Aug;13(8):870–884.

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

レビー小体型認知症をもつ高齢者の精神症状が介護負担感の変化に与える影響

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

レビー小体型認知症（DLB）患者についてデイサービスの利用と精神症状が介護負担感の変化に与える影響を調査した。福島県立医科大学認知症疾患医療センターなど4つの医療機関を初診した65歳以上の患者のうち、これまでデイサービス（DS）を利用しておらず、McKeith’s DLB 診断基準（2017）にて Probable DLB を診断された30名を対象とした。初診時に認知症の重症度、MMSE、精神症状（NPI-Q）、介護負担感（J-ZBI）などを調査し、6か月後に同様の調査とDS利用の有無を聴取した。DS利用者の介護者は6ヶ月後の介護負担感が減少していたが統計学的に有意でなかった。精神症状ではDLB患者の不安、アパシーが持続あるいは新たに出現した患者では介護負担感が有意に増加していた。臨床家は介護者の介護負担軽減のため、患者の不安感やアパシーにより注意を払い、非薬物療法の実施など適切な対応が求められる。

A.研究目的

レビー小体型認知症（DLB）はアルツハイマー型認知症に次いで多い変性性認知症で、認知機能の変動、幻視、レム睡眠行動障害、パーキンソン症候群を特徴とする。McKeith’s DLB 診断基準（2017）の支持的特徴には妄想、うつ、不安、アパシーなどが含まれており、多くのDLB患者は様々な精神症状を伴う。DLB患者の介護負担に関する先行研究では、精神症状が介護負担と密接に関連することが報告されてきたが、個々の精神症状の変化が介護負担の変化に与える影響については検討されていない。本研究では、個々の精神症状の変化とデイサービス（DS）の利用が介護負担の変化

に与える影響を調査した。

B.研究方法

福島県立医科大学認知症疾患医療センターなど4つの医療機関を初診した65歳以上の患者のうち、これまでデイサービス（DS）を利用しておらず、McKeith’s DLB 診断基準にて Probable DLB を診断された30名を対象とした。初診時と6か月後に認知機能、ADL、精神症状、介護負担感を調査し、6か月後にDS利用の有無を聴取し、解析した。

（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

DS利用者は6ヶ月後の介護負担感が減少

していたが統計学的に有意でなかった。精神症状では、不安とアパシーが持続、あるいは新たに出現した患者において介護負担感が有意に増加していた。

#### D. 考察

本研究は DLB 患者において個々の精神症状と介護負担感の因果関係を調査した最初の研究である。不安とアパシーが介護負担の増加に関連していたが、DLB の不安は他の認知症より重症化しやすいことが報告されている。また、アパシーは認知症において最も多い精神症状であるが、IADL の低下に最も関連することが知られている。臨床家はこれらの精神症状に特に注意を払い、適切な非薬物療法を導入する必要がある。また、本研究では DS の利用が介護負担感の軽減につながることを示せなかった。対象者数が少なかったことが一因と考えられるが、DLB に特化した非薬物療法に関する研究はほとんど実施されておらず、今後は DLB を対象とした DS プログラム開発が望まれる。

#### E. 結論

DLB 患者の不安とアパシーの持続・発現が介護負担感の増加と関連していた。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Hayashi H, Kobayashi R, Shibuya Y, Aso S, Morioka D, Sakamoto K, Kimura M, Sone T, Iokawa K, Suzuki A, Kawakatsu S. Impact of Neuropsychiatric Symptoms on Caregiver Burden of People With Dementia With Lewy Bodies: A Multicentre Prospective Longitudinal

Study. *Psychogeriatrics*. 2025 Jul;25(4):e70051. doi: 10.1111/psyg.70051. PMID: 40390335

Asao A, Sone T, Fujita T, Hayashi H, Kurasawa S, Sumigawa K, Ishikawa Y, Kawamata H, Mitsunashi Y, Tanaka Y, Kimura N, Iokawa K. Association Between Shopping Assistance and Functional Decline in Older Residents with Support Levels Under the Long-Term Care Insurance System in Japan: A Retrospective, Cross-Sectional Study. *Geriatrics* 2024, 9(6), 162

Hayashi H, Sone T, Iokawa K, Sumigawa K, Fujita T, Kawamata H, Asao A, Kawasaki I, Ogasawara M, Kawakatsu S. Effects of computerized cognitive training on biomarker responses in older adults with mild cognitive impairment: A scoping review. *Health Sci Rep* 7(6):e2175, 2024.

浅尾章彦, 林博史, 五百川和明. 福島県内の地域在住高齢者における口腔機能および生活機能徴徴相双および県北地域の2市の健康測定会参加者の比較. 福島県保健衛生雑誌 40:6-11, 2024

##### 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

例) 該当なし

##### 2. 実用新案登録

例) 該当なし

### 3.その他

例) 該当なし

#### Reference

- 1) H. Sato, S. Nakaaki, J. Sato, et al. Caregiver Self-Efficacy and Associated Factors Among Caregivers of Patients With Dementia With Lewy Bodies and Caregivers of Patients With Alzheimer's Disease. *Psychogeriatrics* **21** (2021): 783-794.
- 2) G. McKeith, B. F. Boeve, D. W. Dickson, et al. Diagnosis and Management of Dementia With Lewy Bodies: Fourth Consensus Report of the DLB Consortium. *Neurology* **89**, no. 1 (2017): 88-100
- 3) X. Bao, J. Xu, Q. Meng, et al. Impact of the COVID-19 Pandemic and Lockdown on Anxiety, Depression and Nursing Burden of Caregivers in Alzheimer's Disease, Dementia With Lewy Bodies and Mild Cognitive Impairment in China: A 1-Year Follow-Up Study. *Frontiers in Psychiatry* **13** (2022): 921535.
- 4) M. van de Beek, A. van Unnik, I. van Steenoven, et al. Disease Progression in Dementia With Lewy Bodies: A Longitudinal Study on Clinical Symptoms, Quality of Life and Functional Impairment. *International Journal of Geriatric Psychiatry* **37** (2022): 5839
- 5) H. Sakurai, H. Hanyu, N. Namioka, H. Hatanaka, R. Fukasawa,

and K. Kume, Effects of Day Service Use on the Progression of Alzheimer's Disease. *Journal of the American Geriatrics Society* **62** (2014): 1383-1384.

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-特発性正常圧水頭症を中心に-

研究分担者 伊関 千書 東北大学講師

研究要旨

研究 1, (認知症疾患である) 特発性正常圧水頭症 (iNPH) と他の認知症疾患の鑑別について、文献のレビューを行った (Journal of Neurosurgical Science に掲載)。特にアルツハイマー病との併存/鑑別について、脳脊髄液バイオマーカーや PET を利用して考慮する文献が近年増加して、アルツハイマー型認知症 (AD) と iNPH の高い合併率に今後も注意が必要である。なぜならば、2つの病態が重畳すると認知症や歩けなくなる運動予後が悪くなると予想されるからである。また、iNPH は画像診断が重視されるため、最新の画像診断についてもレビューを行った。MRI でも形態のみならず、機能画像を用いる研究の広がりがあり、また SPECT や PET ではレビー小体病 (DLB, PD/PDD) との併存/鑑別についての使用の重要性を論じるエビデンスが蓄積しつつある。しかしながら、一つの検査で鑑別ができる検査は現在ないことに留意すべきと思われた。

研究 2, iNPH 自験例シリーズ 12 名の分析を行い、精神症状に対する介護者の負担は比較的低い傾向であったが、AD の合併およびレビー小体病の合併が疑われる場合に、認知症の重症化というよりは日常生活での排泄などのセルフケアの障害が重症化している場合が多く、妄想が家族の悩みとなっているケースが認められた。これは、iNPH に限らず、他の認知症疾患単独や認知症疾患どうしの合併であっても、認知機能障害の重症化よりも日常生活でのセルフケア障害が、本人や家族の困難や負担の中心になっている可能性を示唆した。本研究で行っている Physical Self-Maintenance Scaleなどを定期的に評価することは重要であると認識された。

研究 3, 失語症病型が中心症状である経過を持つ認知症 59 名において、食行動異常の後方視的分析を行った。言葉が出にくい「喚語困難」が中心症状であった群でも、食行動異常は多いと明らかになった。食事は少なくとも 1 日 3 回ある頻度の高い行動であり、本人と家族との接点となり家族にも目撃されやすいため、障害・症状が検出されやすいとわかり、認知症の重症度や生活での障害を捉えて支援にもつなげるためにも、注目すべき行動である。

## 【研究 1 iNPH と他の認知症疾患の鑑別・iNH の画像診断】

### A.研究目的

特発性正常圧水頭症（iNPH）と他の認知症疾患の鑑別について、また iNPH の画像診断について、最新の文献のレビューを行い、他の研究者と共有し、合併についての今後の最良の診療について知見を重ねることを目的とした。

### B.研究 1 の方法

鑑別/併存診断について : Pubmed and their personal libraries using the following keywords: “adult hydrocephalus”, “alfa synuclein”, “Alzheimer’s disease”, “beta-amyloid”, “cerebrospinal fluid”, “cilia”, “CSF”, “genes”, “hydrocephalus”, “idiopathic”, “Lewy Body Dementia”, “phosphorylated tau”, “shunt responsiveness”. Additional evidence was gathered from the reference of the identified material.

画像診断について : Pubmed and their personal libraries using the following keywords: “hydrocephalus”, “DaT scan”, “magnetic resonance imaging”, “flow”, “PET”, “SPECT”, and “imaging”. Additional evidence was gathered from the reference of the identified material.

### H. D. 研究 1 の研究結果と考察

Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):20-36. および  
Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78.

より、抜粋する。

それぞれの論文中の文献が大量にあるため、それらは（R 番号）で示し、本稿は抜粋のため番号はシームレスではない。

## <<神経変性と iNPH の併存に関するレビュー>>

### <神経変性疾患と iNPH は併存しうる>

神経変性と iNPH の発症率は、一般的に年齢依存性である(論文内文献 (R) 19-23)。60 歳以上を対象としたアルツハイマー病 (AD) に関するメタアナリシスでも、同様の AD と iNPH の有病率（有病率は 13 倍）が報告されている(R24)。したがって、60 歳以上の高齢者の約 0.1%が、AD と iNPH を併存（合併し）、この併存の確率は年を取るほどに増加すると考えることができる。

iNPH 単独なのか、AD 単独なのか、はたまた iNPH と AD の併存なのか、という鑑別診断は困難であり、エビデンスが少ない。これまで様々な検査（診断法）においてこれが検討されてきた。これには、1、剖検、2、脳生検、3、アミロイド PET、4、髄液バイオマーカー、5、血液バイオマーカー、6、臨床診断と脳 MRI の組み合わせが挙げられる (R25-28)。

1 の剖検による診断は實際上非常に少なく、明らかな鑑別所見の提案はないと現時点では言える。

2 の脳生検については少数の研究がある。シャント術を受けた iNPH 患者の約 19~24%が、手術と同時に施行された脳生検での神経病理学的検査にて、AD と診断

されている (R29-31)。生検での AD 陽性が診断されたとしても、iNPH 症状に対するシャントの有益な効果に影響しない (少なくともシャント術後の早期は)。しかし、中等度から重度の AD 症状を有する iNPH 患者の 32%では、ベースラインの認知テストのスコアが悪化し、シャント術後数ヵ月後の iNPH 症状の改善が少ない (R32)。脳生検を行ったシャント反応性の iNPH 患者 190 人に関する最近の系統的レビューによると、22 人 (12%) に AD 病態 ( $\beta$  アミロイド陽性、リン酸化亢進タウ陽性 ( $A\beta +/HP\tau +$ )) がみられたが、大部分 (92 人、48%) には病的沈着はみられなかった (R33)。興味深いことに、70 人の患者 (37%) は  $A\beta +$  の病理像しか示さなかった。 $HP\tau +$  だけを呈した患者は少数であった (6 人、3%)。同じレビューで収集された 36 人のシャント非反応患者のうち、大多数 (24 人、62%) は  $A\beta +/HP\tau -$  の病理像を示したが、AD と臨床診断されていたのは 2 人 (5%) のみであった (R33)。

3 のアミロイド PET による鑑別について、Mallon et al. (R34) は、iNPH 患者にアミロイド PET を実施した 3 つの研究をレビューし、アミロイド PET 陰性患者 28 人中 18 人 (64.3%)、アミロイド PET 陽性患者 10 人中 5 人 (50%) がシャント手術に反応したことを明らかにした。PET が陽性の場合、シャント無効の診断の感度、特異度、精度は、それぞれ 33.3%、76.2%、58.3%であった (統計学的有意差には達しなかった)。

4 の CSF バイオマーカーによる鑑別については、iNPH 患者の CSF プロファイ

ルから AD を診断しようとする研究が近年増加している。一般に、 $A\beta 1-42$  の髄液濃度は、iNPH 患者でも AD 患者でも低下するが、タウ濃度は、AD の合併病理が存在する場合には高くなる傾向がある。35 さらに、 $A\beta 1-42$  の髄液濃度は、シャント手術後に上昇する。これらの観察結果は、CSF 容量の拡大による希釈効果、および/または CSF 流出抵抗の増加による実質的沈着という、相互に排他的ではない 2 つのメカニズムで説明できる (R36, 37)。フィンランドの Kuopio NPH Registry では、222 人の iNPH 患者が参加し、脳生検によって AD のタイプに基づいたグループに分けられた。認知機能が正常な群

( $n=33$ ) と iNPH がなく AD と診断された患者群 ( $n=39$ ) の対照コホートも含まれた。その結果、ほとんどのバイオマーカー値が群間で有意に異なることが明らかになった。 $p\text{-Tau181}$  と  $A\beta 1-42$  の比は、iNPH 患者における AD 病態の判別において中程度の精度を示した (感度 0.79、特異度 0.76、AUC 0.824) (R 38)。しかしながら、AD と iNPH は必ずしも CSF バイオマーカーだけで分離できず、この方法の課題と限界がある。Müller-Schmitz ら

(R39) は、AD 様の CSF プロフィールを持つ iNPH は、AD 様でないプロフィールを持つ iNPH よりも、タップテスト後に改善する可能性が高いと報告している。この研究では、どの診断基準が採用されたかは明確に示されておらず、iNPH と診断された患者の約半数が AD に適合する CSF プロファイルを有していた (R40)。同様に、Yang ら (R41) は、シャント非応答者に分類された iNPH 患者では、CSF プ

ロファイルがAD様（高 p-tau、低 A $\beta$  42）になる傾向があることを示し、AD様のCSFプロファイルがあるからシャントが無効であるという、両疾患が分離できるような結果と逆なのは、意外である留意すべき結果であるといえる。一方、アミロイドPET陽性のiNPH患者は手術に反応する可能性があり、臨床的根拠からPET陰性例と区別することはより困難である。注目すべきは、このようなPET検査はアミロイド沈着を確実に検出するだけであり、アミロイド沈着はADとは無関係の機序でも増加する可能性があることである。これは、脳生検の所見（非反応者の62%がA $\beta$ +HP $\tau$ -の病理像を示したのに対し、ADは5%にしか認められなかった）とは対照的であるように思われるが（R33）、アミロイドに比べて分布が限られていることから、生検ではタウ沈着が見逃されることが多いと考えられる。

パーキンソン病（PD）とiNPHの関係は、in vivoでの $\alpha$ -シヌクレインの病理学的沈着を検出するのに非常に正確なシーディングアッセイが開発されたおかげで、最近明らかになった。例えば、メタアナリシスでは、レビー小体病態を対照群（プール感度0.94、特異度0.96）とAD（プール感度0.95、特異度0.88）から識別する上で、シーディングアッセイの診断能が非常に高いことが判明している（R42）。ドーパミントランスポーター（DAT）のこれまでのSPECT研究では、かなりの割合のiNPH患者で異常所見（線条体ドーパミン神経脱神経の代用）が報告されていた。例えば、ある横断研究では、62%の患者でこ

のような脱神経がみられたが（R43）、一方、同じコホートの追跡研究では、シャント治療を受けていない患者では、取り込みがさらに低下していることが示された

（R44）。対照的に、PDを伴わない連続したiNPH患者のCSFにseeding assay real-time quaking-induced conversion (RT-QuIC)を採用した2つの研究では、陽性率は14%~20.5%とかなり低かった

（R45, 46）。このような割合は、320人の高齢者（平均年齢81.5歳）の連続シリーズで最大32%に見られた偶発性のシヌクレイン病理の割合と一致するかもしれない（R47）。興味深いことに、RT-QuIC陽性のiNPHでは、パーキンソン徴候（歩行のフリーズ（すくみ）、体幹と上肢の筋強剛）がより多くみられたが、短期的にはシャント治療に対する反応は同様であり、時間の経過とともに運動症状はより進行した（R45, 46）したがって、iNPHにおけるDAT-SPECTの高率な陽性は、黒質-線条体経路の物理的な障害もしくは脳室拡大による検査自体への影響（すなわち変性でなくて）によるものであると結論づけるほうがよいのかもしれない。さらに、シャント手術後に取り込みが復活することが確認されており、よって変性によるDAT低下ではなかった可能性が高い

（R44）。別の研究では、iNPH 79例のうち23例がPDまたはPD認知症の診断基準にも合致し、8例がレビー小体型認知症の診断基準にも合致した。 $\alpha$ -シヌクレインを検出できる脳脊髄液でのRT-QuIC検査は、パーキンソニズムを併発したすべての被験者で陽性であったが、それ以外の被験者では陰性であった（前者13名に対し

て後者 19 名) (R48)。上肢のパーキンソニズムは、前者のグループで有意に顕著であり、後者よりも線条体 DAT の平均取り込みが低かったが、前述の研究と同様に、すべての患者で値は低下していた。同じグループからの 2 番目の報告では、運動症状はパーキンソニズムを合併した群でより重篤であったが、シャント手術は治療を受けなかった患者 (14 人対 7 人) と比較すると依然として有益であった (R49)。

神経変性疾患と iNPH は同じ個体で併存する可能性があるが、前者はシャント手術の有効性を、特に長期的には低下させる場合が多い。PD 関連の病態 (RT-QuIC) は完全にこの原則には従わないのかもしれないが、少なくとも AD 関連のバイオマーカーに関するいくつかの研究を総合するとこの原則は正しそうである。AD 病態はアミロイドとタウ沈着の二重陽性に依存しているものの、これらは同じ精度で検出することはできない (R50) し、高齢になるに従い、シヌクレインと AD 病態の組み合わせが理論的には多くなるため、複数の併発病態の組み合わせ (つまり iNPH+AD+レビー小体病など) も考慮しなくてはならないだろう。Giannini らによる研究 (R46) では、293 人の iNPH 患者のうち、4 分の 1 は A $\beta$  陽性 (CSF に基づく) であり、認知機能検査のスコアが低かったことが報告されている。

#### <iNPH は神経変性の素因となりうる>

フィンランドで行われた 5 年間の前向き研究では、AD のリスクは年齢をマッチさせた対照群よりも iNPH 群で高く、一般集団と同様に APOE が関与していることが

明らかになった (R51)。水頭症による脳への圧迫は、特に睡眠中の白質間質の分子の動きを制限し、アミロイドや他の代謝産物が髄液へ排出される機構を妨げている可能性がある。このことは、実験的水頭症の老齢ラット (若齢ラットではみられない) の脳でアミロイドの蓄積とリン酸化タウがみられるという動物実験データと一致している (R52)。iNPH に伴う静脈うっ血は、脳からの水排泄を減少させ、老廃物の蓄積を増加させるとも考えられている

(R53)。MR スペクトロスコピーでは、高分子のピークが iNPH では増加し、シャント手術後には減少することが示されており、老廃物の排泄障害が確認されている

(R54)。最近では、MRI 研究により、髄液トレーサーで iNPH における流入とクリアランスの減少が示されている (R55, 56) グリンパ系 (脳白質グリア細胞の間質での水の動きを中心とした脳内の水移動の比較的新しい概念である) の障害があることも、iNPH が神経変性過程に陥りやすいことを説明できるかもしれない (R57)。特に Ringstad らによる研究では、動脈の脈動が制限されることによってリンパ液の流れが減少し、溶質や髄液の輸送がさらに減少する可能性があると仮定している

(R14)。ここで重要な役割を果たすのが、水の恒常性維持に関与する細胞膜タンパク質であるアクアポリンである。AQP タイプ 1 (AQP1) は主に脈絡叢に発現しており、髄液分泌に関与している。一方、AQP4 はアストロサイトの血管周囲終末に発現しており、髄液吸収に関与している。後者は、動物モデルで水頭症を引き起こすノックアウト研究でも確認されている

(R58, 59)。さらに、AD 患者と iNPH 患者の脳組織では AQP4 の発現が低下しているようであり、AQP4 の髄液レベルが低下しているが、健常コントロールとの差は AD でのみ有意であった (R57)。このような髄液での AQP4 の低下はまた、髄液  $\beta$  アミロイドと相関していることも興味深い。血管周囲の髄液や間質液の循環障害は、アミロイド  $\beta$  のクリアランスを阻害することが判明している (R60)。AQP4 欠損マウスでは血液脳関門の完全性が正常であることから、これらの所見は血液脳関門の障害による二次的なものではない。これらの動物実験と同様に、AD では AQP4 はアミロイド沈着に隣接する血管周辺でのみ失われている (R61)。

もう 1 つのリンパ管経路は、最近、硬膜内動脈周囲ドレナージ系で同定された。興味深いことに、iNPH 患者では、認知機能に障害のない人と比較して、皮質下白質の血管周囲腔の拡大が少ない。これはおそらく、脳の上方変位による機械的閉塞が原因であり、最終的にリンパ管クリアランスの減少につながる (R62)。新たなアクアポリンのタイプ (例えば、アクアグリセロポリン 9 や AQP11) もまた、脳で同定されており、今後の研究で iNPH におけるそれらの役割も明らかになるとよいと思われる。

#### <神経変性が iNPH の素因となる>

2011 年に Klassen & Ahlskog が発表した論文では、1995 年から 2003 年の間に米国のメイヨークリニックで受診した 41 例の腎性貧血症例の連続病理学的シリーズが発表された。63 そのうち 13 例 (32%) が

最終的にシャント手術を受けた。2 例は周術期の死亡または情報欠落のため経過観察なし、3 例は経過観察期間が 3 年未満であった (1 例は改善、2 例は改善せず)。残りの 8 例のうち 5 例は持続的な改善がみられた。改善がみられなかった 4 症例は、病理学的に嗜銀性顆粒病 (AGD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、レビー小体型認知症、血管性認知症と診断された。興味深いことに、AGD の症例ではシャント術で部分的な改善がみられた。病理学的に確立された神経変性疾患と iNPH の診断がしばしば関連することは、他の研究者からも指摘されており、これらの疾患のいくつかは "ventriculomegalic presentation (脳室拡大が関連する表現型、病態)" を呈するのではないかという考えが提起されている (R64)。これは、別の研究グループによって報告されているように、特に PSP の場合に考えやすいかもしれない (R65-70)。特に脳萎縮・神経変性を起こす他の疾患と比較した場合、MRI 上の iNPH の特徴は PSP とより特異的に関連しているようである (R71-74)。

前述のように、iNPH における比較的少数の剖検研究では、全体的に AD (および血管) 病態の有病率が高いことが報告されている (R25-28)。これらの関連の理由は不明である。PSP は、神経細胞とグリアにおけるタウ蛋白の蓄積を特徴とする原発性 4 リピータウオパチーであり、タウは神経細胞で発現する微小管関連蛋白であり、軸索微小管の安定化因子として機能している。しかし、このタンパク質が凝集や高リン酸化など病的な状態になると、アストロサイトやミクログリアなど他の細胞内

に蓄積する。したがって、微小管関連タンパク質としてのタウの役割から、繊毛機能障害との関連性が推測される(R75)。

「NPH 先行仮説」または「アルツハイマー先行仮説」という発症（重畳）時系列の仮説を挙げることができ、AD に加わる水頭症の要素が議論されている（R76）。そして、我々は、もう一つの仮説として、神経変性が脳での生体力学的メカニズムを破壊し、脳-CSF 相互作用を変化させ、CSF 循環への二次的な影響をもたらし、(CSF 吸収障害が明らかでないにもかかわらず) 脳室拡大を助長することによって、iNPH につながる可能性も挙げたい。

前頭側頭型認知症（FTD）の行動変形の患者における iNPH の有病率の増加（7.25%対 1.1%）が報告されている。（R77）。このことは、iNPH における C9ORF72 拡大の役割と一致している。

<独立したプロセスが iNPH と神経変性の素因となる>

表 2 は、いくつかの臨床研究および疫学研究において、iNPH と関連した病態を示したものである。これらの病態の中には、加齢に伴うもの、あるいは iNPH そのものやその治療による影響もある。また、iNPH の危険因子として知られているもの、特に睡眠時無呼吸症候群や血管障害の危険因子であるものもある(R78-85)

表 2. 臨床研究および疫学研究において iNPH に関連・または関連が疑われる原因の一覧

（\*略語：\*ciliary impairment；\*\*：高血圧、糖尿病、肥満、高脂血症；√：関連

あり；√?：関連疑い）

|                    | エイジング | NPHの原因 | NPHの効果 | 共通メカニズム | シャントの効果 |
|--------------------|-------|--------|--------|---------|---------|
| 頭部脊髄管狭窄症（脊髄症を伴う）   | √     |        | √?     |         |         |
| 虚弱（コンディショニングの低下など） | √     |        | √      |         |         |
| 頭痛                 |       |        | √?     |         | √       |
| 難聴                 | √     |        |        | √?      | √?      |
| 神経変性疾患             | √     | √?     | √?     | √?      |         |
| 閉塞性睡眠時無呼吸症候群       | √?    | √      |        |         |         |
| 変形性関節症             | √     |        | √?     |         |         |
| 末梢神経障害             | √     |        |        |         |         |
| 精神疾患（双極性障害、精神病）    |       |        | √?     | √?      |         |
| 脊髄管狭窄症             | √     |        | √?     |         |         |
| 血管の危険因子**について      | √     | √      | √      |         |         |
| めまい                |       |        |        | √?      | √?      |
| 視覚障害（緑内障など）        | √     |        |        |         | √       |

グリンパ系の障害と ICP（頭蓋内圧）のオシレーション（振動の一種）の増加は、血管の危険因子、特に高血圧と同様に、睡眠時無呼吸症候群（iNPH 患者の 90%以上にみられる）でもみられる(R86)。各々のメカニズムが共有されている可能性もあるため、関連している疾患（病態）同士もあると思われる。

遺伝的要因について、188 人のシャント手術を受けた iNPH と 688 人の対照群における 23 の AD 関連多型を調べたところ、NME8 の変異のみが iNPH と有意に関連していた(R96)。NME8 は ciliary function に関与していることが知られている。注目すべきは、AD のリスク対立遺伝子である APOE ε 4 が、iNPH 群では一般集団より有意に濃縮されていないことである（R97, 98）。

<<iNPH の新しい画像検査>>

（Iseki C, et al. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78.より抜粋する）

<Intravoxel incoherent motions (IVIM) 撮像法と研究～ゆっくりした CSF の動き

### を iNPH でみる>

CSF は、古典的な概念における一方通行の流れとして「流れる」だけでなく、より複雑な動きがある。例えば、脳の静脈周囲空間から動脈の脈動によって駆動され、くも膜下腔や脳室へ排出されるような動きがある (R54)。研究では、比較的遅く繰り返して起こる「振動」として機能する CSF の往復運動を解明する試みが進められている。脳 MRI は、水運動の 2 つの主要な要素を区別する：分子運動の拡散（ブラウン運動と呼ばれる）と、血管系内の血液の流れによる水分子の流動である。MRI の拡散強調画像（DWI）を用いて水分子運動を評価する手法である「イントラボクセルコヒーレント運動（IVIM）」が開発されました (R55)。主に組織の血流を推定するために開発されたこの手法は、すでに多様な臓器の腫瘍分析や脳血流解析に適用されている (R56)。IVIM を活用して、iNPH における髄液の運動が研究されており (R57)、今後の発展が望まれる。

### <Phase-contrast (PC) MRI および 4D flow MRI ~速い CSF の動きを iNPH でみる>

一方、心臓や大血管で観察されるような、より大きく速い血流には、MR 血管造影でよく知られた位相差 (PC) MRI が適している。この方法を用いて、シャント後の転帰を予測するために、中脳水道管での髄液流が測定された (R58)。4D フロー MRI は、この PC MRI から生まれたもので、時分割 (CINE) と 3 次元 (3D) PC MRI (R59) と 3 方向速度の組み合わせと言える (R60)。Yamada S ら (R61) は、iNPH

における髄液の動きを解析するために、遅い髄液の動きには IVIM、速い髄液の動きには 4D flow MRI という 2 つの方法を採用し、それぞれ 45 と 9 の CSF の関心領域 (ROI) を設定し、その解析の結果、IVIM と 4D フロー MRI のデータを組み合わせて、「fluid oscillation index (FOI)」を提案した。iNPH 患者と対照群との間に FOI の差が認められた。iNPH 患者では、コントロールと比較して、脳動脈管での FOI と第 3 脳室での渦流が大きく (図、赤矢印)、表在クモ膜下腔での FOI は小さかった。この傾向は高齢の対照群でも見られた。彼らは、iNPH のように髄液量が増加すると、髄液振動が大きい頭蓋底部とは対照的に、髄液振動が最も小さい頭蓋上凸部が圧迫される可能性を示唆した。このような髄液振動の生理的力学状態の変化は、不均衡なくも膜下腔や脳脊髄液の分布をとる iNPH (Disproportionately Enlarged Subarachnoid space Hydrocephalus, DESH の形態を呈することが特徴) (R62) の形態を作るダイナミクスを説明することが可能であると思われた。

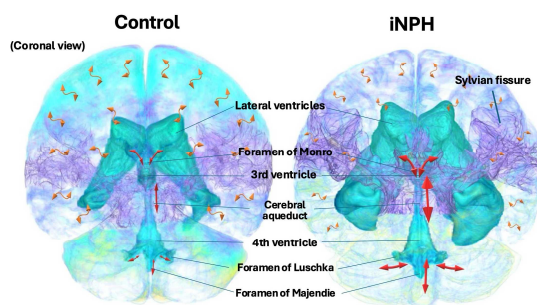


図 iNPH と対照群における IVIM と 4D flow MRI の差の概念図  
赤矢印、FOI の大きいところ  
橙矢印、FOI の小さいところ

IVIM, Intravoxel incoherent motions  
FOI, fluid oscillation index

### ＜拡散テンソル画像、Diffusion tensor imaging (DTI) ～iNPH の白質の信号からわかること＞

脳 MRI の拡散テンソル画像 (DTI) は、拡散の大きさ、異方性の程度、方向性を明らかにすることができ、白質の評価に応用されている。DTI の一般的な指標は、平均拡散率 (MD)、分画異方性 (FA) などである (R63)。Kanno S らも、iNPH 患者の白質では対照群より MD が高く、FA が低いと報告している。前頭葉の認知機能は前頭葉と頭頂葉の白質の FA と、歩行障害は左内被殻と左補足運動野の皮質下の FA と、それぞれ相関がみられた (R65)。DTI を用いた他の研究では、iNPH の白質以外でも障害部位が指摘されている。Yones らは superior thalamic radiation に (R66)、Tsai らは視床腹後核と腹後外側核に (R67)、Kang らは両側視床前輻射、右皮質脊髄路、両側 inferior frontooccipital fasciculus に (R68)、それぞれ iNPH での障害を指摘している。また、シャントやタッピングテスト後の白質の変化も明らかにされている (R 69, 70)。

### ＜Diffusion tensor analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) ～iNPH において perivascular interstitial fluid (ISF) をみるために＞

Diffusion tensor analysis along the perivascular space (DTI-ALPS) は、側脳室近傍の白質における血管周囲の

間質液 (ISF) の動きが、平行に並んだ髄静脈に沿って支配的であると仮定しているもので (R71)、MRI における拡散解析の一つでもある。これは、白質での「グリンパ系」の概念を評価するものと仮説されている。iNPH 患者では、ISF の機能を反映する ALPS 指数が対照群と比較して低下していた (R72) という報告や、iNPH 患者のシャント後の ALPS 指数は、シャント前に比べて有意に高くなった (R73) というものがある。

### ＜iNPH における脳血流と脳脊髄液の動脈スピニングラベリング (Arterial spin labeling, ASL) 法による研究＞

MRI での動脈スピニングラベリング (ASL) 法は、造影剤を用いずに血液灌流をラベリングし追跡することができる。これを用いて、iNPH 患者では脳室周囲白質、基底核、視床で脳血流 (CBF) の低下が認められた (R74)。3D pulsed arterial spin labeling (PASL) により、iNPH 患者では対照群と比較して全脳 CBF が有意に低下し、高凸部、側頭葉、楔前部、視床で最も有意な差が観察された (R75)。また、下頭頂回、下後頭回、中側頭回における術前の灌流と改善が負の相関を示すなど、症状と特定の病変の灌流、シャント反応性と灌流との関連も明らかにした (R75)。Yamada Shinya ら (R76) は、Time-SLIP 法と呼ばれる ASL の応用として、非選択的反転回復 (IR) パルスと選択的 IR パルスを組み合わせることで標的組織に焦点を当て、血流ではなく髄液の流れを評価した (R77)。この方法は、モンロー孔のような CSF ルートにおい

て、CSF 自体が、主に心拍動周期によって駆動されるダイナミックな短い周期の動きを示していることを解明した(R77)。ASLに関連した方法は、CBF 研究から CSF 研究に広がり、iNPH の病態メカニズムの研究が進んだ。

### <iNPH における Magnetic resonance elastography (MRE) (エラストグラフィ 一、脳の硬さを評価する検査>

音波を用いる磁気共鳴エラストグラフィ (MRE) は、組織の力学的特性を評価することができる (R78)。iNPH 患者では、脳の力学的特性が変化している (R79)。Karki らは、MRE を用いてシャント効果を予測する際に、iNPH の形態学的表現型として DESH の特徴である high convexity tight sulci (HCTS) 群を重視した。HCTS を有する iNPH 脳では、正中線頂点部の硬化と脳室周囲領域の軟化が認められた。非 HCTS 水頭症患者の一部では、頂点の硬化は脳の前頭部領域にシフトしていた。MRE による結果から、彼らは、シャントの臨床転帰を予測する AI 分類器を開発し AUC が 0.77 であった。MRE は、iNPH 脳の形態とともに新たな情報を提供する可能性がある。

### 【研究 2 iNPH における介護者の負担の特徴について】

#### A, 研究 2 の目的

認知症疾患であるものの、一般の人にはその知識がほとんど広まっていない iNPH における介護者の負担の特徴について知るこ

とを目的とした。

#### B. 研究 2 の方法

当講座での、iNPH 自験例シリーズ 12 名において、mini-mental state examination (MMSE), clinical dementia rating (CDR), Instrumental Activities of Daily Living (IADL), Physical Self-Maintenance Scale (PSMS), Neuropsychiatric inventory (NPI), Zarit 介護負担尺度 (ZBI), 患者家族への聞き取り, 患者自身への自己認識についての聞き取りを行った。それぞれの関係について頻度の集計を行い、家族と本人の認識については質的に評価を行った。

#### C. 研究 2 の結果

iNPH 群 12 名では、ZBI は 24.9 ±14.7 (平均±標準偏差)、中央値 18、それ以外の認知症疾患群 47 名で 25.7 ±15.6、中央値 32 と、介護者の負担は低い傾向であった。ZBI スコアは、AD の合併およびレビー小体病の合併が疑われるケース(合併あり iNPH) 3 例で平均 19、それ以外の NPH 群(合併なし iNPH)で平均 5.0 と、前者が高い傾向があった。排泄などの質問項目が含まれる指標である PSMS は、合併あり iNPH 群で平均 4.7、合併なし iNPH 群で平均 4.0 であった。また家族からの聞き取りでは、合併あり iNPH では妄想をずっと聞かされることの苦悩、妄想により近所や外を覗くような行動をとってしまうことの悩みが聴取された。また、とくに尿失禁によっておむつからはみ出て寝具や衣類を濡らしてしまうことが見られる場合に、介護が困難である訴えが聞かれ

た。

#### D.研究2の考察

iNPHに限らず、他の認知症疾患単独や認知症疾患どうしの合併であっても、認知機能障害の重症化よりも日常生活でのセルフケア障害が、本人や家族の困難や負担の中心になっている可能性を示唆した。本研究で行っている Physical Self-Maintenance Scaleなどを定期的に評価することは重要であると認識された。

また尿失禁については、診察室では、本人は言わず、家族もなかなか言わないでいることが多い。それは、認知症の診察では、一般的に、認知機能の診察や問診をしている場合が多いため、家族の想起に上がりにくいためと、話しにくい話題であるためであると考えられる。診察では、医療側から高頻度に、たとえば毎回の診察前にアンケートに記入してもらうなどしても、聞くべき項目であると思われた。

#### E.研究2の結論

iNPHに加えて、DLBといった他疾患の併存があると疑われる場合に、妄想などの精神症状によって、また、尿失禁関連のセルフケア障害も伴いやすいため、家族が負担を覚えやすいことに注意すべきである。

【研究3 失語症病型が中心となる認知症における食行動異常～捉えやすい行動異常の一つに注目して】

#### A.研究3の目的

認知症の重症度を捉えやすい可能性がある行動として、少なくとも1日3回はされ

る食行動がある。本講座では診療の頻度が高いが他施設ではほとんどとまった診療がされていない失語症を中心とした認知症病型の患者について、食行動の異常の有無やその内容について把握することを目的とした。

#### B.研究3の方法

2018年1月から2024年3月までに当科にてFTDと診断された連続症例を後ろ向きに検討した。食行動については、以下の2つの記録から情報を抽出した。介護者が回答した Neuropsychiatric Inventory (NPI) の食行動異常の有無と内容。入院時や外来における診療記録の内容から NPI の項目に相当する内容および具体的な食行動異常の記載を抽出した：1 食欲不振、2 体重減少、3 食欲亢進、4 体重増加、5 詰め込み食い、6 嗜好の変化、7 食べるものや順序が決まっている。本研究では上記7の項目を特定の順序、内容、時間等に反復性のある行動を食の常同行動とした。本研究では診療録食の異常行動として以下2つの項目を追加した。①好きな物ばかり食べる、我慢できない、自分で調理してしまうという行動を「食の脱抑制」とした。② FTD 発症前にはみられなかった患者家族が異常と感じた調理行動を「異常な調理行動」とした。認知症重症度は Clinical dementia rating (CDR) のスコア、介護負担度は Zarit 介護負担尺度 (ZBI) のスコアを抽出した。群間の比較においては、症状の有症率では chi-square 検定を実施した。NPI、CDR、ZBI の比較では t 検定を用いた。

C.研究 3 の結果

食行動異常が認められた患者の割合が bvFTD 群で 84.6%、SD 群では 62.5%、PNFA 群では 63.3%であった。また、すべての回答内容が、本人ではなく家族からの NPI 回答や、診察室での訴えに依っていた。

本研究では複数の食行動異常症状を持つ患者が bv 群で 72.7%、SD 群で 50.0%であり半数以上を占めていた。PNFA 群で 31.6%であった。複数の食行動異常は同時にある場合もあるが、常同的行動から異常な調理行動、そして食欲低下といったように経時的に変化する症例も認められた。

表 失語症病型群ごとに集計した、認知症の初発年齢、食行動異常の出現までの罹患年数、MMSE、食行動異常有症状者数

(略語：bvFTD；行動障害型前頭側頭型認知症、SD；意味性認知症、PNFA；原発性非流暢性失語症)

|                             | bvFTD         | SD            | PNFA          | 全体            | p     |
|-----------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-------|
| 患者数                         | 13            | 16            | 30            | 59            |       |
| 性別 (男/女)                    | 12/1          | 8/8           | 18/12         | 38/21         |       |
| 初発年齢<br>(平均±標準偏差)           | 63.4±8.7      | 61.4±8.8      | 69.4±6.9      | 65.9±8.6      | 0.012 |
| 食行動異常出現までの罹患年数<br>(平均±標準偏差) | 2.5±3.5       | 3.9±2.5       | 3.2±2.8       | 3.2±3.0       | 0.11  |
| MMSE<br>(平均±標準偏差)           | 21.6±6.6      | 20.7±6.5      | 22.5±5.8      | 21.8±6.2      | 0.67  |
| 食行動異常有症者数<br>(有症率)          | 11<br>(84.6%) | 10<br>(62.5%) | 19<br>(63.3%) | 40<br>(67.8%) |       |

D. 研究 3 の考察

既報告では PNFA 病型での食行動異常の出現はほとんどないとされている (Bang J) が、検討が少ないことも考えられる。PNFA の症例検討や既存の研究では、失語症病型を診断基準としている認知症であるため、言語症状に焦点が当てられているからと思われる。しかし、本研究からは、PNFA 病型であっても食行動異常が

出現することが示唆された。食行動異常は、診察で問診しない限り、聴取されにくい症状であることが想定され、注意が必要である。

Aiello M らによると、bvFTD 群、SD 群では多彩な食行動が確認されることが示されている。本研究では、初めてこれを PNFA でもありうると示した。また、初めて経時的に食行動異常の内容が変化することを示した。経時的な変化とそれによる二次的な障害、たとえば、るいそうや肥満、偏食による栄養成分の不足にも留意が必要と思われた。

E.研究 3 の結論

言葉が出にくい「喚語困難」が中心症状であった認知症のグループ (PNFA) でも、食行動異常は多いと明らかになった。食事は少なくとも 1 日 3 回ある頻度の高い行動であり、本人と家族との接点となり家族にも目撃されやすいため、障害・症状が検出されやすいとわかり、認知症の重症度や生活での障害を捉えて支援にもつなげるためにも、注目すべき行動として、食行動を挙げたい。

(倫理面への配慮)

研究 2 については、今回の班研究における手順に沿って説明と同意を行った。研究 3 については、当科で過去から「認知症の病態研究」を行っておりこれは東北大学医学部倫理委員会で承認をされている。

F. 研究発表

1. 論文発表

Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? *J Neurosurg Sci.* 2025 Feb;69(1):20-36. doi: 10.23736/S0390-5616.24.06363-X.

Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. *J Neurosurg Sci.* 2025 Feb;69(1):64-78.

Yamada S, Ito H, Matsumasa H, Ii S, Otani T, Tanikawa M, Iseki C, Watanabe Y, Wada S, Oshima M, Mase M. Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models. *Front Aging Neurosci.* 2024 Mar 15;16:1362637.

Kawano H, Yamada S, Watanabe Y, Ii S, Otani T, Ito H, Okada K, Iseki C, Tanikawa M, Wada S, Oshima M, Mase M, Yoshida K. Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow. *Aging Dis.* 2024 Oct 1;15(5):2216-2229.

Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kondo T, Kobayashi Y, Sahashi K, Shimizu Y, Yamanaka T, Tanikawa M, Ohta Y, Mase M. Development of a Gait Analysis Application for Assessing Upper and Lower Limb Movements to Detect Pathological Gait. *Sensors (Basel).* 2024 Sep 30;24(19):6329.

Liu J, Kanno S, Iseki C, Kawakami N, Kakinuma K, Katsuse K, Matsubara S, Ota S, Endo K, Takanami K, Osawa SI, Kawaguchi T, Endo H, Mugikura S, Suzuki K. The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus. *J Neurol.* 2024 Jul;271(7):4191-4202.

## 2. 学会発表

Iseki C. Distinguishing Pathological Gait by Artificial Intelligence and Fluctuation Analysis: Research with Motion Capture Application TDPT-GT Considering Hakim's Disease (iNPH). Special Lecture in Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Keynote Lecture. Nagoya, Japan; 2024/9

Iseki C, Hommura T, Kawahara H, Ai Kawamura, Shoko Ohta, Nobuko Kawakami, Shigenori Kanno, Yasuyuki Ohta, Kyoko Suzuki. The Visual and Tactile Texture Perception in Older Community Residents and the Risk of Dementia Over Six Years. WFN SG ADCD 2024 Biennial meeting of World Federation of Neurology Specialty Group on Aphasia, Dementia & Cognitive Disorders 2024/4, Nara, Japan

Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kobayashi Y, Sahashi K, Shimizu Y, Yamanaka Y, Tanikawa M, Kondo T, Ohta Y, Mase M. Assessment of Pathological Gait: Arm Swings and Stride

Length with a Deep Learning Smartphone App. Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Nagoya, Japan; 2024/9

Iseki C, Sato Hidenori, Igari R, Sato Hiroyasu, Suzuki K, Kato T, Ohta Y. Two families presenting normal pressure hydrocephalus had the variant of KIF18B. Case reports and a review of Kinesin association with hydrocephalus. Hydrocephalus 2024 16th Meeting of Hydrocephalus Society, Nagoya, Japan; 2024/9

伊関千書：Hakim 病と asymptomatic ventriculomegaly with features of iNPH on MRI (AVIM) の頻度. シンポジウム「ハキム病（特発性正常圧水頭症）の病態と治療」第 33 回日本脳ドック学会 シンポジウム, 広島, 2024 年 6 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症（ハキム病）の疫学と診断のポイント. シンポジウム「認知症予防における特発性正常圧水頭症の重要性」第 13 回日本認知症予防学会学術集会 シンポジウム, 横浜, 2024 年 9 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症（新名称：Hakim 病）の臨床と PET, SPECT. 「脳 PET、脳 SPECT の臨床」第 64 回日本核医学会学術総会 教育講演, 横浜, 2024 年 11 月

伊関千書：ハキム病（特発性正常圧水頭症）に関連した Disproportionately enlarged subarachnoid space hydrocephalus

(DESH) は加齢に伴う重要な病態の一つである. 第 19 回日本水頭症脳脊髄液学会. 教育講演, 名古屋, 2024 年 11 月

伊関千書：特発性正常圧水頭症(iNPH)と類似疾患との鑑別・併存アルゴリズム. シンポジウム「iNPH の鑑別/併存診断と脳神経外科医との診療連携」第 43 回日本認知症学会学術集会, シンポジウム, 郡山, 2024 年 11 月

伊関千書：iNPH の疫学. 第 26 回日本正常圧水頭症学会学術集会 シンポジウム 東京 2025 年 2 月

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

例) 該当なし

2. 実用新案登録

例) 該当なし

3. その他

研究により得られた成果の今後の活用と提供について

iNPH と併存鑑別診断についての手引きの公開

<https://jnph.umin.jp/file/guideline120250310.pdf> の「併存/鑑別診断」の項目にまとめ、発表した。オンライン上で

(<https://jnph.umin.jp/>に PDF へのリンクが存在する)

2026 年 2 月には、認知症に関する市民公開講座を山形県天童市で開催予定であり、成果を還元する予定である。

## Reference

- Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M. What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus? J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):20-36.
- Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C. Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging. J Neurosurg Sci. 2025 Feb;69(1):64-78.
- Bang J, Spina S, Miller BL. Frontotemporal dementia. Lancet. 2015 Oct 24;386(10004):1672-82.
- Aiello M, Silani V, Rumiati RI. You stole my food! Eating alterations in frontotemporal dementia. Neurocase. 2016 Aug;22(4):400-9.

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

認知症高齢者の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

研究分担者 弘前大学 井原一成  
研究協力者 李 怡陶、吉田一隆、汪一純、蘭 華、楊 一馳

研究要旨

疫学的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探索した。認知症高齢者の日常生活自立度悪化について統計学的分析した縦断的研究を Pubmed で検索し 400 文献から ADL または IADL の低下を報告した 22 文献を抽出できた。多くの研究は MMSE10 点以上の中等度より軽度の認知症を対象としており、人口社会学的要因（年齢・学歴・性別・独居）や疾病の特徴（低い認知機能・長い罹病歴の他に、薬剤（抗うつ剤・抗不安薬・抗精神薬）と BPSD（無気力、うつ、食欲変化、行動異常、幻覚）等が悪化要因であった。論文の 2／3 が AD を対象としており、軽度から最軽度の AD を対象とした研究ではバイオマーカー（脳脊髄液の Tau 蛋白と PET での A $\beta$  陽性や Tau 蛋白）が悪化要因であった。LBD（2 論文）と VD（1 論文）の悪化要因は、それぞれ栄養低下と無気力を悪化要因として報告していた。

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

系統的レビューによる文献調査である。Pubmed で、認知症と ADL または IADL 低下と縦断研究をキーワードに 2025 年 3 月 10 日までに出版された全論文を対象に検索し、ヒットした 400 論文を対象とした。日常生活自立の悪化因子を前向きに調べた研究を抽出し、認知症病型別・認知症重症度別にまとめた。（倫理面への配慮）文献調査なので特にない。

C. 研究結果

22 論文が、ADL または IADL の悪化因子を前向きに研究で報告していた。研究対象としていた認知症病型は、Alzheimer's disease (AD) が 14 論文、AD または AD 関連疾患（AD と血管型認知症の合併など）が 3 論文、血管型認知症（VD）が 1 論文、Lewy Body dementia (LBD) が 2 論文、認知症類型を報告していない研究が 4 論文であった。認知機能低下の重症度別では、very mild to mild dementia が 5 論文、mild to moderate が 8 論文、1 論文が moderate to severe、重症度の情報が不足しているものが 8 論文あった。ADL 低下

を取り扱っている論文が 14 論文、IADL 低下を取り扱っている論文が 8 論文であった。ADL/IADL 別・認知症類型別・重症度別のリスク要因を表にまとめた（表 1 と表 2）。

表 1 ADL 低下のリスク要因

|                                     | (認知機能レベルの情報がない研究)                                                                                                                                                                          | 認知機能レベル      |                                          |                                                |
|-------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|
|                                     |                                                                                                                                                                                            | 中等度～<br>重度低下 | 軽度～<br>中等度低下                             | 最軽度～<br>軽度低下                                   |
| Dementia<br>(病型別の<br>分析を伴わ<br>ない研究) | 低い認知機能、長い入所期<br>間、配偶者有、視力障害、<br>焦燥、アパシー<br>・認知症薬を使わないこと<br>(認知症薬は関係しないとい<br>う研究もある)<br>・抗うつ剤を使わないこと<br>(抗うつ薬は予防効果有とい<br>う研究もある)<br>・抗不安薬を使わないこと<br>・向精神薬は女で予防的<br>効果<br>・気分安定薬は女で予防効<br>果有 | 低い認知機能       |                                          |                                                |
| AD +<br>AD related<br>Dementia      | 年齢                                                                                                                                                                                         |              |                                          |                                                |
| AD                                  | 年齢、男、低い認知機能、<br>認知機能低下、精神病症状<br>の増加                                                                                                                                                        |              | 年齢、長い教育<br>歴、低い認知機<br>能、うつ・不<br>安、高い血清銅値 | 男、短い教育<br>歴、低い認知機<br>能、アパシー、<br>食欲異常、異常<br>行動、 |
| VaD                                 |                                                                                                                                                                                            |              | 低い認知機能                                   |                                                |

表 2 IADL 低下のリスク要因

|                                     | (認知機能レベルの情報がない研究)                                                         | 認知機能レベル      |                                                                                         |                                                                       |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|
|                                     |                                                                           | 中等度～<br>重度低下 | 軽度～<br>中等度低下                                                                            | 最軽度～<br>軽度低下                                                          |
| Dementia<br>(病型別の<br>分析を伴わ<br>ない研究) |                                                                           |              |                                                                                         |                                                                       |
| AD +<br>AD related<br>Dementia      |                                                                           |              |                                                                                         |                                                                       |
| AD                                  | 年齢、男、低い認知機能、<br>認知機能低下、うつ症状の<br>増加、常同行為の増加、<br>amyloid陽性 (PETまたは<br>脳脊髄液) |              | 年齢、長い教育<br>歴、一人暮らし、<br>低い認知機能、認<br>知機能低下 アパ<br>シーの持続、高い<br>血清銅値、脳脊髄<br>液の高いリン酸化<br>タウ濃度 | 男、低い認知機<br>能、アパシー、<br>食欲異常、異常<br>行動、幻覚、側<br>頭・頭頂・前頭<br>領域でのTauの<br>蓄積 |
| VaD                                 |                                                                           |              | アパシー                                                                                    |                                                                       |

## D. 考察

先行研究のほとんどが、中等度より軽度の認知症を対象としており、人口社会学的要因（年齢・学歴・性別・独居）や疾病の特徴（低い認知機能・長い罹病歴の他に、

薬剤（抗うつ剤・抗不安薬・抗精神薬）と BPSD（無気力、うつ、食欲変化、行動異常、幻覚）等が悪化要因であった。論文の 2/3 が AD を対象としており、軽度から最軽度の AD を対象とした研究ではバイオマーカー（脳脊髄液の Tau 蛋白と PET での Aβ 陽性や Tau 蛋白）が悪化要因であった。LBD（2 論文）と VD（1 論文）の悪化要因は、それぞれ栄養低下と無気力を悪化要因として報告していた。

## E. 結論

中等度より軽い AD を中心に ADL/IADL 低下のリスク要因の研究が進んでいた。介入可能な主なリスク要因は、薬剤（抗うつ剤等）と BPSD（無気力など）であった。LBD と VD においては栄養低下と無気力が介入可能な悪化要因として浮かびあがったが、特に研究数が少ないので解釈に注意が必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Ichii, S., Oba, H., Sugimura, Y., Yang, Y., Shoji, M., & Ihara, K. (2024). A Longitudinal Study of CogEvo's Prediction of Cognitive Decline in Older Adults. *Healthcare*, 12(14), 1379.  
<https://doi.org/10.3390/healthcare12141379>

Oba, H., Kanda, A., Ihara, K. et al. How do apathetic and depressive

symptoms relate to functional capacity? A cross-sectional survey among community-dwelling middle-aged and older adults in Japan. *BMC Public Health* 24, 3171 (2024).  
<https://doi.org/10.1186/s12889-024-19091-8>

## 2. 学会発表

Li Yitao, Wang Yichun, Lan Hua, Yang Yichi, Kazutaka Yoshida, Kazushige Ihara. Exploration of Factors Associated with the Decline in Daily Living Independence in Older Dementia Patients: A Literature Review. 2025 年 3 月 日本衛生学会、埼玉

## 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

Borda, M. G., et al. (2021). "Association of Malnutrition with Functional and Cognitive Trajectories in People Living with Dementia: A Five-Year Follow-Up Study." *J Alzheimers Dis* 79(4): 1713-1722.

Borda, M. G., et al. (2021). "Benzodiazepines and antidepressants:

Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia." *Int J Geriatr Psychiatry* 36(6): 917-925.

Carpenter, G. I., et al. (2006). "Measuring change in activities of daily living in nursing home residents with moderate to severe cognitive impairment." *BMC Geriatr* 6: 7.

Drenth, H., et al. (2017). "Association between advanced glycation end-products and functional performance in Alzheimer's disease and mixed dementia." *Int Psychogeriatr* 29(9): 1525-1534.

Dubbelman, M. A., et al. (2020). "Decline in cognitively complex everyday activities accelerates along the Alzheimer's disease continuum." *Alzheimers Res Ther* 12(1): 138.

Dubbelman, M. A., et al. (2023). "Regional cerebral tau predicts decline in everyday functioning across the Alzheimer's disease spectrum." *Alzheimers Res Ther* 15(1): 120.

Dutcher, S. K., et al. (2014). "Effect of medications on physical function and cognition in nursing home residents with dementia." *J Am Geriatr Soc* 62(6): 1046-1055.

- Gamble, L. D., et al. (2025). "Cognitive reserve and its impact on cognitive and functional abilities, physical activity and quality of life following a diagnosis of dementia: longitudinal findings from the Improving the experience of Dementia and Enhancing Active Life (IDEAL) study." *Age Ageing* 54(1).
- Gustavsson, A., et al. (2012). "Disease progression and costs of care in Alzheimer's disease patients treated with donepezil: a longitudinal naturalistic cohort." *Eur J Health Econ* 13(5): 561-568.
- Helvik, A. S., et al. (2014). "A 52 month follow-up of functional decline in nursing home residents - degree of dementia contributes." *BMC Geriatr* 14: 45.
- Jefferson, A. L., et al. (2006). "Cognitive predictors of functional decline in vascular dementia." *Int J Geriatr Psychiatry* 21(8): 752-754.
- Jiang, J., et al. (2024). "Choroid plexus volume as a novel candidate neuroimaging marker of the Alzheimer's continuum." *Alzheimers Res Ther* 16(1): 149.
- Kleiman, T., et al. (2006). "Apolipoprotein E epsilon4 allele is unrelated to cognitive or functional decline in Alzheimer's disease: retrospective and prospective analysis." *Dement Geriatr Cogn Disord* 22(1): 73-82.
- Lechowski, L., et al. (2009). "Persistent apathy in Alzheimer's disease as an independent factor of rapid functional decline: the REAL longitudinal cohort study." *Int J Geriatr Psychiatry* 24(4): 341-346.
- Nourhashémi, F., et al. (2009). "Alzheimer's disease progression in the oldest old compared to younger elderly patient: data from the REAL.FR study." *Int J Geriatr Psychiatry* 24(2): 149-155.
- Palmer, K., et al. (2011). "Predicting disease progression in Alzheimer's disease: the role of neuropsychiatric syndromes on functional and cognitive decline." *J Alzheimers Dis* 24(1): 35-45.
- Roy, K., et al. (2014). "Regional fluorodeoxyglucose metabolism and instrumental activities of daily living across the Alzheimer's disease spectrum." *J Alzheimers Dis* 42(1): 291-300.
- Saari, T., et al. (2020). "Neuropsychiatric symptoms and activities of daily living in Alzheimer's disease: ALSOVA 5-year follow-up study." *Int Psychogeriatr* 32(6): 741-751.
- Squitti, R., et al. (2009). "Longitudinal prognostic value of serum "free" copper in patients with Alzheimer disease."

Neurology 72(1): 50-55.

Tran, M., et al. (2013). "The influences of psychotic symptoms on the activities of daily living of individuals with Alzheimer disease: a longitudinal analysis." *Aging Ment Health* 17(6): 738-747.

Wattmo, C., et al. (2020). "Cerebro-spinal fluid biomarker levels: phosphorylated tau (T) and total tau (N) as markers for

rate of progression in Alzheimer's disease." *BMC Neurol* 20(1): 10.

Wattmo, C., et al. (2011). "Long-term outcome and prediction models of activities of daily living in Alzheimer disease with cholinesterase inhibitor treatment." *Alzheimer Dis Assoc Disord* 25(1): 63-72.

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

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  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|---------------|---------|------|
| Hayashi H, Sone T, Iokawa K, Sumigawa K, Fujita T, Kawamata H, Asao A, Kawasaki I, Ogasawara M, <b>Kawakatsu S.</b> | Effects of computerized cognitive training on biomarker responses in older adults with mild cognitive impairment: A scoping review. | Health Sci Rep.         | 7(6)          | e2175   | 2024 |
| Sakamoto K, Kim K, Kobayashi R, Yokoi K, Morioka D, <b>Kawakatsu S</b> , Suzuki A, Hirayama K.                      | Micrographia after midbrain infarction alleviated by Japanese calligraphy-style writing: A case report.                             | Clin Park Relat Disord. | 10            | 100257  | 2024 |
| Qi C, Kobayashi R, <b>Kawakatsu S</b> , Kametani F, Scheres SHW, Goedert M, Hasegawa M.                             | Tau filaments with the chronic traumatic encephalopathy fold in a case of vacuolar tauopathy with VCP mutation D395G.               | Acta Neuropathol.       | 14786.<br>(1) |         | 2024 |
| Hashiguchi K, Kobayashi R, Morioka D, <b>Kawakatsu S</b> , Sakamoto K, Matsuoka H, Suzuki A.                        | Prediction of Co-Occurrence of Lewy Body Disease with Alzheimer's Disease.                                                          | J Alzheimer's Dis Rep.  | 8(1)          | 609-614 | 2024 |

|                                                                    |                                                                                                                                                |                            |       |         |      |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------|---------|------|
| Kobayashi R, Morioka D, <b>Kawakatsu S</b> , Sakamoto K, Suzuki A. | Response to "Difficulties in diagnosing phenocconversion to dementia in psychiatric-onset prodromal dementia with Lewy bodies".                | Psychogeriatrics           | 24(3) | 727-728 | 2024 |
| Kobayashi R, Morioka D, <b>Kawakatsu S</b> , Sakamoto K, Suzuki A. | Application of Suggestive Biomarkers in Dementia with Lewy bodies with masking of typical clinical symptoms by Alzheimer disease-type          | Alzheimer Dis Assoc Disord | 38(1) | 95-97   | 2024 |
| Morioka D, Kobayashi R, <b>Kawakatsu S</b> , 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           | 24(3) | 719-721 | 2024 |
| 川勝 忍、小林良太、森岡大智、坂本和貴、鈴木昭仁.                                          | 右優位型意味性認知症と semantic behavioural variant frontotemporal dementia 右優位型意味性認知症の臨床・病理 皮質脊髄路変性を伴う TDP タイプ C 病理を呈した右優位型意味性認知症.                       | 神経心理学                      | 40(3) | 195-204 | 2024 |
| 小林良太、川勝忍、坂本和貴、森岡大智、鈴木昭仁                                            | レビー小体型認知症の長期経過・予後.                                                                                                                             | 老年精神医学雑誌                   | 35(8) | 91-797  | 2024 |

|                                                                                           |                                                                                                                                                  |                          |         |         |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|---------|---------|------|
| 森岡大智、小林良太、川勝 忍.                                                                           | 精神疾患の知覚障害,幻覚の臨床像・病態と治療を再考する<br>認知症における幻覚,診断と対応.                                                                                                  | 臨床精神医学                   | 54(3)   | 231-237 | 2025 |
| 川勝 忍、坂本和貴、小林良太                                                                            | 認知症診療の最前線・疾患修飾療法時代の到来を見据えて<br>Alzheimer 病と AD mimics.                                                                                            | 脳神経内科                    | 1021(1) | 21-8    | 2025 |
| 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 画像診断を駆使して行動障害型前頭側頭型認知症の正確な診断に迫る.                                                                                           | Dementia Japan           | 39(1)   | 74-78   | 2025 |
| 小林良太、坂本和貴、森岡大智、川勝忍、鈴木昭仁                                                                   | レビー小体病の精神症状に対する薬物療法                                                                                                                              | 臨床精神薬理                   | 28      | 391-397 | 2025 |
| 小林良太、坂本和貴、森岡大智、川勝忍、鈴木昭仁.                                                                  | 抗アミロイドβ抗体薬治療を見据えた認知症診療におけるバイオマーカーの役割。                                                                                                            | 精神科治療学                   | 40(3)   | 261-267 | 2025 |
| Kobayashi R, Sakamoto K, Morioka D, Suzuki A.                                             | A decline in financial literacy potentially associated with the development of neuropsychiatric symptoms: a case report.                         | Psychogeriatrics.        | 25(1)   | e13240  | 2025 |
| Morikawa F, Kobayashi R, Murayama T, Fukuya S, Tabata K, Fujishiro H, Nakayama M, Naoe J. | Evaluating Electroconvulsive therapy for dementia with Lewy bodies, including the prodromal Stage: A retrospective study on safety and efficacy. | Int J Geriatr Psychiatry | 39(12)  | e70020  | 2024 |

|                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                   |                                                                  |             |           |      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-------------|-----------|------|
| Sakamoto K,<br>Kobayashi R,<br>Morioka D, Abiko<br>C, Kimura M,<br>Suzuki A.                                                                                     | Online gaming reduces<br>psychological distress in<br>a patient with<br>schizophrenia: A case<br>report.                                          | PCN Rep.                                                         | 3(3)        | e70015    | 2024 |
| Naruse H, Iseki<br>C, Mitsui J, Miki<br>J, Nagasawa H,<br>Kurokawa K, Kobay<br>ashi R, Sato H, G<br>oto J, Satake W,<br>Ishiura H, Tsuji<br>S, Ohta Y, Toda<br>T | A novel TBK1 loss-of-<br>function variant<br>associated with ALS and<br>parkinsonism phenotypes.                                                  | Amyotroph<br>Lateral<br>Scler Fro<br>ntotempor<br>al Degene<br>r | 25<br>(7-8) | 791-794   | 2024 |
| Numazawa T, Kobay<br>ashi R, Shirata<br>T, Kondo T, Sato<br>H, Tanaka K, Suzu<br>ki A.                                                                           | Anti-LGI1 encephalitis<br>preceded by psychiatric<br>symptoms: A case report.                                                                     | PCN Rep.                                                         | 3(1)        | e181      | 2024 |
| Kobayashi R, Iwat<br>a-Endo K, Fujishi<br>ro H.                                                                                                                  | Clinical presentations and<br>diagnostic application of<br>proposed biomarkers in<br>psychiatric-onset<br>prodromal dementia with<br>Lewy bodies. | Psychoger<br>iatrics                                             | 24(4)       | 1004-1022 | 2024 |
| boshi G, Akahane<br>T, Noto K, Kobaya<br>shi R, Akiho M, S<br>uzuki A.                                                                                           | Regional cerebral blood<br>flow in a patient with<br>asystole episodes<br>associated with anti-NMDA<br>receptor encephalitis.                     |                                                                  |             |           |      |

|                                                                                      |                                                                                                                                                                             |                  |              |           |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------------|-----------|------|
| Nomura K, Kobayashi R, Shirata T, Noto K, Suzuki A.                                  | Longitudinal Changes of Regional Cerebral Blood Flow on a Single-Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Scan in a Patient With Schizophrenia Having Cotard's Syndrome. | Neurocase        | 29(4)        | 113-116   | 2023 |
| Yamaguchi Y, Kobayashi R, Muraosa H, Numazawa T, Morioka D, Sakamoto K, Suzuki A     | Effects of right unilateral ultra-brief pulse electroconvulsive therapy in a depressed patient with dementia with Lewy bodies: a longitudinal case report.                  | Psychogeriatrics | 24(4)        | 1030-1032 | 2024 |
| Akahane T, Takahashi N, Kobayashi R, Nomura K, Akiho M, Shikama Y, Noto K, Suzuki A. | Case report: A case of anti-recoverin antibody-positive encephalitis exhibiting Cotard and Capgras delusions that was successfully treated with electroconvulsive therapy.  | Front Psychiatry | 15           | 1330745   | 2024 |
| 小林良太                                                                                 | 症候学から MCI due to AD を捉える                                                                                                                                                    | CLINICIAN        | 171<br>(699) | 15-20     | 2024 |
| 竹野下尚仁, 春日健作, 春日健作, 池内健, 石井賢二, 清水聡一郎, 小林良太, 川勝忍, 金田大太, 松田実.                           | この症例をどう診るか-今, 診断バイオマーカーの意義を再考する-症例検討                                                                                                                                        | 老年精神医学雑誌         | 35増刊号<br>I   | 8-23      | 2024 |

|                                                                                                                                                                |                                                                                                                                            |                        |            |           |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|------------|-----------|------|
| 小林良太                                                                                                                                                           | よくわかる!精神疾患対応これ1冊-内科医と精神科医の連携のために 第7部 知っておきたい精神疾患 各論5:認知症〈4〉Lewy小体型認知症の多様性を知る-前駆から終末期まで                                                     | 診断と治療                  | 112<br>増刊号 | 8-23      | 2024 |
| Liu J, Kanno S, Iseki C, Kawakami N, Kakinuma K, Katsuse K, Matsubara S, Ota S, Endo K, Takanami K, Osawa S, Kawaguchi T, Endo H, Mugikura S, <u>Suzuki K.</u> | The grasp reflex in patients with idiopathic normal pressure hydrocephalus.                                                                | Journal of Neurology   | 271        | 4191-4202 | 2024 |
| Katsuse K, Kubota A, Kakinuma K, Ota S, Kanno S, Kakimoto T, Shirota Y, Hamada M, Toda T, Suzuki K.                                                            | Case of pure agraphia in Kana and Romaji without sensorimotor deficits after a small infarct of the posterior limb of the internal capsule | Neurology              | 104        | e210254   | 2025 |
| Ota S, Kakinuma K, Narita W, Nishio Y, Kawakami N, Tamagake A, Kannno S, Matsuda M, Suzuki K.                                                                  | A decade with anomie primary progressive aphasia.                                                                                          | eNeurological Sciences | 35         | 100508    | 2024 |

|                                                                                                                         |                                                                                                                                              |                     |     |                    |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------|-----|--------------------|------|
| Katsuse K, Kakinuma K, Kawakami N, Ota S, Kawamura A, Ogawa N, Iseki C, Hamada M, Toda T, Kanno S, Matsuda M, Suzuki K. | Oral applause sign in progressive supranuclear palsy.                                                                                        | Cortex              | 183 | 391-397            | 2024 |
| Kawakami N, Okada Y, Morihara K, Katsuse K, Kakinuma K, Matsubara S, Kannno S, Suzuki K.                                | Long-lasting pure topographical disorientation due to heading disorientation following left retrosplenial infarction: A report of two cases. | Brain and Cognition | 181 | 106211             | 2024 |
| Saito Y, Baba T, Narita W, Kannno S, Mugikura S, Tatewaki Y, Nishio Y, Iizuka O, Taki Y, Tominaga T, Mori E, Suzuki K.  | Blake's pouch cyst-like imaging abnormalities in idiopathic normal pressure hydrocephalus.                                                   | Brain Disorders     | 15  | 100153             | 2024 |
| Katsuse K, Kakinuma K, Kawakami N, Ota S, Ogawa N, Kawamura A, Iseki C, Hamada M, Toda T, Matsuda M, Kanno S, Suzuki K. | Distinct cerebral perfusion patterns and linguistic profiles in Alzheimer's disease-related primary progressive aphasia.                     | Neurol Sci          |     | s10072-025-08100-2 | 2025 |

|                                                                                                                                        |                                                                                                                                                 |                  |        |        |      |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|--------|--------|------|
| Hayashi H, Kobayashi R, Shibuya Y, Aso S, Morioka D, Sakamoto K, Kimura M, Sone T, Ishikawa K, Suzuki A, Kawakatsu S.                  | Impact of neuropsychiatric symptoms on caregiver burden of people with dementia with Lewy bodies: A multicentre prospective longitudinal study. | Psychogeriatrics | 25(4)  | e70051 | 2025 |
| Asao A, Sone T, Fujita T, Hayashi H, Kurasawa S, Sumigawa K, Ishikawa Y,                                                               | Association between shopping assistance and functional decline in older residents with support levels under the long-term care                  | Geriatrics       | 9(6)   | 162    | 2024 |
| 浅尾章彦, 林博史, 五百川和明                                                                                                                       | 福島県内の地域在住高齢者における口腔機能および生活機能徴徴. 相双および県北地域の2市の健康測定会参加者の比較.                                                                                        | 福島県保健衛生雑誌        | 40     | 6-11   | 2024 |
| Fasano A, Iseki C, Yamada S, Miyajima M.                                                                                               | What is idiopathic in normal pressure hydrocephalus?                                                                                            | J Neurosurg Sci  | 69(1)  | 20-36  | 2025 |
| Taishaku A, Yamada S, Iseki C, Aoyagi Y, Ueda S, Kondou T, Kobayashi Y, Sahashi K, Shimizu Y, Yamanaka T, Tanikawa M, Ohata Y, Mase M. | Development of a Gait Analysis Application for Assessing Upper and Lower Limb Movements to Detect Pathological Gait.                            | Sensors (Basel)  | 24(19) | 6329   | 2024 |
| Iseki C, Ishii K, Pozzi NG, Todisco M, Pacchetti C.                                                                                    | Instrumental assessment of INPH: structural and functional neuroimaging.                                                                        | J Neurosurg Sci  | 69(1)  | 64-78  | 2025 |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                  |                      |        |           |      |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|--------|-----------|------|
| Kawano H, Yamada S, Watanabe Y, Ii S, Otani T, Ito H, Okada K, Iseki C, Tanikawa M, Wada S, Oshima M, Mase M, Yoshida K. | Aging and Sex Differences in Brain Volume and Cerebral Blood Flow.                                                               | Aging Dis            | 15(5)  | 2216-2229 | 2024 |
| Yamada S, Ito H, Matsumasa H, Ii S, Otani T, Tanikawa M, Iseki C, Watanabe Y, Wada S, Oshima M, Mase M                   | Automatic assessment of disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus from 3D MRI using two deep learning models. | Front Aging Neurosci | 15;16  | 1362637   | 2024 |
| Ichii, S., Oba, H., Sugimura, Y., Yang, Y., Shoji, M., & Ihara, K.                                                       | A Longitudinal Study of CogEvo' s Prediction of Cognitive Decline in Older Adults.                                               | Healthcare           | 12(14) | 1379      | 2024 |

|                                             |                                                                                                                                                 |                   |    |      |      |
|---------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----|------|------|
| Oba, H., Kanda, A., Ihara, K. <i>et al.</i> | How do apathetic and depressive symptoms relate to functional capacity? A cross-sectional survey among community-dwelling middle-aged and older | BMC Public Health | 24 | 3171 | 2024 |
|                                             |                                                                                                                                                 |                   |    |      |      |

令和 7 年 5 月 29 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 6 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<br>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<br>(指針の名<br>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学研究科長

氏 名 北 栄 輔

次の職員の令和 6 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の確立のための研究
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) 松田圭悟・マツダケイゴ

4. 倫理審査の状況

|                                    | 該当性の有無<br>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 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<br>(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。

令和 7 年 5 月 29 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 6 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<br>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<br>(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。

令和 7 年 5 月 29 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 6 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・学術研究員  
(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<br>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<br>(指針の名<br>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 C O I 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 C O I 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 C O I 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 C O I 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。

令和 7 年 5 月 29 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 6 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<br>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<br>(指針の名<br>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。

令和 7 年 5 月 29 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 6 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<br>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<br>(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 C O I 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 C O I 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 C O I 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 C O I 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6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の確立のための研究
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<br>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"/> | 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<br>(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。