

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

研究代表者 井原 一成 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座 教授

#### 研究要旨

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

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

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

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

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

## 研究分担一覧

本研究は、次の研究代表者と分担研究者により次のように分担して実施した。

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

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

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

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

鈴木匡子：特発性正常圧水頭症の患者における認知機能・うつ・無気力の調査

本総括研究報告では、井原が分担した研究について、次の4つに分けて報告する。

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

I-2 地域高齢者における抑うつと無気力の調査

I-3 無気力とうつが地域高齢者の認知機能低下に与える影響の調査

I-4 健常中高齢者における無気力の調査

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

### A. 研究目的

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

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

### B. 研究方法

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

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

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

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

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

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

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

### C. 結果

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

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

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

で、薬剤の論文数は、表1のとおりである。

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

---

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

---

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

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

Cholinesterase inhibitorを含む介入研究が、大う

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

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

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

#### D. 考察

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

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

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

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

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

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

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

Theleritis 2017) の文献検索方法の吟味が求められる。

## E. 結論

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

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

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

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

## 参考文献

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

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

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

## I-2 地域高齢者における抑うつと無気力の調査

### A. 研究目的

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

### B. 研究方法

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

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

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

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

### C. 結果

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

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

図1 J-DAS総合得点の得点分布

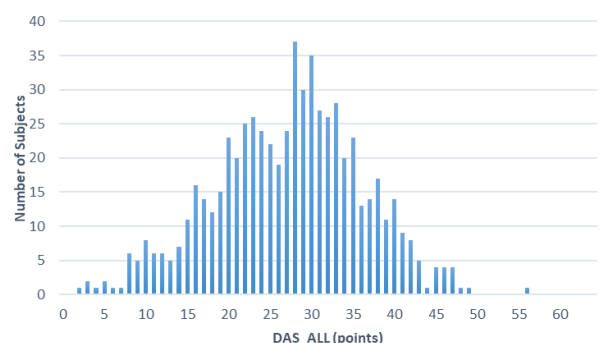
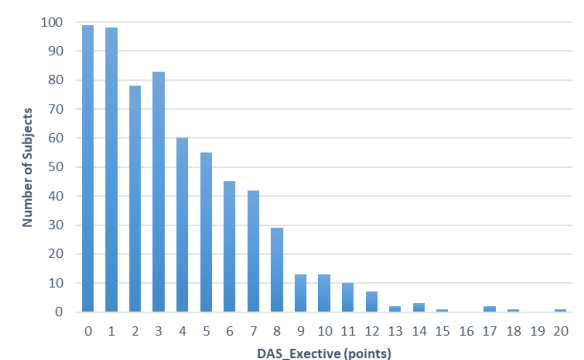


図2 Executive領域 (J-DAS) の得点分布



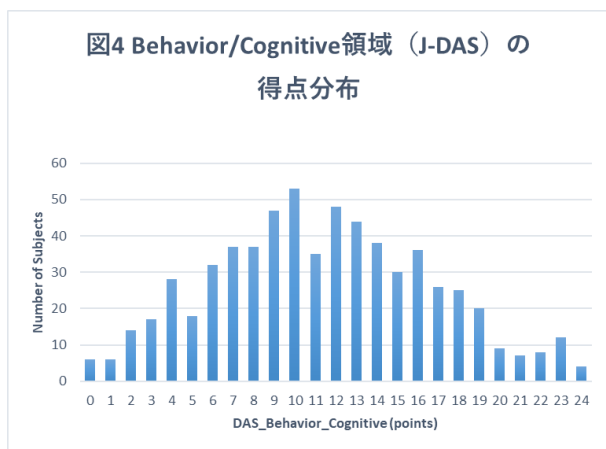
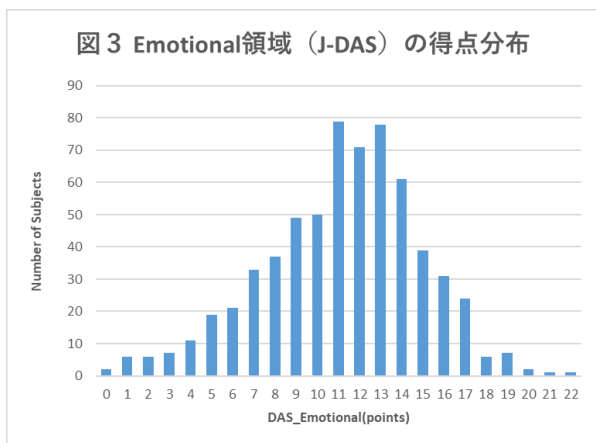


表1 アパシー総合得点と3領域得点の平均

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

性別では、アパシー総合得点、領域別得、GDS得点に差は認められなかった。

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

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

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

表2 J-DAS と認知機能と GDS の相関

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

図5 年齢と DAS 総得点

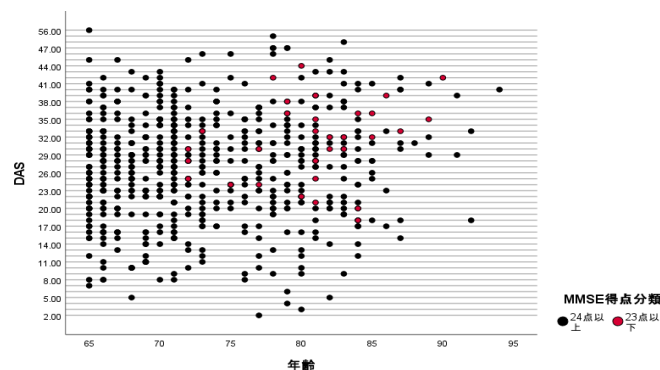
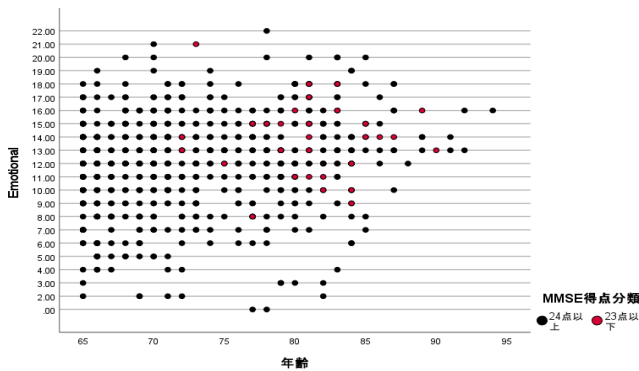


図6 年齢と Emotional 領域





#### D. 考察

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

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

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

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

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

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

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

#### 参考文献

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

### I-3 無気力とうつが地域高齢者の認知機能低下に与える影響の調査

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

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

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

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

#### C. 結果

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

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

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

表 アパシーとうつ、MMSE との関係

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

\* p<0.05    \*\* p<0.01    \*\*\* p<0.001

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

#### D. 考察

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

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

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

アパシーと認知機能との関係を理解する上で意義のあるものである。

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

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

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

## 参考文献

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

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

### I-4 健常中高齢者における無気力の調査

#### A. 研究目的

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

#### B. 研究方法

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

#### C. 結果

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

表 J-DASとその下位指標の平均、標準偏差と範囲

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

表 JST版活動能力指標の平均、標準偏差と範囲

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

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

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

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

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

#### D. 考察

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

(他者への共感や関心がない)と社会参加にも相関がなかった。

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

#### E. 結論

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

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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

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

#### G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

#### 参考文献

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

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