

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

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

研究代表者 井原 一成 弘前大学大学院医学研究科社会医学講座 教授

研究要旨

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

この3年間の研究で、認知症に伴う抑うつと無気力の概念を整理し、その概念に基づいたシステマティックレビューを行い、非薬物療法については、感情や刺激に焦点を当てた非薬物療法アプローチが有効である可能性を明らかにした。薬物療法については、エビデンスレベルの高い Placebo 研究が少なく、治療の最適化に結びつく薬剤の候補が限られてしまう状況だったので、Placebo 研究と実薬間の比較研究とを統合するネットワーク・メタ・アナリシスを行った。

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

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

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

研究分担一覧

本研究は、次の研究代表者と分担研究者により次のように分担して実施した。

井原一成：うつを伴う認知症と無気力伴う認知症の調査のデータベース作成、認知症における抑うつと無気力の薬物療法の文献レビュー、健常中高齢者の調査

川勝 忍：認知症者の抑うつと無気力の評価と光トポグラフィーと脳画像検査の検討ならびに認知症の無気力の神経病理学的背景の検討。

大庭輝：抑うつと無気力に対する介入方法の開発

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

鈴木匡子：特発性正常圧水頭症患者の無気力及び関連症候に関する前方視的検討

データの整理／解析

本総括研究報告では、井原が分担した研究について、次の3つに分けて報告する。

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

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

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

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

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

C. 結果

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

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

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

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

病型別の記述統計を表 1 に示した。

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

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

表 2 データベース登録ケースの病型別の記述統計

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

D. 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

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

C. 結果

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

との相関が二つの相関係数を除いて、すべて有意であった。

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

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

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

表4 短縮版 DAS (アパシー指標) と JST 版活動能力指標との相関

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

D. 考察

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

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

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

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

E. 結論

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

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

参考文献

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

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

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

A. 研究目的

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

B. 研究方法

2022年に、東京都板橋区在住の65歳以上の高齢者を対象に実施した健康調査（お達者健診、大淵修一研究代表）において、日本語版 Dimensional Apathy Scale (J-DAS) と老研式活動能力指標を実施した。

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

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

C. 結果

全項目版 DAS と JST 版活動能力指標とのすべ

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

表5 全項目版 DAS（アパシー指標）と老研式活動能力指標の相関

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

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

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

表6 短縮版 DAS（アパシー指標）と老研式活動能力指標の相関

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

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

D. 考察

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

本研究の成績は、JST版活動能力指標と全項目

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

F. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

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

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

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

と JST 版活動能力指標とを実施して比較検討することが求められる。

E. 結論

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

参考文献

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

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

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