

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

分担研究報告書

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

研究分担者 小林 良太 山形大学医学部精神医学講座准教授

研究要旨

前方視的研究として、84 名エントリーし（ベースライン）、12 ヶ月後のフォローアップでは、65 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、①AD では全ての評価項目で悪化すること、②DLB では認知機能検査は変動すること、③MCI では神経精神症状、介護負担に着目して進行を評価することの必要性が示唆された。アミロイド PET の縦断的解析例において、抗 A β 抗体薬治療の前後のセンチロイド解析を行った。視覚判定ではわずかに陽性であったが、センチロイド解析では陰性判定となり、明瞭にアミロイドの除去効果を観察した。臨床的評価尺度では概ね維持している結果であったものの CDR-SB では悪化を認め、効果は限定的であることが示唆された。BPSD は認知症進行に影響するとされているが、BPSD の発症に患者と介護者の性格の不一致が関与している可能性を検討し、性格の誠実性の不一致が BPSD の発生および介護負担に影響していることが判明した。抗 A β 抗体療法が登場したが効果は限定的である可能性がある。進行予防の介入として、アミロイド以外の病理の除去や BPSD を発生させない介入法も含めた多角的なアプローチが必要である。

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、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 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、立方体模写を行った。血液検査は、血液一般検査、血清アポリポ蛋白 E 多型の表現型の解析を行った。精神症状および介護負担度は Neuropsychiatric inventory 認知症の精神症状評価尺度 (NPI)、Zarit 介護負担尺度 (ZBI) 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 歳未満の健常人の平均を 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。また抗 A β 抗体薬治療を受けている症例の縦断的な検討も行った。

3) 認知症患者および介護者の生活のミスマッチと Behavioral psychological symptoms of dementia (BPSD)・介護負担の関連

山形大学医学部附属病院を受診した認知症患者と主介護者を対象に、患者の病前と現在の性格、介護者の性格を NEO-Five-Factor Inventory (FFI) で BPSD は NPI、介護負担は ZBI を用いて評価した、患者と介護者の性格のミスマッチが BPSD や介護負担に及ぼす影響を解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

1) 脳画像データと臨床評価

令和 7 年 12 月末時点で、84 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。

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）

	年齢 (歳)	M/F (人)	教育歴 (年)	CDR	CDR- SB	MMSE (点)	MoCA-J (点)	NPI (点)	ZBI (点)
全体 (n=84)	76.0 (7.1)	43/41	12.7 (2.6)	1.1 (0.7)	6.1 (4.1)	19.6 (6.7)	14.9 (6.3)	12.9 (14.2)	25.5 (17.3)
AD (n=36)	74.3 (6.9)	18/18	13.4 (2.6)	1.3 (0.7)	7.6 (4.0)	16.3 (6.9)	12.0 (6.7)	15.4 (14.3)	29.0 (18.6)
DLB (n=23)	78.6 (4.6)	15/8	12.3 (2.1)	1.1 (0.7)	6.1 (4.1)	21.5 (5.3)	15.9 (5.8)	14.4 (15.5)	24.9 (15.1)
MCI (n=17)	75.9 (8.6)	5/12	11.0 (1.9)	0.6 (0.2)	3.0 (2.4)	25.0 (3.2)	19.4 (3.4)	7.3 (9.8)	19.9 (11.1)

平均（標準偏差）

AD、DLB、MCI の他に意味性認知症、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、12 ヶ月後のフォローアップ終えた患者の特徴を表 2 に示す。これまでに 65 名のフォローが完了した。

AD では全ての評価項目で悪化していた。DLB では悪化はなく、認知機能が改善する症例もいた。MCI では、12 か月のフォローアップでは認知機能検査では悪化を示さないが、NPI、介護負担尺度は悪化していた。

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（12 か月後）

	年齢 (歳)	M/F (人)	教育歴 (年)	CDR	CDR- SB	MMSE (点)	MoCA-J (点)	NPI (点)	ZBI (点)
全体 (n=65)	77.5 (7.2)	36/29	12.8 (2.6)	1.1 (0.7)	6.7 (4.0)	19.7 (6.8)	14.5 (6.7)	13.7 (14.3)	26.5 (17.8)
AD (n=24)	76.1 (6.9)	13/11	13.6 (2.7)	1.5 (0.7)	8.7 (3.6)	15.1 (6.7)	10.9 (6.6)	17.0 (14.5)	31.7 (18.1)
DLB (n=23)	79.6 (4.6)	15/8	12.7 (2.1)	1.0 (0.7)	6.0 (3.9)	21.8 (5.2)	16.1 (5.9)	13.5 (14.2)	23.3 (16.6)
MCI (n=13)	76.1 (9.6)	5/8	11.5 (1.9)	0.7 (0.2)	4.0 (2.6)	25.4 (3.8)	19.8 (4.2)	9.4 (13.4)	25.7 (19.3)

平均（標準偏差）

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 Amyquant 解析を引き続き行った。抗 Aβ 抗体薬治療を終えた患者の縦断的検討を行った。抗 Aβ 抗体薬投与前の CL が 39.8 であったのが（図 1）、18 ヶ月投与後に CL4.9 と減少していた（図 2）。視察的にはごく一部の皮質で陽性所見であった。MMSE は 25 点→24 点、CDR1.0 点→1.0 点、CDR-SB3.5 点→6.5 点、IADL4 点→4 点、NPI10 点→5 点と変化し、CDR-SB での悪化および NPI での精神症状の改善を観察した。

図 1：抗 Aβ 抗体薬投与前のアミロイド PET センチロイド解析（CL39.8）

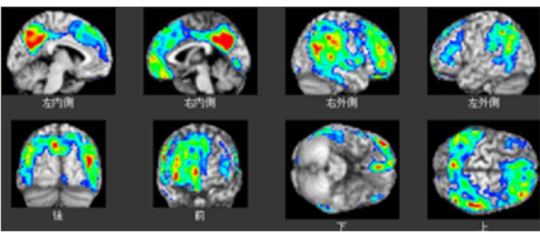
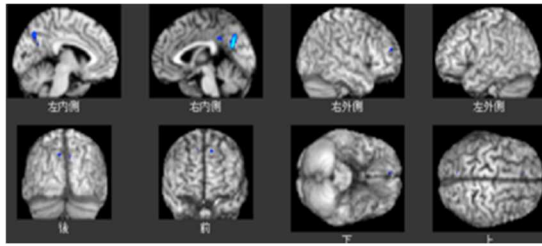


図 2：抗 Aβ 抗体薬治療 18 か月後のアミロイド PET センチロイド解析（CL4.9）



縦断的な MRI、脳血流 SPECT の観察では、萎縮、血流低下ともに進行していた。

3) 認知症患者および介護者の性格のミスマッチと BPSD・介護負担の関連

AD23 例、DLB17 例、FTD3 例、MCI18 例について、患者と介護者の性格のミスマッチと BPSD や介護負担との関連を検討した。5 因子の性格（神経症傾向、外向性、開放性、調和性、誠実性）のうち誠実性のミスマッチは NPI における睡眠・食行動クラスターと正の関連（ $\beta=0.249$, $p=0.011$, $q=0.055$ ）を示し、同クラスターの負担度とも強い関連を認めた（ $\beta=0.110$, $p=0.00029$ ）。ZBI は NPI の睡眠・食行動クラスターの負担度と正に関連した（ $\beta=0.354$, $p_{\text{robust}}=0.0036$ ）。

D. 考察

1) 脳画像データと臨床評価

AD では 12 か月で全ての評価項目で悪化していたのに対し、DLB では改善した症例もあり、悪化は認められなかった。DLB は AD と比較して、進行が早いと言われていることと一致しない。この要因として、本研究の DLB には比較的軽度の認知機能障害の症例と精神症状も軽度の症例（AD と同程度）がエントリーされていることが影響していると考えられる。また、DLB は、コリン作動性神経の障害が AD より早期から強いため、認知機能障害の軽い症例におい

ては、コリンエステラーゼ阻害薬の有効性が高かった可能性がある。興味深いことに、MCI では、認知機能は変化がないにもかかわらず、精神症状が悪化し介護負担も悪化していた。近年、軽度行動障害（MBI）という概念が広く知られ、易怒性や意欲低下、不安などの MBI 症状は、認知症の発症リスクや、AD 病理を示唆する行動のバイオマーカーであるとされ、前駆期や MCI 時期の重要な指標である。本研究において、MCI において、認知機能より先に精神症状の悪化がみられたことは、MBI が認知症への進行予測になりうることを支持している。

2) アミロイド PET センチロイド解析

抗 A β 抗体薬治療前後で、アミロイド PET のセンチロイド値は大きく減少し、臨床試験と同様の結果であった。CDR においても維持しており、抗 A β 抗体薬の有効性を支持している結果である。しかしながら、CDR-SB では悪化傾向であり、やはり進行抑制は限定的な効果である可能性がある。MRI や脳血流 SPECT でも萎縮や血流低下は悪化しており、A β を除去するだけでは十分な効果を示さないことと関連していると考えられる。一方、精神症状は改善しており、臨床試験における精神症状への影響と同じ傾向が観察された。抗 A β 抗体薬が直接、精神症状に作用する可能性は低いですが、治療を行っているという心理的な変化が生じる可能性がある。

3) 認知症患者および介護者の生活のミスマッチと BPSD・介護負担の関連

誠実性のミスマッチが睡眠と食行動から

成る Neurovegetative クラスタと正の関連を示し、Neurovegetative クラスタの負担度とも強い関連を認めた。誠実性は、計画性、ルールや時間遵守、役割の遂行といった日常生活に密接に関わる特性であり、就寝・起床時刻、食事時間、食嗜好、食事に関わる家事の遂行といった生活リズムが患者-介護者間で合致しにくくなると誠実性のミスマッチが大きくなると考える。病前と同じ生活リズム（睡眠や食行動）を求める介護者と、生活リズムが変化した患者は摩擦が生じやすく、逆に流動的な生活リズムの介護者と高い規則性を必要とする患者の組み合わせでも不安定化が生じる可能性がある。このような睡眠や食行動の変化といった生活リズムのミスマッチが、夜間の覚醒や食行動への対応などを通じて介護者の負担感を増大させたと考えられる。ZBI は、NPI の睡眠と食行動から成る Neurovegetative クラスタの負担度とも正の関連を示した。睡眠領域の負担（夜間覚醒・徘徊・不眠）は、BPSD 全体の中でも介護者負担を最も強くする要因の一つである。AD や DLB 患者の食行動は介護者負担度と密接に関連していることがわかっている。睡眠・食行動領域が介護負担度全般を押し上げている可能性が示唆された。

E. 結論

AD では 12 か月で全般的に進行するが、DLB では治療によっては進行を認めない可能性がある。また、MCI では認知機能より先に、精神症状や介護負担は悪化することが進行の早期マーカーになりえる可能性がある。抗 A β 抗体薬の臨床症状への効果は限定的ではあるが、精神症状への良い影響がある可能性がある。誠実性のミスマッチは、BPSD

と介護負担の双方を高めうる可能性が示唆された。特に、睡眠・食行動領域の介護負担度が全般的な介護負担に強く影響していた。BPSD への介入として、誠実性のミスマッチがある場合は、睡眠や食行動に関する生活リズムの調整を図ることが BPSD の減少や介護負担の軽減につながるかもしれない。

F. 研究発表

1. 論文発表

Kawai S, Kobayashi R, Sakamoto K, Nemoto K, Morioka D, Numazawa T, Kawakatsu S, Ohta Y, Suzuki A. Suicide attempt by a patient with an early phase of progressive supranuclear palsy: a case report. *BMC Neurol.* 2026;26(1):184.

Kobayashi R, Kanoto M, Kawakatsu S, Suzuki A. Creutzfeldt-Jakob disease-like imaging in valosin-containing protein D395G mutation. *Alzheimers Dement.* 2025;21(10):e70816.

Riku Y, Kobayashi R. Pathomechanisms of frontotemporal lobar degeneration: from view of clinical neuropathology. *Rinsho Shinkeigaku.* 2025;65(10):711-720.

Saito Y, Kobayashi R, Noto K, Suzuki A. Benzodiazepine-Resistant Catatonia Treated With Amantadine in Dementia With Lewy Bodies: A Case Report. *Psychogeriatrics.* 2025;25(5):e70095.

Hirose S, Kobayashi R, Hatakeyama S, Kawakatsu S, Suzuki A, Kawanishi C, Utsumi K. Corticobasal degeneration preceded by cognitive impairment and apathy: An autopsy case report. *PCN Rep.*

2025;4(3):e70174.

Kobayashi R, Naruse H, Suzuki A, Toda T, Kawakatsu S. VCP p.Arg191Gln mutation in a patient with semantic dementia: a case report. *Neurocase*. 2025;31(4):167-172.

Morioka D, Kobayashi R, Sakamoto K, Shirata T, Kobayashi T, Suzuki A. Clinical Characteristics of Older Adults With Late-Onset Suicide Attempts: A Hospital-Based Retrospective Study. *Psychogeriatrics*. 2025;25(4):e70063.

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;25(4):e70051.

Wada S, Shibuya Y, Kobayashi R, Suzuki A. Implementation of a Delirium and Insomnia Treatment Manual in a General Hospital: Impact on Psychiatric Liaison Consultations. *Psychogeriatrics*. 2025;25(3):e70050.

Sato S, Mori K, Masuda M, Suzuki M, Taomoto D, Takasaki A, Shigenobu K, Ouma S, Shinagawa S, Kobayashi R, Watanabe Y, Takeda A, Miyagawa Y, Kawanami A, Tsunoda N, Hara K, Hotta M, Hidaka Y, Yoshiyama K, Kowa H, Katsuno M, Tsujino A, Ikeuchi T, Yabe I, Nakamura M, Tanaka F, Kawakatsu S, Arai

T, Yokota O, Izumi Y, Yoshida M, Hashimoto M, Watanabe H, Sobue G, Ikeda M; FTLD-J Study researchers. Nationwide Japanese FTD consortium FTLD-J: Utility of case review meetings. *Int Psychogeriatr*. 2025:100078.

Fujishiro H, Iwata-Endo K, Kobayashi R, Morikawa F, Ikeda M. Electroconvulsive therapy for dementia with Lewy bodies: A systematic review and Japanese multicenter survey. *Asian J Psychiatr*. 2025;108:104510.

小林良太. アルツハイマー病の新たな治療戦略ーアミロイド・タウ・神経炎症からみた最新動向ー. *臨床精神薬理*. 29: 411-418, 2026.

藤城弘樹, 小林良太, 荒深周生. 新時代のコア・リーディングス③ー来し方をみて行く末の立ち位置を知るーレビー小体型認知症. *老年精神医学雑誌*. 37(1)92-99. 2026.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 坂本和貴, 佐々木菜菜子, 鈴木昭仁. 右側頭葉優位萎縮例の神経病理学的多様性. *Dementia Japan*. 40(1).89-96. 2026.

品川俊一郎, 笠貫浩史, 小林良太, 根本清貴. 認知症 Cross Talk 認知症の行動・心理症状の対応をアップデートする. *The Curator of Neurocognitive Disorders*. vol. 2. No. 4, 12-22. 2025.

小林 良太. 認知症に伴う不安・抑うつ、アパシー、睡眠障害に対する薬物的介入. *The Curator of Neurocognitive Disorders*. vol. 2. No. 4, 43-47. 2025.

小林 良太. Psychiatric-onset DLB の臨床像とバイオマーカーの診断への応用. *精*

神科臨床 Legato. 11(2)29-34. 2025.

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(4)391-397. 2025.

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. 2025.

森岡 大智, 小林 良太, 川勝 忍. 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. 月刊脳神経内科 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. 2025.

2. 学会発表

Kobayashi R, Fujishiro H, Iwata-Endo K, Morikawa F, Ikeda M. Current Strategies for the Management of Neuropsychiatric Symptoms in Dementia with Lewy Bodies. Current Status of Electroconvulsive Therapy in Japan. International Psychogeriatric Association International Congress. 2025.

Matsuoka T, Kobayashi R, Imai A, Sakamoto K, Suzuki A, Kimura N, Narumoto J. Smaller pineal volume in Alzheimer's disease than in dementia

with Lewy bodies. International Psychogeriatric Association International Congress. 2025.

小林 良太. 抗 Aβ 抗体療法の suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology (SNAP)の診断と治療. 第 40 回日本老年精神医学会. 2025 年.

小林 良太. 学会機関誌 PSYCHOGERIATRICS から世界に発信しよう: 英語論文査読のすすめ; 2023, 2025 年査読者賞受賞者から. 第 40 回日本老年精神医学会. 2025 年.

小林 良太, 森岡 大智, 川勝 忍, 木村 正之, 篠田 淳男, 鈴木 昭仁. アルツハイマー病の臨床に役立つ神経心理と神経病理ー抗 Aβ 抗体療法を踏まえて: 抗 Aβ 抗体療法の実臨床から患者の神経心理と神経病理像を振り返る. 第 121 回日本精神神経学会. 2025 年.

小林 良太. BPSD の対応アップデート かかりつけ医のための BPSD に対応する向精神薬使用ガイドライン第 3 版を踏まえて: 認知症のうつ、アパシー、睡眠障害に対する薬物治療. 第 121 回日本精神神経学会. 2025 年.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 坂本和貴, 佐々木菜菜子, 鹿戸将史, 鈴木昭仁. VCP D395G におけるクロイツフェルトヤコブ様の縦断的画像変化. 第 30 回日本神経精神医学会、金沢市、2025 年

坂本和貴, 小林良太, 森岡大智, 佐々木菜菜子, 川勝忍, 鈴木昭仁. 認知症患者および介護者の性格のミスマッチと BPSD・介護負担の関連: 探索的パイロット研究. 第 30 回日本神経精神医学会、金沢市、2025 年
斎藤祐介, 小林良太, 能登契介, 鈴木昭

仁. レビー小体型認知症のベンゾジアゼピン抵抗性緊張病に対するアマンタジンの効果. 第30回日本神経精神医学会、金沢市、2025年

錫谷研, 小林良太, 川勝忍. Delirium-onset DLBにおける臨床経過. 第30回日本神経精神医学会、金沢市、2025年

武 顕顕, 平岡 宏太良, 菊地 飛鳥, 四月朔日 聖一, 麦倉 俊司, 富田 尚希, 古川勝敏, 渡部 浩司, 石井 賢二, 加藤 隆司, 小林 良太, 古本 祥三, 岡村 信行, 田代学. 四つの参照領域と $A\beta$ を用いた 18F-SMBT-1 PET による AD におけるアストロサイト反応性 (Astrocyte reactivity in AD via 18F-SMBT-1 PET using 4 reference regions and $A\beta$). 第44回日本認知症学会、新潟市、2025年

小林 良太, 川勝 忍, 森岡 大智, 坂本 和貴, 佐々木 菜菜子, 鈴木 昭仁. アミロイド PET 陽性・DAT-SPECT 異常の進行性非流暢性失語の1剖検例. 第49回日本神経心理学会、姫路市、2025年.

森岡 大智, 小林 良太, 坂本 和貴, 白田 稔則, 鈴木 昭仁. 総合病院精神科における高齢自殺企図患者の臨床的特徴. 第40回日本老年精神医学会、金沢市、2025年.

佐々木 菜菜子, 森岡 大智, 小林 良太, 坂本 和貴, 堤 基晴, 鈴木 昭仁. 性的逸脱行動がみられたレビー小体型認知症の一例. 第40回日本老年精神医学会、金沢市、

2025年.

Suzutani K, Kobayashi R, Naruse H, Toda T, Hagane Y, Suzuki A, Shakespear N, Suzuki O, Tarutani A, Hasegawa M, Kawakatsu S. VCP p.Arg191Gln mutation in a patient with semantic dementia presenting FTLN-TDP type D pathology. 第66回日本神経病理学会、和歌山市、2025年.

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