様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２７ 年　 ６ 月 １０ 日現在

機関番号：１６２０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2012～2014
課題番号：２４５９１７１７

研究課題名（和文）抗認知症薬の薬効評価における全般臨床評価法についての研究

研究課題名（英文）Study on the global clinical accessment of efficacy of anti-dementia drugs

研究代表者
中村　祐（Nakamura, Yu）

香川大学・医学部・教授

研究者番号：７０２９１４４０

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,900,000円

研究成果の概要（和文）：ADにおいて患者の臨床症状の変化を捉えるためには、質が高い情報を介護者から多く得る必要があるが、単一の家族介護者のみからの情報には問題がある。どの点について問題があるかを検討した結果、「入浴」，「自宅での見守り・付き添い」，「排泄」，「外出」，「歯みがき」，「着脱衣・着替え」，「服薬管理」、「余暇と家事」のADLに関しては、主たる介護者以外の介護者（同居家族、介護事業所の介護員）から情報を補填する必要があることが判明した。

研究成果の概要（英文）：To access the change of the clinical symptoms of AD patients, it is necessary to obtain much information of good quality from their caregivers. However, the information obtained from a single family caregiver has many problems. Then, we investigated where those problems are laying. It is concluded that it is necessary to get more information not only from a major caregiver but also from the other caregivers such as other family members and professional caregivers on the ADLs such as bathig, watching, excretion, short trip, dental care, dressing, taking medicines, leisure and house keeping.

研究分野：医歯薬学

キーワード：認知症　ADL　全般臨床評価　抗認知症薬　介護者

１．研究開始当初の背景

認知症の大部分を占めるアルツハイマー型認知症(AD)の病因の解明はかなり進んでいるが、その病態に即した根本的な治療法の確立は未だ道半ばである。そのため、現状では AD の治療は、症状改善薬の範疇に属する薬剤に頼らざるを得ないのが現状である。2011 年に相次いで新規の抗認知症薬(メマンチン、ガランタミン、リバスチグミン)が発売されたが、何れも国外ではすでに汎用されている薬剤であり、本邦における販売が遅延した理由は、それら薬剤の開発に難渋したからである。それらの抗認知症薬の開発が困難であった最大の原因は、ガイドライン上では薬効評価において認知機能とそれ以外の臨床症状の 2 面において効果を証明する必要があるにも係わらず、AD においてその臨床症状の数量的評価が大変困難であったからである。実際、本邦において最近実施された検証試験では、いずれの薬剤においても臨床症状の評価において薬剤の有効性を検証することに失敗している(Nakamura Y, et al, Dement Geriatr Cogn Disord Extra 1:163–179, 2011,中村祐他、老年精神医学雑誌 22:464‐473, 2011、本間昭他、老年精神医学雑誌 22(3):333-344, 2011)。

まず、原因と考えられたのが、臨床症状の評価における情報の的確性である。これらの薬剤の臨床試験においては、臨床症状の変化を評価する方法として CIBIC-plus-J が用いられた。CIBIC-plus-J においては、評価の対象領域として、中核症状、ADL、およびその他の精神症状の 3 群が設定され、それぞれの症状領域においては、それぞれ下位尺度を用いて変化の評価を行う。中核症状は本邦で開発された精神機能障害評価票(Mental Function Impairment Scale ; MENFIS)、ADL は Disability Assessment for Dementia(DAD)、その他の精神症状については Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (Behave- AD)を用いる。これらの尺度は信頼性と妥当性がすでに確認されており、それぞれの評価得点を数量的に扱うことも可能であるが、全体の変化を評定するための下位尺度として用いる場合には下位尺度に含まれる評価項目の重症度の推移を総合的に勘案して変化を評定するとしている。評価者は、評価の偏りを避けるために患者の担当医とは異なり、認知症の臨床評価に十分な経験を有する臨床家が望ましいとしている。臨床像の全体的な変化に関する評価(全般臨床評価)は 7 段階(大幅な改善～大幅な悪化)の 7 件法で変化を評定するが、評定はあくまで十分に経験を積んだ臨床家による臨床的な判断であって、操作的に定義された一定の基準に基づいて判断せず、社会機能やケアに影響を及ぼす程度の変化を勘案して評価を行う。また、video を用いて CIBIC plus-J の評価者間の信頼性が高いことが証明されている(Homma A et al, Dement Geriatr Cogn Disord, 21, 97-103, 2006, Nakamura, Y et al, Dement Geriatr Cogn Disord, 23, 104-115, 2007)。CIBIC-plus-J は単一の介護者から情報を取得し、その情報と患者への問診結果を総合して評価を行う方法であり、評価の結果に単一の介護者から情報の質と量が大きく寄与することとなる。しかし、本邦においては、単一の介護者が介護をしている場合は少なく、家族内での分担や介護保険制度を用いた介護援助が行われているのが現状である。そこで、実際、介護保険制度を用いることにより、実際、患者情報がどの程度影響が受けるかについて予備的な調査をしたところ、大きな影響があることが判明している(Nakamura Y, et al, Dement Geriatr Cogn Disord Extra 1:163–179, 2011)。例を挙げれば、「デイサービスで殆ど入浴するようになった為に、家庭で入浴する機会がなくなり、入浴に関する ADL の評価ができない」などである。したがって、我が国の現状に即した臨床症状評価方法を確立することが、今後の AD 症状改善薬の開発に不可欠である。

２．研究の目的

AD において患者の臨床症状の変化を捉えるためには、質が高い情報介護者から多く得る必要がある。しかし、従来の方法では単一の介護者からしか情報提供を受けな

いために、患者情報の質が低下し、また、その量も少ない。そこで、これらの欠点を克服した新しい方法が今後の臨床試験には不可欠である。まず、本研究において、調査すべき内容は単一の家族介護者のみから患者情報を取得した場合、どの程度の情報が失われるかである。例えば、家族介護者である夫は、「患者は一人では洗面をしていない」と情報提供しても、実際、同居の娘に聞いたところ、「お父さんは見ていないだけで、実際には、時々自分で顔を洗っている」と答えることも少なくない。このようなことが、デイサービスなど家庭外で介護を受けている場合には、更に顕著となる。また、我が国の場合、生活動作の中で患者が施行すると時間がかかれば、すぐに介助してしまうことが良く見られる。これらの傾向やデイサービスなど家庭外で介護を受けることにより、自ら生活動作を行う機会を失なってる場合もある。したがって、単一の家族介護者のみから患者情報に潜む問題点は大きく下記の 2 点となる。

A) 患者が実際に行っている日常生活動作に関する情報の一部しか反映されない。

B) 患者が日常生活動作を行おうとしても、その機会が失われており、評価できない。

本研究においては、これらの問題がどのような ADL に生じているかを検討し、次にそれを補完する方法を検討する。

３．研究の方法

①情報提供者による認知症患者の ADL 情報の差違、情報量に関しての情報収集

香川大学医学部附属病院、及び複数の関連医療機関に外来受診中の認知症患者の介護者から患者情報を聴取することより、ADL 評価を行う。調査法は以下の通りとする。

１)**対象**：外来受診中の介護者同伴にて来院している認知症患者。認知症の診断としては、アルツハイマー型認知症、血管性認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症のいずれかとする。また、本研究の施行に関して、原則として本人、介護者から同意が得られることとする(本人の病状が進行しており、本人から同意が得られない場合は、介護者のみの同意も可とする)。また、重症度は問わない。

２)ADL の評価スケールとしては、Disability Assessment for Dementia(DAD)を用いる。

３)DAD の評価に関しては、医師が行う場合には多くの症例数をこなすことが困難であるため、臨床心理士、言語聴覚士など実臨床に相応の経験をもつ有資格者に講習を行い、施行させる。

４)外来にて同伴介護者より情報を聴取し、DAD の評価を行う。但し、DAD では、通常、『該当なし』の項目は、評価の対象となる ADL を生涯一度も行ったことのない場合のみ、『該当なし』と記載するが、本研究では、聴取した介護者が当該 ADL に関して情報を得られない場合、『該当なし』と記載することとする。

５)同時期に複数の DAD 調査表(評価法を記した説明書を添付)を同伴介護者に委託し、対象患者の介護を分担して行っている全ての介護者に DAD 調査表の評価を行う。施設の場合は、1 施設毎 1 通の調査表を交付する。回収した DAD 調査表は、外来で DAD の評価を行う者とは異なる、訓練された臨床心理士、言語聴覚士がチエックし、必要があれば電話などで問い合わせを行う。尚、本邦における治験において、すでに臨床心理士、言語聴覚士が CIBIC plus-J をすでに行っている(Nakamura Y, et al, Dement Geriatr Cogn Disord Extra 1:163–179, 2011)。この際に、詳細な CIBIC plus-J 評価法(DAD 評価法を含む)についての冊子をすでに作成済みである。

②DAD 調査表の統合作業

外来で単一介護者から聴取した DAD 調査表と他の DAD 調査表の統合作業を行い、外来で単一介護者から聴取した DAD 調査表と統合した DAD 調査表の差違について検討を行う。この場合、統合 DAD 調査表を作成する基準としては、最大の ADL 情報を採用する方針とする(何れかの介護者が観察した ADL を評価対象者の ADL とする)。

統合 DAD 調査表と外来で単一介護者か

ら聴取した DAD 調査表を比較検討し、どの ADL において乖離が大きいかを検討し、また、その乖離を補完する方法を検討する。

４．研究成果

1)患者背景および主たる介護者の背景

患者の性別は男性 25%，女性 75%であった，平均年齢は 82.1 歳であった．要介護度は「要介護 1」(25.0%)，「要介護 2」(35.0%)と「要介護 3」(15%)が多かった．介護サービスの利用状況については，通所型介護サービス(DC/DS)を利用している患者は 85%であり，ショートステイを利用している患者は 42%であった。

主たる介護者は，女性が多く，主たる介護者の患者との続柄は，息子の妻(35%)と娘(31%)が多く，配偶者は 25%であった。ほとんどの主たる介護者は患者と同居していた．また，75%の家族で，主たる介護者以外の他の介護者がいると回答しており，多くの家庭で家族内の介護分担が行われている実態がみられた。

2)介護サービスの利用による DAD への影響

DADは、衛生、着脱衣・着替え、排泄、摂食、食事の用意、電話、外出、金銭の取り扱いと通信、服用、余暇と家事の11項目40質問からなるADLのスケールである。外来で単一介護者から聴取したDAD調査表と統合したDAD調査表の差違について検討を行った。

その結果，「服薬管理」，「外出」，「衛生」、「着脱衣・着替え」、および「余暇と家事」において乖離が大きいことが判明した。特に、介護サービスを受けている場合にその乖離が大きいことがわかった。そこで、なんらかの介護サービスを受けている場合のみで検討を行った。

その結果，乖離が大きい項目は、「服薬管理」，「外出」，「衛生」、「着脱衣・着替え」および「余暇と家事」と変わらなかった。更に、下位の質問の回答について詳細に検討を行った。

下位の質問から判明した乖離の大きな ADL は、「入浴」(開始・段取り・遂行)，「食事」(開始・段取り・遂行)，「自宅での見守り・付き添い」，「排泄」(開始・段取り)，「外出時」(開始・段取り・遂行)，「歯みがき」(開始・遂行)，「着脱衣・着替え」(開始・段取り・遂行)，「服薬管理」(開始・段取り)、「余暇と家事」(開始・段取り・遂行)のであった。とくに入浴に関する乖離が最も大きかった。

3)まとめと考察

本研究の結果、「入浴」，「自宅での見守り・付き添い」，「排泄」，「外出」，「歯みがき」，「着脱衣・着替え」，「服薬管理」、「余暇と家事」の ADL に関しては、主たる介護者以外の介護者(同居家族、介護事業所の介護員)から情報を補填する必要があることが判明した。

５．主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 13 件)

1) 中村 祐，今井 幸充，繁田 雅弘，白波瀬 徹，金 孝成，清瀬 一貴，藤井 章史，本間 昭,軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者へのリバスチグミンパッチ投与による血漿中ブチリルコリンエステラーゼ活性の変化と認知機能に対する作用の関係　国内第 IIb/III 相試験における事後解析，老年精神医学，25(5):566-574, 2014.査読有

2) Kitamura S, Nakamura Y, Homma A, Kimura N, Asami Y. Tolerability and efficacy of the long-term administration of memantine hydrochloride (Memary®) in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. Nihon Ronen Igakkai Zasshi. 51(1):74-84, 2014.査読有

3) Toba, K., Nakamura, Y., Endo, H., Okochi, J., Tanaka, Y., Inaniwa, C., Takahashi, A., Tsunoda, N., Higashi, K., Hirai, M., Hirakawa, H., Yamada, S., Maki, Y., Yamaguchi, T., Yamaguchi, H.Intensive rehabilitation for dementia improved cognitive function and reduced behavioral disturbance in geriatric health service facilities in

Japan, Geriatr Gerontol Int., 14(1):206-11,2014. 査読有

4) Nakamura, Y., Kitamura, S., Homma, A., Shiosakai, K., Matsui, D., Efficacy and safety of memantine in patients with moderate-to-severe Alzheimer's disease: results of a pooled analysis of two randomized, double-blind, placebo- controlled trials in Japan, Expert Opin Pharmacother.,15(7):913-925, 2014.査読有

5) 中村 祐, 今井幸充, 繁田雅弘, 白波瀬徹, 金 孝成, 藤井章史, 森 丈治, 本間昭,軽度および中等度アルツハイマー型認知症患者を対象としたリバスチグミンパッチの漸増期間中における有効性に関する経時的評価(国内第 IIb/III 相試験における事後解析), Pharma Medica, 31(6): 101-107, 2013. 査読有

6) Sakamoto, S., Shinno, H., Ikeda, M., Miyoshi, H., Nakamura, Y., A patient with type II citrullinemia who developed refractory complex seizure, Gen Hosp Psychiatry, 35(1):103.e1-3, 2013.査読有

7) Hama S, Ishihara Y, Watanabe M, Danjo S, Nakamura Y, Itoh K. Effects of sulfaphenazole after collagenase-induced experimental intracerebral hemorrhage in rats. Biol Pharm Bull., 35(10):1849-1853, 2013. 査読有

8) Watanabe, M., Miyai, A., Danjo, S., Nakamura, Y., Itoh, K., The threshold of pentylenetetrazole-induced convulsive seizures, but not that of nonconvulsive seizures, is controlled by the nitric oxide levels in murine brains,Exp Neurol., 247:645-652, 2013. 査読有

9) Sultana, R., Ameno, K., Jamal, M., Miki, T., Tanaka, N., Ono, J., Kinoshita, H., Nakamura, Y., Low-dose nicotine facilitates spatial memory in ApoE-knockout mice in the radial arm maze,Neurol Sci., 34(6):891-897, 2013. 査読有

10) Jamal, M., Ameno, K., Ruby, M., Miki, T., Tanaka, N., Nakamura, Y., Kinoshita, H., Ethanol- and acetaldehyde-induced cholinergic imbalance in the hippocampus of Aldh2-knockout mice does not affect nerve growth factor or brain-derived neurotrophic factor. Brain Res., 1539:41-47, 2013. 査読有

11) Makinodan, M., Okuda-Yamamoto, A., Ikawa, D., Toritsuka, M., Takeda, T., Kimoto, S., Tatsumi, K., Okuda, H., Nakamura, Y., Wanaka, A., Kishimoto, T.,Oligodendrocyte plasticity with an intact cell body in vitro. PLoS One, 8(6):e66124, 2013. 査読有

12) Nakamura Y, Usui M, Nishikawa T, Takita M, Shigeta M, Imai Y, Urakami K, Kita H, Homma A, CIBIC Plus-J Assessment Using a Videotaped Method in Alzheimer's Disease Patients. Dement Geriatr Cogn Dis Extra. 2(1):271-7, 2012. 査読有

13) Jamal, M., Ameno, K., Ruby, M., Miki, T., Tanaka, N., Ono, J., Shirakami, G., Nakamura, Y., Kinoshita, H., High ethanol and acetaldehyde impair spatial memory in mouse models: Opposite effects of aldehyde dehydrogenase 2 and apolipoprotein E on memory,Pharmacology Biochemistry Behavior, 101(3):443-449, 2012. 査読有

〔学会発表〕(計 18 件)

1) Prescribing Status of Psychotropic Drugs for The Treatment of BPSD; A Survey for Primary Care Physicians and Dementia Specialists in Japan.Norifumi TSUNO, Yu NAKAMURA, Akira HOMMA. The 12th International Conference on Alzheimer's and Parkinson's Diseases and Related Neurological

Disorders.(2015.3)Nice(French).

2) Analysis of polysomnography variables on the prediction of conversion from mild cognitive impairment to Alzheituer's disease.Hideto Shinno, Ichiro Ishikawa, Nobuo Ando, and Yu Nakamura. FENS 2014 9th FENS Forum of Neuroscience (2014.7) Milan(Italy)

3) 老年学における新たな展開　注目される最近の動き 新しい抗認知症薬の登場とその展開中村 祐. 第 28 回日本老年精神医学会(2013.6.4)大阪国際会議場(大阪府大阪市).

4) 高齢者における精神疾患の薬物治療戦略中村 祐.第 28 回日本老年精神医学会(2013.6.5)大阪国際会議場(大阪府大阪市).

5) アルツハイマー型認知症患者でみられる睡眠構造にメマンチンが及ぼす効果について,石川一朗, 新野秀人, 樋笠直哉, 木戸瑞江, 松村義人, 臼井 愛, 坂本成映, 森 崇洋, 中村 祐. 第 28 回日本老年精神医学会(2013.6.6)大阪国際会議場(大阪府大阪市).

6) 小動物用 MRI を用いたアルツハイマー病モデルマウスの検討　血液脳関門及び脳内酸化還元状態の時空間的検討. 檀上 園子, 檀上淳一, 中村 祐, 伊藤康一. 第 28 回日本老年精神医学会(2013.6.5)大阪国際会議場(大阪府大阪市).

7) メマンチン投与により睡眠構造の改善が認められたアルツハイマー型認知症の 1 例, 石川一朗, 新野秀人, 木戸瑞江, 森 崇洋, 安藤延男, 中村 祐. 第 53 回中国四国精神神経学会(2012.11.16)ホテルグランヴィア岡山(岡山県岡山市).

8) Are any polysomnography variables predictive of progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease? Shinno H, Ishikawa I, Ando N, Mori T, Inami Y, Horiguchi J, Nakamura Y. Neuroscience 2012,(2012.10)New Orleans(USA)

9) 認知症患者でみられる睡眠構造にメマンチンが及ぼす効果について、石川一朗, 新野秀人, 木戸瑞江, 松村義人, 臼井 愛, 坂本成映, 森 崇洋, 中村 祐. 第 37 回日本睡眠学会定期学術集会(2012.6.29)パシフィコ横浜(神奈川県横浜市).

〔図書〕(計　0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計０件)

○取得状況(計０件)

〔その他〕

ホームページ等

http://www.kms.ac.jp/~psy/thesis/index.html

６．研究組織

(1)研究代表者

香川大学・医学部・教授

中村　祐(Nakamura Yu)

研究者番号：70291440

(2)研究分担者

香川大学・医学部・客員教授

新野　秀人(Shinno Hideto)

研究者番号：10393430

香川大学・医学部附属病院・助教

今井　秀記(Imai Hideki)

研究者番号：00558512