

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：37402

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K03046

研究課題名（和文）認知症原因疾患ごとの認知機能低下の経年変化に関する研究

研究課題名（英文）A study of longitudinal change in cognitive decline by causative disease of dementia

研究代表者

小山 明日香（Koyama, Asuka）

熊本学園大学・社会福祉学部・准教授

研究者番号：50710670

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 1,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、認知症患者の認知機能低下の経年変化trajectoryを縦断的に分析した。研究1でアルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症での神経心理学的検査の推移を比較したところ、経年変化にはそれぞれに特徴があった。研究2ではアルツハイマー型認知症患者のうち、初診時から3年後に認知機能低下が顕著であった群とそうでなかった群で認知機能低下の推移を比較したところ、MMSEでは両群間で初診時の得点に有意差はなかったが、ADAS-Jcog.や時計描画法では有意差があった。このことから、初診時の詳細な神経心理学的検査がその後の推移を予測するのにも有用である可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症は進行性の変性疾患であり、認知機能が徐々に低下していく。これらの認知症における認知機能障害のパターンや進行の推移を把握することは、進行を予測し、適切な治療やケア、環境調整を行うために不可欠である。先行研究においては比較的簡易なスクリーニング検査のみを用いた研究などが多いが、本研究では複数の認知ドメインを評価することで、患者の早期診断や予後の予測に関して重要な示唆を得ることができた。すなわち、簡易なスクリーニング検査だけではその後の進行を予測しづらく、ADAS-Jcog.などの検査を実施することが必要であることが明らかになった。

研究成果の概要（英文）：This study analyzed trajectory of cognitive function over time in dementia patients. In Study 1, we compared changes in cognitive function tests in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies, and found that the changes over time were distinctive for each. In Study 2, the cognitive decline of patients with Alzheimer's disease was compared between those who had significant cognitive decline 3 years after the initial visit and those who did not. This suggests that a detailed examination of cognitive function at the initial visit may be useful in predicting subsequent changes in cognitive function.

研究分野：精神保健学

キーワード：認知症 神経心理 アルツハイマー型認知症 レビー小体型認知症 認知機能

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症やレビー小体型認知症などの認知症は進行性の変性疾患であり、認知機能の低下はこれらの認知症において主要な症状のひとつである。これらの認知症における認知機能障害のパターンや進行の推移 trajectory を把握することは、進行を予測し、適切な治療やケア、環境調整を行うために不可欠である。しかし、認知症における認知機能低下の推移に関する先行研究の多くは MMSE などの簡易なスクリーニング検査のみを使用して実施されており、実際の臨床場面で進行を予測し適切なケアの準備をするために必要な神経心理学的検査を検討するための示唆を得られるような研究は非常に少ない。このような背景から、本研究では認知症患者における認知機能低下の経年変化を、様々な神経心理学的検査データを用いて明らかにした。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、認知症患者の認知機能低下の経年変化を縦断的に分析することである。そのために、以下 2 つの研究を実施した。

### (1)

アルツハイマー型認知症 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) の患者の認知機能低下の特徴を明らかにするために、それぞれの患者の初診から 3 年間 (計 4 回) の神経心理学的検査得点の推移を比較した。

### (2)

アルツハイマー型認知症患者のうち認知機能低下の進行が緩徐であった者 (維持群) と、一定以上の低下がみられた者 (進行群) について、初診時の各種の神経心理学的検査の得点とその後 3 年間の得点の経時的変化を比較した。

## 3. 研究の方法

(1)、(2) とともに、熊本大学病院神経精神科の認知症専門外来にて調査を行った。調査は熊本大学病院の倫理審査委員会の承認を得て実施された。

### (1)

対象：認知症専門外来を継続的に受診している患者のうち、初診時、1 年後、2 年後、3 年後の計 4 回、神経心理学的検査バッテリーを施行した AD59 名、DLB12 名を対象とした。

神経心理学的検査：

Mini Mental-State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、数唱課題 (順唱および逆唱)、Clock Drawing Test (CDT)、WMS-R の論理記憶 (直後および遅延) を分析に使用した。

分析：

AD と DLB で認知機能検査の得点の変化に差があるかどうかを明らかにするため、二元配置分散分析（一要因に繰り返しのある、一要因に繰り返しのない）を用いて分析を行った。

(2)

対象：認知症専門外来を継続的に受診している患者のうち、初診時診断が軽度 AD (CDR $\leq$ 1) の者、および初診時診断が軽度認知障害 (MCI) で研究期間中に AD にコンバートした者である。初診時、1年後、2年後、3年後の計4回、神経心理学的検査バッテリーを施行した患者56名を対象とした。

神経心理学的検査：

Mini Mental-State Examination (MMSE)、Frontal Assessment Battery (FAB)、数唱課題（順唱および逆唱）、Clock Drawing Test (CDT)、WMS-R の論理記憶（直後および遅延）を分析に使用した。

分析：

3年後の CDR が不変の18名（維持群）と、悪化した38名（進行群）について、初診時の各種認知機能検査の得点とその後の得点の経時的変化を比較した。分析には、t検定および二元配置分散分析（一要因に繰り返しのある、一要因に繰り返しのない）を用いた。

#### 4. 研究成果

(1)

AD 群 (n=59) と DLB 群 (12名) の平均年齢はそれぞれ73.2歳、77.2歳で有意差はなかった ( $p=0.181$ )。性別や教育年数にも有意差はなかった。

AD 群では DLB 群に比べて全般的に論理記憶の遅延課題と数唱の逆唱課題で有意に得点が低かった (それぞれ  $p=0.005$ ,  $p=0.023$ )。AD 群と DLB 群で、MMSE の経時的変化に関しては交互作用が認められ ( $p<0.001$ )、AD 群では徐々に低下していったが DLB 群では低下が緩やかであった。

本研究結果より、AD では DLB よりも近時記憶やワーキングメモリが一貫して低いこと、認知症スクリーニング検査である MMSE において低下の速度が速いことが明らかになった。

(2)

維持群 (18名) と進行群 (38名) の平均年齢はそれぞれ71.1歳、72.8歳で有意差はなかった。初診時の維持群と進行群の初診時の MMSE 得点はそれぞれ22.9点、23.0点で有意差はなく、WMS-R (論理記憶：直後および遅延、数唱：順唱および逆唱)、FAB でも有意差はなかった。しかし、ADAS-Jcog.ではそれぞれ10.1点、14.2点で有意差があり ( $p=0.01$ )、また時計描画テスト (CDT) でそれぞれ9.2点、8.1点で有意差があった ( $p=0.042$ )。その後の経時的変化では、ADAS-Jcog.で両群間で交互作用が有意であったが、それ以外では有意ではなかった。

本研究結果より、認知症専門外来の初診の軽度 AD もしくは MCI 患者の進行を予測するのに有用であると思われる神経心理学的検査を明らかにすることができた。すなわち、MMSE 得点に比して ADAS-Jcog.や CDT の得点が低い者に関しては、進行しやすいことが示唆された。初診時の MMSE が比較的維持されている場合でも、ADAS-Jcog.や CDT などのより詳細な検査を

実施することで、今後の進行を考慮することができる可能性がある。本研究結果より、進行群で ADAS-Jcog, や CDT の成績が低く、FAB 等では有意差がないことから、進行群では早い段階から視空間認知の障害が起きている可能性があるが、今後さらなる詳細な検討が必要である。

(1)(2) に共通する限界としては、本研究は臨床データを用いて分析したものであり、4 年間受診した患者が対象として選択されていることである。施設入所や死亡、転院など様々な理由で脱落者がいることは本研究の限界である。

研究① 表1. 対象者の属性

	AD群 (n=59)	DLB群 (n=12)	t	p
年齢 (平均, SD)	73.2 (SD=9.7)	77.2 (SD=7.1)	1.352	0.181
性別 (女性n%)	43 (72.9%)	7 (58.3%)	1.013	0.32
教育年数 (平均, SD)	12.0 (SD=2.1)	11.3 (SD=2.9)	0.99	0.326

研究① 表2. AD群とDLB群の各種経心理学的検査得点 (平均) の推移

	AD群 (n=59)				DLB群 (n=12)				主効果		交互作用	
	初診時	1年後	2年後	3年後	初診時	1年後	2年後	3年後	F	p	F	p
MMSE	22.7	22.2	20.6	18.5	23.2	22.1	22.3	22.8	2.1	0.149	6.8	<0.001
FAB	12.2	12.5	11.8	11.8	11.3	10.0	10.6	11.9	1.6	0.221	2.3	0.085
CDT	8.9	8.3	8.0	7.2	5.9	6.5	6.6	6.8	3.7	0.064	1.9	0.139
論理記憶												
直後	4.0	2.8	3.4	2.6	3.5	4.5	4.0	4.3	1.0	0.320	2.6	0.056
遅延	1.0	1.0	0.4	0.4	2.4	2.6	2.0	2.7	9.2	0.005	0.6	0.644
数唱												
順唱	6.6	6.2	5.8	6.0	5.5	4.8	4.7	5.4	3.2	0.085	0.7	0.551
逆唱	5.2	4.8	4.8	6.3	3.9	3.5	3.9	3.5	5.7	0.023	0.3	0.790

②表1. 対象者の属性

	維持群 (n=18)	進行群 (n=38)	t/ $\chi^2$	p
年齢 (平均, SD)	71.1 (SD=7.9)	72.8 (SD=11.1)	0.57	0.573
性別 (女性n%)	12 (66.7%)	29 (76.3%)	0.58	0.524
教育年数 (平均, SD)	12.1 (SD=1.7)	11.8 (SD=2.1)	0.53	0.601

②表2. 維持群と進行群の初診時の得点（平均）

	維持群 (n=18)	進行群 (n=38)	t	p
MMSE	22.9	23	0.003	0.998
WMS-R				
直後再生	3.9	2.8	1.57	0.123
遅延再生	0.9	0.8	0.294	0.77
順唱	6	6.4	0.78	0.438
逆唱	4.9	5.6	1.46	0.15
FAB	11.9	11.4	0.56	0.579
ADAS-Cog.	10.1	14.2	2.67	0.011
CDT	9.2	8.1	2.09	0.042

②表3. 維持群と進行群の各神経心理学的検査得点（平均）の推移

	維持群 (n=18)				進行群 (n=38)				主効果		交互作用	
	初診時	1年後	2年後	3年後	初診時	1年後	2年後	3年後	F	p	F	p
MMSE	22.9	22.5	21.4	19.7	22.9	22.1	20.6	18.1	0.5	0.490	1.096	0.353
ADAS-Jcog.	10.1	10.5	12.5	12.1	14.2	18.0	19.5	21.3	15.2	0.002	3.03	0.041
FAB	12.9	12.0	12.0	12.4	11.8	12.8	12.1	10.8	0.2	0.690	2.3	0.090
CDT	9.2	8.1	8.4	8.0	8.1	8.1	7.4	7.4	0.5	0.490	1.1	0.353
論理記憶												
直後	4.2	3.6	4.6	3.2	3.5	2.5	2.1	1.8	4.2	0.053	1.1	0.363
遅延	0.9	1.5	0.6	0.7	1.3	1.1	0.6	0.1	0.2	0.671	0.7	0.549
数唱												
順唱	5.8	5.5	5.6	5.4	6.9	6.5	6.3	6.4	3.3	0.080	0.1	0.953
逆唱	5.0	4.7	5.0	4.1	6.0	5.1	4.8	8.4	2.7	<0.01	1.2	0.336

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Sugawara H, Koyama A, Maruyama T, Koda Y, Fukunaga H, Ishikawa T, Takebayashi M, Okamoto K, Fukui T, Hashimoto M.	4. 巻 76
2. 論文標題 Prospective clinical intervention study of aripiprazole and risperidone in the management of postoperative delirium in elderly patients after cardiovascular surgery	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychiatry Clin Neurosci.	6. 最初と最後の頁 531-533
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/pcn.13446.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Hidaka Y, Hashimoto M, Suehiro T, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Honda K, Miyagawa Y, Yoshiura K, Boku S, Ishii K, Ikeda M, Takebayashi M.	4. 巻 19
2. 論文標題 Impact of age on the cerebrospinal fluid spaces: high-convexity and medial subarachnoid spaces decrease with age	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Fluids Barriers CNS.	6. 最初と最後の頁 82
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12987-022-00381-5.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Yoshiura K, Fukuhara R, Ishikawa T, Tsunoda N, Koyama A, Miyagawa Y, Hidaka Y, Hashimoto M, Ikeda M, Takebayashi M, Shimodozono M.	4. 巻 17
2. 論文標題 Brain structural alterations and clinical features of cognitive frailty in Japanese community-dwelling older adults: the Arao study (JPSC-AD).	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Sci Rep.	6. 最初と最後の頁 8202
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-022-12195-4.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -
1. 著者名 Relationship between preoperative anxiety and onset of delirium after cardiovascular surgery in elderly patients: focus on personality and coping process	4. 巻 22
2. 論文標題 Fukunaga H, Sugawara H, Koyama A, Okamoto K, Fukui T, Ishikawa T, Takebayashi M, Sekiyama K, Hashimoto M.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics.	6. 最初と最後の頁 453-459
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/psyg.12840.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Sakuta S, Hashimoto M, Ikeda M, Koyama A, Takasaki A, Hotta M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yuki S, Miyagawa Y, Hidaka Y, Kaneda K, Takebayashi M.	4. 巻 16
2. 論文標題 Clinical features of behavioral symptoms in patients with semantic dementia: Does semantic dementia cause autistic traits?	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 PLoS ONE	6. 最初と最後の頁 e0247184
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.0247184	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である)	国際共著 -

[学会発表] 計7件(うち招待講演 0件/うち国際学会 0件)

1. 発表者名 小山 明日香, 石川 智久, 宮川 雄介, 日高 洋介, 福原 竜治, 藤瀬 昇, 城野 匡, 本田 和揮, 橋本 衛, 池田 学, 朴 秀賢, 竹林 実.
2. 発表標題 Geriatric Depression Scale(GDS)-15下位項目における主要項目の検討 荒尾市研究 .
3. 学会等名 第37回日本老年精神医学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一木崇弘, 小山明日香, 今井正城, 長岡舞子, 堅野洋子, 西良知, 藤瀬昇, 竹林実.
2. 発表標題 自殺好発農村地域における高齢住民の抑うつ出現に関する縦断的検討.
3. 学会等名 第19回日本うつ病学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 一木崇弘, 小山明日香, 今井正城, 長岡舞子, 堅野洋子, 西良知, 竹林実, 藤瀬昇
2. 発表標題 非都市部の自殺好発地域における壮年者の抑うつ出現に関する縦断的検討.
3. 学会等名 第46回日本自殺予防学会総会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小山明日香, 福原竜治, 石川智久, 本田和揮, 遊亀誠二, 宮川雄介, 日高洋介, 藤瀬 昇, 城野 匡, 橋本 衛, 池田 学, 朴 秀賢, 竹林 実.
2. 発表標題 認知症および軽度認知障害の抑うつ症状の特徴: 荒尾市研究; 認知症コホート研究データをもとに.
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 吉浦和宏, 福原竜治, 石川智久, 小山明日香, 本田和揮, 宮川雄介, 日高洋介, 山中 毅, 本堀 伸, 西川麻衣, 一木崇弘, 竹尾美咲, 高木 由香, 福田翔大, 竹林 実.
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症患者の日常生活能力の維持に関連する要因の検討; 認知症専門外来データを用いた縦断的視点を含めて.
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 今井正城, 小山明日香, 荒木邦生, 一木崇弘, 太田隆博, 藤瀬 昇, 竹林 実.
2. 発表標題 機械学習を用いた地域在住高齢者における希死念慮の有無の予測について.
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 竹尾美咲, 小山明日香, 橋本 衛, 藤瀬 昇, 松下正輝, 池田 学, 竹林 実.
2. 発表標題 護の肯定的側面 (Positive Aspect of Caregiving) に関する尺度の日本語版作成.
3. 学会等名 日本老年臨床心理学会 第4回大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	松下 正輝  (Matsushita Masateru)  (30615935)	甲南女子大学・人間科学部・講師    (34507)	
研究 分担者	石川 智久  (Ishikawa Tomohisa)  (60419512)	熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特定研究員    (17401)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------