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　 ５ 月 １９ 日現在

機関番号：１７４０１
研究種目：基盤研究(C)
研究期間：2011～2014
課題番号：２３５９１７１７

研究課題名（和文）レビー小体型認知症の臨床経過の縦断的調査研究

研究課題名（英文）Longitudinal study of Dementia with Lewy bodies

研究代表者
橋本　衛（Hashimoto, Mamoru）

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：２０４５２８８１

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　4,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、レビー小体型認知症（DLB）の臨床症候の長期経過を調査することを目的とした。16例のDLB患者を前向きに2年間調査した縦断的研究では、DLB患者の認知機能は、薬物治療により1年間は維持されるが、2年後には薬物治療を継続していてもベースラインより悪化することが示された。一方精神症状については、アルツハイマー病では認知症が重度になるにつれて精神症状が段階的に悪化するのに対して、DLBでは病初期から激しい精神症状を認めるが、認知症が重度になっても精神症状の程度はほとんど変化しないことが明らかとなった。これらの知見は、DLBに対する適切な治療やケアを実施するために重要な知見と考えられた。

研究成果の概要（英文）：The aim of the present study was to investigate the extended clinical course of dementia with Lewy bodies (DLB). First, sixteen patients had been prospectively followed for 2 years and their cognitive function was assessed by MMSE annually. It became apparent that cognitive function of the patients with DLB could be maintained at least for one year with medication, however, cognitive function declined after 2 years of the baseline assessment despite the continuation of medication. Second, we evaluated the impact of severity of dementia on expression of BPSD in patients with DLB and Alzheimer's disease (AD). It became evident that the relationship of dementia stage with the expression of BPSD was different according to the type of dementia. BPSD and dementia stage were correlated in AD subjects, in whom psychiatric symptoms increase as the disease progresses, but not in DLB subjects. These findings provide the important information in the management of patients with DLB.

研究分野：老年精神医学

キーワード：レビー小体型認知症　臨床経過　症候学

１．研究開始当初の背景

認知症患者の急増は現代社会において重要な問題の一つである。レビー小体型認知症（Dementia with Lewy bodies ; DLB）は、アルツハイマー病（Alzheimer's disease ; AD）に次いで頻度が高い変性性認知症であり、全認知症の 10-20%を占めるとされている。にもかかわらずその臨床症候ならびに臨床経過は不明な点が多い。

２．研究の目的

本研究では DLB 患者の臨床症候の特徴と、その長期経過を調査することを目的とする。本研究によって明らかにされた DLB の症候や経過、予後についての知見は、今後適切な治療やケアの開発に重要な基礎資料となる。

３．研究の方法

研究期間内に、以下の３つの研究を実施した。

⑴ DLB 患者の認知機能障害、精神症状・行動障害（Behavioral and Psychological symptoms of dementia；BPSD）、介護負担に関する縦断的研究

対象は研究期間内に熊本大学附属病院神経精神科認知症専門外来を受診し、その後 2 年間の外来フォローが可能であった probable DLB 症例 16 例である。症例の背景は、男女ともに 8 例で、平均年齢 76.8 歳、初診時平均 MMSE19.4 点で、4 例が初診時既にコリンエステラーゼ阻害薬を内服していた。

対象の認知機能（MMSE で評価）、BPSD（Neuropsychiatric Inventory；NPI で評価）ならびに介護者の負担感（Zarit Caregiver Burden Interview；ZBI で評価）を、初診時、1 年後、2 年後の合計 3 回前向性に評価した。なお初診時にコリンエステラーゼ阻害薬を服用していなかった 12 例については、診断確定後にコリンエステラーゼ阻害薬を開始した。

⑵ DLB の BPSD と認知症重症度との関連についての横断的研究

認知症が進行するにつれて BPSD が悪化することはよく知られているが、BPSD の種類によっては進行とともに軽快するものもある。そこで、DLB の BPSD と認知症重症度との関連を調査し、AD と比較した。本研究は多数症例を用いた横断的研究である。

対象は、2010 年 1 月から 2011 年 10 月の期間に、熊本大学附属病院神経精神科を含む国内 8 か所の認知症専門医療機関を初診した、probable DLB 患者 97 例と probable AD 患者 393 例である。初診時の BPSD を NPI を用いて評価した。各疾患群を Clinical dementia rating（CDR）に従って、CDR 0.5（ごく軽度）、1（軽度）、2（中等度）の 3 群に分類し、3 群間で NPI の得点を比較した。

⑶ DLB 患者の嫉妬妄想に関する研究

DLB ではさまざまな妄想が高頻度にみられることが知られている。その中で「配偶者が不貞を働いている」と確信する嫉妬妄想は、しばしば暴力に及ぶなど極めて危険な妄想であり、早急な発見と対応が必要となる。本研究では、DLB 患者の嫉妬妄想の頻度と病態、予後について検討した。

対象は、2011 年 9 月から 2012 年 8 月までの 1 年間に、熊本県内 2 か所の認知症専門外来（大学病院ならびに精神科単科病院）を受診した認知症患者連続 327 例（再診を含む）である。①診療録の中で嫉妬妄想の存在が明確に繰り返し述べられている、②嫉妬妄想のため何らかの治療的介入が必要であった、の両者を満たす患者を「嫉妬妄想あり群」、それ以外の患者を「嫉妬妄想なし群」と定義し、2 群間で認知症の原因疾患を比較した。さらに嫉妬妄想を認めた患者全例に対して、①嫉妬妄想以外の精神症状、②嫉妬妄想の経過と予後を調査した。

４．研究成果

⑴ DLB 患者の認知機能障害、BPSD、介護負担に関する縦断的研究

結果を表 1 に示す。認知機能は初診時の状態を 1 年間維持できていたが、2 年後には有意な低下が見られた。一方 BPSD は、1 年後には一旦改善したが、2 年後には再び初診時レベルまで悪化した。

本研究では、全例コリンエステラーゼ阻害薬による治療を受けていた。コリンエステラーゼ阻害薬は DLB 患者の認知機能、BPSD を改善することが報告されており、本研究で示された DLB の臨床経過は薬剤の影響を受けている可能性があることに留意する必要がある。

平成 26 年から DLB に対してアリセプトが保険適応となり、実臨床では DLB に対する薬物治療が日常的に実施されている。本研究結果は DLB に対する薬物治療の長期予後を示した貴重な知見と考えられる。

介護負担については、2 年間で有意な変化は見られなかった。この結果は、DLB では病初期から介護負担感が極めて高く、初期の時点から積極的な介入が必要であることを示すものと考えられた。本研究成果は、第 29 回日本老年精神医学会総会シンポジウムで発表した。

表 1：各評価尺度の 2 年間の経過

	初診時	1 年後	2 年後
MMSE	19.4±3.8	20.2±3.9	16.8±5.2*
NPI	20.6±17.1	12.8±13.0	19.9±14.6
ZBI	30.6±14.6	29.5±14.3	29.7±14.9

数値は平均±標準偏差
*:p<0.05（初診時との比較）

⑵ DLB の BPSD と認知症重症度との関連についての研究

結果を図 1 に示す。図において NPI の総得点が高いほど BPSD が激しいことを意味している。AD では認知症が重度化するにつれて BPSD が着実に悪化するのに対して、DLB では NPI 得点は各重症度間で差がなく、DLB の BPSD は認知症重症度の影響を受けにくいことが示された。この結果は、AD では中等度の時期(CDR2)から BPSD 対応に重点をおけばよいのに対して、DLB では病初期から積極的な BPSD 対応が必要となることを示しており、DLB 患者のケアを行う上で重要な知見と考えられた。本研究成果は Dementia Geriatr Cogn Disord EXTRA に掲載予定である。

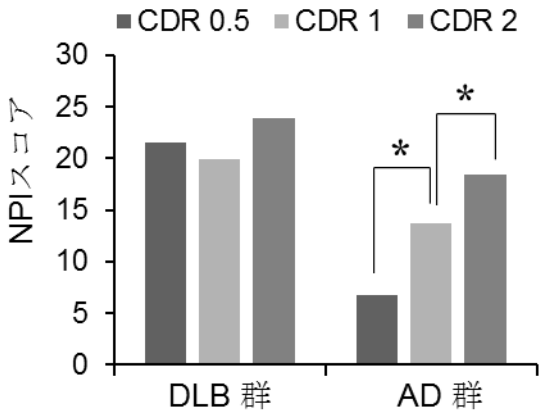

図 1．認知症重症度と BPSD との関係

⑶ DLB 患者の嫉妬妄想に関する研究

対象患者 327 例中 18 例(5.5%)(男性 9 例、女性 9 例）に嫉妬妄想を認めた。対象を配偶者がいる患者 208 例に限定すれば、その有症率は 8.7%であった。原因疾患については、DLB が 10 例と最も多く、AD が 7 例、血管性認知症（VaD）が 1 例であった。疾患ごとの嫉妬妄想の有症率は、DLB において 26.3%と最も高く、AD で 5.5%、VaD で 4.7%であり、DLB と AD 間（$p<0.001$、χ^2 検定)、DLB と VaD 間（$p<0.05$、$\chi 2$ 検定)に統計学的有意差が認められた。

表 2 に嫉妬妄想に伴う精神症状を示すが、DLB では高率に幻視を伴い、その中の 6 例において、「配偶者が知らない男（女）と性行為をしているところが見える」といった性的な内容の幻視がみられた。また DLB では誤認妄想の頻度も高く、その中の 6 例で「配偶者が偽物である」といった人物誤認を伴っていた。

嫉妬妄想の予後については、15 名(83%)において治療開始 1 年以内に嫉妬妄想は消失した。難治性であった 3 名と、1 年後以降に妄想が再燃した 1 名(合計 4 名)はいずれも DLB 患者であり、DLB では嫉妬妄想が難治性となりやすい傾向があることが示された。本研究成果は J Clin Psychiatry に掲載された。

本研究で得られた知見を元に、現在「認知症患者における嫉妬妄想治療ガイドライン」を作成中である。

表 2．嫉妬妄想に伴うその他の精神症状

	DLB	AD	VaD	合計
幻覚				
幻視	8	0	0	8
幻聴	1	1	0	2
妄想				
誤認	8	0	0	8
物盗られ	2	0	0	2
迫害	2	2	0	4
うつ	2	1	0	3
暴力	6	5	0	11

数値は人数

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 22 件）

① Hashimoto M, Sakamoto S, Ikeda M. Clinical features of delusional jealousy in elderly patients with dementia. J Clin Psychiatry, 査読有, 2015, [Online ahead of print], doi:10.4088/jcp.14m09018
② Tanaka H, Hashimoto M, Ikeda M, 他 9

名. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. Psychogeriatrics, 査読有,in press.

③ Matsuzaki S, Hashimoto M, Yuki S, Koyama A, Hirata Y, Ikeda M. The relationship between post-stroke depression and physical recovery. J Affect Disord, 査読有, 28, 2015, 56-60.

④ Koyama A, Fujise N, Matsushita M, Ishikawa T, Hashimoto M, Ikeda M. Suicidal ideation and related factors among dementia patients. J Affect Disord, 査読有, 2015, 178, 66-70

⑤ Hashimoto M, Ikeda M, 他13名. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. Dementia Geriatr Cogn Disord EXTRA, 査読有 in press. DOI: 10.1159/000381800

⑥ 品川俊一郎、矢田部裕介、繁信和恵、福原竜治、橋本　衛、池田　学、中山和彦. 本邦におけるFTDに対するoff-label処方の実態について. Dementia Japan, 査読有 29, 2015, 78-85

⑦ Nishio Y, Hashimoto M, Ishii K, Ito D, Mugikura S, Takahashi S, Mori E. Multiple thalamo-cortical disconnections in anterior thalamic infarction: complications for thalamic mechanisms of memory and language. Neuropsychologia. 査読有, 53, 2014, 264-273.

⑧ Hasegawa N, Hashimoto M, Koyama A, Ishikawa T, Yatabe Y, Honda K, Yuuki S, Araki K, Ikeda M. Patient-Related Factors Associated With Depressive State in Caregivers of Patients With Dementia at Home. J Am Med Dir Assoc. 査読有, 15, 2014; 371

⑨ Sakamoto F, Shiraishi S, Yoshida M, Tomiguchi S, Hirai T, Namimoto T, Hashimoto M, Ikeda M, Uetani H, Yamashita Y. Diagnosis of dementia with Lewy bodies: diagnostic performance of combined (123)I-IMP brain perfusion SPECT and (123)I-MIBG myocardial scintigraphy. Ann Nucl Med. 査読有, 28, 2014, 203-211

⑩ Matsushita M, Ishikawa T, Koyama A, Hasegawa N, Ichimi N, Yano H, Hashimoto M, Fujii N, Ikeda M. Is sense of coherence helpful in coping with caregiver burden for dementia. Psychogeriatrics 査読有, 14, 2014, 87-92

⑪ Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, Asada T, 他7名. Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: Vascular dementia as its prominent cause. Psychiatry and Clinical Neurosciences 査読有,68, 2014, 216-224

⑫ 橋本衛、眞鍋雄太、森悦朗、博野信次、小阪憲司、池田学. 認知機能変動評価尺度（Cognitive Fluctuation Inventory:CFI）の内容妥当性と評価者間信頼性の検討. Brain and Nerve 査読有, 66, 2014 175-183

⑬ Ogawa Y, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Honda K, Yuuki S, Hirai T, Ikeda M. Association of cerebral small vessel disease with delusions in patients with Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry. 査読有, 28, 2013, 18-25

⑭ Honda K, Hashimoto M, Ikeda M, 他10名. The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Int Psychogeriatr. 査読有, 25, 2013, 851-858.

⑮ Uetani H, Hirai T, Hashimoto M, Ikeda M, Kitajima M, Sakamoto F, Utsunomiya D, Oda S, Sugiyama S, Matsubara J, Yamashita Y. Prevalence and Topography of Small Hypointense Foci Suggesting Microbleeds on 3T Susceptibility-Weighted Imaging in Various Types of Dementia. Am J Neuroradiol. 査読有, 34, 2013, 984-989

⑯ Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Ikeda M. Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show diminished response to 5mg donepezil: a preliminary study. Psychogeriatrics. 査読有, 13, 2013, 88-93

⑰ Ichimi N, Hashimoto M, Matsushita M, Yano H, Yatabe Y, Ikeda M. The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia. East Asian Archives of Psychiatry, 査読有, 23, 2013, 120-125

⑱ Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, Matsuo K, Nakagawa M. Long-term safety and efficacy of Donepezil in patients with dementia with Lewy bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. Dement Geriatr Cogn Disord 査読有, 36, 2013, 229-241

⑲ Hasegawa N, Hashimoto M, Yuuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M. Prevalence of delirium among outpatients with dementia. Int Psychogeriatr. 査読有, 25, 2013,

1877-1883
⑳ Iwasaki K, Kosaka K, Hashimoto M, Kinoshita T, 他 15 名. Improvement in delusions and hallucinations in patients with dementia with Lewy bodies upon administration of yokukansan, a traditional Japanese medicine. Psychogeriatrics. 査読有, 12, 2012, 235-241
21 Shinagawa S, Yatabe Y, Hashimoto M, Nakayama K, Ikeda M. A comparison of family care infrastructure for demented elderly in inner cities and regional areas in Japan. Psychogeriatrics 査読有, 12, 2012, 159-164
22 Ikeda M, Kitamura I, Ichimi N, Hashimoto M, Lambon Ralph MA, Komori K. Gogi aphasia: the early description of semantic dementia in Japan. Acta Neuropsychologia 査読なし, 9, 2011, 133-140

〔学会発表〕(計 14 件)
① Hashimoto M, et al. The relationship between abstract attitude and stereotyped behavior in patients with frontotemporal lobar degeneration (FTLD). 9th International Conference on Frontotemporal Dementias, October 23-26, 2014, Vancouver Canada
② 橋本 衛, ほか. シンポジウム; Semantic dementia の言語障害の本質は何か. 第 38 回日本高次脳機能障害学会, 2014 年 11 月 28－29 日, 仙台国際会議場, 仙台市
③ 橋本 衛, ほか. 認知症専門医療機関における iNPH と他の認知症合併例の臨床特徴. 第 15 回日本正常圧水頭症学会, 2014 年 2 月 1 日, 大阪大学コンベンションセンター, 吹田市
④ 橋本 衛. シンポジウム; レビー小体型の薬物療法. 第 29 回日本老年精神医学会総会、2014 年 6 月 12－13 日, 日本教育会館, 東京
⑤ 橋本 衛. シンポジウム; 4 大認知症 症候学、画像からの分類. 第 34 回日本精神科診断学会, 2014 年 11 月 13-14 日, 大和屋本店, 松山
⑥ Hashimoto M, et al. Relationship between dementia severity and behavioral and psychological symptoms of dementia in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease patients. 16th International Congress of International psychogeriatrics association, October 1-4, 2013, Seoul Korea
⑦ 橋本 衛. シンポジウム; 認知症に伴う嫉妬妄想の臨床特徴とその対応法. 第 28 回日本老年精神医学会総会, 2013 年 6 月 4－6 日, 大阪国際会議場, 大阪市
⑧ 橋本 衛. ワークショップ; 認知症の症候学－レビー小体型認知症と前頭側頭葉変性症－. 第 109 回日本精神神経学会学術総会, 2013 年 5 月 23－25 日, 福岡国際会議場, 福岡市
⑨ 橋本 衛. ディベートセッション; BPSD に対する薬物療法において抗精神病薬は必要である. 第 55 回日本老年医学会学術集会, 2013 年 6 月 4－6 日, 大阪国際会議場, 大阪
⑩ 橋本 衛. シンポジウム; FTLD 治療の現状と今後の展開. 第 17 回日本神経精神医学会、2012 年 12 月 7－8 日, 東京
⑪ 橋本 衛, ほか. レビー小体型認知症とアルツハイマー病の記憶障害の比較検討－虚再認に注目して－. 第 36 回日本高次脳機能障害学会, 2012 年 11 月 22－23 日, 宇都宮
⑫ 橋本 衛, 池田 学. 認知症患者における嫉妬妄想の臨床特徴. 第 17 回日本神経精神医学会, 2012 年東京 12 月 7－8 日, 東京
⑬ Hashimoto M, Honda K, Ogawa Y, Yuuki S, Ikeda M. Neuropsychiatric symptoms, functional abilities and caregiver burden in dementia with Lewy bodies and Alzheimer disease. 15th International Congress of International psychogeriatrics association, September 6-9, 2011, Hague Netherlands
⑭ 橋本 衛, 他. シンポジウム; 熊本県における若年性認知症実態調査; 訪問調査結果について. 第 26 回日本老年精神医学会, 2011 年 6 月 15－17 日, 東京

〔図書〕(計 10 件)
① 橋本 衛. DSM-5 を読み解く 5、Alzheimer 病による認知症(DSM-5)または Alzheimer 病による軽度認知障害(DSM-5)(神庭重信、池田学編). 中山書店、東京、pp41-51, 2014
② 橋本 衛. 非アルツハイマー型変性認知症. 今日の治療指針(山口徹、北原光夫監修)、医学書院、東京、pp919-920、2014
③ 松崎志保、橋本 衛、池田 学. 精神科臨床エキスパート. 誤診症例から学ぶ. 認知症とその他の疾患の鑑別。(朝田隆編). 医学書院、東京、pp156-167、2013
④ 橋本 衛、池尻義隆、池田 学. 臨床の最前線 (池田学編). 医歯薬出版株式会社、東京、pp164-174, 2012
⑤ 橋本 衛. 認知症 臨床の最前線 (池田学編). 医歯薬出版株式会社、東京、pp20-33, 2012
⑥ 橋本 衛. アクチュアル 脳・神経疾患の臨床 認知症 神経心理学的アプローチ (河村満編). 中山書店、東京、pp313-316, 2012
⑦ 矢田部裕介、橋本 衛. 認知症者で性的行動の亢進がみられた時は、どのように対応し、治療すればよいのでしょうか? 認知

症診療 Q&A92（中島健二、和田健二編）. 中外医学社、東京、167-169，2012

⑧ 橋本　衛. 認知症者にみられるもの盗られ妄想に対して、有効な薬物治療はありますか？　その他の妄想に対する治療についても教えてください．認知症診療 Q&A92（中島健二、和田健二編）．中外医学社、東京、164-166，2012

⑨ 橋本　衛. 言葉の出にくさと性格・行動変化を認める初老期症例. プライマリケア医の認知症診療入門セミナー（小阪憲司編）. 新興医学出版社、東京、147-156，2011

⑩ 橋本　衛. 行動障害を持つ家族にどのように接したらよいか教えてください. 高次脳機能障害 Q&A 症候編 pp 183-186，新興医学出版社、東京、2011

〔産業財産権〕

○出願状況（　0　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

○取得状況（計　0　件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

６．研究組織

(1)研究代表者

橋本　衛（HASHIMOTO　MAMORU）

熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：20452881

(2)研究分担者

池田　学（IKEDA　MANABU）

熊本大学・生命科学研究部・教授

研究者番号：60284395

(3)連携研究者

なし