

高齢者認知症患者における薬物療法における治療効果の

実態把握に係る研究に関する研究（21指-12）

主任研究者 新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 第一脳機能診療科 医長

研究要旨

2年間全体について

アルツハイマー病治療薬塩酸ドネペジルには最低用量の制約が設けられていたが、個々の患者においては規定量の使用で治療に問題が生じることがあり、その場合少量投与が有益である可能性が言われていた。少量治療に関する実態を明らかにするため専門医を対象に郵送式質問紙調査、後ろ向きカルテ調査、少量内服患者と非内服患者の前向き追跡調査を行うとともに、<sup>[11C]</sup>Donepezil PETによる客観的薬理的評価を行った。質問紙調査の結果では認知症医療の専門家の多くドネペジル少量投与の必要性を感じ、実際に経験を有しているが、保険審査上の制約が広い地域で見られる現状にあることが示された。後ろ向き調査においては少量投与の必要性が生じるのはドネペジル投薬AD患者の10%未満であり、その理由は興奮や易怒性などの精神症状増悪と消化器症状が多く、少量投与とすることでその80%近くが原因となった症状が軽快しており、70%程度では急激な認知機能低下が見られなかった。前向き追跡調査では、MMSE得点の維持は少量内服患者では投与中止患者より良好な可能性が示された。<sup>[11C]</sup>Donepezil PETによる客観的薬理的評価では、同量のドネペジル内服をしたときの脳内でのアセチルコリンエステラーゼ活性の抑制は個体差があることが示された。これらの結果より、ドネペジルの脳内結合の程度は個人差があり、ドネペジルの減量投与は、通常用量内服で生じた精神症状や消化器症状を改善しつつも認知機能の急激な低下を避けることができる可能性があり、再び通常用量の内服が可能となる場合もあり、患者のQOLを維持するために有用な手法であるものと考えられた。

平成22年度について

ドネペジル少量内服AD患者と非内服AD患者の前向き観察研究を当初2年の予定で実施した。症例数や観察期間が不十分であるが、追跡し得た少量内服30例の中にも、ドネペジル少量を用いる事により、当初問題となった精神症状や消化器症状は緩和され、MMSEあるいはHDS-Rで計られた認知機能の維持または改善が、75～100%に見られた。一方、非投与群11例では、70%にMMSEスコアの維持が見られたが、改善例はなく悪化が30%であった。認知機能、家族負担軽減、精神症状変動を総合的に判定し、いずれも改善した例が少量投与患者の28%であったが、非投与患者ではこれに相当する例は見られなかった。別の解析から示されたドネペジル通常用量内服患者のMMSE得点年間低下率は計算上0.8点程度で、少量投与患者では0.8点、非内服患者では2.3点でありドネペジル少量投与は認知機能の低下を避けることができる可能性があるものと

推察された。AD を対象とした 30 例の<sup>11</sup>C]Donepezil PET 研究では、ドネペジルの responder と non-responder では、同量の内服治療を行っても治療により脳内におけるアセチルコリンエステラーゼの blocking 程度が異なる事が示され、また、レビー小体型認知症においても脳内アセチルコリンエステラーゼが正常者より低下していることが定量的に示された。

---

主任研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 第一脳機能診療科 医長

分担研究者

熱田 直樹 名古屋大学 医学部附属病院 神経内科 助教

栗田 圭一 東京都健康長寿医療センター研究所 自立促進と介護予防研究チーム 部長

川畑 信也 社会医療法人財団新和会 八千代病院 部長

玉井 颯 医療法人敦賀温泉病院 認知症疾患医療センター 院長

谷内 一彦 国立大学法人東北大学 医学部医学系研究科 機能薬理学分野 教授

山口 晴保 群馬大学 医学部保健学科 教授

鷲見 幸彦 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 部長

---

研究期間 平成 21 年 6 月 26 日～平成 23 年 3 月 31 日

#### A. 研究目的

2011 年初頭にメマンチン塩酸塩、ガランタミン、リバスチグミンの発売承認が実施されるまでの間、1999 年の承認発売以来、長期にわたり、塩酸ドネペジルは我が国において唯一のアルツハイマー型認知症 (ATD ; 以下 AD を同義として用いる) 治療薬であり、これに対する患者やその家族、医師の期待も大きく、広く用いられてきた。その効果としては脳内のアセチルコリンエステラーゼ (AChE) の抑制により、意欲や認知機能の向上、進行抑制効果など示すことが知られているが、一部の患者においては投与中に、易怒性や暴言・暴力が悪化して介護が困難になるケースもみられることがあり、また、特に投与初期において、消化器症状などの出現により、内服が困難となるケースも存在する。ドネペジルの投与量は、導入時の 2 週間を除いては、最低用量である 5mg から 10mg を投与するよう用法用量が定められていたが、中枢神経作動薬は、個人の感受性の差もあり状態に合わせ、5mg 未満の用量を用いた治療を考慮しても良いのではないかという臨床現場からの声も聞かれていた。2週間という制約を超えての 5mg/日未満の用量を用いた治療により、問題となる症状を防ぎながらも服薬の継続が可能となったり、再び規定用量への移行が可能となる場合があることが経験的に知られていたが、その実態は不明であった。また、これらの治療を行った場合、規定の用法を外れる投与方法とされ、保険基金よりの支払いが認められないことがあるとされ、実際の臨床現場では問題点でもあった。本研究は、認知症医療の臨床現場の声に即し、これらの実態を明らかとし、また、その意義を検討することを目的とし開始された。

## B. 研究方法

### 2年間全体について

本研究では、初年度研究として、AD に対するドネペジル少量投与を用いた治療の実態を明らかとするために、日本認知症学会の協力を得て、認知症診療にたずさわる専門医を対象に郵送質問紙式調査を行ない、少量投与治療経験の有無、その必要性への考え、保険審査上の問題などの実態を調査した。また、具体的な事例の検討のため、平成 21 年度に研究分担各施設において、研究開始以前の 2007 年 4 月 1 日より 2009 年 3 月 31 日までの受診 AD 患者を対象にカルテ調査を行い、少量投与治療の対象となる患者の頻度やその原因、その後の経過などを後ろ向き研究として調査を行った。平成 22 年度には、ドネペジル規定用量による内服治療を脱落し少量投与が望ましいと判断される患者をドネペジル内服が不可能な患者とともに前向きに追跡観察研究を行う事とし、当初 2 年の計画で症例集積を行った。また、各施設独自に、認知症治療に関連した調査を加えた。

また、並行して、実際の脳内 AChE 活性と塩酸ドネペジルによるその阻害程度を調べるために、 $^{11}\text{C}$ Donepezil を用いたポジトロン CT (PET) による評価を行なった。

### 平成 22 年度について

#### 1) ドネペジル少量内服患者と非内服患者の前向き観察研究および関連研究

研究参加 6 施設において、ドネペジル 5mg/日未満の少量維持投与開始時、または中止時を起点とし、追跡開始時より約 3 ヶ月毎に 12 ヶ月までの追跡を予定とし、内服継続状況、認知症の重症度 (FAST)、認知機能 (MMSE、及び HDS-R、初回と終了時に ADAS) の変化、意欲 (Vitality Index)、ADL (N-ADL) の変化、精神症状 (DBD)、介護負担度 (Zarit 短縮版) などの指標につきチェックを行う事とした。ドネペジル非内服患者についても同様のチェックを行い、臨床経過の差を明らかにすることとした。同時に新規受診アルツハイマー病患者総数、このうちのドネペジル投与患者を記録し、新規少量投与患者の発生割合を調べた。

また、これに関連して、研究参加各施設において、認知症患者の生活の質に影響する多因子の解析、AD 多数例における MMSE・HDS-R 得点の縦断的変化の検討およびドネペジル少量内服と非内服、通常用量内服での MMSE 得点変化の違い、ドネペジル治療の長期効果の解析を行った。

#### 2) $^{11}\text{C}$ Donepezil-PET 研究

PET 研究については平成 22 年度には新たに 12 人のレビー小体型認知症 (DLB) 患者および健常高齢者に  $^{11}\text{C}$ Donepezil-PET による AChE に対する結合の定量解析を行なった。また、アルツハイマー病に対するドネペジル治療への反応性との関連を調べるために、認知機能の特徴と、薬剤反応群と非反応群の特徴を検討し、その 80 症例から無作為に 30 例を抽出し、 $^{11}\text{C}$ Donepezil-PET を施行し総分布容積の測定をおこなった。

(倫理面への配慮)

臨床研究は、ヘルシンキ宣言と厚生労働省臨床研究の倫理指針を遵守して倫理面には最大限の配慮を行ない実施した。患者の情報については匿名化を厳守した上で取り扱った。質問紙調査については無記名回答方式とし、回答者を特定不能の形で実施した。カルテ調査は国立長寿医療研究センター及び各施設倫理委員会承認の下、匿名化を行い実施した。同様に前向き観察研究は国立長寿医療研究センター及び各施設倫理委員会承認の下、調査対象となる患者または家族には書面で研究の目的・方法を説明し、同意を得て行った。また、PETを用いた臨床研究については、東北大学とその関連施設の倫理委員会、薬剤委員会の承認を経て実施した。

## C. 研究結果

### 2年間全体についての研究結果概要

郵送式質問紙調査の結果ではドネペジル少量投与の必要性を、認知症医療の専門家の多くが感じ、その経験を有していたが、実際には保険審査上の制約が調査対象の70%をこえる地域で見られる現状にあることが示された。2000例以上が対象となった後ろ向き調査においては少量投与の必要性が生じるのはドネペジル投薬AD患者の10%未満であり、その理由は興奮や易怒性などの精神症状増悪と消化器症状が多く、少量投与とすることでその80%近くが原因となった症状が軽快しており、70%程度では急激な認知機能低下が見られなかった。前向き追跡調査では、MMSE 得点の維持は少量内服患者では投与中止患者より良好な可能性が示された。PET研究では、同量のドネペジル内服をしたときの脳内でのAChE活性の抑制は個体差があることが示された。

#### 1) 郵送式質問紙調査 (21年度)

ドネペジル少量維持治療を行った経験のある医師は回答者の76%にのぼり、90%が最低使用量制限の緩和が臨床上望ましいと考えている実態が明らかとなった。その一方で、3mg/日の2週間を超える投与では28/39都道府県にまたがる50%の回答者が保険審査上問題視された経験を有するという現状が明らかとなった。

#### 2) 後ろ向きカルテ調査 (21年度)

分担研究6施設において行った過去2年間の後ろ向き調査の結果、期間中にドネペジル内服治療を受けているAD患者2219名のうち少量維持投与の頻度は65名(3%)であった。治療開始の1月以内にその必要性が生じた例がこのうちの63%で、年齢、重症度、認知機能検査得点に特定の傾向は見られなかった。少量投与の開始理由は全体では34%が興奮・易怒性のためであり、消化器症状が31%であった。少量投与開始後3ヶ月後の内服は70%が少量維持で、通常投与量の5mgに移行されたものが18%、内服中止が8%であった。ドネペジルの減量投与により、当初問題となった食欲不振や易怒性などの好ましくない症状が軽減消失したものが77%、不変が11%であった。3ヶ月後の全般的な認知機能については、維持または向上と判定されたものが71%、悪化が9%であった。

### 3) ドネペジル少量維持投与患者の前向き追跡 (22年度)

平成22年度よりドネペジル少量維持投与患者につき、ドネペジル非内服患者群とともに前向き観察研究を行ない、研究分担施設での各患者群の認知機能の変化、意欲、ADLの変化、介護負担度などの指標の追跡を実施した。

栗田らは、東京都健康長寿医療センター物忘れ外来新規受診患者の分析を行い、縦断追跡調査のベースラインデータ集積を行った。新規患者数は年間換算推計約590人で、ADはこの40%、MCI(軽度認知機能障害)が16%であった。各々においてMMSE得点は $18.5 \pm 5.1$ 、 $24.9 \pm 2.7$ 、HDS-R得点は $16.1 \pm 6.3$ 、 $24.6 \pm 3.0$ 、Vitality Indexは $2.8 \pm 3.3$ 、 $2.1 \pm 2.8$ であり、DBDスケールは $22.4 \pm 25.3$ 、 $14.8 \pm 19.7$ 、N-ADLスコアは $13.8 \pm 15.7$ 、 $10.8 \pm 15.2$ 、ZBIは $3.3 \pm 5.5$ 、 $2.1 \pm 4.5$ であった。

複数回の追跡評価をし得た患者は、ドネペジル少量患者が2施設で30例、中止患者が11例であった。玉井らによる敦賀温泉病院認知症疾患医療センターにおける調査では、少量投与患者においての6ヶ月後にMMSE得点の維持が76%(追跡可能であった例の100%)で12ヶ月後では48%(追跡可能例の80%)であり、同様にHDS-Rが6ヶ月後に維持または改善された例が41%(追跡可能例の76%)、12ヶ月後では56%(追跡可能例の78%)であった。HDS-Rが10点以上の改善例が存在した。新畑らによる長寿医療研究センターでの調査では追跡期間平均が少量内服患者で5.5ヶ月、中止患者で4ヶ月と短いものの、少量投与患者におい観察期間中MMSEが改善または維持されたものが100%でHDS-Rが改善または維持された例が67%であった。一方、非投与群では、70%がMMSEスコアの維持が見られたが改善例はなく悪化が30%であった。同様にHDS-R得点は改善0%維持80%、悪化20%であった。また、玉井らの検討では、認知機能、家族負担軽減、精神症状変動を総合的に判定し、いずれも改善した例が少量投与患者の28%であったが、非投与患者ではこれに相当する例は見られなかった。

### 4) 認知症薬物療法の評価等に関連する研究 (22年度)

川畑らは301例のADを対象としたドネペジルの長期投与の有用性の検討を行ない報告した。従来の検討では2年程度の期間までの調査報告が多かったが、最長7年の経過観察を行い、MMSEによる評価では、投与後1年程度まで、観察例の66.7%が改善または維持され、その後低下例の割合が増えていくが、5年後でも14.3%が不変のまま経過していることが明らかとなった。

鷺見らは、AD患者102例におけるMMSE及びHDS-Rの縦断的变化の検討を行った。MMSE得点は年間1.1点程度の低下が見られ、同一時期にHDS-Rを実施した患者におけるその得点低下は約1.8倍早いことが示された。また、これらの内、ドネペジル通常用量を安定して内服している患者においてのMMSE得点の年間低下率は0.8点程度であり、HDS-R得点は1.4点程度の低下であった。新畑らは、鷺見と同じ計算手法を用いてMMSE年間低下率を算出し、ドネペジル少量内服患者のMMSE年間低下は0.8点、非内服患者では2.3点であることを示した。

山口らはドネペジル投与患者2010年に経過観察中のAD患者49例の約10%に易怒性や暴力のためドネペジル投与量の減量がなされ、DBDスケールなどで測られるBPSDの改善がみられたことを報告した。

熱田らは認知症患者の生活の質（QOL）と認知機能、コミュニケーション能力、日常生活活動（ADL）、行動・心理症状（BPSD）の関係性について、各々のスケールとの関係を統計学的に解析し、認知症患者のQOL低下は、コミュニケーション能力低下の影響が大きい事を示した。

#### 5) [<sup>11</sup>C]Donepezil-PETによるドネペジルの脳内作用の客観的評価（21年度、22年度）

PET研究は東北大学において谷内らにより実施された。平成21年度研究では、24名のAD患者を対象とし[<sup>11</sup>C]Donepezil-PETを用い、脳へのドネペジルの結合率の評価を行った。その結果、ドネペジルの脳への結合率は、認知機能試験検査によりドネペジルのresponderと判定されたAD患者はnon-responderより大きく、さらには、同量（5mg/日）のドネペジル内服をし、血漿中濃度が同程度でも、結合率の抑制程度はresponderにおいて大きい、すなわち、脳内AChE活性の抑制程度が大きいと考えられる結果を報告した。平成22年度には、さらに症例数を30例と増した検討を行い、前年度に行った結果と同様の結果を得、ドネペジルのresponderとnon-responderでは、治療により脳内におけるAChEのblocking程度が異なるという結果をさらに強固なものとした。加えてADにおけるドネペジルの治療用量を3mg→5mg→10mgと増量する前後で[<sup>11</sup>C]Donepezil結合量変化の計測を行ない結果の解析を慎重に進めている状況にある。また、谷内らは同時に、レビー小体型認知症（DLB）における[<sup>11</sup>C]Donepezilの脳内結合量の定量的解析を行ない、正常者に比し脳全体で19-26%程度の分布容積低下があることを報告した。

#### D. 考察と結論

塩酸ドネペジルは長期にわたり本邦において唯一のアルツハイマー型認知症治療薬であり、その効果に対する患者やその家族、医師の期待も大きく、広く用いられてきた。ドネペジル3mgは当初の臨床治験ではADAS-Jcog得点の改善がmass studyとして有意ではないため、有効用量ではないとされ、5mg～10mgの用量を用いるよう定められていた。3mgは導入量で2週間を超えて投与しないことと添付文書上の記載があり、保険診療上は、この期間を超えての5mg未満の投与が地域によっては問題となる場合があると言われていた。実際の臨床現場においては、超高齢患者、低体重者、脳血管障害合併例など、種々の背景のある患者に投与されることもあり、一部の患者においては興奮や易怒性の悪化、食欲低下などの症状があり、かえって介護負担やQOLを悪化させている可能性があるのではないかと、さらには、これを防ぎながらも、認知機能の維持を図るために、通常の用量より少ない量を用いることが適当ではないかという疑問があった。しかしながら、これらに関するまとまった情報がないのが実情で、水面下において5mg未満の投与が行われていることもあった。本研究は、臨床現場の声に即し、これらの実態を明らかとし、また、その意義を検討することを目的とし開始された。

ADに対するドネペジル少量投与が種々の理由で必要となる頻度は、専門医への質問紙調査、カルテ調査、前向き調査のいずれの結果からも、ドネペジル投与例の10%未満程度と考えられ、その数は多いものではない。しかしながら、専門医の約76%はこれを行った経験を有しており、多くの専門家が最低使用量制限の緩和が望ましいと考えている実態があるが、実際には多くの

都道府県で保険診療上の問題が生じていた状況が明らかとなった。

ドネペジルの内服が困難となる状況は、大きく2種に大別されることが明らかとなった。一つは、特に投与初期に多い食欲不振などの消化器症状の出現である。これを理由に内服が不可能な場合、ドネペジルを用いた治療そのものを、当初よりあきらめざるを得ないということになるが、カルテ調査よりは、少量を長期使うことにより、認知機能低下が防がれていると考えられる場合や、あるいは規定量である5mgへの移行が可能であった例が存在した。一方、興奮や易怒性といったドネペジルの「効き過ぎ症状」により、5mg以上の継続が困難となるケースがあり、これらでは、減量投与することにより、「効き過ぎ症状」が消失し、良好な状況が保たれる場合があることが示された。

一方、前向き観察研究は6分担施設において、当初2年の予定でデータ集積を行う予定で研究が開始されたが、研究期間が1年と短縮されたこともあり、十分な症例数や観察期間を取ることができなかった。ドネペジル少量投与が必要な状態と判断される患者の頻度が低いこともあるが、施設の性格により、初期診断のみを行い、その後の経過観察は他院で行われている状況や、調査項目が多く、通常の外来診療時間においては、予定したチェック項目を集積しきれないといった現状もあり、統一した項目の複数回のデータ集積は不十分に終わった。しかしながら、限られた追跡例の中にも、ドネペジル少量を用いる事により、当初問題となった精神症状や消化器症状が緩和されつつも認知機能の維持・改善や介護負担度の軽減が図られたと考えられる例がみられた。

川畑の通常用量のドネペジル内服患者の長期経過をみた研究においては投与後1年までのMMSE改善または維持は66.7%であるが、玉井らの調査では、少量投与患者においての12ヶ月後にMMSE得点の維持が追跡可能例の80%であり、新畑らの調査では追跡期間平均が5.5ヶ月、追跡例5例ではあるが、少量投与患者において観察期間中MMSE得点は改善または維持されたものが100%であった。また、ドネペジル通常量患者のMMSE得点の年間低下は川畑の調査では0.9点~2.6点、鷺見らの調査では0.8点であったが、新畑らの検討では、ドネペジル少量内服患者のMMSE年間低下は0.8点、非内服患者では2.3点であった。これらの結果から、MMSEスコアからの判断では、ドネペジル少量は認知機能低下を抑えている可能性があるものと考えられた。

[<sup>11</sup>C]Donepezil-PETを用いた客観的薬理的評価では同量(5mg/日)のドネペジル内服をし、血漿中濃度が同程度でもドネペジルのresponderはnon-responderより脳内AChE活性の抑制程度が大きいことが示された。これはドネペジルの脳内で結合率の作用の個人差を示すものであり、responderに相当する患者では、少量でも効果発現が出現しやすい可能性があることを示唆するものと考えられた。実際にドネペジル内服投与量を変化させることで個人の脳内での脳内AChE活性の抑制程度の差は、データ集積が始まったものの、本研究期間中にまとまった解析結果を示す状況には至らなかった。また、並行してデータ集積されたレビー小体型認知症患者の検討においてもAD同様に[<sup>11</sup>C]Donepezil-PETの分布容積の低下があることが示され、AChE阻害薬の治療の有用性が望めることが生体の上で客観的に示された。

本研究においても示されたよう、ドネペジルは長期にわたり認知症の進行を抑制している可能性があるが、その一方で、「効きすぎ症状」でBPSDを増悪させる事により介護困難を引き起

こしたりすることがある。BPSD などの増悪は、認知機能低下そのものより直接的に患者の QOL を下げる事となる。ドネペジルの脳内結合の程度は個人差があり、ドネペジルの減量投与は、通常用量のドネペジル内服で生じた精神症状や消化器症状を改善しつつも MMSE などでは測られる認知機能の急激な低下を避けることができ、患者の QOL を維持する上で有用と考えられ、通常用量投与へ戻すための手段としても有用であると考えられる。

本研究開始の1年後の平成22年6月に、「使用実態に基づく対応」として、メーカー自主改訂の形で添付文書の変更がなされ、ドネペジル 3mg の投与は「原則として」2週間を超えて使用しないことと記載が改められた。これにより、研究開始当初に臨床現場での問題点とされた、2週間という制約を超えての5mg未滿のドネペジル投与が必要時に実質的に可能となった。

同様の中枢神経変性疾患であり、レビー小体型認知症と一部共通病理を持つパーキンソン病 (PD) に対する運動症状改善のための L-dopa やドパミンアゴニストなどの投与必要量は、患者により大きく差があり、また、それによるジスキネジアや精神症状などの合併症状の出方も個人により大きく異なることはその治療に当たる神経内科医は周知であり、治療薬に関しては個々の病態に合わせた幅広い量が用いられてきた。本研究の PET 研究でも示されたよう、ドネペジルの脳内作用は、個人による感受性の差があり、PD の治療を実践するのと同様、個々の AD 患者の病態に合わせた投与量の選択が広がったことは望ましい結果であると考えられる。また、他の AChE 阻害薬であるガランタミン、リバスチグミンや、異なる作用機序を持つメマンチン塩酸塩の発売により、アルツハイマー型認知症治療の選択肢がより広げられることとなった事は、患者・医師にとって望ましい状況である。これらの状況変化に応じ、本研究の社会的意義は薄らいだものと判断し、研究班としての継続を終えることとした。

## 結論

ドネペジルは長期にわたり認知症の進行を抑制している可能性があるが、その一方で、BPSD を増悪させる事などにより患者の QOL を下げる事がある。ドネペジルの脳内結合の程度は個人差があり、ドネペジルの減量投与は、通常用量のドネペジル内服で生じた精神症状や消化器症状を改善しつつも MMSE などでは測られる認知機能の急激な低下を避けることができる可能性があり、患者の QOL を維持、あるいは、通常用量投与へ戻すための手段としても有用であると考えられた。

## E. 健康危険情報

なし



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

平成21年度

- 1) 加藤隆司, 新畑豊, 伊藤健吾  
健常脳画像の加齢性変化—認知症との関係を中心に—  
分子精神医学, 10(2) : 35-41, 2010
- 2) Borghammer P, Chakravarty M, Jonsdottir KY, Sato N, Matsuda H, Ito K, Arahata Y, et al. Cortical hypometabolism and hypoperfusion in parkinson's disease is extensive: Probably even at early disease stages. *Brain Struct Funct*, 214, 303-317. 201
- 3) 八森淳, 安田朝子, 玉井顯他 : 認知症医療によるアルツハイマー型認知症の本人および介護者の包括的健康関連 QOL 指標の変化, *老年精神医学雑誌*, 20 (9) , 1009-1021, 2009
- 4) 寺川智浩, 玉井顯, 池田学 : 認知症高齢者の自動車運転に関するアンケート調査—アルツハイマー病患者の自動車運転に対する患者と家族の認識の乖離に関する検討—, *老年精神医学雑誌*, 20(5), 555-565, 2009
- 5) 玉井顯 : 認知症における高次脳機能検査について, *精神神経学雑誌*, 111(1), 93-100, 2009
- 6) 玉井顯 : 高次脳機能からみた視覚に関する BPSD—医療と地域の間で—, *老年精神医学雑誌*, 20(1), 91-97, 2009
- 7) 八森淳, 河野禎之, 玉井顯他 : ドネペジル塩酸塩によるアルツハイマー型認知症患者とその家族の包括的健康関連 QOL 指標の変化に関する研究, *老年精神医学雑誌*, 20 (9) , 997-1008, 2009
- 8) Oikawa N, Yamaguchi H, Ogino K, Taki T, Yuyama K, Yamamoto N, Shin RW, Furukawa K, Yanagisawa K: Gangliosides determine the amyloid pathology of Alzheimer's disease. *Neuroreport* 20(12):1043-6, 2009.
- 9) Kokubo H, Kaye R, Glabe CG, Staufenbiel M, Saido TC, Iwata N, Yamaguchi H: Amyloid beta annular protofibrils in cell processes and synapses accumulate with aging and Alzheimer-associated genetic modification. *International J Alzheimer's Disease* Vol 2009, 7 pages, 2009
- 10) 山口晴保 : 診療の秘訣 : アルツハイマー病の積極的診断—らしさに気づく—. *Modern Physician* 29(11): 1651, 2009
- 11) Kasuya M, Meguro K, Okamura N, Ishikawa H, Tanaka N and Yanai K. [<sup>11</sup>C]Donepezil PET can be used to assess the clinical effects of donepezil treatment for Alzheimer's disease. In submission.
- 12) Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Watanuki S, Tashiro M, Kato M, Hayashi A, Hosokai Y, Yamasaki H, Fujii T, Mori E, Yanai K, Watabe H. Quantitative analysis of donepezil binding to acetylcholinesterase using positron emission tomography and [5-(11)C-methoxy]donepezil. *Neuroimage* 46(3):616-23, 2009

平成22年度

- 1) 玉井顯, 三浦研, 元永拓郎, 三村將, 沼尻恵子: 神経心理を活かした認知症のソフトとハードの町づくり, 神経心理学, 26 (3), 176-183, 2010.
- 2) Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T: Overview of non-pharmacological intervention for dementia and principles of brain-activating rehabilitation. Psychogeriatrics 10(4):206-213, 2010.
- 3) Yamaguchi H, Maki Y, Maki Y: Tube feeding can be discontinued by taking dopamine agonists and angiotensin-converting enzyme inhibitors in the advanced stages of dementia. J Am Geriatr Soc. 58(10):2035-2036, 2010.
- 4) Yamaguchi H, Maki Y, Takahashi K: Rehabilitation for dementia using enjoyable video-sports games. Int Psychogeriatr (in press)
- 5) Oikawa N, Ogino K, Masumoto T, Yamaguchi H, Yanagisawa K. Gender effect on the accumulation of hyperphosphorylated tau in the brain of locus-ceruleus-injured APP-transgenic mouse. Neurosci Lett 468(3):243-247, 2010.
- 6) Maki Y, Yoshida H, Yamaguchi H: Computerized visuo-spatial memory test as a supplementary screening test for dementia. Psychogeriatrics 10:77-82, 2010
- 7) Yamaguchi H, Maki Y, Yamagami T: Yamaguchi fox-pigeon imitation test: A rapid test for dementia. Dementia Geriatr Cog Dis 29:245-258, 2010.
- 8) Nunomura A, Tamaoki T, Tanaka K, Motohashi N, Nakamura M, Hayashi T, Yamaguchi H, Shimohama S, Lee HG, Zhu X, Smith MA, Perry G. Intraneuronal amyloid Beta accumulation and oxidative damage to nucleic acids in Alzheimer disease. Neurobiol Dis. 37(3):731-737, 2010.
- 9) Attems J, Yamaguchi H, Saido TC, Thal DR. Capillary CAA and perivascular A $\beta$ -deposition: two distinct features of Alzheimer's disease pathology. J Neurol Sci 299(1-2):155-162, 2010.
- 10) 山口晴保, 牧陽子: 快刺激、趣味と認知症予防. アンチ・エイジング医学 6:45-49, 2010.
- 11) 山口晴保: 認知症の人のケア. 今日の治療指針(医学書院)1263-1264, 2010.
- 12) 山口晴保: 私の処方: アルツハイマー病の薬物療法. Modern Physician 30(2):307, 2010.
- 13) 山口晴保: 認知症ー基礎と臨床の融合: 病理・神経内科・リハビリテーションの視点から. Dementia Japan 24: 10-15, 2010.
- 14) 山上徹也, 山口晴保: 認知症のADL障害とその対応. 神経内科 72(Supple 6):144-150, 2010.
- 15) 山口晴保, 山上徹也: 認知症の正しい理解と脳活性化リハビリテーション: 運動と認知機能. 理学療法群馬 21:1-4, 2010.
- 16) 山上徹也, 藤田久美, 小岩井あさみ, 関口尚美, 鍋木早苗, 梅澤亜紀, 米田真一, 山口晴保: 地域における認知症発症・進行予防プログラムとしての脳活性化リハビリテーションの有効性. 老年精神医学雑誌 21(8):893-898, 2010.

- 1 7) 山口晴保, 山口智晴: 認知症のケアとリハビリテーション. 医学のあゆみ 235(6):679-684, 2010.
- 1 8) 山口晴保, 牧陽子: 認知症のリハビリテーション. Clinical Neuroscience 8(9):1049-1051, 2010.
- 1 9) 深澤昌子, 浅川康吉, 山口晴保: 群馬県沼田市の「介護予防サポーター」の特性と募集方法の検討. 保健の科学 52(9):641-645, 2010.
- 2 0) 山口晴保: 認知症の人のケア. 今日の治療指針(医学書院)1263-1264, 2010.
- 2 1) 山口晴保: 私の処方: アルツハイマー病の薬物療法. Modern Physician 30(2):307, 2010.
- 2 2) Masashi Kasuya, Kenichi Meguro, et al. Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study. Alzheimer Disease Associate Disorders 2011 (in press)
- 2 3) 栗田主一: 地域における認知症医療の現状と求められる役割. 日本老年医学雑誌 47: 298-301, 2010.
- 2 4) 栗田主一: 認知症疾患医療センターに対する期待と課題. 老年精神医学雑誌 21: 412-420, 2010.
- 2 5) 栗田主一: BPSD 概念の提唱と臨床への寄与. 老年精神医学雑誌 21: 843-849, 2010.
- 2 6) 栗田主一: 認知症のための医療資源整備をどう進めるか—特集にあたって. 老年精神医学雑誌 21: 1183-1188, 2010.
- 2 7) 鷺見幸彦: 認知症診療マニュアル. 認知症患者ケアの予防的側面. 神経内科:72 suppl6: 34-39, 2010.
- 2 8) 鷺見幸彦、加藤隆司: 目で見える症例. アルツハイマー型認知症. 内科: 105(3) 496-500, 2010.
- 2 9) 鷺見幸彦: 内科疾患の診断基準病型分類重症度. アルツハイマー型認知症. 内科: 105(6) 1326-1330, 2010.
- 3 0) 鷺見幸彦: 認知症における地域連携の重要性と問題点. 医療の広場: 50(12)4-7, 2010.

## 2. 学会発表

### 平成21年度

- 1) 新畑豊； 認知症診療の現状と問題点. アルツハイマー病の早期診断・治療・予防法の開発研究会第2回研究会. 2009. 9, 名古屋
- 2) Takashi Kato, Kengo Ito, Kentaro Hatano, Akinori Nakamura, Yukihiko Washimi, Yutaka Arahata, Masaki Suenaga, Hideyuki Hattori, Hisayuki Miura, Nobuyuki Okamura, and Kazuhiko Yanai : [C-11]BF-227 PET imaging of amyloid deposition in AD, MCI, and normal subjects. The 56th Annual meeting of Society of Nuclear Medicine. June 16, 2009. Metro Toronto Convention Centre, Toronto, Canada.
- 3) 加藤隆司, 伊藤健吾, 籀野健太郎, 新畑豊, 藤原謙, 岡村信行, 谷内一彦： [C-11]BF-227 PET アミロイドイメージングのAD, MCI, 健常者における検討. 第49回日本核医学会学術総会. 2009. 10, 旭川グランドホテル, 旭川
- 4) 玉井顯:脳機能と認知症 第10回日本認知症ケア学会大会 2009. 11.
- 5) 玉井顯: 認知症高齢者の脳からまちづくりを考える  
(財)国土技術研究センター (JICE) 認知症高齢者とまちづくり, 2010. 1.
- 6) 谷内一彦 未来からのメッセージ: ポジトロンによる分子イメージング 日本ケミカルバイオロジー学会 招待講演 2009. 5, 神戸
- 7) Yanai K and Okamura N. Molecular imaging of acetylcholine esterase and amyloid deposits in Alzheimer disease. International Society of Neurochemistry. August 23-28, 2009 Busan, Korea
- 8) Hiraoka R. Quantitative analysis of donepezil binding to acetylcholine esterase using PET and [5-<sup>11</sup>C-methoxy]donepezil. The International Symposium of Tohoku University Molecular Imaging Course "The ART of Loss". March, 2010 Sendai, Japan

### 平成22年度

- 1) 新畑豊、鷺見 幸彦、山岡朗子、末永正機、森田須美子、加知輝彦： アルツハイマー病患者における MMSE 得点の経時的変化に関する検討. 第52回日本老年医学会学術集会・総会. 2010. 6, 神戸
- 2) 新畑豊、山口晴保、玉井顯 栗田主一、熱田直樹、川畑信也、鷺見幸彦、谷内一彦： 塩酸ドネペジル少量投与を用いたアルツハイマー型認知症の治療に関する全国調査. 第29回日本認知症学会学術集会. 2010. 11, 名古屋
- 3) 川畑信也：血管性認知症ならびにアルツハイマー型認知症における血管性危険因子の検討 第1回日本血管性認知障害研究会. 2010. 8, 東京
- 4) 川畑信也：脳血管障害を伴う認知症の臨床的検討 第1回日本血管性認知障害研究会, 2010. 8, 東京

- 5) 松村菜穂美, 田中恭子, 大野絹代, 土手令子, 中西由美, 井関秀典, 笠原すみ江, 玉井顯: 在宅認知症患者のドネペジル塩酸塩内服継続の課題—認知症外来における本人・家族のインタビューからの実態調査—, 第 11 回日本認知症ケア学会大会. 2010. 10, 神戸
- 6) 松村菜穂美, 田中恭子, 大野絹代, 土手令子, 中西由美, 笠原すみ江, 玉井顯: 在宅認知症薬物療法における継続の課題—認知症外来における患者と家族へのインタビュー調査—, 日本老年看護学会, 第 15 回学術集会. 2010. 10, 前橋
- 7) 山口晴保, 牧陽子: 塩酸ドネペジルの副作用と少量維持投与の必要性 易怒性や暴言・暴力などの効き過ぎ症状と循環器系副作用の低減. 第 25 回老年精神医学会. 2010. 6, 熊本
- 8) 平岡宏太良, 岡村信行, 船木善仁, 四月朔日聖一, 田代学, 森悦朗, 谷内一彦, 渡部浩司: [5-<sup>11</sup>C-methoxy]donepezil と PET を用いた AChE に対するドネペジルの結合の定量評価. PET サマーセミナー. 2010. 8, 岡山
- 9) 古田光, 細田益弘, 栗田主一: 塩酸ドネペジルの保険適応外少量維持投与についての実態調査. 第 106 回日本精神神経学会. 2010. 5, 広島
- 1 0) 古田光, 細田益弘, 中島さやか, 秋元和美, 山田健志, 栗田主一: 当院における塩酸ドネペジル 5mg 未満少量維持投与の実態調査. 第 25 回日本老年精神医学会. 2010. 6, 熊本
- 1 1) 栗田主一: 地域連携と認知症疾患医療センターの役割. 第 25 回日本老年精神医学会 (認知症医療に関わる専門職のための公開講座). 2010. 6. 24, 熊本
- 1 2) 扇澤史子, 稲垣千草, 今村陽子, 新田朗子, 磯谷一枝, 高橋正彦, 小山恵子, 須田潔子, 秋元和美, 栗田主一, 古田光: アルツハイマー型認知症早期診断におけるウエクスラー記憶検査 (WMS-R) の有用性の検討—改訂版長谷川式簡易知能スケール (HDS-R) との比較から—, 第 11 回日本認知症ケア学会. 2010. 10, 神戸
- 1 3) 山口晴保, 高橋智, 甘利雅那, 大澤誠, 小坂憲司, 岡本幸市, 山崎恒夫, 池田将樹, 栗田主一, 針谷康夫, 牧陽子: 山口キツネ・ハト模倣テスト (YFPIT) の多施設共同研究—Alzheimer 病を簡便にスクリーニングする方法の開発—. 第 29 回日本認知症学会. 2010. 11, 名古屋

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし