

SCI 及び MCI における無為・無関心の脳内基盤に関する研究

研究分担者 田中稔久

大阪大学大学院医学系研究科精神医学教室 准教授

研究要旨

研究目的: 主観的もの忘れ (Subjective cognitive impairment: SCI) 患者と軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) 患者に見られる BPSD のうち、負担の主たる原因と考えられる無為・無関心の脳内基盤を調べることを目的とした。

研究方法: 大阪大学医学部附属病院神経科精神科外来を受診した、SCI 患者と MCI 患者 80 例について、NPI における無為・無関心の得点と脳容積との関係を調べた。

結果: SCI および MCI 患者の無為・無関心の NPI の得点の平均は 2.6 ± 3.0 であった。この得点と MMSE の得点に有意な相関は見られなかった ($r_s = -0.13$, $p = 0.25$)。年齢、性別、MMSE、頭蓋内容積を共変量として多重回帰分析を行った結果、無為・無関心の得点と右側坐核、右扁桃核、右海馬傍回、右尾状核の脳容積が有意に負の相関を示した ($p < 0.001$)。また多重比較補正を行っても同様の結果であった。

まとめ: SCI および MCI 患者において、右側坐核、右扁桃核、右海馬傍回、右尾状核が無為・無関心の得点と関連のある部位として同定できた。

研究協力者氏名・所属施設名及び職名

吉山顕次	大阪大学精神医学・助教
数井裕光	大阪大学精神医学・講師
高橋竜一	西播磨総合リハセンター・医長
鐘本英輝	大阪大学精神医学・大学院生
鈴木由希子	大阪大学精神医学・大学院生
佐藤俊介	大阪大学精神医学・大学院生
山本諭希	大阪大学精神医学・技術補佐員

A. 研究目的

アルツハイマー型認知症において、無為・無関心は記憶の障害と並んで早期に現れる重要な

症状と言われているが、昨年度の研究にて、軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI) の段階で BPSD が見られ、そして無為・無関心が NPI にて得点、負担度とももっとも多く見られた。この無為・無関心の脳内基盤を調べることで、その本質が理解でき、対応に役立つと考え、主観的もの忘れ (Subjective cognitive impairment: SCI) 患者と MCI 患者に見られる無為・無関心の脳内基盤を調べることを目的とした。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院神経科精神科を受診し、SCI 及び MCI の診断基準を満たす 80 例について、神経心理学的検査と頭部 MRI を行った。神経心理学的検査として、総合的な認知機能の評価に Mini-Mental State Examination (MMSE)、近時記憶の評価にウェクスラーメモリースケールの論理記憶、うつ状態の評価に Geriatric Depression Scale (GDS)、BPSD の評価に Neuropsychiatric Inventory (NPI) を用いた。画像解析については次の事を行った。MRI 画像に対し、NPI の「無為・無関心」得点との関連をみるため、SPM8 を用いて voxel base の相関解析を行った。年齢、性別、MMSE、頭蓋内容積を共変量とした重回帰分析を行い、多重比較補正には Small volume correction(SVC)を用いた。

(倫理面への配慮)

本研究は、大阪大学研究倫理審査委員会にて審査され、承認を得て行われている。

C. 研究結果

被験者は 80 名であり、NPI 以外の検査結果等の情報を表 1 に示す。

表 1 被験者情報

	平均 ± 標準偏差
男性/女性	32/48
年齢	74.0 ± 4.4
発症年齢	71.6 ± 10.3
MMSE	26.9 ± 2.1
論理記憶	6.8 ± 8.4
GDS	4.7 ± 3.9

NPI の各項目の得点については表 2 のとおりであり、昨年度の結果と同様に、無為・無関心の得点をもっとも多かった。この得点と MMSE の得点に有意な相関は見られなかった ($r = -0.13$, $p = 0.25$)。

表 2 NPI の各項目の得点

	平均 ± 標準偏差
総合点	8.4 ± 10.4
妄想	0.4 ± 1.3
幻覚	0.3 ± 1.1
興奮	0.9 ± 2.2
うつ・不快	0.4 ± 1.2
不安	0.5 ± 1.8
多幸	0.04 ± 0.2
無為・無関心	2.6 ± 3.0
脱抑制	0.3 ± 1.5
易刺激性・不安定性	0.4 ± 1.0
異常行動	0.5 ± 1.8
睡眠	1.0 ± 2.3
食行動異常	1.0 ± 2.4
認知機能変動	1.4 ± 1.3

年齢、性別、MMSE、及び頭蓋内容積を共変量として重回帰分析を実施したところ、無為・無関心」得点の増加に伴い、右側坐核、右尾状核、右扁桃核、右海馬傍回の脳容積が有意に低下 ($p < 0.001$ uncorrected) していた。各部位を図に示す。また、SPM の結果を表 3 に示す。

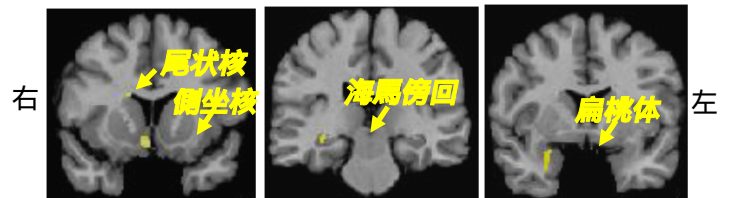


図 相関が見られた脳部位

各画像は頭部 MRI 冠状断で、相関が見られた部位を黄色で示す

表 3 SPM の結果

脳部位	座標			p 値	Z 値
	x	y	z		
右海馬傍回	36	-22	-14	<0.001	3.97
右側坐核	4	10	-14	<0.001	4.15
右扁桃核	28	0	-20	<0.001	3.39
	30		-33	<0.01	3.23
右尾状核	28	8	-24	<0.01	3.21
	15	14	18	<0.001	3.7

多重比較補正を実施したところ、右側坐核、右尾状核、右扁桃核、右海馬傍回において容積が有意に低下 (FWE corrected) していた。

D. 考察

SCI および MCI において、BPSD がすでに見られ、無為・無関心がもっとも得点が多く、MMSE の得点と相関がないことから、MMSE で測定できる認知度とは相関がないといえる。また、無為・無関心の得点は、右側坐核、右尾状核、右扁桃核、右海馬傍回の脳容積と関連しており、以下のことが考えられる。

側坐核は、報酬、快楽、嗜癖、恐怖などに重要な役割を果たすため、無為・無関心はこれらの機能低下の結果と捕らえることが出来るかもしれない。

扁桃核は、情動に重要な役割を果たすため、無為・無関心は情動の低下と捕らえることが出来るかもしれない。

海馬傍回は記憶の符号化や検索に重要な役割を果たすとされるが、無為・無関心は、周りの刺激に対して、記憶にうまくアクセス出来ずにいるということを反映しているのかもしれない。

尾状核は自発運動と関連があるかもしれない、無為・無関心との関連も考えられるかもしれない。

E. 結論

SCI および MCI において、BPSD がすでに見られ、無為・無関心がもっとも得点が多く、これらの得点の増加に伴い、右側坐核、右尾状核、右扁桃核、右海馬傍回の脳容積が有意に低下していた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Asaduzzaman M, Uddin MJ, Kader MA, Alam AH, Rahman AA, Rashid M, Kato K, Tanaka T, Takeda M, Sadik G. In vitro acetylcholinesterase inhibitory activity and the antioxidant properties of Aegle marmelos leaf extract: implications for the treatment of Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics*. 14(1):1-10,2014.

Morihara T, Hayashi N, Yokokoji M, Akatsu H, Silverman MA, Kimura N, Sato M, Saito Y, Suzuki T, Yanagida K, Kodama TS, Tanaka T, Okochi M, Tagami S, Kazui H, Kudo T, Hashimoto R, Itoh N, Nishitomi K, Yamaguchi-Kabata Y, Tsunoda T, Takamura H, Katayama T, Kimura R, Kamino K, Hashizume Y, Takeda M Transcriptome analysis of distinct mouse strains reveals kinesin light chain-1 splicing as an amyloid- β accumulation modifier. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 111(7):2638-2643,2014.

Ikeda S, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Aoki Y, Hata M, Canuet L, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. Association of CSF tap-related oscillatory activity and shunt outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Psychogeriatrics*. *In press*.

Aoki Y, Kazui H, Tanaka T, Ishii R, Wada T, Ikeda S, Hata M, Canuet L, Katsimichas T, Musha T, Matsuzaki H, Imajo K, Yoshida T, Nomura K, Yoshiyama K, Iwase M, Takeda M. Noninvasive prediction of shunt operation outcome in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *Scientific Reports* *In press*.

吉山顕次 特集：高齢者によくみられるうつ病臨床に役立つ Q&A 1. うつ症状を起こす薬剤はありますか *Geriatric Medicine (老年医学)* 52(10):1217-1220, 2014

2. 学会発表

吉山顕次 認知症診療のための地域連携 精神科病院認知症セミナー in 大阪 大阪市, 2014.7.12

H. 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