

## 脳画像・光トポグラフィーを用いた認知症の抑うつと無気力の横断及び縦断調査

研究分担者 川勝 忍 福島県立医科大学会津医療センター教授

## 研究要旨

非侵襲的な生理機能検査である光トポグラフィー検査を用いて、認知症の抑うつ・無気力の特徴を検討した。対象は、軽度認知障害、認知症の患者 73 名であり、うち 30 例については、経時的な変化についても検討した。光トポグラフィー検査による前頭葉の反応性は、無気力や抑うつを有する認知症症例で低下しており、治療による改善で、この低下も改善することから、認知症の無気力や抑うつの客観的指標となりうると考えられた。また、認知症の無気力の責任病巣として、大脳皮質基底核変性症の剖検例の経験から、前頭葉白質、中脳黒質と中脳被蓋の病巣が候補として考えられた。

## A.研究目的

抑うつと無気力は認知症で最も多く見られる神経精神症状の 2 つである。これらの出現は、直接的に認知症高齢者の QOL 低下をもたらすとともに、続いて起こる不活発のためフレイルのリスク要因となる。認知症の予後とも密接するため、2 症状に対する臨床上的関心が高まっているが、その治療法は未確立である。認知症高齢者 700 万人時代は、抑うつや無気力を伴う認知症患者数も増大が見込まれ、両症状の治療法の開発が急がれる。

治療戦略の構築が求められるが、そのためにはまず標的となる疾患／病態を明確にする必要がある。これまでの認知症の抑うつ・無気力の治療研究は、認知症の病型の考慮が不十分であり、抑うつ・無気力の定義が曖昧であった。病型については、アルツハイマー型認知症を対象とするか、病型を考慮しない治療研究がほとんどで、レビー小体型認知症や前頭側頭型認知症などに関する研究が不足している。抑うつと無気力は、症状に重なりがあることもあり、認知症研究において区別されずに用いられがちであった。本研究では、認知症患者の抑うつと無気力を脳画像や高次脳機能検査により病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づいた治療探索の開発を行うことが最終目的である。1 年目は文献的レビューを踏まえて、2 年目は実臨床で認知症における抑うつと

無気力についての症候の評価、画像、光トポグラフィー検査などの多角的な検討を開始する。

## B.研究方法

## 1) 文献的レビュー

- ① 抑うつと無気力の症候学上の区別の整理を研究代表者の井原らを中心に文献レビューにより行い、研究分担者全員とのワークショップにより抑うつと無気力の作業上の定義を設定し後以下の作業を進めた。
  - ② 認知症の抑うつと認知症の無気力の薬物療法の既存研究のレビューを研究代表者の井原らを中心に実施し認知症の病型別に整理した。
  - ③ 認知症の抑うつと認知症の無気力の非薬物療法の既存研究のレビューを研究分担者の大庭を中心に実施した。
- 上記①-③について、班会議で議論し妥当性を検討した。

## 2) 症状評価の方法について

認知症の病型別の抑うつ及び無気力の病態の違いを明らかにするための脳画像／バイオマーカーを用いた評価を研究分担者の川勝と小林が実施する。福島県立医科大学会津医療センターにおいて川勝が、山形大学附属病院においては小林が MRI と SPECT を測定する。これらの結果は、視察的および半定量的

評価に加えて、画像統計解析ソフト、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD) および easy Z score Imaging System (eZIS)を用いた解析、ならびに脳機能マッピングツール Statistical Parametric Mapping (SPM)の最新版である SPM12 を用いた解析を行う。また山形大学附属病院ではアミロイド PET などのバイオマーカーの高度な医療機器による評価と、会津医療センターでは光トポグラフィー検査 (NIRS) による簡便で非侵襲的検査による評価も併用する。光トポグラフィー (日立メディコ、ETG-4000) は近赤外線を頭部にあて脳表面の血流をはかる装置で、語流暢課題中の脳表の血流量を測定する。また、これらの画像検査を行った症例で剖検になった症例についてその病理学的背景を確認した。

3) 認知症における抑うつ及び無気力と高次脳機能評価バッテリーとの関係性を研究分担者の鈴木と川勝を中心に実施する予定とした。東北大学病院では鈴木が、福島県立医科大学会津医療センターでは川勝が認知症患者において抑うつ及び無気力の高次脳機能評価を行い、認知症の病型別に抑うつと無気力の認知症の症状評価を両症状と高次脳機能評価との関係性を調査した。ここでは、通常の診療で評価している長谷川式認知症スケール (HDSR), Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) の 10 単語記銘, Clinical Dementia Rating (CDR) に追加して Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J), Frontal Assessment Battery (FAB), Trail Making Test (TMT) を行った。精神症状の評価としては、通常の診療で評価している Neuropsychiatric Inventory (NPI) に追加して、抑うつの評価については、「精神疾患簡易構造化面接法 MINI」のうつ病モジュールに加えて、「GRID-HAMD」を用いた。アパシーの評価については、「Apathy Evaluation Scale 介護者評価」に加えて、「DAS (Dimensional Apathy Scale)」と Starkstein のアパシー評価半構造化面接を行った。生活機能の評価には JST 版活動能力指標を用いた。神経心理学的検査として、認知機能検査 (MMSE、長谷川式認知機能検査)、前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery、MOCA-J) を行なった。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学倫理委員会の承認を得て行った。研究参加にあたり、本人および代諾者に説明の上、本人または代諾者より文書による同意を得た。また、同意は自由意志でいつでも撤回できることを説明した。

## C. 研究結果

### 1) 光トポグラフィー検査結果について

川勝らは、福島県立医科大学会津医療センターを初診した認知症疑い患者に対して、上記の認知機能検査と抑うつ及び無気力の評価尺度による調査と、画像診断、光トポグラフィー検査を行った。光トポグラフィー検査の同意を得た例は 76 例で、2 例は同意撤回、1 例は課題が理解できず検査成績が信頼できない状態だったため除外し、合計 73 例を対象とした。A)群、無気力と抑うつの両方がある例は 15 例、B)群、無気力のみ 26 例、C)群、抑うつのみ 5 例、D)群、無気力も抑うつもなし、27 例であった。光トポグラフィー検査で前頭部の低反応がみられた割合は、A 群では 9 例(60%)、B 群では 18 例(69%)、C 群 3 例(60%) であるのに対して、D 群は 5 例(18.5%)のみであった。すなわち、光トポグラフィー検査での前頭部の低反応は、認知症そのものにより起こるのではなく、無気力や抑うつを伴うとみられることが分かった (図 1)。73 例のうち 30 例については、薬物治療あるいは非薬物治療の 3 ヶ月経過後、13 例については 1 年後の変化も検討できた。その結果、症状改善がみられる場合には、光トポグラフィー検査所見も改善し、症状改善がみられない場合には改善しない傾向が示された (図 1)。

### 2) 大脳皮質基底核変性症により高度の無気力を呈した若年性認知症の剖検例について

死亡時 55 歳男性。

49 歳から仕事をやる気がなくなり職場で周囲のサポートが必要になった。50 歳、仕事のミスが目立つようになり、操作を教えても全く覚えられなくなった。趣味やネットを利用した趣味も全くなくなった。50 歳初診時、深刻さがなくニヤニヤしていた。HDSR19 点、MMSE25 点、FAB11 点、前頭葉の軽度萎縮のみだが、若年性認知症と診断。51 歳時、感

## 光トポグラフィー検査 前頭部平均波形

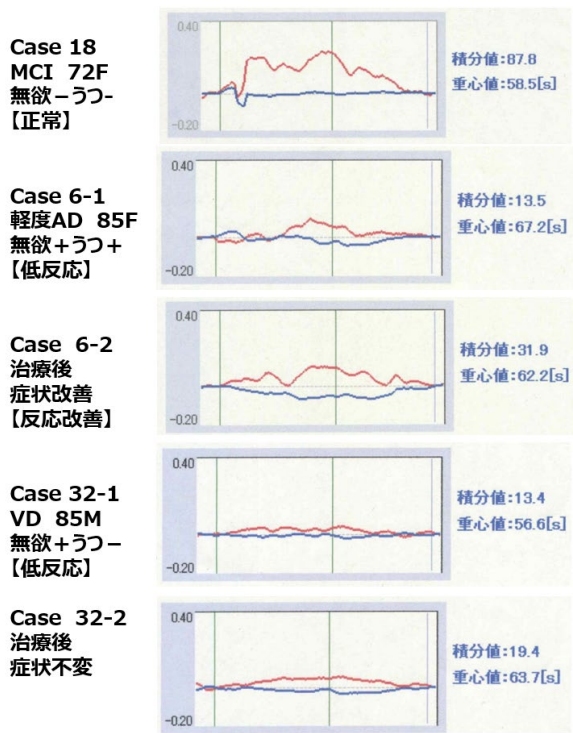


図1. 光トポグラフィー検査の前頭部左右平均波形の症例別の典型的所見と治療による変化。

情の起伏が全くなくなり、MMSE22点、FAB12点。SDS44点。52歳、失禁、転倒、骨折で入院、嚥下障害出現、53歳、MRIでは前頭葉萎縮の軽度萎縮のみで顕著な変化はないが、左前頭葉の血流低下に加えて、ドパミン・トランスポーター画像で極めて高度の低下があった。55歳死亡。脳重量1,080g固定後。前頭葉皮質にアストロサイト斑を認め大脳皮質基底核変性症の病理診断とした。ほかに、大脳白質の著明なタウ病理 (threads) がみられ、中脳被蓋部、中脳黒質でもタウ病理が高度であった (図2)。これらの変性の強い部位が、無気力と関係が深い可能性があり考察した。

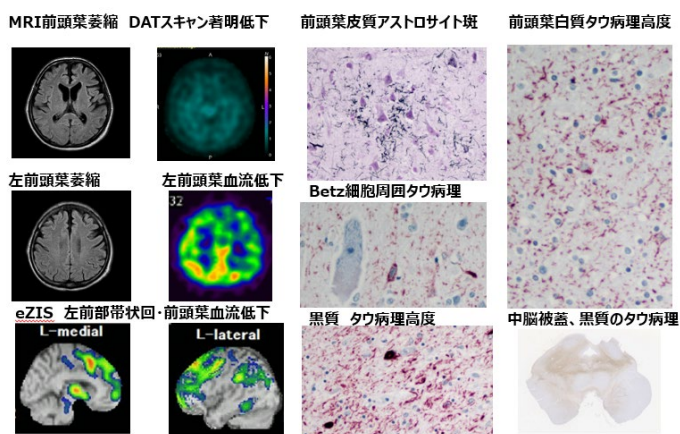


図2.高度の無気力を主徴とした大脳皮質基底核変性症による若年性認知症例の画像・病理所見。前頭葉白質と中脳の高度のタウ病理が特徴。

## D.考察

光トポグラフィー検査による前頭部の反応性は、認知症そのものだけでは低下せず、無気力や抑うつを伴う場合に低下することから、無気力や抑うつは客観的指標となりうる可能性が示された。さらに、治療経過による検討も行い、症状改善の有無とも関係して治療の指標としても使える可能性があると思われた。従来、認知症の無気力に対する治療としては、コリンエステラーゼ阻害薬が有効な可能性が指摘されてはいるが、客観的な検査による評価は行われていない。光トポグラフィー検査は、認知症患者への応用はまだ限られているが、非侵襲的な生理学的な検査として有用であると思われる。とくに興味深いことには、薬物療法の場合だけでなく、非薬物療法であるデイサービス利用やパーソナルケアの理論に基づくヘルパーサービスでも光トポグラフィー検査所見が改善した症例があった。今後さらに症例を増やして検討していく予定である。

また、無気力の評価に用いた DAS について、DASは無気力の構造として、実行力、感情、行動開始の3つの主な成分を評価できるように作成されている点が優れてはいるが、認知症に患者さんに用いるには24項目の質問は多すぎるという懸念がある。そこで、DAS短縮版である9項目による評価方法についても、今後併せて検討していく必要があると考えている。

無気力が目立った大脳皮質基底核変性症の剖検例では、前頭葉の血流低下がみられ、病理学的には前頭葉のとくに白質のタウ病理が高度であった。また、本例ではドパミン・トランスポーター画像での線条体での極めて高度の取り込み低下が認められ、中脳黒質の変性、高度のタウ病理と対応していた。併せて、中脳被蓋部のタウ病理も高度であった。これらの病巣は、本例における最重度の無気力を説明するものと考えられた。また、本例では抑うつ症状は目立たず、比較的純粋な無気力の病態を呈していたことも重要な点である。分担研究者の鈴木らは、

正常圧水頭症の症例を中心に無気力の検討を行っているが、正常圧水頭症では、大脳白質の障害が無気力の原因と推定されていて、本例の病態とも共通する部分がある。さらに、アルツハイマー型認知症における無気力の治療として、近年、メチルフェニデートが最も注目されている薬物療法となっていることを踏まえると、本例の中脳黒質のドーパミン系統の変性、画像所見も、認知症の無気力のモデルとして重要であると考えられる。われわれは、運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症において、初期からドーパミン・トランスポーター画像での線条体での取り込み低下が認められることを報告したが、これも無気力との観点からも注目する必要があると考えている。また、画像ならびに病理学的基盤から、無気力と抑うつとの鑑別や重なり合いについても考慮していくことも重要である。

## E. 結論

光トポグラフィ検査による前頭葉の反応性は、無気力や抑うつを有する認知症症例で低下しており、治療による改善で、この低下も改善することから、認知症の無気力や抑うつとの客観的指標となりうると考えられた。認知症の無気力の責任病巣として、大脳皮質基底核変性症の剖検例の経験から、前頭葉白質、中脳黒質と中脳被蓋の病巣が候補として考えられたので、これを認知症全般にも当てはまるかなどを脳画像解析でさらに検討を進めたい。

## F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H, Morioka D, Utsunomiya A, Kabasawa T, Ohe R, Otani K. Clinicopathological heterogeneity of Alzheimer's disease with pure Alzheimer's disease pathology: Cases associated with dementia with Lewy bodies, very early-onset dementia, and primary progressive aphasia. *Neuropathology*. 2021;41:427-449.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 今日の精神科治療ハンドブック(第 12 章)神経認知障害群 若年性アルツハイマー病. *精神科治療学* 36(増刊)

212-215 2021 年.

川勝忍, 小林良太, 大谷浩一. 若年性認知症-臨床・基礎・社会的支援の state of arts. 行動症状が優勢な若年性認知症の治療と社会的支援-自立支援医療制度の問題点を含めて. *医学のあゆみ* 278(12) 1029-1033 2021 年.

川勝 忍, 小林 良太, 林 博史, 森岡 大智, 大谷 浩一. アルツハイマー病病理による文の復唱障害を伴った意味性認知症の 1 例 神経変性疾患の神経心理を画像診断から振り返る. *神経心理学* 37(3) 201-211 2021 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 神経変性疾患における認知症の疾患単位・概念は今後どうあるべきか. *老年精神医学雑誌* 32(10) 1078-1086 2021 年.

Miyagawa A, Kunii Y, Gotoh D, Hoshino H, Kakamu T, Hidaka T, Kumakura T, Fukushima T, Yabe H, Kawakatsu S. Effects of the Great East Japan Earthquake and the Fukushima Daiichi Nuclear Power Plant accident on behavioural and psychological symptoms of dementia among patients. *Psychogeriatrics*. 2021;21(5):709-715.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Kanoto M, Otani K. Dopamine transporter imaging for frontotemporal lobar degeneration with motor neuron disease. *Front Neurosci*. 2022. 25;16:755211.

Oba H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Suzuki K, Otani K, Ihara K. Non-pharmacological approaches to apathy and depression: A scoping review of mild cognitive impairment and dementia. *Front Psychol*. 2022.16;13:815913.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Hayashi H, Morioka D, Hara N, Ikeuchi T, Otani K. Focal striatal amyloid deposition in Alzheimer's disease caused by APP p.V717I mutation: Longitudinal positron emission tomography study. *Geriatr Gerontol Int*. 2022;22:360-362.

Sakamoto K, Kobayashi R, Yokoi K, Otaka M, Okada O, Hosokawa K, Kimura M, Kawakatsu S, Otani K, Hirayama K. Trimodal hallucination and delusion after right thalamomesencephalic infarction. *Psychogeriatrics*. 2022;22(1):149-155.

Kobayashi R, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S, Otani K. Low-dose zolpidem-induced visual hallucinations in prodromal dementia with Lewy bodies. Asian J Psychiatr. 2021;66:102908.

Hayashi H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Ohba M, Morioka D, Otani K. Comparison of the decreases in regional cerebral blood flow in the posterior cingulate cortex, precuneus, and parietal lobe between suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology and Alzheimer's disease. Psychogeriatrics. 2021;21(5):716-721.

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 川勝忍, 大谷浩一: 老年期うつ病に生じたミルタザピン誘発性頸部ジストニア-症例報告と文献レビュー-. 老年精神医学雑誌 33(1):73-78 2022年.

## 2. 学会発表

### 国内学会シンポジウム

川勝 忍 「とらえどころのない大脳皮質症状を病理からとらえなおす」失語症ではじめる変性疾患の臨床病理. 第62回日本神経学会、教育コース22、京都市 2021年5月22日

川勝 忍. 運動ニューロン疾患を伴う認知症の臨床・画像・病理. 第10回福島認知症研究会、福島市 2021年8月18日

小林良太、川勝忍、森岡大智、大谷浩一. 神経画像検査最前線と老年精神医学へのインパクト「Prodromal DLB 診断におけるバイオマーカー」第36回日本老年精神医学会シンポジウム、京都市 2021年9月17日

小林良太、川勝忍、森岡大智、大谷浩一. レビー小体型認知症の症状を多角的に分析する「DLBのパーキンソンニズムと治療」第36回日本老年精神医学会シンポジウム、京都市 2021年9月16日

川勝 忍、小林良太、森岡大智、大谷浩一、坂本和貴. シンポジウムI 神経病理と神経心理 意味性認知症の神経心理と神経病理. 第45回日本神経心理学会、東京都 2021年9月30日

川勝 忍. シンポジウム2 若年性認知症、前頭側頭型認知症. 第26回日本神経精神医学会、仙台市 2021

年10月15日

川勝 忍. 病理・バイオマーカーを加味した認知症診断について. 第29回日本精神科救急学会イブニングセミナー. 郡山市 2021年10月23日

川勝 忍. 特別シンポジウム: 科学の追求と実践 知の涵養 7 認知症 認知症の神経心理・画像診断・神経病理. 第80回日本脳神経外科学会、横浜市 2021年10月29日

川勝 忍 オンラインシンポジウム4 non-AD tauopathy: 嗜銀顆粒性認知症と鑑別すべき疾患. 嗜銀顆粒性認知症の臨床診断は可能か? 第40回日本認知症学会、東京 2021年11月26日

### 一般演題

川勝 忍、小林良太、森岡大智、大谷浩一. DAT スキャン低下が運動ニューロン疾患に3年以上先行してみられた前頭側頭型認知症の1剖検例. 第26回日本神経精神医学会、仙台市 2021年10月15日

坂本 和貴, 小林 良太, 根本 清貴, 平山 和美, 木村 正之, 大谷 浩一, 川勝 忍. アルツハイマー型認知症のBPSDの責任病巣 Voxel-based morphometry 研究の文献レビュー. 第36回日本老年精神医学会. 京都市 2021年9月16日

小林良太、森岡大智、鈴木昭仁、川勝忍、大谷浩一. 老年期精神科疾患における薬剤誘発性の幻視は、前駆期レビー小体型認知症の予測マーカーか? 第26回神経精神医学会. 仙台市 2021年10月15日

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

該当なし