

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

（分担）研究報告書

アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の抑うつと無気力の臨床医学的研究

研究分担者 小林 良太 山形大学医学部精神医学講座講師

研究要旨

認知症者における抑うつ・無気力の責任病巣に関連して、アルツハイマー型認知症（AD）の行動心理症状の責任病巣に関する文献レビューを行い、既存の研究の問題点を明らかにした。認知症者における抑うつと無気力の病態評価のために、今年度蓄積した評価尺度を用いて、ADとレビー小体型認知症（DLB）における抑うつ・無気力の有病率を調査した。また、アミロイドPET検査を実施した対象に、抑うつと無気力に対する評価尺度を用いて、その有病率を解析し、ADにおけるアミロイド沈着と抑うつ・無気力の関係を調査した。実臨床において、抑うつ・無気力の特徴を伴うDLBに対し、標準的治療であるコリンエステラーゼ阻害薬やL-dopaの治療で、抑うつや無気力の評価スケールの改善がみられた症例を経験するとともに、デイサービスも有効な可能性があり、それを調査する研究計画を立案、開始した。既存の無気力の評価スケールの使いづらさを介護者からフィードバックされていたが、上記の研究結果の解析に影響を与えている可能性が示唆されたため、評価尺度の構築をあらためてする必要があると考えられた。

A.研究目的

抑うつと無気力は認知症の行動心理症状（BPSD）の中でも、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低下をもたらすと同時に、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（AD）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（DLB）や前頭側頭型認知症（FTD）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を駆使しながら、病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づいた治療戦略の開発を行うことが最終目的である。2年目は認知症における抑うつと無気力についての症候学、画像について、認知症の病型別の抑うつ及び無気力の病態の違い、脳画像・バイオマーカー等と高次脳機能評価バッテリーを用いた検討を開始する。

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する。その後以下の作業を進める。
- 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する。
- 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認知症の病型別に整理する。

上記①-③について、班会議で議論し妥当性を検討する。

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小林と川勝が実施する。山形大学附属病院で小林が福島県立医科大学会津医療センターで川勝が、MRI と脳血流 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) や easy Z score Imaging System (eZIS) を用いた解析、また脳機能マッピングツール Statistical Parametric Mapping (SPM) の最新版である SPM12 や Freesurfer 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による簡便で非侵襲的検査による評価も併用する。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する。

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。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する。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 (HDS-R)、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) を行う。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、やる気スコア apathy rating scale (ARS)、Apathy Evaluation Scale (AES) 介

護者評価、DAS (Dimensional Apathy Scale)、Starkstein のアパシー評価半構造化面接 (SAS)、Geriatric Depression Scale (GDS) を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、当施設の倫理委員会で承認を得ている。

C. 研究結果

1) AD の BPSD 責任病巣に関する文献的レビュー

AD における萎縮部位と BPSD との関連を明らかにする為に、Voxel-based morphometry (VBM) VBM を使用し分析した研究について文献レビューを行った。PubMed と Scopus により、93 件の論文を抽出し、重複やレビュー論文等を除外、抄録及び全文を確認し、最終的に 13 編 (表 1) を解析対象とした。13 編のうち、12 編で BPSD の評価尺度として NPI を使用していた。NPI のうち分析対象となった症状 (文献数) は、妄想 (4)、無関心 (4)、興奮 (2)、うつ (2)、不安 (2)、幻覚 (1)、脱抑制 (1)、異常行動 (1) であった (重複含む)。症状と相関を認めた脳部位は、妄想では海馬・前頭葉など、無関心では島・海馬・前頭前野など、興奮では中・下前頭回・島皮質など、うつでは海馬傍回・中前頭回、不安では島・海馬傍回・後部帯状回などであった。NPI の合計点数と相関分析を行った研究が 3 編あり、NPI の合計点数と相関を認めた部位は、前頭前野・前部帯状回・眼窩回・下側頭回などであった。

表 1: 文献レビューの結果

1. Boublay N, Bouet R, Dorey JM, Padovan C, Makaroff Z, Fédérico D, Gallice I, Barrellon MO, Robert P, Moreaud O, Rouch I, Krolak-Salmon P; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Brain Volume Predicts Behavioral and Psychological Symptoms in Alzheimer's Disease. J Alzheimers Dis. 2020;73(4):1343-1353.
2. Mohamed Nour AEA, Jiao Y, Teng GJ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroanatomical associations of depression, anxiety and apathy neuropsychiatric symptoms in patients with Alzheimer's disease. Acta Neurol Belg. 2021 Dec;121(6):1469-1480..

3. Kumfor F, Zhen A, Hodges JR, Piguet O, Irish M. Apathy in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia: Distinct clinical profiles and neural correlates. *Cortex*. 2018 Jun;103:350-359.

4. Hu X, Meiberth D, Newport B, Jessen F. Anatomical correlates of the neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res*. 2015;12(3):266-77.

5. Serra L, Perri R, Cercignani M, Spanò B, Fadda L, Marra C, Carlesimo GA, Caltagirone C, Bozzali M. Are the behavioral symptoms of Alzheimer's disease directly associated with neurodegeneration? *J Alzheimers Dis*. 2010;21(2):627-39.

6. Vasconcelos Lde G, Jackowski AP, Oliveira MO, Flor YM, Bueno OF, Brucki SM. Voxel-based morphometry findings in Alzheimer's disease: neuropsychiatric symptoms and disability correlations - preliminary results. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66(6):1045-50.

7. Bruen PD, McGeown WJ, Shanks MF, Venneri A. Neuroanatomical correlates of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *Brain*. 2008 Sep;131(Pt 9):2455-63.

8. Agüera-Ortiz L, Hernandez-Tamames JA, Martinez-Martin P, Cruz-Orduña I, Pajares G, López-Alvarez J, Osorio RS, Sanz M, Olazarán J. Structural correlates of apathy in Alzheimer's disease: a multimodal MRI study. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2017 Aug;32(8):922-930.

9. Tagai K, Nagata T, Shinagawa S, Nemoto K, Inamura K, Tsuno N, Nakayama K. Correlation between both morphologic and functional changes and anxiety in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2014;38(3-4):153-60.

10. Tascone LDS, Payne ME, MacFall J, Azevedo D, de Castro CC, Steffens DC, Busatto GF, Bottino CMC. Cortical brain volume abnormalities associated with few or multiple neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2017;8;12(5):e0177169.

11. Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A,

Nakamae T, Narumoto J, Miyata J, Furukawa TA, Mimura M. Neuroanatomical abnormalities before onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2013;9:1-8.

12. Lee YM, Chung YI, Park JM, Lee BD, Moon E, Jeong HJ, Kim JH, Kim HJ, Mun CW, Kim TH, Kim YH, Kim EJ. Decreased gray matter volume is associated with the subtypes of psychotic symptoms in patients with antipsychotic-naïve mild or moderate Alzheimer's disease: A voxel-based morphometry study. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 2016 Mar 30;249:45-51.

13. Blanc F, Noblet V, Philippi N, Cretin B, Foucher J, Armspach JP, Rousseau F; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Right anterior insula: core region of hallucinations in cognitive neurodegenerative diseases. *PLoS One*. 2014 Dec 5;9(12):e114774.

2) 病型別有病率調査と脳画像データ

山形大学医学部附属病院精神科を受診した、認知症疑いの患者について、脳のMRI画像や脳血流SPECT画像の撮像を行い、DICOMデータとして保存蓄積している。また、福島県立医科大学会津医療センター川勝と協力し、これまで蓄積された脳画像データを利用して、抑うつ、無気力症状との関係を解析している。

山形大学医学部附属病院におけるAD21名とDLB6名における抑うつと無気力の有病率を比較した(図1)。評価尺度は抑うつがDSM5とGDS、無気力がAES、DAS、SAS、NPIを使用した。AD群とDLB群との間で、NPIの無気力以外有意な差を認めなかった。

	年齢	MF	教育歴	HDS-R	MMSE	Moca-J	FAB	NPI	JST
全体	73.2(10.3)	17/10	13.1(2.2)	15.6(6.5)	19.4(6.4)	14.2(6.5)	10.7(4.4)	7.7(9.0)	4.7(3.8)
AD	70.2(9.3)	13/8	13.2(2.2)	16.0(6.6)	20.0(6.9)	15.2(6.5)	10.9(4.5)	5.9(7.7)	5.1(4.1)
DLB	83.6(5.9)	4/2	13.2(2.2)	13.8(6.5)	17.8(4.5)	11.3(5.9)	9.8(4.6)	14.3(10.7)	3.2(2.2)
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

年齢、教育歴、MMSE、FABなどに有意な相関を認めなかった。 平均(標準偏差)

	DSM-5うつあり	GDSうつあり	AESアパシーあり	DASアパシーあり	SASアパシーあり	NPIアパシーあり
全体	0	11.1	77.8	51.9	14.8	63.0
AD	0	4.8	71.4	52.4	9.5	52.3
DLB	0	33.3	100	50.0	33.3	100
	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.	P=0.03

AD、DLB群間でうつと無気力の有病率に有意差を認めなかった

図1: ADとDLBの抑うつと無気力の有病率

3) アミロイド PET 検査

山形大学附属病院精神科に受診したアミロイド PET 研究参加者に対して、抑うつと無気力の有病率を調査し、先行研究を参考に、無気力とアミロイド集積量との相関を調査した。AD13例（男8人、女5人）についてアパシーの評価尺度（AES、DAS）とアミロイド PET のアミロイド集積量（SUVR）との相関を検討した、両者の間に有意な相関を認めなかった（AES vs SUVR: $r=-0.54$, $p=0.06$, DAS vs SUVR: $r=-0.19$, $p=0.553$ ）（図 2A 及び B）。

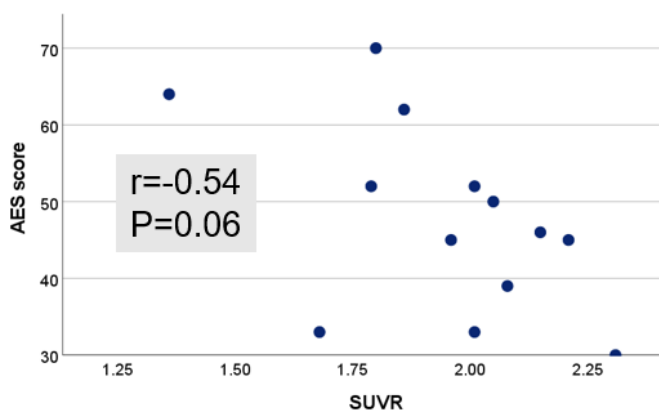


図 2A : AES スコアと SUVR の関係

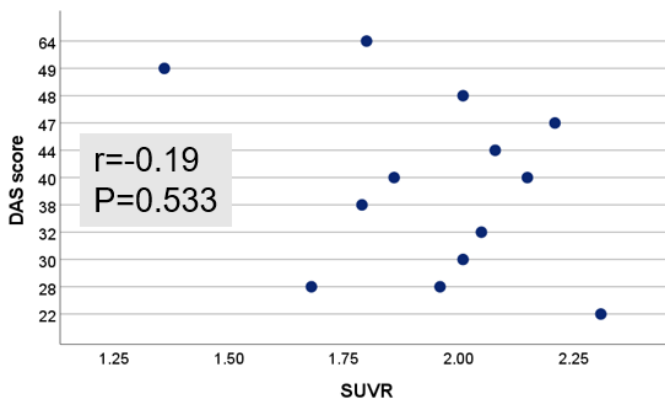


図 2B : DAS スコアと SUVR の関係

D. 考察

VBM を使用した BPSD の責任病巣を分析した研究は少なく、NPI の症状と特定の脳部位との関係性について一致した見解は得られず、責任病巣も重複していた。この結果は、NPI 以外の BPSD 評価尺度を用いることが必要であることを示唆しているかも

しれない。今後、AD の抑うつ、無気力を含めた BPSD の責任病巣を明らかにする為に、本研究で用いている NPI 以外の評価尺度を使用した VBM 研究を行うことが重要と考えられた。また、今後脳血流画像データの解析を行っていききたい。

AD では無気力単独、DLB では抑うつと無気力が合併しやすいという仮説の元に、AD と DLB の抑うつ及び無気力の有病率を調査した。しかしながら、抑うつの評価尺度である DSM5 と GDS、無気力の評価尺度である AES、DAS、SAS において、AD と DLB との間に、抑うつと無気力の有病率に差がなかった。唯一、NPI の無気力の項目のみ、AD より DLB で有意に有病率が高いことが明らかになった。この仮説と結果の乖離の背景にはいくつかの原因があることが推察された。まず一つ目は、DLB は AD より、うつを伴うことが先行研究で示されているが、認知症が進行してくると抑うつが目立たなくなってくる可能性があり、本解析では、MMSE に有意差はなかったが、認知症の程度や時期を考慮した解析が必要であることが示唆された。二つ目は、質問紙法の煩雑さなどや、評価するのが患者であるとその患者の病識の欠如を反映し、正確なデータとならない可能性が示唆された。以上より、本解析の結果の解釈は、まだ保留とし、患者及び介護者にわかりやすい評価方法の開発が必要であると考えられた。これまで数多くの先行研究で使用されてきている評価尺度でさえ、介護者からわかりにくい、質問に答えるのが難しいという意見が数多くであった。今後、改めて評価方法の見直しを行い、解析を継続していく。さらに、無気力が多いとされる FTD に関して、山形大学医学部附属病院を含めた多施設共同研究による後方視的な調査を開始した。

無気力が目立った DLB の症例では、DLB の標準的治療であるコリンエステラーゼ阻害薬や L-dopa 治療により、抑うつや無気力が改善する例をよく経験する。これらが、DLB においては治療戦略に重要な薬剤になる可能性を考えている。また、非薬物療法としてデイサービスの有効性も考えられるが、これまで DLB に対するデイサービスの有効性を検討した研究はなく、多施設共同研究を開始した。今後、DLB に対するデイサービスが抑うつや無気力

に対し有効なのか検証していきたい。

アミロイド PET 検査については、まだ症例数が少なく、アミロイド蓄積と抑うつ、無気力の関連は不明である。レビー小体型認知症と同じ α シヌクレイノパチーであるパーキンソン病の先行研究では、アミロイド沈着と無気力との間に関連が示唆されており、本年度の結果では相関を認めなかったが、今後さらに症例を蓄積し検討していく必要がある。病型別の抑うつ及び無気力の有病率における課題でもあったが、無気力の評価尺度のわかりにくさや評価の難しさなどが研究結果に影響を及ぼす可能性があるため、来年以降の研究で、評価尺度についてももう一度検討する必要があると考えた。

E. 結論

認知症者における抑うつ・無気力の責任病巣はこれまで明確にはなっていない。今後、新しい評価尺度を用いて、MRI だけでなく脳血流 SPECT を用いて抑うつ・無気力の関連病巣の解析を進めていくところである。また、アミロイド PET 検査により得られたアミロイド集積と抑うつ・無気力の関係の解析は対象を増やすとともに、既存の無気力の評価尺度が、本人、介護者に理解しにくい可能性があり、簡便な新しい評価尺度の構築を行っていくことが必要である。抑うつや無気力に対する介入は、既存の薬物治療や非薬物治療で効果があるかもしれないため、その評価を検証していく必要がある。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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.

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.

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.

Suzuki A, Kobayashi R, Shirata T, Komoriya H, Kanoto M, Otani K. Changes in Regional Cerebral Blood Flow in Chronic Akathisia of a Depressed Patient Before and After Electroconvulsive Therapy Treatment. *Front Psychiatry.* 2021 10;12:728265.

Saito Y, Noto K, Kobayashi R, Suzuki A, Morioka D, Hayashi H, Otani K. Catatonia as the Initial Manifestation of Dementia with Lewy Bodies. *Am J Case Rep.* 2021 Jul 7;22:e932018.

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;21:716-721.

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) 2022 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 【認知症の疾患概念について考える;歴史的事項から将来まで】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.

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, 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, 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) 2021 年.

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

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

一般演題

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 大谷浩一. ミルタザピン誘発性頸部ジストニア (Cervical dystonia: CD) を呈した老年期うつ病の一例. 第 36 回日本老年精神医学会. 京都市 2021 年 9 月 16 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

森岡大智, 小林良太, 鈴木昭仁, 齋藤裕介, 能登契介, 林博史, 大谷浩一. 緊張病が初発症状であったレビー小体型認知症 (Dementia with Lewy Bodies: DLB) の一例. 第 26 回神経精神医学会. 仙台市 2021 年 10 月 15 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