

## 特発性正常圧水頭症の患者における認知機能・うつ・無気力の調査

研究分担者 鈴木匡子 東北大学大学院医学系研究科高次機能障害学 教授

## 研究要旨

特発性正常圧水頭症(iNPH)は認知症、歩行障害、排尿障害を三徴とする疾患で、行動心理症状として無気力を呈することが知られている。本研究では、iNPHにおける無気力の頻度およびシャント術による無気力の改善に関わる要因について検討した。さらに、前向き研究としてiNPHの無気力をDASにより3類型に分けてその質的特徴を捉え、安静時機能的MRIを用いて関連するネットワークを探った。その結果、iNPH患者120例のうち83%に無気力を認め、術後の無気力の改善が見られた群は術前の運動能力が高く、無気力が強いことが示された。また、iNPHの無気力はinitiationの障害がめだつことが示唆された。

## A.研究目的

認知症の神経精神症状として、抑うつと無気力は最も頻度が高く、認知症者のQOL低下や不活発によるフレイルに繋がることが知られている。これらの要因は認知症の予後に関連し、抑うつと無気力を適切に治療することは認知症診療においてきわめて重要である。

抑うつと無気力は症候学的に重複する部分があり、これまでの認知症診療においては明確に区別されずに対応される場合も多かった。しかし、近年、抑うつと無気力の神経基盤が明らかになるにつれ、両者の病態を考慮した治療の重要性が認識されてきている。

そこで、本研究では、1)抑うつと無気力の症候学的な定義を文献レビューとワークショップにて明らかにすること、2)明確な定義と評価方法に基づいて、異なる認知症性疾患において、抑うつと無気力の頻度や質的特徴を明らかにすること、3)各認知症性疾患における抑うつと無気力の病態、神経基盤を知ること、4)病態に合わせた抑うつと無気力の治療戦略を決定し、実施することを目標とした。

1年目は文献的レビューを踏まえて、研究員間で統一した抑うつと無気力の定義、評価方法を確立した。2年目は各認知症性疾患における抑うつと無気力についての症候の評価、神経心理学的検討、神経機能画像法による検討を進めた。

## 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た後に、以下の文献レビューを進めた。

- 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、認知症の病型別の整理を試みた。
- ③ 認知症の抑うつと無気力に対する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。
- ④ 上記①-③について、班会議で議論し妥当性を検討した。

## 2) 症候ならびに神経機能画像の評価

認知症の背景疾患を踏まえて抑うつと無気力の症候ならびに病態の違いを明らかにするために、質問紙票による評価、神経心理学的評価、神経機能画像による評価を行う。東北大学病院においては、特発性正常圧水頭症について、抑うつと無気力の評価、神経心理学的評価、MRIによる解剖学的ならびに機能的評価を行う。福島県立医科大学津医療センターにおいて川勝が、山形大学医学部附属病院においては小林がアルツハイマー型認知症、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などの神経変性疾患において、MRI, SPECT, amyloid PET, 光トポグラフィー検査による評価を行う。

3) 抑うつ及び無気力と高次脳機能障害の評価法  
東北大学病院では鈴木が、福島県立医科大学津医

療センターでは川勝が、認知症患者において抑うつと無気力の質問紙による評価と高次脳機能障害を検出するための神経心理学的検査を施行した。

神経心理学的検査としては、Mini-Mental State Examination(MMSE)／長谷川式認知症スケール(HDS-R), Japanese version of Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、Frontal Assessment Battery (FAB) を行った。精神症状の評価としては、Neuropsychiatric Inventory (NPI) に加え、抑うつの評価には、「精神疾患簡易構造化面接法 MINI」のうつ病モジュール、GRID-HAMD を用いた。アパシーの評価には、Apathy Evaluation Scale 介護者評価、Dimensional Apathy Scale (DAS) と Starkstein のアパシー評価半構造化面接を用いた。生活機能の評価には JST 版活動能力指標を使用した。

### 3) 特発性正常圧水頭症 (iNPH)における症候の評価と神経機能画像法

後方視的検討：東北大学病院高次脳機能障害科にて精査を行って iNPH の診断が確定し、シャント術を施行して術後 1 年に再評価を実施した 120 名を対象とした。無気力とうつ状態については NPI 日本語版を用いて評価した。また、高次脳機能障害については上述の MMSE、MoCA-J、FAB で評価した。

前方視的検討：iNPH における無気力の質的特徴を明らかにするため、無気力は上述の Apathy Evaluation Scale 介護者評価、DAS と Starkstein のアパシー評価半構造化面接、うつ状態は精神疾患簡易構造化面接法 MINI のうつ病モジュール、GRID-HAMD で評価した。神経機能画像としては安静時機能的 MRI により無気力に関連する可能性のある基底核ネットワークの解析を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は東北大学医学部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) 特発性正常圧水頭症における抑うつと無気力の頻度

iNPH 患者においては、術前に抑うつは 23%、無気

力が 83% でみられ、すべての神経精神症状のうち無気力がもっとも頻度が高いことが分かった。

### 2) 特発性正常圧水頭症の無気力のシャント術による改善

シャント術前後を比較すると、シャント術により認知機能障害、歩行障害、排尿障害の三徴の改善に加え、神経精神症状としては無気力、興奮、易刺激性で有意な改善が認められた。抑うつについてはシャント術による有意な改善はみられなかった。シャント術後に全般的な症状改善が得られた患者 (Definite iNPH) を、無気力の改善がみられた無気力改善群と改善が認められなかった無気力非改善群の 2 群に分け、術前の臨床特徴の差異を比較した。その結果、無気力改善群は無気力非改善群に比べて、術前の無気力がより重度で、歩行障害がより軽度であったことが明らかとなった。

3) 特発性正常圧水頭症における無気力の質的特徴 DAS のサブスコアでは、全例で initiation score がカットオフ値より高く、emotional score、executive score の異常は少なかった。

## D. 考察

特発性正常圧水頭症の神経精神症状として、抑うつが少なく、無気力がもっとも高頻度に見られることが分かった。また、シャント術による改善は無気力では認められたが、抑うつでははっきりしなかった。このように皮質下性認知症である特発性正常圧水頭症では、抑うつと無気力が乖離することが分かった。川勝は抑うつ症状が目立たず、比較的純粋な無気力を呈した大脳皮質基底核症候群の剖検例を本研究プロジェクトとして報告しており、前頭葉白質や基底核・中脳の病巣が示されている。このように抑うつを伴わない無気力の発症には前頭葉基底核回路のより深部の機能低下が関与している可能性がある。

また、特発性正常圧水頭症の無気力を DAS を用いて 3 類型に分けると、initiation 型の障害が特に目立つことが分かった。アルツハイマー型認知症やパーキンソン病では 3 類型すべての無気力が見られるとする報告や、パーキンソン病では initiation, executive 型で、筋萎縮性側索硬化症では initiation 型のみ、または initiation 型と emotional 型が見られるとする報告が

ある。このように DAS の initiation, emotional, executive のうちどれが主となるかは認知症の背景疾患により異なり、その病態を反映している可能性がある。今後は、疾患毎に無気力の質的特徴を明らかにし、基盤となる神経ネットワークの差異を検討する必要がある。安静時機能的 MRI において、default mode network, salience network, basal ganglia network など無気力に関連する可能性のあるネットワークと DAS による無気力の質的特徴との関連について解析を進める予定である。無気力の質的特徴とその病態を明らかにすることによって、最適な治療戦略を立案できると考えられる。

## E. 結論

特発性正常圧水頭症において抑うつと無気力の出現率やその特徴を明らかにし、シャント術による無気力と抑うつの改善について検討した。特発性正常圧水頭症は無気力が特に顕著な疾患で、前頭葉皮質下・基底核の機能障害が関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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.

Ota S, Kanno S, Morita A, Narita W, Kawakami N, Kakinuma K, Saito Y, Kobayashi E, Baba T, Iizuka O, Nishio Y, Matsuda M, Odagiri H, Endo K, Takanami K, Mori E, Suzuki K. Echolalia in patients with primary progressive aphasia. *Eur J Neurol.* 2021 Apr;28(4):1113-1122.

Oishi Y, Nagasawa H, Hirayama K, Suzuki K. Neural bases of color-specific semantic loss: two cases of object-color knowledge impairment. *Cortex* 141;211–223, 2021

Morihara K, Kakinuma K, Kobayashi E, Kawakami N, Narita W, Kanno S, Tanaka F, Suzuki K. Improvement in callosal disconnection syndrome with recovery of callosal connectivity. *Neurocase.* 2021 Jun;27(3):323-331.

Uno Y, Iseki C, Suzuki K. Temporal recovery and delayed decline of cognitive functions in patients with hypoxic encephalopathy after cardiac arrest. *Neurol Clin Neurosci.* 9 (4) : 319-326, 2021

小川七世、菅野重範、成田渉、鈴木匡子

Logopenic progressive aphasia (LPA)とはどのような症候群か? (2020年版) *神経心理学*37(3),152–163, 2021

小川七世、太田祥子、寺尾心一、鈴木匡子  
音の連結不良が顕著で音の歪みのない原発性進行性発語失行の1例 *神経心理学*37(3),212-218, 2021

## 2. 学会発表

国内学会シンポジウム

第 62 回日本神経学会学術集会 2021.5.19-22 京都  
鈴木匡子 高次脳機能障害を”見える化”する試み

第 62 回日本神経学会学術集会 2021.5.19-22 京都  
鈴木匡子 変性疾患の臨床における失語症症候学

第 36 回日本老年精神医学会 Web 2021.9.16–18  
鈴木匡子 視覚・空間認知機能

第 45 回日本高次脳機能障害学会 福島 2021.9-10  
鈴木匡子 神経症候の二重性：陰性症候と陽性症候

ニューロリハビリテーションシンポジウム 2021 東京  
2022. 2.19

鈴木匡子 こわれた脳と生きる

一般演題

第 45 回日本神経心理学会学術集会 東京 2021.9.30-10.1

伊関千書、鈴木匡子、小林良太、太田康之  
大脳皮質基底核症候群における症状と頭頂葉病巣：2 症例の検討より

第 45 回日本神経心理学会学術集会 東京 2021.9.30-10.1

太田祥子、森田亜由美、成田渉、川上暢子、小林絵礼奈、菅野重範、鈴木匡子

経過と共に反響言語が顕著となった進行性非流暢性失語症の 2 症例

第 26 回日本神経精神医学会 Web 2021.10.15-16

小川 七世、遠藤利洋、寺尾心一、山下史匡、鈴木匡子

漢字優位の失読失書が前景に立った原発性進行性失語症の1例

H.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし