

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

脳画像・アミロイド PET を用いた抑うつと無気力の調査

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

無気力の神経基盤の解明として、画像統計解析ソフト VSRAD と用いて解析を行った。AD と DLB における VSRAD の海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と無気力の評価尺度である AES と DAS の間には、相関が認められなかった。また、海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と DAS の下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) との相関を解析したが、海馬・海馬傍回の Z-score と DAS の下位項目の間で相関関係を認めなかった。次に、AD における脳血流 SPECT データと AES、DAS、DAS 下位項目について Voxel based morphometry を用いて解析した結果、DAS の総スコアのみが、右の中心後回の血流低下に逆相関を認めた。中心後回は、先行研究で指摘されていた無気力の責任病巣である上頭頂小葉と近い脳回であり、中心後回も、無気力の責任病巣である可能性が示唆された。無気力の疾患別治療戦略の提案として、DLB 症例においては、標準的な治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と L-dopa 治療が、アパシーを改善し、両側頭頂葉、後頭葉の血流低下が改善していた。一方、AD では、標準的な治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬によるアパシー改善例を経験することは少なかったが、非薬物的介入が脳機能の改善なしに著明にアパシーを改善した。あらためて標準的薬物療法に加えて、非薬物療法の重要性が確認された。

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。3 年目は、認知症における抑うつと無気力についての責任病巣の解析および、治療戦略の検討を行う。

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の縦断研究や、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 の無気力評価半構造化面接 (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) 無気力と抑うつの有病率と治療状況

AD と DLB35 人のうち、AES で 26 人 (74.3%) が、DAS で 17 人 (48.6%) が、無気力ありと判定された。AD 患者の 92% で、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療を受けていた。DLB 患者の 90% でアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療を、70% で L-dopa の治療を受けていた。

抑うつは、GDS で 11 人 (31.4%) がうつ傾向、2 人 (5.7%) がうつ状態と判定された。AD と DLB それぞれ 1 人ずつがうつ状態であり、抗うつ薬の内服を受けていた。

2) 無気力の神経基盤の解明

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の結果、無気力の有無で解析した先行研究では、眼窩前頭皮質を責任病巣とする報告で最多であるが、その他、左の島回、下前頭回、視床、海馬、上・中側頭回、後部帯状回などの報告がある。また、無気力の重症度で解析した先行研究では、やはり眼窩前頭皮質の報告が最多であるが、背外側前頭前野や上・下前頭回、前頭前野、尾状核、被殻、視床、海馬、上・下頭頂小葉が責任病巣という報告がある。無気力の有無での評価と、無気力の重症度での評価の共通点は、前頭葉と辺縁系、基底核であるが、違いとして、無気力の重症度を用いた解析では、頭頂連合野が責任病巣として報告されていることである。このたび、AES と DAS それぞれの無気力の評価尺度と脳画像 (MRI、脳血流 SPECT との関係を調査した。

2-1) 画像統計解析ソフト VSRAD を用いた無気力の神経基盤の解明

山形大学の AD と DLB 症例における解析では、VSRAD の海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と AES との間には、相関が認められなかった。また、同様に VSRAD の海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と DAS との間には、相関が認められなかった。次に、DAS の下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) 毎に、責任病巣が異なる可能性を仮定し、相関を解析したが、海馬・海馬傍回の萎縮度 (Z-score) と DAS の下位項目で相関を認めなかった。

2-2) 脳血流 SPECT 所見による無気力の神経基盤の解明 (VBM 解析)

AD24 名における脳血流 SPECT データと AES、DAS、DAS 下位項目 (Executive, Emotional, Initiation) について VBM を用いて解析した結果、DAS の総スコアのみが、右の中心後部の血流低下に逆相関を認めた (図 1)。

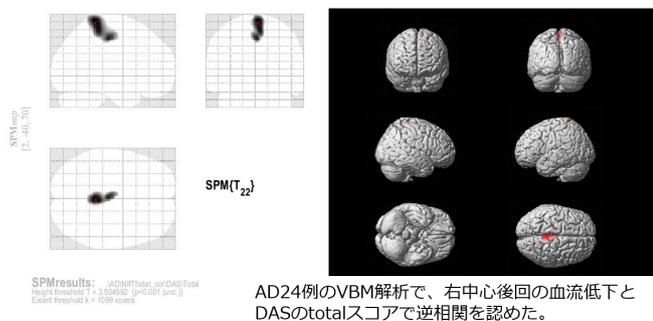


図 1 : 脳血流 SPECT データと無気力の評価尺度との相関解析 (DAS)

3) 疾患類型別無気力の治療戦略の提案

AD や DLB において現状保険適応内の薬剤で無気力に反応性がありそうな薬剤は、AD であればアセチルコリンエステラーゼ阻害薬、DLB であればアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と L-dopa の標準的薬物療法である。無気力を伴う 70 代の DLB 症例では、標準的治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬に L-dopa を併用したところ、AES69 点→40 点、DAS68 点→42 点と、無気力が顕著に改善した。DAS の下位項目では、Executive24 点が 10 点、Emotional20 点が 12 点、Initiation24 点が 20 点と、いずれも改善したが、Executive と Emotional の得点が L-dopa 治療に反応し、Initiation の改善は軽度に留まっていた。この DLB 患者の無気力の改善前後の脳血流 SPECT 検査では、両側頭頂葉、後頭葉の血流が、無気力改善前より改善していた (図 2)。また、非薬物療法である犬やハリネズミの形をしたおしゃべりロボットを、入院中の DLB 患者のベッドサイドに置くことで、DLB の特徴である認知機能の変動による覚醒度の低下が、ロボットの声掛けや、可愛がるという感情的な喜びの表出により、DLB 患者の無気力を改善していた。

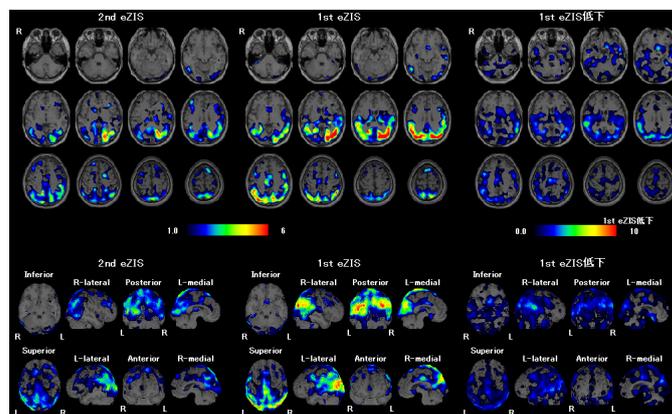


図 2 : DLB 患者における無気力改善前後の脳血流 SPECT 統計解析結果

一方、AD では、標準的治療 (アセチルコリンエステラーゼ阻害薬) による無気力の改善例を経験することは少なかった。しかし、50 代の無気力と抑うつを伴う AD 患者の縦断研究では、MMSE が 20 点から 15 点と認知機能障害の悪化、脳血流 SPECT での側頭・頭頂葉の血流低下の悪化および前頭葉の血流低下の出現、さらには、無気力に関与すると言われるアミロイド PET におけるアミロイドの沈着増加しているにもかかわらず、若年性認知症コーディネーターの介入による非薬物療法 (ボランティア参加と精神科デイケア通所) によって患者の無気力が改善した。AES が 52 点→38 点、DAS が 48 点→30 点、GDS が 11 点→3 点と無気力と抑うつが改善していた。DAS の下位項目では、Executive12 点が 5 点、Emotional18 点が 12 点、Initiation18 点が 13 点と、いずれも改善したが、Executive の得点が著明に改善していた。この AD 患者の無気力の改善前後の脳血流 SPECT 検査では、両側側頭・頭頂葉の血流が、無気力改善前より悪化していた (図 3)。

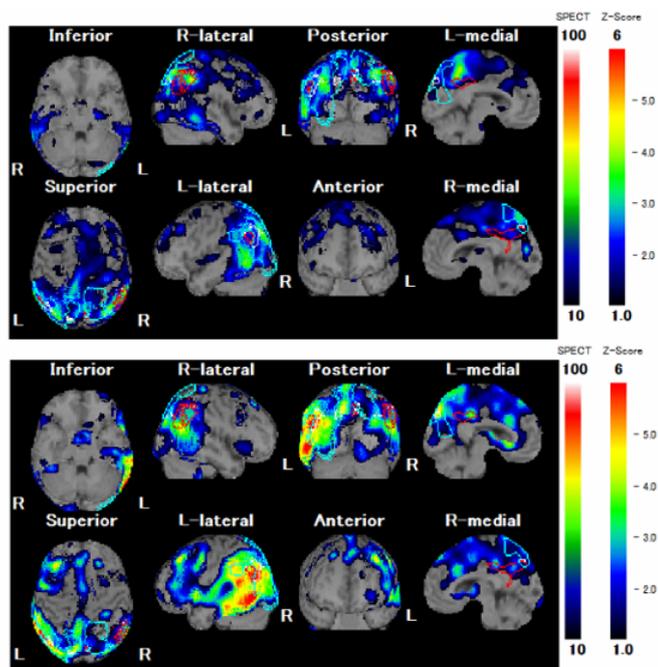


図3：AD患者の脳血流SPECT縦断的所見

D. 考察

AESとDASとの無気力の有病率に差があったが、これは介護者尺度と自己記入式との差によるものかもしれない。山形大学の参加者は、認知機能が低い患者も含まれたため、病識の欠如がDASの有病率の低さに影響した可能性がある。ADもDLBも、抑うつを伴うという先行研究が多いが、GDSでうつ状態と判定される程度のうつ患者は少なかった。AD患者およびDLB患者のほとんどが、標準的薬物治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬の治療を受けていた。また、DLB患者のほとんどが標準的薬物治療のL-dopa治療を受けていた。うつ傾向と判定された患者で、抗うつ薬を内服している者はいなかった。本研究の被検者は、標準的薬物治療を行っていても、なお高い無気力の有病率であった。標準的治療に加えた、非薬物療法など追加の治療が必要であると考えられる。

画像統計解析ソフトVSRADを用いた無気力と海馬・海馬傍回の萎縮後（Z-score）との関係の調査では、AES、DAS、DASの各下位項目（Executive, Emotional, Initiation）で相関関係を認めなかった。山形大学の参加者の数や認知症の重症度が結果に影響を及ぼした可能性がある。これまで、DASやDASの下位項目を使用した脳体積との相関をみ

た研究はないため、もう少し研究を進める必要がある。

DLBでは、海馬の萎縮がADと比べて小さいという特徴や、無気力の原因にもなりやすいアミロイドというADの病理学的変化を持つ症例と持たない症例が存在するため、DLBにおける無気力の責任病巣を明らかにするためにはより詳細なDLBの中の病型別解析が必要かもしれない。

脳血流SPECTデータとAES、DAS、DAS下位項目（Executive, Emotional, Initiation）についてVBMを用いて解析した結果では、DASの総スコアのみが、右の中心後回の血流低下に逆相関を認めた。先行研究で指摘されていた脳部位の中では、中心後回は、上頭頂小葉と近い脳回であり、無気力の責任病巣である可能性が示唆された。

これまでの先行研究では、無気力の神経基盤に関しては、様々な脳領域が報告されている。本研究では、DASの下位項目も含めて検討したが、もしかすると無気力の中でもDASの下位項目毎に神経基盤が違う可能性がある。今後さらに症例数を増やしてDASの下位項目と相関する脳領域の検索が必要かもしれない。

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、無気力が改善した。また、DLBと同じ病理学的基盤を有するパーキンソン病では、L-dopa治療が患者の非運動症状である抑うつも改善することが知られている。すなわち、DLBにおける標準治療は無気力と抑うつの治療戦略としては第一歩と考えられる。DLBは、しばしば抑うつを呈し、薬剤抵抗性な場合も多い。近年、DLBは精神障害から発症してくる例が存在することが知られているが、それらの患者に対する抗うつ薬の投与が幻視やレム睡眠行動障害、パーキンソン症状などを薬剤誘発性に引き起こすことが報告されている。よって、抑うつの改善のための抗うつ薬投与には注意が必要かもしれない。

抑うつの治療戦略として、抗うつ薬も考慮されるが、抗うつ薬のうち、よく使用されるSSRIは、薬剤性に無気力を生じる可能性が以前より指摘されてきた。近年、エモーションブランディングという肯定的な感情も否定的な感情も障害される

状態を抗うつ薬内服中のうつ病患者の約半数が呈していることが報告されている。したがって、無気力も伴うことが多い認知症者に対する安易な SSRI の使用は注意が必要かもしれない。これは、無気力と抑うつとの鑑別の大切さに通じる。

AD 患者の縦断研究では、AD の一部の患者では、脳機能、特に前頭葉機能の改善なしに、非薬物的介入が無気力や抑うつが改善したことを報告した。本邦では、非薬物的介入としてデイサービスがあるが、主に高齢者の利用が中心で、若年性認知症患者の利用には障壁がある。本症例では、熱心な若年性認知症コーディネーターにより、高齢者への弁当デリバリー福祉事業でのボランティアが意欲を高め、精神科デイケア通所につながり、無気力と抑うつとの改善をもたらした。まだまだ若年性認知症者に対する非薬物的介入の資源は少なく、今後整備が急がれる。

また非薬物療法として、おしゃべりロボットを一部の患者に適用してみたが、興味深かったのは、ロボットであることを認識していながら、時にロボット犬に喜ばし気に食事をあげようとするなど、実際に生きているかのように誤認しているような様子も伺えた。DLB は鮮明な幻視や誤認を体験するが、おしゃべりロボットなどの導入は、ロボットへの注意が向くことで覚醒度の向上のみならず、幻視や誤認による混乱などを防ぐ可能性があるかもしれない。

E. 結論

これまでの無気力の脳画像研究の結果はばらつきがあり、認知症者における無気力の責任病巣はこれまで明確にはなっていない。当施設での解析では海馬の萎縮と脳血流 SPECT 所見に着目したが、有意な相関をもたなかった。今回は、DAS の下位項目毎の解析でも有意な相関関係を認めなかったが、DAS の下位項目毎に責任病巣を検討した報告はないため、さらなる研究が必要である。DLB における無気力と抑うつとの治療戦略は、DLB の標準治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と L-dopa の薬物療法が有効かもしれない。AD、DLB どちらにも抑うつに対する抗うつ薬のひとつである SSRI の使用は無気力悪化の懸念もあるので注意が必要である。効率的な非薬物療法の研究はまだまだ不足しており、さら

なる検証を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 Ryota, Oba Hikaru, Kawakatsu Shinobu, Suzuki kyoko, Suzuki Akihito, Ihara Kazushige. Improvement in apathy and depression by nonpharmacological interventions in early-onset Alzheimer's disease: A longitudinal single-photon emission computed tomography study. *Geriatrics & Gerontology International*. 2023. doi: 10.1111/ggi.14594.

Kobayashi Ryota, Nakamura Tadahito, Naganuma Fumito, Harada Ryuichi, Morioka Daichi, Kanoto Masafumi, Furumoto Shozo, Kudo Yukitsuka, Kabasawa Takanobu, Otani Koichi, Futakuchi Mitsuru, Kawakatsu Shinobu, Okamura Nobuyuki. In vivo [18F]THK-5351 imaging detected reactive astrogliosis in argyrophilic grain disease with comorbid pathology: A clinicopathological study. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*. 82, 427-437 2023.

Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Suzuki Akihito. Fluctuation of dopamine transporter availability in psychiatric-onset dementia with Lewy bodies: the dilemma of treatment with antidepressants. *Psychogeriatrics*. 23, 553-555 2023.

Kawakatsu Shinobu, Kobayashi Ryota, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Utsunomiya Aya, Kabasawa Takanobu, Ohe Rintaro, Futakuchi Mitsuru, Otani Koichi. Clinicopathological diversity of semantic dementia: Comparisons of patients with early-onset versus late-onset, left-sided versus right-sided temporal atrophy, and TDP-type A versus type C pathology. *Neuropathology*. 43, 5-26 2022.

Kobayashi Ryota, Naruse Hiroya, Kawakatsu Shinobu, Iseki Chifumi, Suzuki Yuya, Koyama Shingo, Morioka Daichi, Ishiura Hiroyuki, Mitsui Jun, Ohta Yasuyuki, Tsuji Shoji, Toda Tatsushi, Otani Koichi. Valosin-containing protein Asp395Gly mutation in a patient with frontotemporal dementia: a case report. *BMC Neurology*. 22, 2022.

Morioka Daichi, Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Suzuki Akihito. Cotard syndrome during the withdrawal of high-dose antiparkinsonian drugs in a patient with Parkinson's disease. *Asian Journal of Psychiatry*. 78, 103289 2022.

Morioka Daichi, Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Kawakatsu Shinobu, Suzuki Akihito.

Clonazepam - induced misidentification in prodromal dementia with Lewy bodies. Psychogeriatrics. 22, 767-769 2022.

Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Morioka Daichi, Suzuki Akihito. Diversity of dopamine transporter images in frontotemporal lobar degeneration - motor neuron disease. Psychogeriatrics. 22, 771-771 2022.

Kobayashi Ryota, Kawakatsu Shinobu, Morioka Daichi, Hayashi Hiroshi, Utsunomiya Aya, Kabasawa Takanobu, Otani Koichi. Limbic - predominant age - related TDP - 43 encephalopathy characterised by frontotemporal dementia - like behavioural symptoms. Psychogeriatrics. 22, 574-579 2022.

小林 良太, 川勝 忍, 森岡大智, 坂本和貴, 林博史, 鈴木昭仁. 核医学検査で覗く変性疾患の楽屋裏. 高次脳機能研究. 43, 12-17 2023 年.

小林 良太, 川勝 忍, 森岡大智, 坂本和貴, 林博史, 鈴木昭仁. 高齢発症認知症者の側頭葉病変における症候と背景病理. 神経心理学. 39, 3-7 2023 年.

小林 良太. Prodromal DLB の診断と治療. 老年期認知症研究会誌. 24, 11-12 2022 年.

小林 良太, 森岡 大智, 川勝 忍. 【認知症のバイオマーカーはどこに向かうのか】レビー小体型認知症のバイオマーカー. 老年精神医学雑誌. 33, 679-686 2022 年.

齋藤朝子, 小林良太, 櫻井耕, 鈴木昭仁, 工藤幸子. レビー小体型認知症患者の アドバンス・ケア・プランニングと意思決定支援 —疾患特性を踏まえた患者本人との対話から—. 認知症ケア研究誌 7, 1-7 2023 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 大谷 浩一. 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. 神経心理学 38, 86-95 2022 年.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 澁谷譲, 林博史. 症候学と脳内局在性の視点から認知症を考える 嗜銀顆粒病(嗜銀顆粒性認知症)の臨床画像病理学的特徴. 老年精神医学雑誌 33, 883-892 2022 年.

2. 学会発表

国内学会シンポジウム

小林良太. 「核医学検査で覗く変性疾患の楽屋裏」第 46 回日本高次脳機能障害学会教育セミナー, 山形市 2022 年 12 月 2 日

一般演題

小林 良太, 川勝 忍, 森岡大智, 林博史, 鈴木昭仁. 前頭側頭型認知症様症状を呈した大脳辺縁系優位型加齢性 TDP-43 脳症の 1 例. 第 27 回日本神経精神医学会. 仙台市 2022 年 10 月 14 日

森岡大智, 小林良太, 川勝忍, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 高用量抗パーキンソン病薬の減量中にコタル症候群を呈したパーキンソン病患者の一例. 第 27 回日本神経精神医学会. 仙台市 2022 年 10 月 14 日

森岡 大智, 小林 良太, 川勝 忍, 坂本 和貴, 鈴木 昭仁. 意味型原発性進行性失語を発症した華道家における生け花作品の変化. 第 46 回日本神経心理学会. 札幌市 2022 年 9 月 8 日

小林良太, 川勝忍, 林博史, 原範和, 池内健, 鈴木昭仁. APP 変異を持つアルツハイマー病の線条体限局性アミロイド沈着:アミロイド PET 縦断研究. 第 41 回日本認知症学会. 東京都 2022 年 11 月 26 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし