

研究要旨

脳画像解析による無気力の責任病巣の解明として、Voxel based morphometry を使用した研究をレビューし解析した。本研究のMRI および脳血流 SPECT データ、アミロイドPET データを使用し、無気力の評価尺度との関係を解析した。画像統計解析ソフトであるVSRADを使用した解析では、海馬・海馬傍回の萎縮度と無気力の評価尺度との間で相関関係はなかった。一方、脳血流 SPECT データを使用した解析では、DAS の総スコアが右の中心後回の血流低下と関係していた。アミロイドPET におけるアミロイド集積量と無気力の間には相関関係がなかった。本研究期間中、無気力が目立つDLB 症例で病理解剖を行った。前頭葉の萎縮とレビー病理が観察され、無気力との関係が示唆された。無気力の治療戦略の提案として、AD 患者およびDLB 患者における脳画像、無気力評価尺度の縦断研究を行った。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 症例では、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。標準的な薬物療法に加えて、非薬物療法を併用すること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。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 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) 脳画像解析による無気力の責任病巣の解明

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。

DLB と AD における萎縮部位の違いを検討するために、SPM12 を用いて DLB60 例と AD209 例を群間比較解析した。その結果、DLB と比較して AD が優位に萎縮していた部位はみられなかった (図 1)。

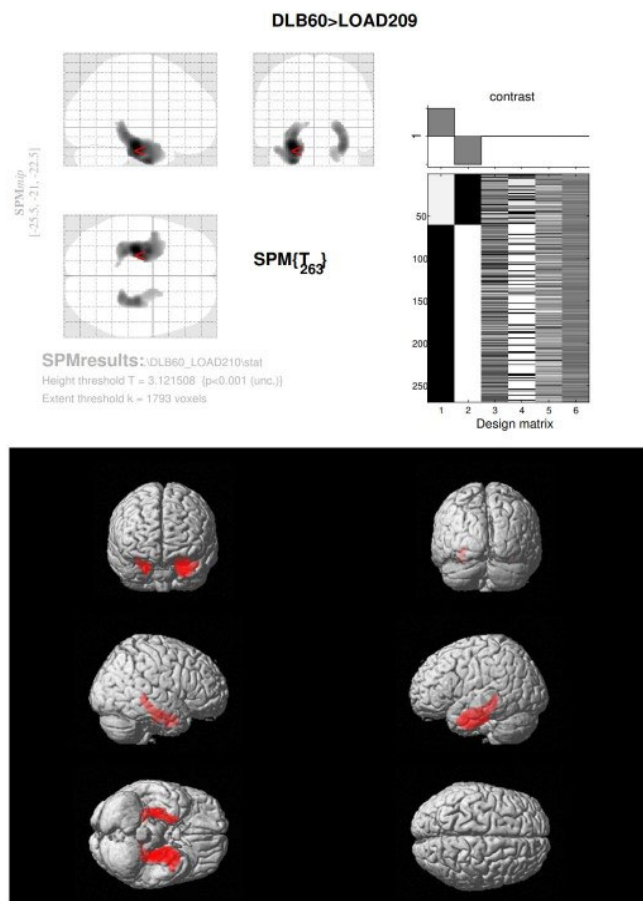


図1. レビー小体型認知症 (DLB) 60例とアルツハイマー型認知症 (AD) 209例とのMRI-VBM比較 (SPM12)

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として、VSRAD における Z-score と無気力の評価尺度との関係を解析した。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。

脳血流 SPECT 所見による無気力の神経基盤の解明 (VBM 解析) として、脳血流 SPECT データと無気力の評価尺度との関係を解析した。AD 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、右の中心後回の血流低下に逆相関を認めた (図 2)。

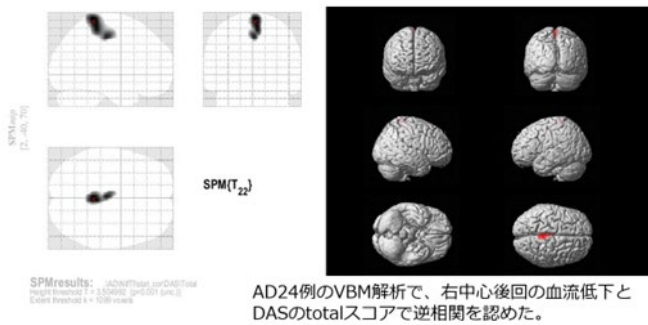


図 2 : 脳血流 SPECT データと無気力の評価尺度との相関解析 (DAS)

当院で施行したアミロイド 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 3A 及び B)。

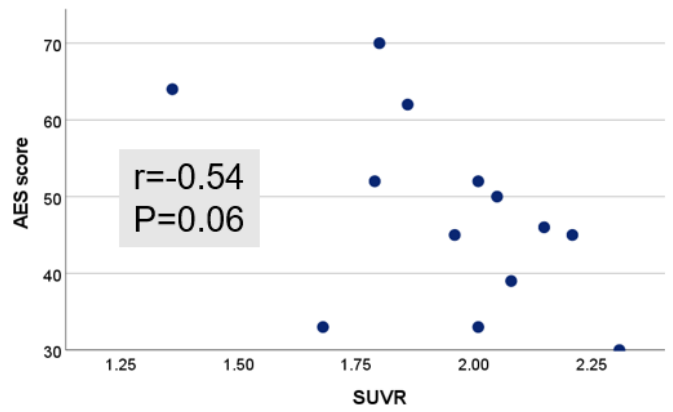


図 3A : AES スコアと SUVR の関係

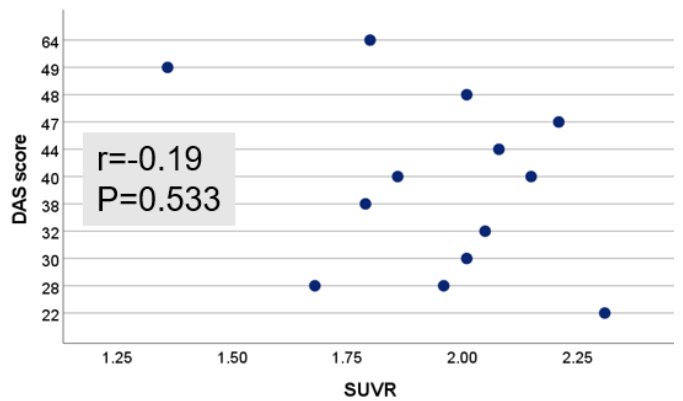
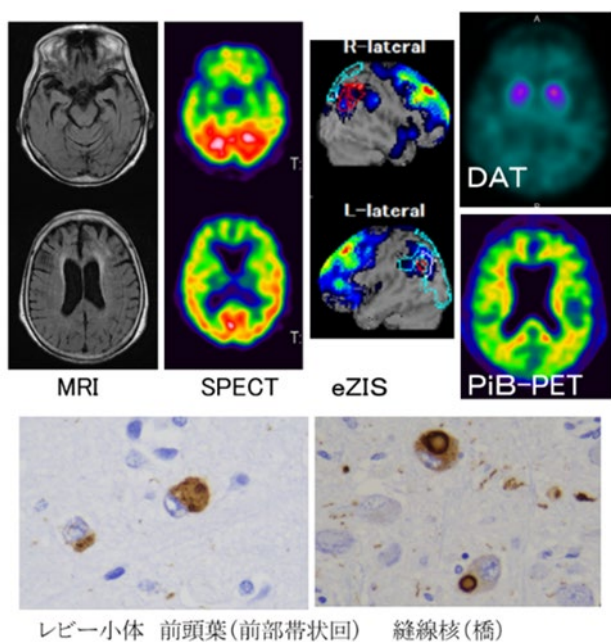


図 3B : DAS スコアと SUVR の関係

2) 病理学的解析

無気力が目立った DLB について、病理学的解析を行った。前頭葉優位の脳萎縮と血流低下があり、とくに脳血流 SPECT では前頭葉の血流低下が目立っていた。ドパミントランスポーター画像でも明瞭な低下があり、臨床診断は、probable DLB であった。また、アミロイド PET は陽性であり、いわゆる common form の DLB であった。病理学的には、前頭葉とくに前部帯状回にもレビー病理が目立っていた。他に縫線核、扁桃体にもレビー病理は強かった。また、アミロイド蓄積は中脳までみられ Thal のステージ 4 であった。



3) 縦断研究による無気力の治療戦略の提案。

本研究におけるADとDLBのうち、AESで74.3%が、DASで48.6%が、無気力ありと判定された。このうち、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。また、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31.4%がうつ傾向、0.6%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、それぞれ抗うつ薬の内服を受けていた。

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、パーキンソン症状に対するL-dopaの2次的作用という、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4)。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。

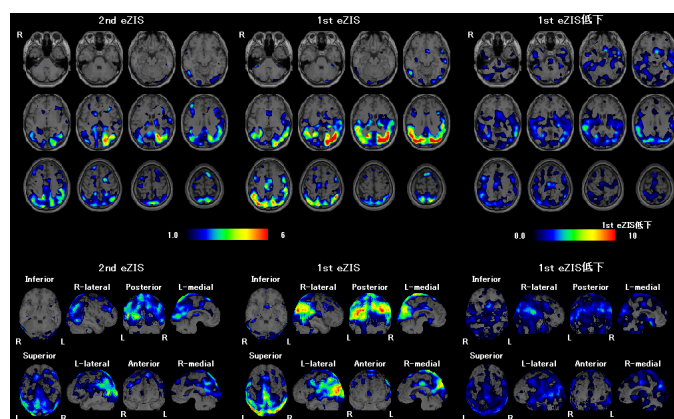


図4: DLB患者における無気力改善前後の脳血流SPECT統計解析結果

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5)。

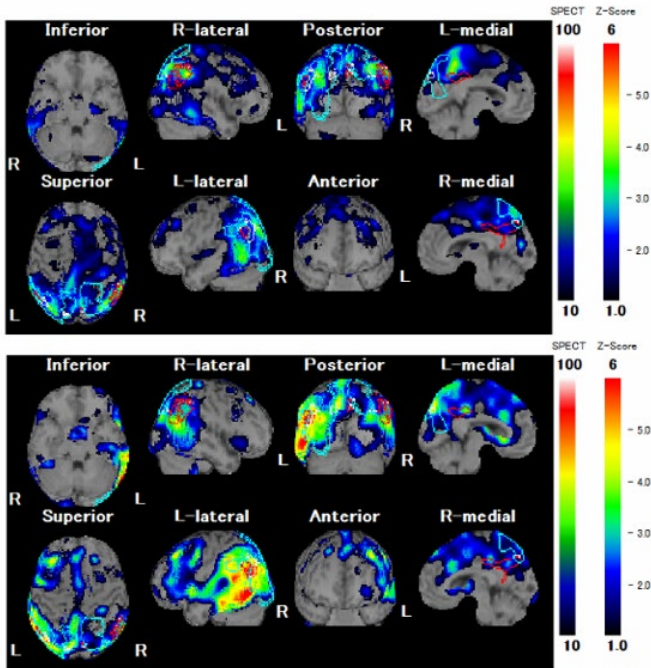


図5：AD患者の脳血流SPECT縦断的所見

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。今回の無気力と脳画像データとの解析では、NPI以外の評価尺度である、AESやDASを用いて行った。

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。これは、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く、今後さらなる研究が必要である。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し、海馬の萎縮に影響を及ぼすため、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、見解が一致していない。これまで、DASの下位項目について解析した研究はなく、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ため、今後さらなる研究が必要である。

DLB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PETにおけるアミロイド沈着と無気力との間に関連が示唆されている。しかし、本研究の結果ではアミロイド沈着と、無気力の評価尺度との間に、有意な相関関係を認めなかった。無気力が目立ったDLBの剖検例では、前頭葉の萎縮と脳血流低下が目立ち、病理学的にも前部帯状回のレビー病理が目立っていた。このことより、アミロイドPETにおける領域毎のアミロイド沈着を、例えば、センチロイドスケールなどを用いて解析し、領域毎のアミロイド沈着と無気力の評価尺度の解析をすることが、神経基盤解明に向けて重要かもしれない。

無気力が目立ったDLBの症例では、DLBの標準的治療であるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬や、パーキンソン症状に対するL-dopa治療により、無気力が改善した。L-dopa治療により無気力が改善したのは、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ことと関係しているかもしれない。したがって、DLBにおけるアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とL-dopaの標準的治療は無気力と抑うつの治療戦略としてはまず行うべき治療であると考えられる。DLBは、しばしば抑うつを呈し、その抑うつは薬剤抵抗性な場合も多く、電気けいれん療法の適用が徐々に広がってきている。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。それゆえ、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やSNRI

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、エモーショナル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抗うつ薬の使用は注意が必要かもしれない。

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、これらの利用可能な資源の整備が非常に重要である。

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。今後、AIを搭載したロボットが患者の認知機能の変動にあわせて対応してくれるようなシステムなどがDLB患者において有用ではないかと考えられた。

E. 結論

無気力の神経基盤は、先行研究の結果が一致しておらず明確になっていない。本研究では、脳血流SPECTでは右の中心後回が責任病巣である可能性が考慮された。これまで、DASの下位項目を利用した無気力の責任病巣解析はなく、疾患毎に下位項目の特徴が違ふ可能性もあり、DASの下位項目を用いたさらなる解析が必要である。病理学的解析からは、前頭葉のレビー病理そのものによる無気力への影響が示唆された。DLBにおける無気力と抑うつの治療戦略は、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の薬物療法を行

うことが有効であった。また、薬物療法に非薬物療法を加えることが、ADでもDLBでも重要である。

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 Tadaho, 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.

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.

Hayashi H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Morioka D, Otani K. Utility of Easy Z-Score Imaging System-Assisted SPECT in Detecting Onset Age-Dependent Decreases in Cerebral Blood Flow in the Posterior Cingulate Cortex, Precuneus, and Parietal Lobe in Alzheimer's Disease with Amyloid Accumulation. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2020; 10(2): 63-68.

Ohba M, Kobayashi R, Kirii K, Fujita K, Kanezawa C, Hayashi H, Kawakatsu S, Otani K, Kanoto M, Suzuki K. Comparison of Alzheimer's disease patients and healthy controls in the easy Z-score imaging system with differential image reconstruction methods using SPECT/CT: Verification using normal database of our institution. *Ann Nucl Med*. 2021;35(3):307-313.

Kobayashi R, Naruse H, Koyama S, Kawakatsu S, Hayashi H, Ishiura H, Mitsui J, Ohta Y, Toda T, Tsuji S, Otani K. Familial dementia with Lewy bodies with VPS13C mutations. *Parkinsonism Relat Disord*. 2020; 81: 31-33.

Kobayashi R, Hayashi H, Kawakatsu S, Morioka D, Aso S, Kimura M, Otani K. Recognition of the COVID-19 pandemic and face mask wearing in patients with Alzheimer's disease: An investigation at a medical center for dementia in Japan. *Psychogeriatrics*. 2020; 20(6):923-925.

Kobayashi R, Hayashi H, Kawakatsu S, Nagasawa H, Koyama S, Ishizawa K, Otani K. Detection of

reduced dopamine transporter availability by 123I - N - omega - fluoropropyl - 2 - beta - carbomethoxy - 3 - beta (4 - iodophenyl) nortropane single - photon emission computed tomography in a patient of frontotemporal dementia with motor neuron disease. *Psychogeriatrics*. 2020; 20(5): 799-801.

Kobayashi R, Hayashi H, Kawakatsu S, Morioka D, Iseki C, Ishizawa K, Otani K. Phenoconversion from rapid eye movement sleep behaviour disorder to multiple system atrophy is predicted by abnormal dopamine transporter imaging combined with normal 123 I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy: a case report. *Psychogeriatrics*. 2020; 20(5): 807-809.

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.

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.

林博史, 小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 大谷浩一: ADHD と早発性アルツハイマー型認知症は神経画像で鑑別が可能か?. *精神医学* 2020; 62(2):163-172.

川勝忍, 小林良太, 坂本和貴, 大谷浩一: 前頭側頭葉変性症概念の歴史的変遷. *Brain and nerve* 2020; 72(6): 561-573.

川勝忍, 宮川明美, 小林良太, 大谷浩一: 前頭側頭葉変性症: 臨床, 神経画像, 神経病理, 遺伝的多様性について. *BIO Clinica*. 35(4).2020. 18-22.

小林良太, 川勝忍, 林博史, 森岡大智, 大谷浩一: 非典型的な症候や画像所見をもつ行動障害型前頭側頭型認知症の鑑別診断のポイント. *老年精神医学雑誌*. 2020 ; 31(9) : 935-947.

小林良太, 川勝忍, 林博史, 大谷浩一. 左側頭葉型アルツハイマー病の症候学的特徴. —意味性認知症との相違点と類似点—. *神経心理学*. 2020; 36(3): 138-147.

小林良太, 阿曾里美, 林博史, 坂本和貴, 森岡大智, 川勝忍, 木村正之, 大谷浩一: 軽度認知障害(MCI)患者の家族における嗅覚低下に対する認識の評価. —認知症疾患医療センターにおけるポケット嗅覚識別テストの活用法—. *老年精神医学雑誌*. 2020; 31(8):873-878.

小林良太, 阿曾里美, 林博史, 坂本和貴, 川勝忍, 木村正之, 大谷浩一: 運転免許更新時に第1分類と判定された患者の認知機能検査と Mini-Mental State Examination との関係. —生活習慣病による影響—. *老年精神医学雑誌*. 2020; 31(7):751-757.

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

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

小林良太 原発性進行性失語の背景病理と神経放射線学的特徴. 第39回日本認知症学会シンポジウム, 2020年11月26日、名古屋市

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ー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.

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

森岡大智, 小林良太, 林博史, 鈴木昭仁, 大谷浩一 考想可視を認めたレビー小体型認知症の 1 例. 第 116 回日本精神神経学会, 2020 年 9 月 28 日 (WEB 開催)

小林良太, 川勝忍, 林博史, 森岡大智, 大谷浩一 嗜銀顆粒病理とレビー病理を伴う limbic-predominant age-related TDP-43 encephalopathy (LATE) の 1 例. 第 61 回日本神経病理学会, 2020 年 10 月 12 日 (WEB 開催)

林博史, 小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 大谷浩一 アルツハイマー型認知症と suspected non-Alzheimer's disease pathophysiology の脳血流 SPECT 所見の比較— Pittsburgh compound B を用いた検討—. 第 35 回日本老年精神医学会, 2020 年 12 月 20 日、(誌上発表)

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし