

認知症の病態の進行に影響する重症化因子の特定と進行予防への効果的な介入方法の確立のための研究

研究分担者 小林 良太 山形大学医学部精神医学講座准教授

#### 研究要旨

後方視的検討として、アミロイドPET撮影例約150例におけるアミロイド集積の定量値としてセンチロイド解析を行った。アルツハイマー病症例において、認知症が発症以降もセンチロイド値が上昇することを観察した。前方視的検討として、アルツハイマー型認知症21例、レビー小体型認知症19例、軽度認知障害8例、前頭側頭型認知症2例をエントリーし、MRI・脳血流SPECT画像および神経心理学的検査などのデータ構築を行い、現在フォローアップ研究中である。山形県および福島県の認知症診療におけるIoT導入に関するアンケート調査を開始した。初年度の解析では、IoT導入を希望する群はしない群と比較して、主介護者のインターネットまたはスマートフォンタブレットの使用が関係していた。地方におけるIoT導入には、デジタル格差が影響することが推察された。

#### A. 研究目的

認知症発症早期から進行期までを含めた経過を踏まえた対応が重要であるが、診断後の経過と関連する重症化因子も含めてその全体像は解明されていない点も多く、認知症の当事者や家族だけでなく医療者においても適切な対応ができない要因となっている。

本研究では、認知症の種類、病期を考慮した認知症の病態の進行に影響する重症化因子と保存されやすい症状を、国内外の知見を踏まえて、精神症状、神経症状、神経心理学的症状、神経画像検査などの臨床検査所見と遺伝的危険因子を調査し、神経病理学的検索を含めた後方視的検討と、前方視的検討を組み合わせることで明らかにする。これらのデータベースの構築と、それを応用して、認知症疾患医療センター等における多職種連携、IoTに活用できる介入方法について提案する。

#### B. 研究方法

##### 1) アミロイドPETセンチロイド解析

山形大学医学部附属病院のカルテから後方視的に得られたアミロイドPETおよびMRI・CTデータを用いて、センチロイド（CL）値を計算し、健常

対照データとの統計的比較を行う。解析ソフトウェアはAmyquant（Matsuda H, et al. *Brain Behav.* 2022）を使用し、CL値12以上を陽性とした。また、後部帯状回と楔前部、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、線条体、島皮質、後頭葉、その他の部位について、局所的なアミロイド集積（Z-score 2.6以上）を検討した。上記解析結果をデータベース化し、臨床症状や神経心理学的検査所見との関係性を調査した。さらに、複数回PET検査を受けている症例については縦断的検討を行った。

##### 2) MRI・脳血流SPECTデータと臨床評価

山形大学医学部附属病院を受診した認知症または認知症疑い患者を対象に、患者背景、MRI・脳血流SPECT画像データ、認知機能検査得点、血液検査結果、神経精神症状、日常生活や介護状況等を前方視的に収集した。調査期間は約3年間で、半年または1年間毎に再検査を行うこととした。得られたデータをデータベース化し、横断および縦断解析することで認知症の重症化に関連する要因を調査することとした。MRI・脳血流SPECT画像データは、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 を用いた解析を行った。認知機能検査は、Mini-Mental State Examination (MMSE)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R)、Clinical Dementia Rating 臨床的認知症尺度 (CDR)、CDR 変化度、機能的評価ステージ Functional Assessment Staging (FAST)、簡易記憶力質問票 (SMQ)、アルツハイマー病評価スケール (ADAS) のうち 10 単語記銘、順唱、熟字訓の読み、前頭葉機能検査 (FAB)、日本語版 モントリオール認知機能評価 Montreal Cognitive Assessment (MoCA-J)、立方体模写を行った。血液検査は、血液一般検査、血清アポリポ蛋白 E 多型の表現型の解析を行った。精神症状および介護負担度は Neuropsychiatric inventory 認知症の精神症状評価尺度 (NPI)、Zarit 介護負担尺度を、日常生活活動度は Lawton の道具的日常生活活動度および日常生活動作能力評価を行った。介護状況は、介護保険要支援要介護認定度、サービス利用状況等を主介護者から聞き取りした。

### 3) IoT 導入に関するアンケート調査

山形大学医学部附属病院 (担当: 小林)、福島県立医科大学附属病院 (担当: 林)、同学会津医療センター附属病院 (担当: 川勝) に通院している認知症患者の主介護者を対象に、診察時にアンケート記入を依頼し、IoT のニーズを調査し、中間解析として統計解析を行った。アンケートでは、主介護者と患者の同居の有無、主介護者または患者のインターネット使用の有無、主介護者または患者のスマートフォン/タブレット使用の有無、IoT 導入希望の有無、導入したい IoT の種類、IoT 導入で心配に思うことなどについて調査した。

(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、前向き研究に関しては患者や患者家族から書面にて同意を得た。後方視的調査に関しては、オプトアウトを用いた。

## C. 研究結果

### 1) センチロイド解析

山形大学医学部附属病院を受診したアミロイド PET 研究参加者の内、150 例を対象に Amyquant 解析を行った。陽性が 85 例 (CL 値平均  $74.9 \pm 31.1$ )、陰性が 65 例 (CL 値平均  $-2.5 \pm 7.5$ ) だった。陽性群では、アミロイドが全脳に集積するタイプ、局所的に集積するタイプ、左右差があるタイプなど、様々な集積パターンがみられた。また、陰性群でも線条体や視

床などの皮質下領域、橋、中脳にアミロイド集積を認めた症例が少なくなかった。部位別の陽性数は、後部帯状回と楔前部 102、前頭葉 99、側頭葉 111、頭頂葉 94、線条体 87、島皮質 84、後頭葉 90、その他の部位 96 例だった。67 歳の若年性アルツハイマー型認知症 (EOAD) 例を対象に縦断解析した結果、1 回目の PET は CL 値 45.4 (図 1A)、10 年後に施行した 2 回目は CL 値 98.1 だった (図 1B)。認知症が発症以降も CL 値が上昇していた。

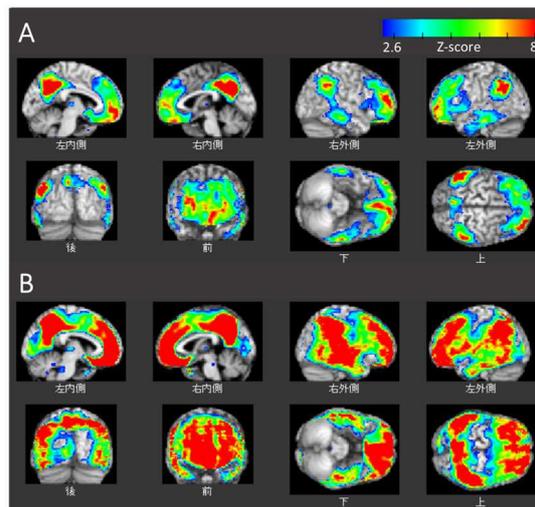


図 1: EOAD 患者におけるアミロイド PET の Amyquant 解析結果

### 2) 脳画像データと臨床評価

令和 6 年 4 月末時点で、53 名のエントリーが完了している。疾患別対象者の特徴を表 1 に示す。その他には意味性認知症、嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化優位型認知症が 1 名ずつ含まれている。長期経過観察例の若年性 AD 患者において重症化に関与する因子として、アミロイド蓄積量の増加のみならず、経過中のレビー病理の併存が影響していることが示唆された。

表 1: 山形大学医学部附属病院における前方視的研究対象者の臨床的特徴

	AD	DLB	MCI	その他
n	21	19	9	4
年齢 (歳)	74.8(7.7)	79.2(3.7)	79.1(7.7)	79.0(9.6)
性別 (男/女)	13/8	14/5	2/7	2/2
教育年数 (年)	13.6(3.0)	12.5(2.2)	11.1(2.1)	15.0(3.3)
VSRAD Z-score	2.3(1.2)	1.5(0.8)	2.0(1.3)	3.6(0.5)
CDR	1.5(0.7)	1.1(0.7)	0.7(0.2)	1.0(0.6)
MMSE (点)	15.0(6.7)	20.8(5.5)	24.1(3.6)	21.0(2.7)
HDS-R (点)	11.2(6.3)	19.1(6.9)	21.1(5.9)	19.0(3.3)
MoCA-J (点)	10.5(6.6)	15.3(5.7)	18.8(4.4)	14.8(3.7)
FAB (点)	11.0(4.2)	11.3(4.6)	15.5(2.5)	14.3(2.5)
NPI (点)	18.7(13.2)	12.5(15.4)	12.1(12.3)	10.8(15.8)

平均 (標準偏差)

### 3) IoT 導入に関するアンケート調査

アンケート項目全てに回答し、患者背景と MMSE

得点で欠損値がない80名を対象とした。IoT導入を希望する群(39名:64.9±12.6歳)としない群(41名:69.5±11.8歳)でt検定を行った結果、患者の認知症重症度、神経心理検査得点、日常生活活動度、介護負担度等で有意差や傾向はなかった。一方、両群で $\chi^2$ 検定を行った結果、主介護者がインターネットまたはスマートフォン/タブレットを使用している群はしていない群と比較してIoT導入希望が有意に高かった( $p<0.001$ )。

#### D. 考察

今回、150例のAmyquant解析が完了し、CL値の算出および局所的なアミロイド集積部位を抽出することができた。アミロイドの集積量と認知機能検査得点または認知症重症度との相関について調査した先行研究では一致した見解は得られていないが、外側および下側頭葉のアミロイド集積とエピソード記憶障害との関連を示唆する報告はあり、脳の部位別に臨床症状との相関解析をしていく必要がある。また、アミロイドの空間的広がりには後部帯状回と楔前部から始まり、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、線条体の順で広がるなどのいくつかの決まったパターンが報告されているが、非典型的なパターンを示す症例も少なくないため、本研究における非典型例について臨床的特徴を今後明らかにしていく必要がある。認知症発症段階ではアミロイド集積量は既にプラトーに達していると考えられているが、C-1)で示した症例のように認知症発症以降もCL値が上昇する症例もみられるため、時間的広がりとの臨床症状との関連についても詳細な検討を進めていく必要がある。

山形大学医学部附属病院における前方視的研究のデータベース化では、ADおよびDLB以外のエントリーが少なく、共同研究機関のデータと合わせて不足を調整していく必要はあるが、現時点で欠損値はほとんどなく概ね順調にデータ収集ができていると思われる。若年性ADの長期経過観察例では、認知症重症化に関連する因子として経過中のレビー病理の併存の関与が示唆された。認知症の重症化には、経過の途中から併存してくる病理の影響を考慮する必要がある。

IoT導入に関するアンケート調査および解析結果から、地方におけるIoT導入には、主介護者がインターネット環境や情報通信機器を有していないなどのデジタル格差の影響が考えられた。精神科領域を対象にした遠隔診療の研究報告が散見されるが、これらの研究参加者はIoT活用に障壁がない者のみが対象となっている。本研究の調査対象である山形県および福島県では、高齢化率が特に高く、認知症介護は老々介護であることが少なくない。IoTの普及推進のためには、患者家族のITリテラシー向上と高齢

者に易しい導入プロセスの明確化が必要であると考えた。

#### E. 結論と今後の課題

本報告では、150例のセンチロイド解析が完了しているが、山形大学医学部附属病院におけるアミロイドPET撮像データは約450例分が保存蓄積されているため、順次解析を進めていく。また、今後はCL値と部位そして臨床症状との関係を解析していく。前方視的データ収集ではさらにエントリーを増やすとともに、半年後または1年後の再検査を実施していく。IoTを活用した介入方法や多職種連携を導入するためには、今回の解析結果をもとに導入したいIoTの種類およびIoT導入で心配に思うことについての回答も集計し、分析を進めていく。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Application of Suggestive Biomarkers in Dementia With Lewy Bodies With Masking of Typical Clinical Symptoms by Alzheimer Disease-type Pathology. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2024; 38: 95-97.

Kobayashi R, Morioka D, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Response to "Difficulties in diagnosing phenoconversion to dementia in psychiatric-onset prodromal dementia with Lewy bodies". *Psychogeriatrics.* 2024. doi: 10.1111/psyg.13094.

Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S, Sakamoto K, Suzuki A. Longitudinal changes in clinical symptoms and proposed biomarkers for prodromal dementia with Lewy bodies in an older patient with depression. *Psychogeriatrics.* 2024. doi: 10.1111/psyg.13071.

Shibuya Y, Kobayashi R, Numazawa T, Toyoshima T, Hayashi H, Sone T, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S. Simple and Objective Evaluation Items for the Prognosis and Mortality of Delirium in Real-World Clinical Practice: A Preliminary Retrospective Study. *Psychiatr Res Clin Pract.* 2023; 5: 126-130.

Ohba M, Kobayashi R, Iseki C, Kirii K, Morioka D, Otani K, Ohta Y, Sonoda Y, Suzuki K, Kanoto M. Effect of cerebrospinal fluid area mask correction on 123I-FP-CIT SPECT images in idiopathic normal pressure hydrocephalus. *BMC Med Imaging.* 2023; 23: 81.

Morioka D, Kobayashi R, Kawakatsu S,

Sakamoto K, Suzuki A. Style changes before and after disease onset in the works of an ikebana (Japanese traditional flower arrangement) artist with semantic variant primary progressive aphasia. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2023; 77: 460-461.

Kobayashi R, Oba H, Kawakatsu S, Suzuki K, Suzuki A, Ihara K. Improvement in apathy and depression by non-pharmacological interventions in early-onset Alzheimer's disease: A longitudinal single-photon emission computed tomography study. *Geriatr Gerontol Int.* 2023; 23: 451-453.

Hayashi H, Kobayashi R, Morioka D, Suzuki A, Kawakatsu S. Improved frontal activity on functional near-infrared spectroscopy after improvement of apathy symptoms in a patient with Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2023; 23: 725-727.

Kawakatsu S, Kobayashi R. Towards Improved Clinical Diagnosis of Argyrophilic Grain Disease Using Brain Imaging. *J Alzheimers Dis.* 2023; 93: 389-392.

Nogami C, Kobayashi R, Yokoi K, Ohba M, Hashimoto R, Sakamoto K, Inoue K, Otani K, Hirayama K. Syntactic Impairment Associated with Hypoperfusion in the Left Middle and Inferior Frontal Gyri after Right Cerebellar Hemorrhage. *Intern Med.* 2023; 62: 3405-3412.

Kobayashi R, Nakamura T, Naganuma F, Harada R, Morioka D, Kanoto M, Furumoto S, Kudo Y, Kabasawa T, Otani K, Futakuchi M, Kawakatsu S, Okamura N. In vivo [18F]THK-5351 imaging detected reactive astrogliosis in argyrophilic grain disease with comorbid pathology: A clinicopathological study. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2023; 82: 427-437.

Kobayashi R, Kawakatsu S, Morioka D, Hayashi H, Suzuki A. Fluctuation of dopamine transporter availability in psychiatric-onset dementia with Lewy bodies: the dilemma of treatment with antidepressants. *Psychogeriatrics.* 2023; 23: 553-555.

川勝 忍, 小林 良太. 【アルツハイマー病-研究と治療の最前線】臨床・治療薬 若年性アルツハイマー病と非定型/海馬保存型アルツハイマー病. *医学のあゆみ* 287(13) 1075-1080,2023.

渋谷 譲, 小林 良太, 鈴木 昭仁, 川勝 忍. 【脳画像所見を日常臨床に活かすには】前頭側頭型認知症と脳画像解析. *精神科* 43(3) 281-287,2023.

川勝 忍, 小林 良太, 森岡 大智, 坂本 和貴, 林

博史, 鈴木 昭仁. 神経変性疾患における高次脳機能障害と画像・病理 左後部側頭葉型アルツハイマー病とアルツハイマー病理を伴う TDP タイプ C の意味性認知症の比較. *高次脳機能研究* 43(3) 223-228,2023.

小林 良太, 森岡 大智, 川勝 忍. 【画像診断医に求められる認知症診断の minimum requirements-疾患修飾薬の到来を見越して-】Alzheimer 病の画像診断 典型例から非定型例まで. *臨床画像* 39(8) 895-906,2023.

小林 良太, 森岡 大智, 鈴木 昭仁. 【精神科医療の必須検査-精神科医が知っておきたい臨床検査の最前線】高齢者の初発幻覚妄想状態に際して必要な検査. *精神医学* 65(6) 875-883,2023.

## 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, 鈴木昭仁. 画像診断を駆使して認知症の正確な診断に迫る-前頭側頭葉変性症-. 第 42 回日本認知症学会シンポジウム. 奈良市, 2023 年 11 月 25 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. 高齢者の幻覚・妄想の臨床-妄想症被害型の臨床-. 第 42 回日本認知症学会シンポジウム. 奈良市, 2023 年 11 月 25 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. 認知症疾患の生前病理予想の trial and error. 第 42 回日本認知症学会シンポジウム. 奈良市, 2023 年 11 月 24 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. レビー小体病を背景とした老年期精神障害. 第 38 回日本老年精神医学会シンポジウム. 東京都, 2023 年 10 月 14 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. 老年精神科医不足の現状と課題-大学教員の立場から-. 第 38 回日本老年精神医学会シンポジウム. 東京都, 2023 年 10 月 14 日.

小林良太. 精神科医のための認知症診療のピットフォール-画像診断の立場から-. 第 119 回日本精神神経学会シンポジウム. 横浜市, 2023 年 6 月 23 日.

### 国内学会教育講演

小林 良太. 認知症診療における総合病院精神科医に求められる役割. 第 36 回日本総合病院精神医学会. 仙台市, 2023 年 11 月 18 日.

### 国内学会一般演題

齋藤朝子, 徳田喜恵子, 小林良太. 認知症患者の食問題と人工栄養経路選択に関して在宅支援専門

職が捉える実情と課題. 第 42 回日本認知症学会. 奈良市, 2023 年 11 月 25 日.

小林良太, 川勝忍, 森岡大智, 平岡宏太良, 富田尚希, 四月朔日聖一, MESFIN Berihu, WU Yingying, 武田和子, 草場美津江, 菊池昭夫, 渡部浩司, 麦倉俊司, 古川勝敏, 石井賢二, 加藤隆司, 原田龍一, 古本祥三, 岡村信行, 田代学. 前頭側頭葉変性症における[18F]SMBT-1 PET 所見. 第 42 回日本認知症学会. 奈良市, 2023 年 11 月 24 日.

小林良太, 川勝忍, 坂本和貴, 村川智実, 森岡大智, 鈴木昭仁. 高齢発症両側側頭葉限局萎縮患者の左右側頭葉症状の経時的変化. 第 47 回日本高次脳機能障害学会. 仙台市, 2023 年 10 月 29 日.

小林 良太, 伊藤 さゆり, 川勝 忍, 村川 智実, 坂本和貴, 森岡 大智, 鈴木 昭仁. アルツハイマー病を背景とした進行性非流暢性失語の症候と画像. 第 47 回日本神経心理学会. 高知市, 2023 年 9 月 7 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況  
(予定を含む.)  
該当なし