

厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）

総括研究報告書

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

研究代表者 川勝 忍 福島県立医科大 会津医療センター 教授

研究要旨

令和 5 年度は、前方視的研究として認知症症例 278 例をエントリーし、経時的変化を調査中であり、半年毎の認知機能検査と臨床評価、年 1 回の MRI 検査を実施継続中である。途中経過で見ると、従来言われているアルツハイマー型認知症で年間 MMSE 低下が 3 点を上回る急速に進行する例も少なくなかった。MRI では Arterial spin labeling (ASL) 法による脳血流灌流画像を併用しその有用性を検討した。MRI-ASL は、脳血流 SPECT とほぼ同等の画像が得られ、SPECT 装置を有さない認知症疾患医療センターなどでのスクリーニングに有用と思われる。後方視的研究として、アミロイド PiB-PET のセンチロイド解析を継続中であり、450 例中 150 例の解析を終了した。また、後方視的研究として、臨床病理学的な検討を行った。PiB-PET を実施した症例で剖検になった症例の PiB-PET と SPECT 診断の一致率は 12/15 例、80%で先行の PET 研究に匹敵するものだった。典型的 AD 例、陰性例、複合病理例について比較すると典型的 AD 例と比較して複合病理例ではセンチロイドスケールの値は低い傾向があった。今後さらに、前方視的研究で疾患毎の臨床画像所見の変化、介護サービスの利用状況などの背景要因を分析し、認知症の重症化因子と進行予防への介入方法を明らかにしていく。

A. 研究目的

認知症の原因疾患として最も多いアルツハイマー型認知症の場合で 10 年から 15 年程度と経過が長く、発症早期から進行期まで全経過を踏まえた対応が重要である。しかし、診断後の経過と関連する重症化因子は個人差があり不明な点が多い。アルツハイマー型認知症にも臨床経過が異なる亜型の存在が近年分かってきた¹⁾。また、レビー小体型認知症、前頭側頭型認知症などの他

の認知症でも、やはり経過が異なる病型がある。さらに、80 歳以上の高齢者では、複合病理例が多く、嗜銀顆粒性認知症や辺縁系優位型加齢性 TDP-43 脳症 (LATE) が進行速度に関係する²⁾。これらの正確な評価に臨床病理学的確認が必要だが、わが国の実臨床に関連した知見は少ない。共生社会の実現を推進するための認知症基本法の基本理念に沿って、個々の認知症の人の適切な医療や介護サービスの提供のためには、

正確な認知症の診断・治療を行うための医療情報を共有することが重要である。また、アルツハイマー型認知症の場合、疾患修飾薬が実用化されたが、その対象にならない認知症の方も多いが³⁾⁴⁾、本研究ではすべての認知症の方に応用できる認知症進行の予防のための介入を提案できるような基礎資料を得たいと考えている。

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、社会心理的要因を含む患者背景、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を提案する。

B. 研究方法

認知症専門医による大学病院もの忘れ外来と認知症疾患医療センターでの認知症患者データについて、1) アミロイドPETや病理学的データを含む後方視的にみた長期経過による検討と、2) 前方視的な縦断的検討と効果的な介入について調査解析する。

(I) 後方視的検討

1) 対象

これまで関連各施設でVSRAD用のVoxel-based morphometry(VBM)を実施した認知症症例(アルツハイマー型認知症、若年性を含む)、レビー小体型認知症、前頭側頭型認

知症(進行性失語例含む)、正常圧水頭症、嗜銀顆粒性認知症またはLATEである。

2) 対象施設

①福島県立医科大学会津医療センターもの忘れ外来、②福島県立医科大学認知症疾患医療センター(基幹型)、③南会津病院認知症疾患医療センター(連携型)、④福島県立医科大学、⑤基幹型認知症疾患医療センター、⑥山形大学医学部附属病院認知症外来、⑦篠田総合病院認知症疾患医療センター(地域型)、⑧日本海総合病院認知症疾患医療センター(地域型)、⑨東北大学医学部附属病院である。

3) 評価項目として、①診断、重症度(FAST/CDR)、背景情報(治療含む)、②経過・転帰(介護保険利用開始、入所・入院、死亡等)、③認知機能検査(HDS-R/MMSEの下位項目、ADAS10単語記銘、順唱等より神経心理学的障害プロフィールを特定し、経過観察例では年次変化率を評価する)④NPIによる精神症状評価、⑤MRI評価として、VSRADによる海馬萎縮、萎縮部位および保存される部位の評価、虚血性変化、微小出血、⑥SPECT実施例では、eZIS、vbSEEによる局所血流低下部位の評価、DATの場合はSBR値、⑦光トポグラフィー検査結果、⑧アポリポ蛋白E(ApoE)多型、⑩アミロイドPET実施例、⑪病理診断例である。

4) 国内外の文献もレビューしながら認知症の病態進行の重症化因子について含めて検討する。解析にかかる数学的モデルの検討を行う。

II) 前方視的検討

1) (I)-2)の①-⑧の対象施設に現在通院中および初診症例をエントリーし、MRI画像とApoE多型を基本データベースとして

収集をし、③神経心理検査と④症状評価は半年ごと、⑤MRI 画像データは1年毎の収集し、ASL 法による脳血流測定も行い、可能な例は⑥SPECT、⑦光トポグラフィー、⑧アミロイドPET、を実施し進行度の評価のためのデータ構築、⑨病理解剖例の追加を行う。

2) 現状の介護サービスを含めた、介入状況について調査し、患者および家族ニーズ、関連多職種の見解も収集し有効な対応方策を構築していく。

(倫理面への配慮)

本研究計画は、福島県立医科大学を主管として、倫理委員会の承認を得ている。各分担施設でも倫理審査を受け承認を得ている。前方視的な研究参加にあたっては、文書による説明と同意を得ている。また、後方視的研究については、オプトアウトで対応している。

C. 研究結果と考察

令和5年度は、前方視的研究エントリー症例として278例をエントリーし、経時的変化を調査中である。

アミロイド PiB-PET 後方視的検討でセンチロイド解析を150/450件で解析済みで継続中である。また、後方視的研究として、臨床病理学的な検討を行った。

なお、各分担研究者報告については、分担報告書に記載した。

認知症患者における MRI と認知機能検査による縦断的検討

1年間以上の間隔で、2回以上のMRI検査を行った例は会津医療センターでは187例であった。通院継続中の対象では、可能中

限、半年に一回の認知機能検査、IADL、ADL、NPI、Zarit 介護負担度などの評価を行った。文献的には、自然経過での年間のMMSEの低下率は、アルツハイマー型認知症の場合、2から3点とされているので、3点以上の例を進行群、それ以下を緩徐進行群として、認知機能、MRIのVSRAD所見、ApoE多型について、比較検討中である。これまでの結果では、実臨床におけるデータでは、これまでの多施設研究におけるデータや治験の対照例としてのデータ⁵⁾と比べると、進行が急速な例が多く含まれていた。

認知症患者における MRI-ASL によるスクリーニング的な脳血流評価

会津医療センター、福島県立南会津病院、篠田総合病院では、MRI-ASL⁶⁾による検討を行った。会津医療センターでは、MRI-ASLによる脳血液灌流量評価と99mTc-ECD-SPECTの脳血流量との対応についても検討した。MRI-ASLでも99mTc-ECD-SPECTとほぼ同等な所見が得られた(図1)。しかし、ラベリングが不良な症例がとくに高齢者で多く、改善が必要な点もある。

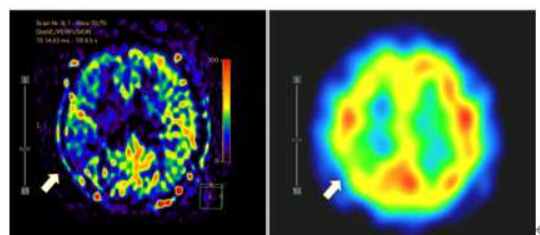


図1. 70歳女性 アルツハイマー型認知症
左：ASLで右頭頂葉の灌流低下
右：同日に撮影したSPECTで同部位の血流低下

MRI-ASLの半定量的評価として、3D-SRTによる部位毎の評価

ASL 画像において、脳血流 SPECT などと同様に、脳各部位の脳血液灌流量を自動的に、半定量的に評価できるように、脳血流 SPECT 用の自動解析ソフト three-dimensional stereotaxic ROI template (3D-SRT) を改良し、評価に役立つことを確認した⁷⁾ (図 2)。また、経時変化でも、症状進行に対応して脳血液灌流量の低下を認め (図 3)、脳血流 SPECT 装置のない施設でも、スクリーニングとしての代用できる可能性ある。より多数例での比較、疾患毎の特徴、経時変化などについて症例を増やして検討中である。

MRI-ASL は、脳血流 SPECT とほぼ同等の画像が得られ、SPECT 装置を有さない認知症疾患医療センターなどでのスクリーニングに有用と思われる。

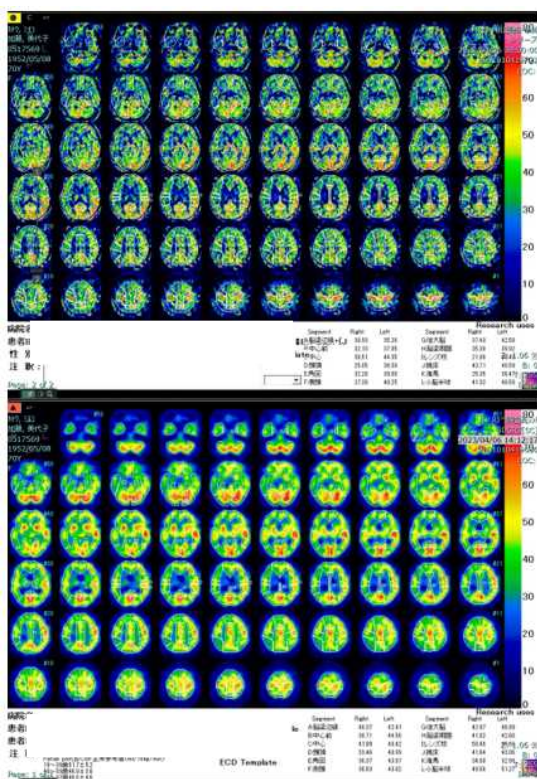


図 2. 70 歳女性 アルツハイマー型認知症
上段：ASL の 3DSRT 解析

下段：同日に撮影した 99mTc-ECD-SPECT の 3DSRT 解析

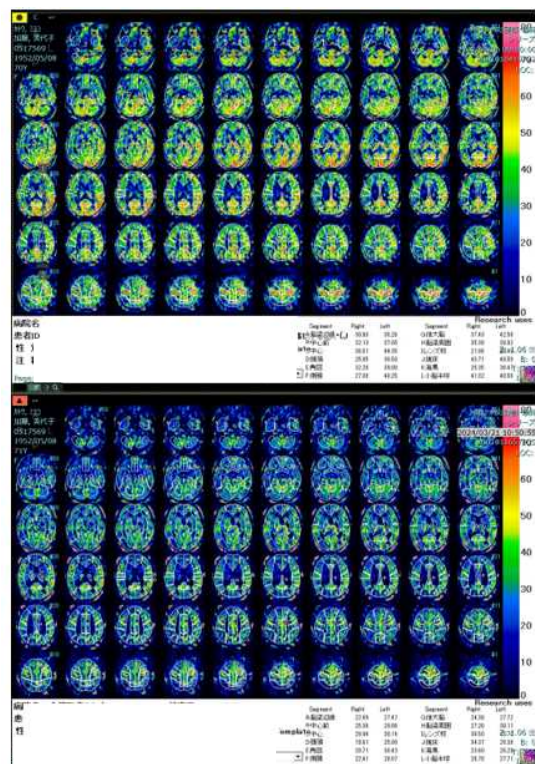


図 3. 70 歳女性 アルツハイマー型認知症
上段：ASL の 3DSRT 解析
下段：1 年後、71 歳時、3DSRT 解析
脳血液灌流量低下の進行。

アミロイド PET のセンチロイドスケール解析と病理対応

PiB-PET を実施した症例で剖検になった症例の画像病理対応について検討した。PiB-PET と SPECT 診断の一致率は 12/15 例, 80% であり、先行論文の FDG-PET との一致率 76% とほぼ同等であった⁸⁾。さらに、センチロイドスケール⁹⁾を用いて、典型的 AD 例 (図 4)、陰性例、複合病理例について検討し、典型的 AD 例 (図 5) と比較して複合病理例ではセンチロイドスケールの値は低い傾向が認められた。

また、その後の剖検時の病理学的検索で

は、大脳皮質の高度のアミロイド病変を確認した (図 6)。

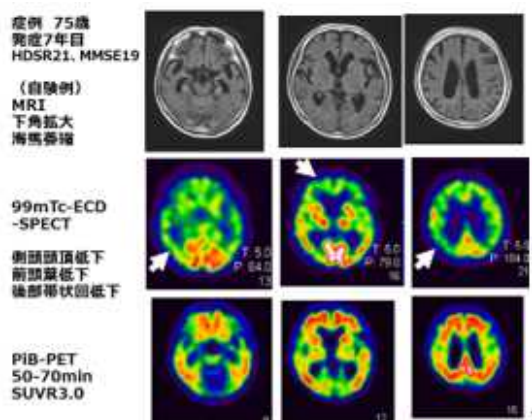


図 4. 75 歳女性。典型的アルツハイマー型認知症。アミロイド PiB-PET 陽性。

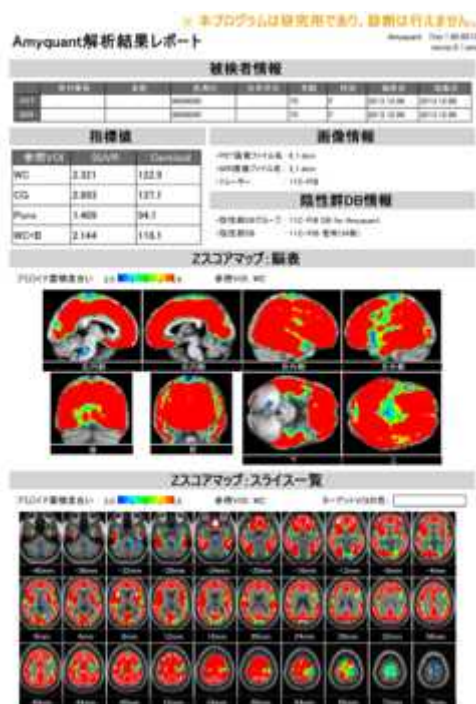


図 5. 75 歳女性。典型的アルツハイマー型認知症におけるセンチロイドスケール 122.9 と高値。

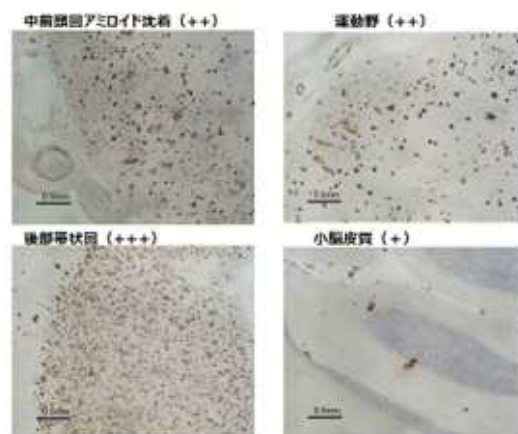


図 6. 同一症例の病理所見。アミロイド沈着の程度 (抗 Aβ 11-28 染色)

前頭側頭型認知症についての検討

前頭側頭型認知症のうち、背景病理が比較的均一である意味性認知症と運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症について検討した。

過去約 30 年間に診察した意味性認知症 80 例を集計した。これはわが国の研究では最大規模の症例数である。初診時年齢では 65 歳以降が 60%で、若年性認知症とされる意味性認知症には、より高齢な症例も多いことがしめされた。これは特定疾患としての意味性認知症の認定では 65 歳以前発症とされているので、該当しない症例が多数存在する可能性がある。また、右優位例は 21 例、26%であり、Hodges ら¹⁰⁾の報告 94 例中 24 例、26%と全く同じ数字であった。今後、全臨床経過、介護上の問題点、病理像などについても解析していく予定である。

運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭型認知症 (FTD-MND) は他の前頭側頭型認知症に比べて生命予後が悪く、正確な診断と治療およびケアが重要であるとされる。自験例 14 例について集計して検討したとこ

ろ、発症年齢は平均 58.7 歳、初診は 61.1 再、運動ニューロン疾患の発症が 63.1 歳であり、認知症発症から運動ニューロン疾患発症までの期間は 52.9 ヶ月で症例による差が大きいことが示された。うち 5 例では病理解剖を行い、すべて TDP-43 タイプ B の病理所見であった。

認知症の臨床病理学的検討

臨床病理的に確認した認知症症例 65 例（アルツハイマー型認知症 24 例、レビー小体型認知症 4 例、大脳皮質基底核変性症/進行性核上性麻痺 7 例、前頭側頭葉変性症 20 例など）は可能な例について、臨床経過、画像、病理組織所見について、集計整理し、病理所見については、アミロイド病理、タウアイソフォームを含むタウ病理、 α シヌクレイン病理、TDP-43 病理について再染色を含めて検討し、臨床病理学的特徴を明らかにし介護に役立つ情報を提供できるように検討中である。

E. 結論と今後の課題

これまでの結果では、実臨床におけるデータでは、従来の多施設研究におけるデータや治験の対照例などのいわゆるチャンピオンデータと比べると、進行が急速な例が多く含まれていた。この要因について、認知機能検査、画像、ApoE 多型等とともに、介護サービス利用状況のデータとの関連を検討していく。さらに今後は、経過年数のばらつき、MRI 画像の変化を、数学的なモデルにより統制して 11)12)13)、疾患毎に検討していく予定である。

E. 研究発表

1. 論文発表

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 Jul;23(4):725-727. doi: 10.1111/psyg.12967.

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 May;23(3):553-555. doi: 10.1111/psyg.12943.

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 Apr 20;82(5):427-437. doi: 10.1093/jnen/nlad018

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 Jun;23(6):451-453. doi: 10.1111/ggi.14594.

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 Aug;77(8):460-461. doi: 10.1111/pcn.13571.

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 Jan 1. doi: 10.1111/psyg.13071.

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 Jan-Mar 01;38(1):95-97. doi: 10.1097/WAD.0000000000000597.

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 年 8 月

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 年 9 月

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 年 9 月

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 年 12 月

2. 学会発表

川勝 忍. 教育コース EC-04 病理から見直す診断エラーの傾向と対策. 認知症の診断の落とし穴: あれもこれも、なんでもありに要注意、第 64 回日本神経学会、2023 年 5 月

川勝 忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 20 年の経過で前頭側頭型認知症が前景で運動ニューロン症状が目立たな

かった FTD-MND の 1 例. 第 64 回日本神経病理学会、2023 年 7 月

川勝 忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. シンポジウム 2 意味性認知症の臨床・病理. 第 47 回日本神経心理学会、2023 年 9 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. シンポジウム 36. 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、2023 年 11 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 平岡宏太良, 平岡宏太良, 富田尚希, 四月朔日聖一, 四月朔日聖一. 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、2023 年 11 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. シンポジウム 16. 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、2023 年 11 月

小林良太, 川勝 忍, 森岡大智, 鈴木昭仁. シンポジウム 31. 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、2023 年 11 月

川勝 忍, 小林良太, 森岡大智, 坂本和貴, 鈴木昭仁. シンポジウム 2 原発性進行性失語の臨床病理. 第 28 回日本神経精神医学会、2023 年 12 月

森岡大智、小林良太, 川勝 忍, 坂本和貴, 鈴木昭仁. 高齢発症の左側頭葉限局性萎

縮例における症候・画像縦断研究. 第 28 回日本神経精神医学会、2023 年 12 月

F. 知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む.)

1. 特許取得
該当なし
2. 実用新案登録
該当なし
3. その他
該当なし

Reference

- 1) Murray ME et al. Neuropathologically defined subtypes of Alzheimer's disease with distinct clinical characteristics: a retrospective study. Lancet Neurol, 10:785-96, 2011
- 2) Nelson PT et al. LATE-NC staging in routine neuropathologic diagnosis: an update. Acta Neuropathologica 145:159-173, 2023
- 3) Cummings J et al. Appropriate use recommendations. J Prev Alz Dis. 3: 362-77, 2023
- 4) Mintun MA et al. Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease. N Eng J Med 384: 1691-704, 2021
- 5) Winblad B et al. A 1 year,

- randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology* 57: 489-95, 2001
- 6) Kapasouri EM et al. The Utility of Arterial Spin Labeling MRI in Medial Temporal Lobe as a Vascular Biomarker in Alzheimer's Disease Spectrum: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*. 12:2967, 2022
- 7) 竹内 亮. 脳核医学画像全児 ROI 解析プログラム : 3DSRT. *日本放射線技術学会雑誌* 59(12):1462-1474, 2003
- 8) Lesman-Segev OH et al. Diagnostic Accuracy of Amyloid versus ¹⁸F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography in Autopsy-Confirmed Dementia. *Ann Neurol* 89: 389-401, 2021
- 9) Matsuda H, Yamano T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. *Brain and Behavior* 12. e2499, 2022
- 10) Hodges JR et al. Semantic dementia: demography, familial factors and survival in a consecutive series of 100 cases. *Brain* 133:300-306, 2010
- 11) Bernal-Rusiel JL et al. Statistical analysis of longitudinal neuroimage data with Linear Mixed Effects models. *NeuroImage* 66:249-260, 2013
- 12) Watanabe H et al. Real-World Nonmotor Changes in Patients with Parkinson's Disease and Motor Fluctuations: J-FIRST. *Movement Disorders Clinical Practice* 7:431-439, 2020.
- 13) Fonteijn HM, et al. An event-based model for disease progression and its application in familial Alzheimer's disease and Huntington's disease. *NeuroImage* 60:1880-1889, 2012