

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・光トポグラフィーを用いた抑うつと無気力の調査－病理解剖例も含めた検討－

研究分担者 川勝 忍 福島県立医科大学会津医療センター教授

研究要旨

認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するレビューから、適切な評価スケールのリストアップを行った。画像診断による病態評価のために、これまで蓄積したMRIデータについて、Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いて画像統計解析を行い、まず老年期発症のアルツハイマー型認知症の特徴を明かにした。無気力を主訴としたレビー小体型認知症の1例について臨床症状と画像診断から probable レビー小体型認知症と診断し、剖検でも確認した。この例では前頭葉の萎縮とレビー病理を認め、無気力との関連性が示唆された。非侵襲的な生理機能検査である光トポグラフィー検査を用いて、認知症の抑うつ・無気力の特徴を検討中であり、治療前後でも比較した。コリンエステラーゼ阻害薬の治療で、前頭葉のオキシヘモグロビン濃度の上昇とともに、無気力の評価スケールの改善がみられた。今後、症例を増やして検討していく予定である。

A.研究目的

抑うつと無気力は認知症で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や前頭側頭型認知症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により病理学的な背景を考慮した神経基盤に基づいた治療詮索の開発を行うことが最終目的である。1年目は認知症における抑うつと無気力についての症候学、画像、病理学的背景についての井原および大庭らの文献レビューを踏まえて、認知症の病型別の抑うつ及び無気力の病態の違いについて、脳画像・バイオマーカー等と高次脳機能評価バッテリーを用いた検討とを開始する。

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に整理した。

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した。

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川勝と小林が実施した。福島県立医科大学会津医療センターにおいて川勝が、山形大学附属病院においては小林がMRIとSPECTを測定した。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) および easy Z score Imaging System (eZIS)を用いた解析、ならびに脳機能マッピングツール Statistical Parametric Mapping (SPM)の最新版であるSPM12を用いた解析を行った。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 (NIRS) による簡便で非侵襲的検査による評価も併用した。光トポグラフィー (日立メディコ、ETG-4000) は近赤外線を頭部にあて脳表面の血流をはかる装置で、語流暢課題中の脳表の血流量を測定した。また、これらの画像検査を行った症例で剖検になった症例についてその病理学的背景を確認した。

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検討した。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予定である。現時点では、通常の診療で評価している長谷川式認知症スケール (HDSR), Mini-Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's disease assessment scale (ADAS) の10単語記憶,

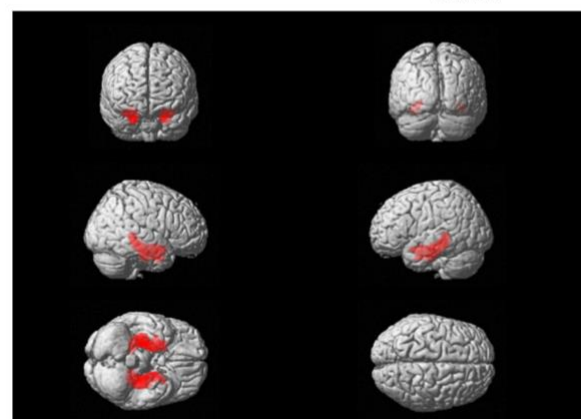
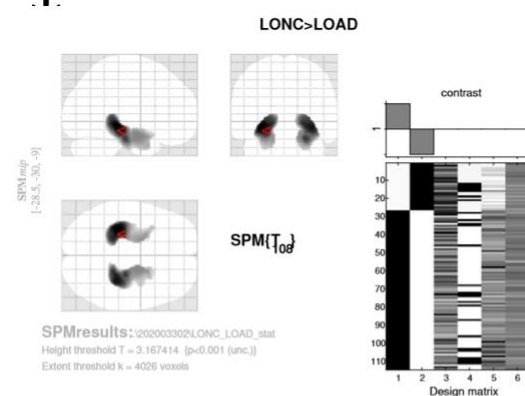


図1. 老年期発症アルツハイマー型認知症 (LOAD) 88例と年齢マッチした正常対照 26例とのMRI-VBM比較 (SPM12)

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) を行った。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、Geriatric Depression Scale (GDS) を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は福島県立医科大学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) 文献的レビューから、従来よく用いられているスケールに加えて、次の評価スケールを採用するこ

とになった。抑うつの評価については、「精神疾患簡易構造化面接法」のうつ病モジュールに加えて、「GRID-HAMD」を用いることにした。無気力の評価については、「Apathy Evaluation Scale 介護者評価」に加えて、「DAS (Dimensional Apathy Scale)」と Starkstein のアパシー評価半構造化面接を行うことにした。また、認知症の行動と心理症状

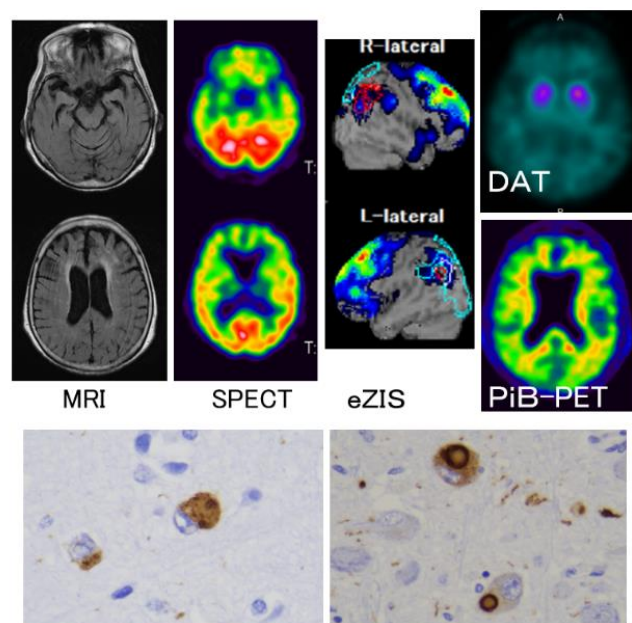
(Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia) の評価には日本語版、Neuropsychiatric Inventory を用いること、生活機能の評価に JST 版活動能力指標を用いることにした。神経心理学的検査として、認知機能検査 (MMSE、長谷川式認知機能検査)、前頭葉機能検査 (Frontal Assessment Battery、MOCA-J) を行うことになった。

2) 脳画像データ

会津医療センターを受診した、認知症疑いの患者について、脳の MRI 画像や脳血流 SPECT 画像の撮像を行い、DICOM データとして保存蓄積している。また、小林と協力し、これまで蓄積された脳画像データを利用して、抑うつ、無気力症状との関係を解析している。その一部として、老年期発症のアルツハイマー型認知症 (LOAD) 88 例と年齢をマッチした正常対照例 26 例について、MRI 画像を SPM-12 で解析したものが図 1 である。LOAD では海馬の解剖学的構造に一致した部位が萎縮部位として明瞭に描出されている。

図 2 は無気力を主訴として受診し画像検査などでレビー小体型認知症と診断した症例について、剖検所見を検討することができた。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、probable レビー小体型認知症であった。なお、アミロイド PET は陽性であり、いわゆる common form のレビー小体型認知症であった。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、扁桃核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。今後さらに詳細な病変分布と合併病理を検索していく予定である。

3) 光トポグラフィ検査



レビ小体 前頭葉(前部帯状回) 縫線核(橋)

図2. 無気力を中心とした前頭葉優位型レビー小体型認知症女性、教育歴14年。
84歳より無気力、不眠、食欲低下。
85歳初診。MMSE26点。幻視、パーキンソニズム。
前頭葉萎縮と血流低下、アミロイドPET陽性。
86歳、症状進行と、嚥下性肺炎で死亡。脳重量1,082g

光トポグラフィは会津医療センターもの忘れ外来を受診した比較的軽症の認知症患者を対象に、MRI や脳血流 SPECT などの精査を行った症例で、同意が得られた症例について行った。現在、22 症例、男性 7 例、女性 15 例、平均年齢 79.2 歳、平均 MMSE スコア 22.7 点であった。うち 5 例については、治療開始 3 ヶ月後の再検査を行い、症状変化との関係をみているところである。図 3 に、無気力を呈したアルツハイマー型認知症の症例で、治療前後の変化を検討できた症例を示した。

D. 考察

LOAD では海馬の解剖学的構造に一致した部位が萎縮部位として明瞭に描出されていることがわかったので、今後、症状による群間比較および相関解析などを行っていく。LOAD では、全体としては海馬領域の萎縮が突出して目立っているが、個々の症例では、前頭葉や前部帯状回、前部脳梁近傍などの萎縮も見られる可能性があり、症状との対応を解析していく。また、認知症の種類による違いも検討していく予定である。

無気力が目立ったレビー小体型認知症の剖検例で

は、前頭葉の血流低下がめだち、病理学的にも前部帯状回のレビー病理が目立っていた。前頭葉とくに背外側部や前部帯状回の血流低下は、文献的にも無気力との関係が深いと推測されるので、有力な診断指標となりうると思われる。また、セロトニン作動神経の起始核である縫線核においても、レビー病理が目立っていて、病理学的基盤からは、うつ症状と無気力が合併する可能性も考える必要がある。

光トポグラフィー検査については、認知症患者への応用はまだ限られているが、非侵襲的な生理学的な検査として検討する価値があると思われる。パイロット的な結果では、前頭葉の機能低下が無気力を伴う認知症患者でみられ、治療により改善している例がある。従来、認知症の無気力に対する治療としては、コリンエステラーゼ阻害薬が有効な可能性が指摘されてはいるが、客観的な検査による評価は行われていない。今後、正常対照群との比較、治療前後の比較を、症例を増やして検討していく必要がある。

E. 結論

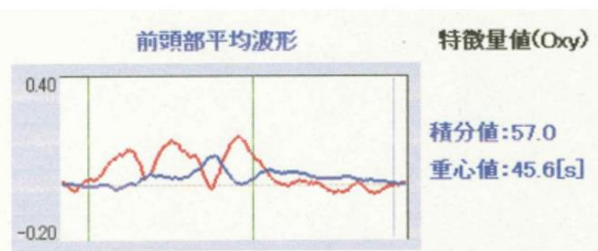
文献的レビューをもとに、認知症における抑うつ・無気力のよりよい評価スケールを検索した。また、「MRI,SPECTなどの画像所見からみた抑うつ・無気力の関連病巣の解析を進めているところである。剖検により確認された無気力を有する例は、レビー小体型認知症であったことを確認した。また、光トポグラフィー検査による無気力の評価は、前頭葉機能の客観的検査として有望な可能性がある。なお、現時点では、データを蓄積しているところであり、詳細な解析は次年度以降となる。

F. 研究発表

1. 論文発表

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-

【治療前】



【治療後】

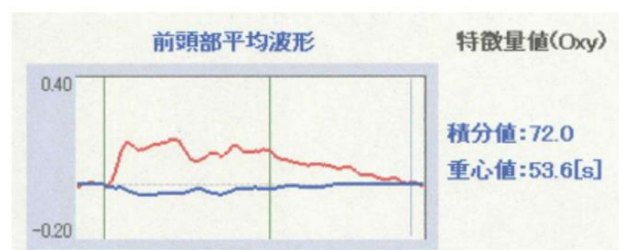


図3. 光トポグラフィー検査所見

68歳 女性 教育歴12年

67歳からの忘れ、家事の意欲がなくなった。

初診時、MMSE22点、アパシースケール24点、AES54点でアパシーあり。うつ症状はGDS2点でなし。

ドネペジル塩酸塩で治療開始、意欲はやや改善。アパシースケール14点、AES49点に改善、GDSも0点と改善。光トポグラフィー検査では、前頭部でのヘモグロビン濃度の増加を認めた。

68.

Awata S, Edahiro A, Arai T, Ikeda M, Ikeuchi T, Kawakatsu S, Konagaya Y, Miyanaga K, Ota H, Suzuki K, Tanimukai S, Utsumi K, Kakuma T. Prevalence and subtype distribution of early-onset dementia in Japan. *Psychogeriatrics* 2020; 20(6):817-823.

川勝 忍、宮川明美：若年性認知症の臨床的課題。前頭側頭葉変性症を中心に。精神医学 2020; 62(11):1471-1479.

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の変遷. *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.

Ohba M, Kobayashi R, Kirii K, Fujita K, Kanazawa 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、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

川勝 忍 レビー小体型認知症の診断と治療 update。第62回日本老年医学会、共催セミナー、2020年8月5日、東京

川勝 忍 アルツハイマー病と類縁疾患をみわけると、「仮面舞踏会（臨床）の楽屋裏（神経病理）を覗く－臨床の鑑別力を高めるために－」第61回日本神経学会学術大会教育コース05 2020年8月31日、岡山市

川勝 忍 認知症診断に役立つ画像診断の基本。第116回日本精神神経学会、シンポジウム、2020年9月28日（WEB開催）

川勝 忍 神経変性疾患の神経心理を画像診断から振り返る。第44回日本神経心理学会、セミナーIII、2020年10月1日、郡山市

小林良太、川勝 忍、林 洋、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

G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

該当なし

「厚生労働科学研究費における倫理審査及び利益相反の管理の状況に関する報告について
(平成26年4月14日科発0414第5号)」の別紙に定める様式

令和3年4月30日

厚生労働大臣 殿

機関名 公立大学法人福島県立医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 竹之下 誠一

次の職員の令和2年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 認知症政策研究事業
2. 研究課題名 認知症者における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を日指した研究
3. 研究者名 (所属部署・職名) 福島県立医科大学 会津医療センター・教授
(氏名・フリガナ) 川勝 忍・カワカツ シノブ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	福島県立医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし、一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 発止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受検状況	受検 <input checked="" type="checkbox"/> 未受検 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・ 該当する口をチェックを入れること。

・ 分母研究者の所属する機関の捺印を作成すること。