

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

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を用いて、ワークショップにて、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 データを使用して、Statistical Parametric Mapping (SPM) を用いて画像統計解析を行い、アルツハイマー型認知症 (AD) やレビー小体型認知症 (DLB) における萎縮と抑うつ・無気力との関係を調査した。また、既存のアミロイド PET データに基づいて、AD と DLB におけるアミロイド沈着と抑うつ・無気力の関係を調査した。無気力を主訴とした DLB の 1 例について病理解剖を行った。この例は、前頭葉の萎縮が目立っていたが、同部位にレビー病理の沈着を多数認め、無気力症状との関連性が示唆された。実臨床において、抑うつ・無気力の特徴を伴う DLB に対し、標準的治療であるコリンエステラーゼ阻害薬や L-dopa の治療で、抑うつや無気力の評価スケールの改善がみられた症例を経験した。また、既存の無気力の評価スケールの使いづらさを介護者からフィードバックされた。今後、症例を増やしてさらなる検証を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。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 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) を行う。

(倫理面への配慮)

本研究は、当施設の倫理委員会の申請準備段階であるが、小林担当の内容は、すでに山形大学医学部倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

1) 文献的レビュー

システマティックレビューを行い、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。無気力の評価尺度である Apathy Evaluation Scale 介護者評価は、通常診療範囲内で使用されるが、認知症患者の家族も高齢であることも関係するかもしれないが、介護者より質問の答え方がわかりづらいとの意見をよくもらう。これらからも、抑うつと無気力を区別するために、無気力を簡便に評価できる新しい評価方法の開発が必要である。

2) 脳画像データ

山形大学医学部附属病院精神科を受診した、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、福島県立医科大学会津医療センター川勝と協力し、これまで蓄積された脳面

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、SPM12を用いてDLB60例とAD209例を群間比較解析した結果を図1に示す。図1はDLBと比較してADが優位に萎縮していた部位を示している。今回の解析では、ADと比較してDLBが優位に萎縮している部位はみられなかった。

図2は無気力を主訴として受診し画像検査などでDLB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、

分布と合併病理を検索していく予定である。

3) アミロイドPET検査

アミロイドPET検査山形大学附属病院精神科に受診したアミロイドPET研究参加者に行っている。これまでにアミロイドPET検査を施行した者における抑うつと無気力の有病率を調査し、アミロイド集積量との相関を調査した。いまだ症例数少なく中間評価の段階では、両者に相関を認めなかった。また、DLB症例では、抑うつと無気力が合併する症例が多いことがわかった。図3に、レビー小体型認知症における無気力を呈した症例と呈さなかった例のアミロイドPETの結果を示した。また、アミロイドPET検査の蓄積データの調査において、標準的な認知症症例により、抑うつや無気力が改善する例が存在することが判明した。

D. 考察

ADでは無気力単独、DLBでは抑うつと無気力が合併しやすいという仮説の元に、ADとDLBの萎縮部位の差をまず解析した。ADではDLBと比較して海馬の解剖学的構造に一致した部位が優位に萎縮しており、DLBではADより優位に萎縮している部位はみられなかった。今回の解析はこれまでの過去の報告と矛盾しない結果になった。しかし、AD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、さらなる解析を進めていく。また、健常者と比較してDLBで前頭葉が優位に萎縮していたSPM解析研究が報告されており、今後、抑うつと無気力の症状による群間比較および相関解析などを行い、仮説の検証を行っていく。

無気力が目立ったDLBの剖検例では、前頭葉の萎縮と血流低下が目立ち、病理学的にも前部帯状回のレビー病理が目立っていた。前頭葉とくに背外側部や前部帯状回の血流低下は、先行研究から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。その

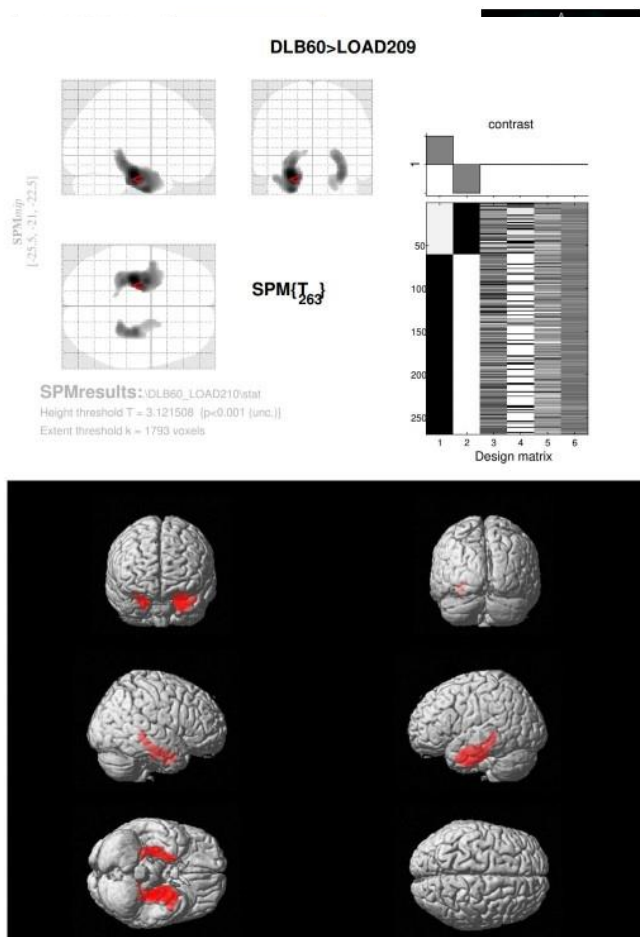


図1. レビー小体型認知症 (DLB) 60例とアルツハイマー型認知症 (AD) 209例とのMRI-VBM比較 (SPM12)

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。今後さらに詳細な病変

為、DLBでは抑うつと無気力が混在しやすい仮説を立てた。実際のちに述べるアミロイドPET施行例におけるNPIを用いた予備的調査では高率に両者を合併していた。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、抑うつ

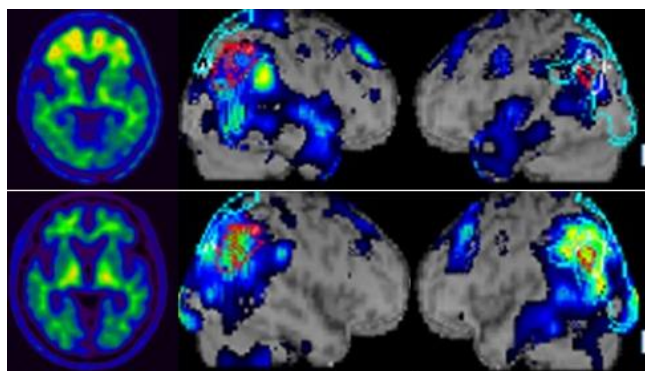


図3.アミロイドPET検査所見と脳血流SPECT所見
上段：80歳女性MMSE20点、NPIアパシーなし
前頭葉にアミロイド沈着
下段：80歳男性MMSE14点、NPIアパシー4点
アミロイド陰性

や無気力が改善する例をよく経験する。これらが、DLBにおいては治療戦略に重要な薬剤になる可能性を考えている。

アミロイドPET検査については、まだ症例数が少なく、アミロイド蓄積と抑うつ、無気力の関連は不明である。レビー小体型認知症と同じ 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、アミロイド沈着と無気力との間に関連が示唆されており、今後症例を蓄積し検討していく必要がある。また、アミロイドPET施行患者に予備的調査として、無気力の評価尺度に関する感想を聴取した。質問文のわかりにくさや評価のしづらさなどネガティブな意見がフィードバックされた。来年以降の研究で、評価尺度についてももう一度検討する必要があると考えた。

E.結論

文献的レビューをもとに、認知症者における抑うつ・無気力のよりよい評価スケールを検索した。また、MRI、脳血流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。また、アミロイドPET検査により得られたアミロイド集積と抑うつ・無気力の関係の解析を進めているところである。病理解剖を行った無気力を

伴うDLBにおいて、レビー小体の沈着と無気力の関係が示唆された。また、通常診療の範囲内でも、とくにDLBにおいて、コリンエステラーゼ阻害薬やL-dopaが抑うつや無気力を改善させる可能性が示唆された。既存の無気力の評価尺度が、本人、介護者に理解しにくい可能性があり、今後より簡便な新しい評価尺度の構築が求められる可能性がある。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): 63-68.

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

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)

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

小林良太 レビー小体型認知症 (DLB) と prodromal DLB の多様性を考える－精神症状発症型 DLB を中心に－。第39回日本認知症学会共催セミナー、2020年11月27日、名古屋市

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)

小林良太 臨床的アルツハイマー型認知症をめぐる脳血流 SPECT の有用性と限界－バイオマーカーと病理から振り返る－。第35回日本老年精神医学会共催セミナー、2020年12月22日、米子市

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

該当なし

令和3年 2月19日

厚生労働大臣
（医薬品食品衛生研究所長）殿
（国立保健医療科学院長）

機関名 山形大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 玉手 英利



印

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 厚生労働科学研究費補助金（認知症政策研究事業）
2. 研究課題名 認知症における抑うつ・無気力に対する治療法に関するエビデンス構築を目的した研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・助教
(氏名・フリガナ) 小林 良太 (ががら りょうた)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		当該の該当がある場合の承認人 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	承認者 (※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 type="checkbox"/>		<input checked="" type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する特定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適用されること (指針の名称)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究が当該研究を大規模に実施する決定に係る倫理審査に関する管理委員会が設置されている場合は、「審査済み」にチェックし一部も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）

代表研究機関における倫理審査を変更申請中である、その申請が受理されたのちに申請を中止する旨

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 薬品等の「医学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に適用される場合は、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品行への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <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"/> (無の場合は設置未実施))
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についての報告・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容))

(調査事項) - 該当する目にはチェックを入れること。

- 当該研究費の研費する機関の長も作成すること。