厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
(分担）研究報告書

Mild Cognitive Impairmentの高齢者におけるApathy症状と化学物質過敏症を含む中枢性感作との関連性の検討

研究分担者　端詰　勝敬　東邦大学医学部心身医学講座
研究協力者　橋本　和明　東邦大学医学部心身医学講座

研究要旨
本施設では、心療内科領域の患者や地域高齢者に潜在している化学物質過敏症を含む中枢性感作がメカニズムに関連した病態について多角的に検証していく。令和5年度においては、外来症例を対象とした新規調査研究の計画書立案を行うとともに、Mild Cognitive Impairment（MCI）の高齢者を対象とした横断的調査を通じ、Apathy 症状と中枢性感作の関連性について検討した。Mini Mental State Examination（MMSE）によって定義された120名のMCIの高齢者に対して、Central Sensitization In-ventory（CSI）とDimensional Apathy Scale（DAS）で中枢性感作とApathy症状をそれぞれ評価し、相関分析によって関連性を検討した結果、CSI は自己の行動や思考を開始することが困難となって遂行機能が障害されるExective Apathyと正の相関があり、情動または感情のシグナルを現在・未来の行動と関連付けられずに無関心となる Emotional Apathy と負の相関を認めた。Exective Apathyにはミクログリアの機能異常が関与すると考えられており、慢性疼痛やうつ病で想定されている中枢性感作の機序との類似性が示唆された。一方、Emotional Apathyと中枢性感作では想定されるデフォルトモードネットワークの役割は対極的であり、本結果はこれを支持した。今後の調査課題として、化学物質過敏症などの中枢性感作症候群とApathy症状の関連についても検討したい。

A．研究背景

化学物質過敏症をはじめとした中枢性感作症候群は心理社会的な問題が関連していることも多く、心療内科領域で扱う病態と親和性が高い。さらに高齢者においても、これらの複合的なメカニズムは頻繁に存在しており、地域における潜在性も高いと考えられる。本施設においては、心療内科外来に通院する症例と地域高齢者に潜在した中枢性感作の関連する病態の調査研究を併行することにより、メカニズムを多角的に評価し、Quality of lifeの向上や啓蒙活動の一助となるように取り組む。

中枢性感作はうつ病との関連が知られているが、うつ病と類似した症候を呈する Apathy との関連についての調査はない。本年度では、認知症の前駆的な病態であるMCIの高齢者において、頻発する症候であるApathy症状について注目し、中枢性感作との関連性について探索的な検討を実施した。

B．研究目的と方法

本調査の目的は都市部高齢者において、MCI における Apathy 症状と中枢性感作の関連性を評価し、検討することである。大規模コホート調査に参加している都内某地域に在住の65歳以上の高齢者のうち、先行研究に準じて MMSE のスコアが 24 点から 27 点の場合を MCI と定義し、本調査の対象とした。尚、除外基準は類似症候を呈するうつ病の治療歴がある者とした。対象者は中枢性感作について CSI、Apathy 症状について DAS で評価された。DAS は executive、emotional、cognitive initiation の 3 つの下位尺度から構成されており、総合得点および下位尺度と CSI の相関性について Spearman の順位相関係数を算出した。

尚、本研究に際しては倫理委員会の承認を得てから実施し、対象者に対しては文書により調査の協力についての参加同意を得た。

C．研究結果

参加者は男性49名、女性71名で、平均年齢は76.6±6.5歳であった。MMSEの平均は26.1±1.0点、CSIの平均は10.8±8.3点、DASの総合得点の平均は15.6±4.5点であった。

相関分析では、CSIとDASの総合得点は有意な相関関係を認めなかった。一方、DASの下位尺度との関連については、Exective ApathyとCSIに有意な正の相関を認め（*r=0.52, p<0.001*）、Emotional ApathyとCSIには有意な弱い負の相関を認めた

（$r=-0.22, p<0.05$）。Cognitive initiation ApathyとCSIには有意な相関関係を認めなかった。

D．考察

Exective Apathy は遂行機能障害を反映しており、動物実験レベルではMCIにおけるミクログリアの異常活性化に伴う脳内炎症が原因であると推定されている。ミクログリアの機能異常は、慢性疼痛やうつ病における中枢性感作とも関連が推定されており、Apath 症状と中枢性感作の類似性を示唆すると考えられた。一方で、MCI の高齢者では脳内におけるデフォルトモードネットワークの機能的結合性が健常者よりも少ないことで、Emotional Apathy と関連することが報告されている。しかし中枢性感作では、デフォルトモードネットワークの機能的結合性と相関している破局的思考と関連があり、本結果はApathy症状と中枢性感作におけるデフォルトモードネットワークの役割の違いが反映されたと考えられた。

E．結論

MCIにおけるApathy症状と中枢性感作には、ミクログリアの機能異常という、共通した機序が一部で存在する可能性が示唆された。

一方、デフォルトモードネットワークの役割の違いも認められ、Apathy症状と中枢性感作のメカニズムに関連や連続性が存在するのか否かついては、今後さらなる検討が必要であると考えられた。

F．研究発表

1. 論文発表

・総説・解説

なし

・原著

なし

2. 学会発表

・一般演題

橋本和明，端詰勝敬ら．第134回日本心身医学会関東地方会，東京．

・シンポジウム

なし

G．知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む。）

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3.その他

なし