

平成 30 年 4 月 4 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09831

研究課題名(和文) 老年期の精神障害における、グレイン病理の重要性を評価するための臨床的研究

研究課題名(英文) Clinical research on argyrophilic grain disease in psychogeriatrics

研究代表者

寺田 整司 (Terada, Seishi)

岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号：20332794

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：嗜銀顆粒病の臨床症状として、記憶力低下以外に、早期の段階で精神病症状や気分障害の症状を呈する場合も少なくないことを明らかにした。また、病理学的には軽度のPSP病理が合併しやすいことを報告した。

認知症全般に関する臨床的な研究として、認知症患者の陽性感情と陰性感情に焦点を当てて、疾患による違いを明らかにした。また、アルツハイマー型認知症において、陽性感情と左前頭葉穹窿面の血流量に有意な相関が認められることを報告した。さらに、アルツハイマー型認知症では早期の段階から、一次の誤信念課題でも有意な低下が認められ、「こころの理論」が強く障害されていることを示した。

研究成果の概要(英文)： We showed that early clinical manifestations of argyrophilic grain disease (AGD) included psychotic and mood symptoms as well as memory disturbance. Additionally, we reported that patients with AGD frequently exhibits mild neuropathological findings of progressive supranuclear palsy.

We clarified the differences in the frequencies of positive and negative affect between Alzheimer's disease dementia (ADD), dementia with Lewy bodies, and vascular dementia. Positive affect scores of patients with ADD showed a significant correlation with regional cerebral blood flow in the left premotor region. We for the first time found the disturbance of the first-order theory of mind skills in the mild stage of ADD.

研究分野：老年精神医学，認知症

キーワード：老年精神医学 認知症 嗜銀顆粒病 陽性感情 陰性感情 こころの理論

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎えた現代日本では、今まで以上に、認知症および老年期における精神障害が重要な社会問題となっている。老年期精神障害（広義）のうちでも、認知症が大きな課題であることは既に周知の事実であり、認知症疾患の病態解明を進めていくことは、喫緊の課題である。

ただ同時に、認知症以外の老年期精神障害（狭義）も絶対数は明らかに増加しており重要な課題である。しかし、認知症に比べると、それ以外の老年期精神障害（狭義）に関しては、学問的な検討は進んでおらず、疾患分類についても基本的には成人期のものを、そのまま流用しているのが現状である。

壮年期までの精神障害と比較すると、老年期の精神障害では、脳の器質的な病変がより大きな影響を及ぼしていることは明らかである。器質的な病変が背景にある場合、疾患の治療方針や予後予測が大きく異なってくるため、その鑑別は臨床的にも重要である。精神症状に影響を及ぼしうる器質的な病変としては、各種の認知症疾患を挙げることが出来る¹⁾²⁾³⁾。認知症疾患の程度が軽度の場合、精神障害という表現型を呈する事は稀ではない。

平成 26 年に、我々の研究グループは、老年期精神障害（狭義）を呈した多数の剖検例を対象として病理所見の検討を行い、高齢発症で精神病性障害を呈した患者で、嗜銀顆粒病（argyrophilic grain disease, AGD）が有意に多く認められることを世界で初めて報告した⁴⁾。また、AGD だけでなく、シヌクレイン病理に関しても、疾患群で多く認められる傾向にあり、AGD とともに注目すべき病理と考えている⁴⁾。

なお、我々のグループは、認知症患者の生活の質（quality of life, QOL）を評価するためのスケールを独自に開発し、認知症患者のための QOL 評価票（quality of life

questionnaire for dementia, QOL-D）として、2002 年に報告した⁵⁾。その後、その短縮版も開発し報告している⁶⁾。認知症患者の QOL は非常に重要なテーマであるが、本邦においては未だ研究の蓄積が少ない状況であった。

【文献】

- 1) Herrmann LL, Le Masurier M, Ebmeier KP. J Neurol Neurosurg Psychiatry 79: 619-24, 2008
- 2) Tham MW, Woon PS, Sum MY, et al. J Affect Disord. 132: 26-36, 2011
- 3) Xekardaki A, Santos M, Hof P, et al. Acta Neuropathol. 124: 453-64, 2012.
- 4) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 264: 317-31, 2014
- 5) Terada S, Ishizu H, Fujisawa Y, et al. Int J Geriatr Psychiatry 17: 851-8, 2002
- 6) Terada S, Oshima E, Ikeda C, et al. Int Psychogeriatr. 27: 103-10, 2015

2. 研究の目的

老年期精神障害において、グレイン病理やレビー小体病理を代表とする変性病理が、どのような役割を果たしているかを、さらに明らかにしていくこと、および、広く専門医を含めた医療関係者に伝え教育していくことを第一の目的とした。

また、現在の日本において非常に重要な疾患群である認知症に関して、その病態解明を進めていくことを第二の目的とした。具体的には、研究実施計画にも記載したように、器質性病変の影響を探るという目的で、認知症患者を対象として、臨床症候・検査所見と局所脳血流との関連も検討し、それぞれの神経基盤を明らかにしていくことを目指した。同時に、根本的治療が困難な認知症においては、患者の QOL が非常に重視されており、QOL に注目した研究を行うことも重要と判断した。そこで、QOL のうちでも、その中核を成す患者の陽性感情や陰性感情に焦点を当

てた研究を行うこととした。

3. 研究の方法

岡山大学病院 精神科を受診した認知症患者や老年期の精神障害患者を対象として広汎な調査を実施した。調査する内容を具体的に記載すると、

背景情報として、患者に関する詳細な臨床情報・身体疾患合併症などを本人および家族から聴取する。

心理検査および症状評価を実施する。客観的な精神症状評価として、抑うつ症状・精神病症候を医師または心理士が評価する。家族からの情報を得て、NPI を評価する。主観的な症候については、抑うつ感・主観的な生活の質を評価する。認知機能評価としては、MMSE (mini-mental state examination)・HDS-R (Hasegawa dementia rating scale-revised)・MoCA (Montreal cognitive assessment) を心理士が行う。日常生活機能の評価としては FIM (functional independence measure) を評価し、家族からの情報を得て FAQ (functional assessment questionnaire) も実施する。またレビー小体病関連の症候評価として、MDS-UPDRS (Movement Disorder Society – unified Parkinson’s disease rating scale) を作業療法士または医師が、認知機能の変動およびレム睡眠行動異常を家族からの情報を基に心理士が評価する。QOL 評価についても、主観的および客観的な両面から実施する。さらに必要に応じ、実行機能・記憶・視空間認知・言語・社会的認知などの検査も追加施行する。

画像検査では頭部 MRI を使用して脳萎縮や虚血性変化の評価を行う。さらに必要に応じ、脳血流 SPECT も実施する。画像の統計処理には、SPM (statistical parametric

mapping) も用いて評価する。

以上の ～ を実施しつつ、器質性病変の影響を探る。認知症や老年期精神障害における精神症候・検査所見と脳血流との関連について検討を加え、発表および報告することとした。

4. 研究成果

雑誌論文の項 (後掲) に記載した英語論文 4 報は全て、岡山大学病院 精神科が中心となり、当院で実施されたオリジナルの研究ばかりである。他機関が実施の中心になり、そこに協力する形で参加しただけという研究は 1 つも含まれていない。

主な研究成果について略述する。まず、陽性感情と陰性感情に焦点を当てて、アルツハイマー型認知症・レビー小体型認知症・前頭側頭型認知症での違いを調べた研究である (雑誌論文 1)。アルツハイマー型認知症と比較すると、レビー小体病では陽性感情が有意に低くなっていたが、陰性感情には有意差は認められなかった。一方、前頭側頭型認知症では、アルツハイマー型認知症と比較して、陽性感情は有意に低く、陰性感情は有意に高くなっていた。各疾患ごとの特徴を世界で初めて報告した論文である。

2 つ目は、アルツハイマー型認知症を対象として、陽性感情と局所脳血流との関連を検討した報告である (雑誌論文 2)。陽性感情のスコアと、左前頭葉穹窿面の血流量に有意な相関が認められた。陽性感情について、関連する脳領域を明らかにした研究は、世界で初めてである。

さらに、アルツハイマー型認知症患者を対象として、「こころの理論」障害を検討した研究も報告した (雑誌論文 3)。具体的に

は、「こころの理論」に関する一次の信念課題であるアン・サリー課題を実施し、通過できた者は 37%に過ぎないことを明らかにした。アルツハイマー型認知症では、初期の段階から、「こころの理論」に関する一次の信念課題においても障害が認められることを明らかにしたのは世界でも初めてである。また、アン・サリー課題の成績が、前頭葉機能検査と関連することも報告した（雑誌論文 3）。

また、臨床の場で頻用される認知機能検査につき、その意義を解明する研究を実施し、成果を公表した（雑誌論文 4）。これは、188 例のアルツハイマー型認知症（連続例）を対象として、Wechsler Memory Scale revised (WMS-R)の成績と局所脳血流の関連を検討した研究である。言語性記憶・視覚性記憶どちらの成績も、後部帯状回や楔前部の局所脳血流と相関していたが、言語性では左との相関が強く、視覚性では右との相関が強いという結果が得られた。

嗜銀顆粒病についても、複数の論文を公けにした。嗜銀顆粒病の臨床症状として、記銘力低下以外に、早期の段階では精神病症候や気分障害の症候を呈する場合も少なくないことを示した（雑誌論文 7）。また、嗜銀顆粒病は、進行性核上性麻痺（PSP）や皮質基底核変性症（CBD）とともに、代表的な 4 リピート・タウオパチーの 1 つであるが、嗜銀顆粒病における PSP や CBD の病理を検討した報告は無い。我々は、嗜銀顆粒病では、非常に軽度の PSP 病理が合併しやすいことを明らかにした（雑誌論文 8、雑誌論文 9）。非常に重要な内容と考えている。

老年期の精神障害における器質性病変の影響を探るという観点から、老年期の精神障害における器質性病変、嗜銀顆粒病・進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症の重要性を示した論文を公けにした（雑誌論文 10）。また、老年期の精神障害に関する

神経病理学的な解説の 1 つとして、嗜銀顆粒病などについて説明し、精神疾患に密接に関連した病理であることを示した（雑誌論文 12）。

以上、発表した論文に基づいて研究成果を説明した。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計 12 件）

- 1) Kurisu K, Terada S, Oshima E, Horiuchi M, Imai N, Yabe M, Yokota O, Ishihara T, Yamada N. Comparison of QOL between patients with different degenerative dementias, focusing especially on positive and negative affect. *Int Psychogeriatr*. 28(8): 1355-61, 2016. Doi: 10.1017/S1041610216000491. 査読有
- 2) Hayashi S, Terada S, Sato S, Oshima E, Miki T, Yokota O, Ishihara T, Yamada N. Positive affect and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Psychiatry Res Neuroimaging*. 256: 15-20, 2016. Doi: 10.1016/j.pscychresns.2016.09.003. 査読有
- 3) Takenoshita S, Terada S, Yokota O, Kutoku Y, Wakutani Y, Nakashima M, Maki Y, Hattori H, Yamada N. Sally-Anne test in patients with Alzheimer's disease dementia. *J Alzheimers Dis*. 61(3): 1029-36, 2018. Doi: 10.3233/JAD-170621. 査読有
- 4) Hayashi S, Terada S, Oshima E, Sato S, Kurisu K, Takenoshita S, Yokota O, Yamada N. Verbal or visual memory score and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 8: 1-11, 2018. Doi: 10.1159/000486093. 査読有
- 5) 寺田整司. 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化病（DNLC）. *老年精神医学雑誌* 27(1): 67-74, 2016. 査読無
- 6) 寺田整司. レビー小体型認知症～歴史と概念、治療、ケア、最近の話題について～. *岡山県病院薬剤師会 会報* 58(2): 3-6, 2016. 査読無
- 7) 長尾茂人, 横田修, 池田智香子, 三木知子, 大島悦子, 寺田整司, 山田了士. 嗜銀顆粒病. *老年精神医学雑誌* 27(1): 51-8, 2016. 査読無

- 8) 池田智香子, 横田修, 長尾茂人, 三木知子, 大島悦子, 寺田整司, 山田了士. 嗜銀顆粒病の診断と治療. 臨床精神医学 45(4): 489-97, 2016. 査読無
- 9) 横田修, 長尾茂人, 池田智香子, 三木知子, 寺田整司, 山田了士. 嗜銀顆粒病の認知機能障害, 生活障害, 行動・心理症状. 精神医学 58(11): 941-51, 2016. 査読無
- 10) 寺田整司. 進行性核上性麻痺, 皮質基底核変性症, 嗜銀顆粒病. 老年精神医学雑誌 28(7): 736-46, 2017. 査読無
- 11) 寺田整司. BPSD に対する非薬物療法. 日本精神科病院協会雑誌 36(8): 58-63, 2017. 査読無
- 12) 寺田整司, 横田修, 三木知子, 竹之下慎太郎, 原口俊, 石津秀樹, 黒田重利, 山田了士. 老年精神科専門医のための臨床神経病理学 第8回 タウオパチー()-嗜銀顆粒病・tangle-predominant dementia・DNCT -. 老年精神医学雑誌 28(11): 1277-89, 2017. 査読無

〔図書〕(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

寺田 整司 (TERADA, Seishi)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・准教授

研究者番号: 20332794

(2) 研究分担者

なし

〔学会発表〕(計 7件)

- 1) 安東裕摩, 石津秀樹, 黒田重利, 竹之下慎太郎, 寺田整司, 堀井茂男. てんかんの鑑別に難渋した若年性レビー小体型認知症の一例. 第56回 中国四国精神神経学会, 倉敷, 2015.11.12-13
- 2) 三木知子, 横田修, 原口俊, 田邊康之, 石津秀樹, 黒田重利, 大島悦子, 寺田整司, 山田了士. 嗜銀顆粒病, 軽度の進行性核上性麻痺病理, Type A 及び B の TDP-43 病理を有した筋萎縮性側索硬化症の一例検例. 第6回 日本神経病理学会 中国四国地方会, 高松, 2015.11.8
- 3) 林聡, 寺田整司, 佐藤修平, 大島悦子, 栗栖海吏, 池田智香子, 岡久祐子, 高木学, 横田修, 山田了士. アルツハイマー病における言語性記憶または視覚性記憶と局所脳血流の関連. 第31回 日本老年精神医学会, 金沢, 2016.6.23-24
- 4) 寺田整司. BPSD に対する非薬物的治療法・対応法の総説(シンポジウム1, BPSD 治療の新展開). 第31回 日本老年精神医学会, 金沢, 2016.6.23-24
- 5) 林聡, 寺田整司, 佐藤修平, 大島悦子, 三木知子, 横田修, 石原武士, 山田了士. アルツハイマー型認知症における陽性感情と局所脳血流の関連性. 第32回 日本老年精神医学会, 名古屋, 2017.6.14-16
- 6) 竹之下慎太郎, 寺田整司, 大島悦子, 林聡, 三木知子, 横田修, 山田了士. アルツハイマー病患者における Sally-Anne 課題. 第32回 日本老年精神医学会, 名古屋, 2017.6.14-16
- 7) 寺田整司. 剖検例を対象として, 老年期の精神病性障害における器質性病変を評価する. 第113回 日本精神神経学会学術総会, 名古屋, 2017.6.22-24