

令和 4 年 6 月 5 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2016～2021

課題番号：16K10222

研究課題名（和文）多種脳画像による認知症の精神症状とQOLに関する神経ネットワーク障害の解明

研究課題名（英文）The integrated study of the neural network using multimodal brain image underlying both neuropsychiatric symptoms and QOL in dementia patients

研究代表者

仲秋 秀太郎（Nakaaki, Shutaro）

名古屋市立大学・医薬学総合研究院（医学）・研究員

研究者番号：80315879

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：認知症に併発する精神症状により介護者と患者の生活の質(QOL)が低下するので、その神経基盤の解明は重要課題である。本研究では多種類の脳画像を用いてQOLの神経基盤と認知症に併発する精神症状の神経基盤との二点を明らかにした。QOLの因子分析を行い「心理的幸福感」「対人関係」「身体と生活環境」の3因子を同定し、前部帯状回を中心とした前頭葉の脳血流がQOLと関連していた。認知症の精神症状と頭部MRIによる白質病変との関連性の検討により、アパシーや易刺激性、異常行動と前頭葉の白質病変との相関を見出した。アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症の誤認妄想の脳基盤の差異を脳血流画像により明らかにした。

研究成果の学術的意義や社会的意義

認知症における精神症状やQOLの神経基盤を明らかにしたので、認知症の精神症状とQOLに関連する新たな病態モデルを提供でき、QOLと関連する脳基盤は認知症患者の社会的認知能力を担う脳の働きの解明にも繋がる。新たな視点による精神症状への介入が開発でき、日常生活における患者のQOLの改善に貢献する新たな介入の開発と波及が今後期待できる。

研究成果の概要（英文）：QOL in dementia is a well-established and important outcome in the management of patients with dementia. Thus, it is important to study the neural basis underlying the QOL in dementia patients. We identified the neural basis underlying both QOL and neuropsychiatric symptoms in dementia patients using multimodal brain image. Factor analyses of versions of the Japanese QOL-AD revealed three factors that were named 'psychological well-being', 'human relationships', and 'physical and social environment'. Both subjective QOL and cerebral blood flow showed positive correlations between the anterior cingulate gyrus and frontal lobe. Three symptoms (aggression, irritability, aberrant motor activity) were significantly associated with deep white matter hyperintensities on frontal region. In addition, we identified the differences between Alzheimer disease and Dementia with Lewy bodies in the neural basis underlying misidentification delusions.

研究分野：老年精神医学

キーワード：QOL 精神症状 認知症 脳基盤

1. 研究開始当初の背景

認知症患者に関する最近の費用研究によれば、介護家族の費用負担は約6兆円で、介護者1人当たりの介護時間は約25時間/週になる(佐渡 2015)。認知症の精神症状は介護負担を増加し、患者と介護者のQOLを低下させる(佐藤&仲秋 2011)。したがって認知症に併発する精神症状が介護者の費用負担や介護時間に及ぼす影響は大きいので、認知症における精神症状の病態解明は重要な課題である。

認知症に併発する精神症状は多彩であり、認知症の疾患別に出現パターンは異なる。そのため、認知症に併発する精神症状の病態には不明な点が多い。研究代表者は、頭部MRIによる縦断研究により(Nakaaki et al. 2013, 根木&仲秋 et al. 2015)アルツハイマー病における妄想の神経基盤には、複数の灰白質及び灰白質を結合する白質線維束の連結異常が関連することを明らかにした。したがって、認知症に併発する精神症状には、広範囲の神経ネットワーク障害が関与し、加えて認知症疾患は疾患別に背景病理が異なるため、精神症状に関与する神経基盤は疾患ごとに異なると推測される。

QOLは、疾患のみならず患者を取り巻く社会関係と幸福感などの包括的な指標である。したがって、患者への介入や予後を決定する臨床的に最も重要な指標である。認知症におけるQOLの研究の歴史は浅いが、認知症患者の主観的QOLの決定要因は、認知機能や生活能力でなく、精神症状であったので、精神症状とQOLは関連深い(Matsui et al. 2006, Tatsumi et al. 2007)。このようなQOLと関連する脳基盤を検討することは、認知症患者の社会的認知能力を担う脳の働きの解明にも繋がる。しかしながら、認知症患者におけるQOLの神経基盤はこれまで明らかにされていない。

以上の所見を踏まえると、認知症に併発した精神症状およびQOLの神経基盤を多種脳画像で検討すれば、認知症疾患の神経ネットワーク障害が明らかになり意義は大きい。

2. 研究の目的

本研究では多種類脳画像を用いて

- 1 認知症に併発する精神症状の神経基盤
- 2 精神症状と密接な関連のあるQOLの神経基盤

の二点を検討し、認知症に併発した精神症状とQOLに関連する神経ネットワーク障害を明らかにするのが目的である。

3. 研究の方法

病院の外来通院中の患者で、National Institute on Aging and Alzheimer's Association (NIA-AA)(2011)による診断基準によるProbable AD、international workshopの基準(2017)による診断基準でレビー小体型認知症、国際ワーキンググループによる基準(1998)による診断基準で前頭側頭型認知症と診断された患者を対象とした。

1 臨床症状と高次脳機能の評価 認知症臨床に熟練した専門医がNeuropsychiatric Inventory (NPI)(精神症状の評価)やQuality of life in Alzheimer's disease(QOL-AD)(QOLの評価)を施行。MMSEと前頭葉検査などの高次脳機能検査は心理士が施行する。

2 脳画像の検査 頭部MRIのデータ収集には、3テスラのMRIを用いて、安静仰臥の状態で、全脳をカバーする三次元収集T1強調画像、相異なる25方向から拡散強調傾斜磁場をかけた詳細な拡散テンソル画像を行う。99mTc-ECDを用いた脳血流SPECTも実施した。

3 患者及び介護者の状況 心理社会的背景の把握のために、患者の背後情報と主介護者の役

割、介護状況なども把握しておく。

解析方法：臨床評価のデータ解析には統計ソフト SPSS を、画像解析には SPM の画像解析ソフトを用いて全脳的解析を行う。白質病変の評価は頭部 MRI の T2 画像と FLAIR 画像による視覚的評価を行う。

4. 研究成果

(1) QOL-AD の因子分析を行い「心理的幸福感」「人間関係」「身体と生活環境」の 3 因子を同定した。3 因子は精神症状、ADL などの評価尺度と相関した。

(2)

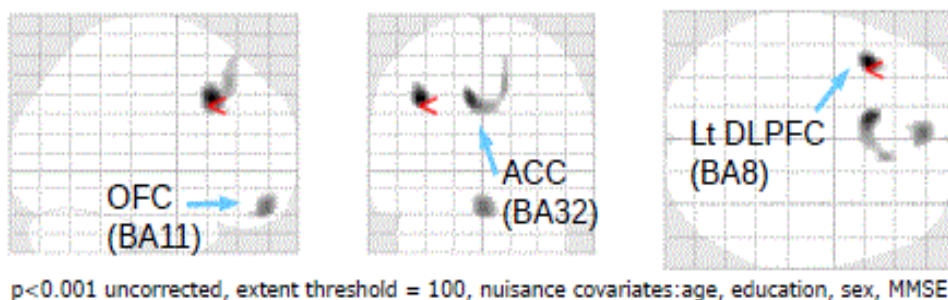


図 1 QOL-AD 患者の総得点と相関する脳血流部位

脳血流 SPECT と QOL-AD の相関の解析結果は、前部帯状回皮質 ACC を中心に、左背外側前頭前皮質 DLPFC と前頭眼窩皮質 OFC など前頭前皮質に QOL-AD と正の相関を示す部位が見出された(図 1)。QOL-AD の気分に関連する項目「2) 活力・3) 気分・11) 楽しいこと」は左 DLPFC と ACC に、対人関係に関連する項目「6) 家族・7) 結婚・8) 友人」は OFC に正の相関を示した。前部帯状回皮質 ACC は社会的認知や情動のコントロールなどの処理に関連した神経ネットワークの重要部位である。認知症の主観的 QOL は社会的認知能力と関連が深いことを示唆する。

(3) 頭部 MRI による形態とテンソル画像と相関する QOL-AD や認知症の精神症状の脳基盤は同定できなかった。

(4)

	Apathy	Irritability	Aberrant motor
Diabetes mellitus	0.461 (p=0.001)	0.375 (p=0.009)	0.356 (p=0.013)
Hypertension	0.228 (p=0.119)	0.151 (p=0.306)	0.163 (p=0.268)
Hypercholesterolemia	-0.093 (p=0.532)	-0.279 (p=0.055)	-0.244 (p=0.094)
Frontal L (peri WMCs)	0.085 (p=0.565)	0.200 (p=0.174)	0.193 (p=0.188)
Frontal R (peri WMCs)	-0.017 (p=0.909)	0.179 (p=0.223)	0.221 (p=0.131)
Frontal L (deep WMCs)	0.565 (p=0.001)	0.568 (p<0.001)	0.416 (p=0.003)
Frontal R (deep WMCs)	0.482 (p=0.001)	0.489 (p<0.001)	0.403 (p=0.004)
Basal ganglia L	0.316 (p=0.029)	0.346 (p=0.016)	0.148 (p=0.315)
Basal ganglia R	0.368 (p=0.010)	0.348 (p=0.015)	0.100 (p=0.501)

図 2 頭部 MRI における白質病変と相関するアルツハイマー型認知症の精神症状

頭部 MRI の T2 画像と FLAIR 画像による視覚的評価による白質病変の定量変化とアルツハイマー型認知症の精神症状との相関を示した(図 2)。無関心及び易刺激性は、糖尿病の存在、および両側前頭葉の深部白質病変と両側の基底核領域の白質病変の重症度と有意な正の相関、異常行

動は両側前頭葉の深部白質病変と有意な相関を認めた。前頭葉における深部白質病変と基底核領域の白質病変は、前頭葉と基底核を連結する白質線維走行に影響を与え、その結果として、無関心および易刺激性、異常行動などがアルツハイマー病において出現した可能性がある。

(5)

被害妄想：右前頭葉底部・右前頭葉内側面・左頭頂葉に血流低下 誤認妄想：右前頭葉底部、右前頭葉内側面、左前頭葉に血流低下

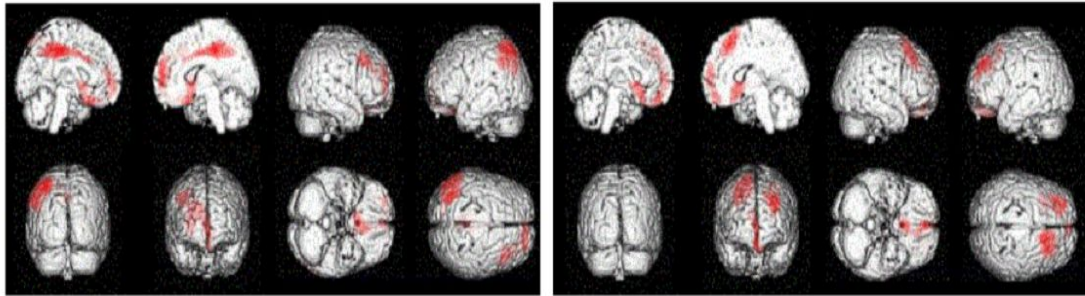


図3 アルツハイマー型認知症の被害妄想と誤認妄想と相関する脳血流部位

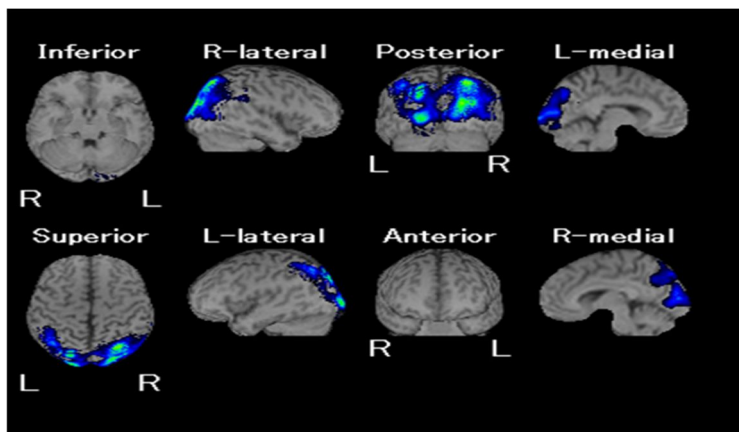


図4 レビー小体型認知症の誤認妄想（カプグラ症候群）と相関する脳血流部位

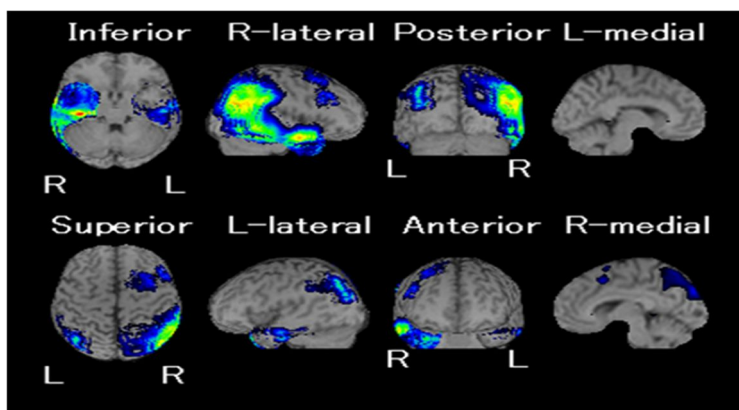


図5 レビー小体型認知症の誤認妄想（フレゴリの錯覚症候群）と相関する脳血流部位

(仲秋、佐藤 2020)

アルツハイマー型認知症において出現する被害妄想と誤認妄想的差異を比較するため、異なったタイプの妄想における脳基盤の差異に関して脳血流 SPECT を用いて検討した(図3)。被害妄想を伴う患者は、右前頭葉内側面、底面・左頭頂葉の血流が有意に低下していた。誤認妄想を伴う患者では、右前頭葉内側面、底面および左前頭葉内側面の血流が有意に低下していた。2種類の妄想を伴う患者において、右前頭葉内側面が共通の責任部位であることが示された。さらに、誤認妄想を伴う患者の左前頭葉内側面と被害妄想を伴う患者の左頭頂葉は妄想の出現に関して異なる働きをしていると推定された。レビー小体型認知症でカプグラ症候群を呈した患者の脳

血流部位を示す(図4)。脳血流 SPECT の e ZIS(easy Z-score imaging system) により解析された画像である。同年代の健常者と比較して、両側後頭葉を中心に血流低下を認める。レビー小体型認知症でフレゴリ症候群を呈した患者の脳血流部位を示す(図5)。脳血流 SPECT の e ZIS により解析された画像である。同年代の健常者と比較して、右の側頭頭頂葉、両側後頭葉(右側主体)を中心に血流低下を認める。アルツハイマー型認知症の妄想発現には前頭葉(主に右)機能低下が関与し、レビー小体型認知症の妄想発現には主に後頭葉機能低下が関与していると考えられ、疾患、妄想の差異により妄想と関連する脳部位の基盤が異なると想定される。

(6) 本研究の成果により、認知症における QOL や精神症状の神経基盤における多様な神経ネットワーク異常を明らかにした。この結果、認知症における QOL や精神症状の神経基盤における新たな病態モデルを提供した。このような結果は国内外で初めての検討であり、このような神経ネットワーク異常の観点から、認知症における QOL や精神症状の神経基盤を明らかにした意義は大きい。

(7) 今後の展望としては、QOL と関連する脳基盤と認知症患者の社会的認知能力を担う脳の働きの解明のより詳細な検証である。また薬物療法や非薬物療法における認知症における QOL や精神症状への効果も脳画像や高次機能による検討が必要である。このような検証により、新たな視点による精神症状への介入が開発でき、日常生活における患者の QOL の改善に貢献する新たな介入の開発と波及が期待できる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計8件（うち査読付論文 5件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Yamada Takahiro, Nakaaki Shutaro, Sato Junko, Sato Hirofumi, Shikimoto Ryo, Furukawa Toshi A., Mimura Masaru, Akechi Tatsuo	4. 巻 20
2. 論文標題 Factor structure of the Japanese version of the Quality of Life in Alzheimer's Disease Scale (QOL AD)	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 79 ~ 86
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12459	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Yamagata Bun, Ueda Ryo, Tasato Kumiko, Aoki Yuta, Hotta Shogo, Hirano Jinichi, Takamiya Akihiro, Nakaaki Shutaro, Tabuchi Hajime, Mimura Masaru	4. 巻 37
2. 論文標題 Widespread White Matter Aberrations Are Associated with Phonemic Verbal Fluency Impairment in Chronic Traumatic Brain Injury	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neurotrauma	6. 最初と最後の頁 975 ~ 981
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1089/neu.2019.6751	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Shikimoto Ryo, Nakaaki Shutaro, Sato Junko, Sato Hirofumi, Mimura Masaru	4. 巻 20
2. 論文標題 Comparison of various items of the quality of life in Alzheimer's disease scale (QOL AD) in patients with mild or moderate stages of dementia: a cross sectional study	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 926 ~ 928
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12595	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 仲秋秀太郎, 佐藤順子	4. 巻 95
2. 論文標題 QOL-AD	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 認知症トータルケア	6. 最初と最後の頁 191-192
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 仲秋秀太郎, 山田峻寛, 佐藤順子	4. 巻 29
2. 論文標題 Frontal Assessment Battery (FAB)	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 老年精神医学	6. 最初と最後の頁 1167-1174
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Akechi T, Suzuki M, Hashimoto N, Yamada, Yamada A, Nakaaki S	4. 巻 17
2. 論文標題 Different pharmacological responses in late-life depression with subsequent dementia: a case supporting the reserve threshold theory	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 500-501
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12251.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田峻寛, 佐藤順子, 仲秋秀太郎, 明智龍男	4. 巻 32
2. 論文標題 意味性認知症に伴うパニック発作様の症状に抗うつ薬が有効であった一例	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 精神科治療学	6. 最初と最後の頁 1235-1238
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 山田峻寛, 仲秋秀太郎, 渡辺範雄	4. 巻 6
2. 論文標題 アルツハイマー病治療薬継続のための工夫	5. 発行年 2016年
3. 雑誌名 認知症の最新医療	6. 最初と最後の頁 158-162
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 仲秋秀太郎, 佐藤博文, 山田峻寛, 佐藤順子, 色本 涼, 明智龍男, 三村 將.
2. 発表標題 レビー小体型認知症に進展した老年期うつ病の臨床徴候について
3. 学会等名 第34回日本老年精神医学会.
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤博文, 仲秋秀太郎, 山田峻寛, 佐藤順子, 色本 涼, 明智龍男, 三村 將.
2. 発表標題 レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症の介護者における心理特性の比較検討
3. 学会等名 第34回日本老年精神医学会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 佐藤順子, 仲秋秀太郎, 川口彰子, 山田峻寛, 佐藤博文
2. 発表標題 認知症の精神症状に対処するコーピングスキルに関する介護者の特性検討
3. 学会等名 第19回認知症ケア学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 佐藤博文, 仲秋秀太郎, 山田峻寛, 佐藤順子, 色本 涼, 田里久美子, 明智龍男, 三村 將
2. 発表標題 独居の在宅高齢者（軽度認知障害）におけるコーピング能力と生活管理能力の検証
3. 学会等名 第33回日本老年精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 山田峻寛, 仲秋秀太郎, 佐藤博文, 佐藤順子, 色本 涼, 田里久美子, 明智龍男, 三村 將
2. 発表標題 アルツハイマー病の物盗られ妄想に関する記憶障害と前頭葉機能特性—Auditory-Verbal Learning Testを用いた検討—
3. 学会等名 第33回日本老年精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 色本 涼, 仲秋秀太郎, 佐藤順子, 山田峻寛, 佐藤博文, 三村 將
2. 発表標題 アルツハイマー病患者の重症度別による患者と介護者のニードの特性検討
3. 学会等名 第33回日本老年精神医学会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 仲秋秀太郎, 佐藤順子, 山田峻寛, 阪野公一, 田里久美子, 色本涼, 明智龍男, 三村將
2. 発表標題 日本語版QOL-ADの因子構造に関する検討
3. 学会等名 第32回日本老年精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田峻寛, 仲秋秀太郎, 佐藤順子, 阪野公一, 田里久美子, 色本涼, 明智龍男, 三村將
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症患者のQOLの神経基盤 脳血流SPECTによる検討
3. 学会等名 第32回日本老年精神医学会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 山田峻寛, 仲秋秀太郎, 川口彰子, 井上裕一, 阪野公一, 明智龍男
2. 発表標題 アルツハイマー病における被害妄想と誤認妄想の神経基盤の検討
3. 学会等名 第40回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2016年

1. 発表者名 仲秋秀太郎
2. 発表標題 遂行機能と生活機能との関連について. ワークショップIV 遂行機能: 生活と関連する神経心理
3. 学会等名 第40回日本神経心理学会学術集会
4. 発表年 2016年

〔図書〕 計2件

1. 著者名 中島 健二等編 (仲秋秀太郎, 佐藤順子)	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 916 (38-49, 58-74)
3. 書名 認知症ハンドブック 第2版 (遂行機能障害, 周辺症状 誤認妄想)	

1. 著者名 仲秋秀太郎, 佐藤順子	4. 発行年 2020年
2. 出版社 医学書院	5. 総ページ数 印刷中
3. 書名 .認知症ハンドブック(第二版)	

〔産業財産権〕

〔その他〕

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	三村 將 (Mimura Masaru) (00190728)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・教授 (32612)	
研究分担者	宮田 淳 (Miyata Jun) (90549099)	京都大学・医学研究科・講師 (14301)	
研究分担者	川口 彰子 (Kawaguchi Akiko) (20632699)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員 (23903)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関