

令和 4 年 6 月 6 日現在

機関番号：21601

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2020～2021

課題番号：20K23155

研究課題名（和文）脳画像解析による非アルツハイマー型認知症のBPSD発症機序の解明と対応法の開発

研究課題名（英文）Elucidation of the pathogenic mechanism and development of countermeasures of BPSD in non-Alzheimer's disease by neuroimaging analysis

研究代表者

坂本 和貴（Sakamoto, Kazutaka）

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・博士研究員

研究者番号：00880030

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,200,000円

研究成果の概要（和文）：Voxel-based morphometry（VBM）を用いて、レビー小体型認知症（DLB）や嗜銀顆粒性認知症（AGD）における行動・心理症状（BPSD）発症機序の解明と対応法の開発を目的とした。対象者の臨床診断の内訳は、アルツハイマー型認知症、軽度認知障害、DLB、認知機能障害なし、前頭側頭型認知症であった。DLBは少数でAGDはいなかった。また、対象者全体または疾患群別にVBMを用いて相関解析を行った結果、BPSDの評価尺度であるNeuropsychiatric Inventory、Dementia Behavior Disturbance Scaleいずれとも相関する脳部位はなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果から、VBMとBPSDの評価尺度のみを用いた解析ではBPSDの神経基盤の解明は難しいことが示唆された。VBMとNPIを用いた先行研究の文献レビューでは、NPIの症状と脳部位との関係性について一致した見解は得られず、責任病巣も重複していた。病巣とBPSDを1対1の因果関係で説明することは必ずしも容易ではなく、患者の病前性格や心理社会的要因が強く関連しているという以前の報告を本研究は支持した。今後、病前性格等を反映した解析を行っていくことでBPSDの早期予防および有効性の高い対応法の開発につながると考えた。

研究成果の概要（英文）：Using Voxel-based morphometry（VBM），we aimed to elucidate the mechanism of Behavioral and psychological symptoms of dementia（BPSD）onset in Dementia with Lewy bodies（DLB）and Argyrophilic grain dementia（AGD）and to develop countermeasures. The clinical diagnosis of the subjects was Alzheimer's disease, mild cognitive impairment, DLB, dementia without cognitive dysfunction, and frontotemporal dementia. There were few DLBs and no AGD. In addition, as a result of correlation analysis using VBM for the entire subject or for each disease group, there was no brain region that correlated with either the Neuropsychiatric Inventory or the Dementia Behavior Disturbance Scale, which are evaluation scales for BPSD.

研究分野：老年精神医学

キーワード：認知症 BPSD Voxel-based morphometry NPI DBD 病前性格

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

認知症の症状は、認知機能障害と行動・心理症状 (BPSD) に大別されるが、BPSD は患者の QOL 低下や看護・介護者の負担増大と密接な関係がある為、その予防や介入方法の開発が新オレンジプランの中に策定されている。BPSD の特徴や発症のメカニズムは認知症の種類によって異なる為、予防・適切な薬物 / 非薬物療法・ケアの方針立案の為には、まず正確な診断が重要である。しかし、中核症状である認知機能障害でさえ、その症状は多彩である為、原因疾患の鑑別が難しいことも少なくない。例えば、レビー小体型認知症 (DLB) や嗜銀顆粒性認知症 (AGD) はアルツハイマー型認知症 (AD) との鑑別が難しくしばしば誤診される。また、AD の BPSD で代表的な物盗られ妄想への一般的な対応として、介護者が少し時間を空けてから対応するなど、記憶障害を利用することが多いが、DLB や AGD は AD と比較して記憶障害が軽く、AD で得られた知見を他の疾患に当てはめることが難しい可能性がある。

脳 MRI は、認知症診断において重要な役割を果たし、これまでは萎縮を定性的に評価してきたが、2000 年に Voxel-based morphometry (VBM) が登場し、定量的評価が可能となった。VBM は脳体積解析手法の一つであり、近年では脳画像研究の代表的手法である。他方で、元画像の品質の一貫性等にも注目され、より高い精度を目指した様々な研究や技術開発が行われている。VBM を活用した認知症研究では、主に疾患特有の萎縮部位の同定を目的とした、各疾患群同士の比較研究が散見されるが、サンプルサイズが小さい報告が多い (Aziz AL et al, Neurobiol Aging, 2017)。2019 年に松田らは VBM を活用し、AD 群と DLB 群を多数例で比較検討した研究を報告したが (Matsuda H et al, Neuropsychiatr Dis Treat, 2019) MRI 機器の磁場強度 (1.5T/3.0T) の違いによるバイアスが影響している可能性を指摘されている (Inui S et al, Neuropsychiatr Dis Treat, 2020)。従って、MRI の磁場強度を統一し、元画像の品質を保証し、最新に更新された VBM による、サンプルサイズを大きくした様々な疾患群同士の比較を行うことで、画像所見に関するより正確で詳細な解析結果が得られ、正確な診断に寄与できると考える。その正確な診断で鑑別された DLB と AGD 群において、様々な BPSD と萎縮部位との相関解析を行い、両疾患の BPSD の責任病巣を明らかにし、AD における責任病巣と比較するとともに、AD とは異なる責任病巣が明らかになった場合は、新たな予防・介入方法を検討したいと考えた。

2. 研究の目的

本研究の目的は、AD、DLB、AGD 各群の MRI 画像比較解析を行い、各疾患の脳 MRI に関するより正確で詳細な解析結果を得ること、AD と誤診されやすい DLB と AGD における BPSD と萎縮部位との相関解析を行うことで、両疾患の BPSD 発症のメカニズムを解明し、また、AD と異なる場合は新しい介入法を検討することである。

3. 研究の方法

研究対象

篠田総合病院認知症疾患医療センターの外来を受診した認知症患者で、脳 MRI 画像が得られた高齢発症型 AD : 210 例と DLB : 60 例、脳 MRI 画像と Neuropsychiatric Inventory (NPI) および Dementia Behavior Disturbance Scale (DBD) のスコアが得られた 75 名を対象とした。

評価方法

篠田総合病院認知症疾患医療センターのカルテより性別、年齢などの基本情報と診断名、発症年齢、脳 MRI 画像 (1.5 テスラ) 撮影日、撮影回数、Mini-Mental State Examination (MMSE) 、NPI および DBD 等の医学的情報を取得し、データベースを作成した。

解析

- ・取得した情報を用いて匿名化した解析用 ID を作成し、各症例の脳 MRI データに解析用 ID をラベルした。
- ・研究協力者と画像のクオリティチェックを行い不鮮明な画像と欠損データがある患者を除外した。
- ・DICOM 画像を NIfTI 画像へ変換した。
- ・統計解析ソフト SPM12 を用いた VBM で各画像データを前処理し、個々人のデータが統計モデルに入力できるように正規化した。
- ・VBM で一般線形モデルによる統計的検討を行った (2 標本の T 検定)。
- ・各疾患において、萎縮部位と NPI または DBD それぞれとの相関解析を行った。
- ・文献レビューを行い、先行研究と比較した。

4. 研究成果

図は、研究期間内で脳 MRI 画像を取得できた高齢発症型 AD (210 例) と DLB (60 例) を対象に群間比較解析を行った結果である。高齢発症型 AD が DLB と比較し優位に萎縮している部位

が白い脳に色付けされている。MRI の磁場強度を 1.5 テスラに統一し解析を行ったが、Matsuda ら(2019)の先行研究と矛盾しない結果になった。

次に、脳 MRI 画像と NPI および DBD 両方の点数が取得できた 75 名の患者を対象とし相関解析を行った。対象者の臨床診断の内訳(数)は、AD(33)、軽度認知障害:MCI(31)、DLB(6)、認知機能障害なし(4)、前頭側頭型認知症(1)であった。75 名を対象に解析した結果、NPI、DBD いずれとも相関する脳部位はなかった。また、AD、MCI、DLB それぞれを対象に解析を行った結果、各疾患群において NPI、DBD いずれとも相関する脳部位はなかった。

先行研究の文献レビューの結果、BPSD と脳部位との関係性を分析している研究は少なく、DLB および AGD は見当たらなかった。AD を対象とした研究では、NPI の症状と特定の脳部位との関係性について一致した見解は得られず、責任病巣も重複していた(坂本ら、老年精神医学雑誌、2021)。

複数の BPSD を評価する尺度を用いて多角的に解析することで、BPSD の責任病巣が明らかになると思われたが、本研究では解明できなかった。本研究と文献レビューの結果は、橋本(老年精神医学雑誌、2020)の「病巣と BPSD を 1 対 1 の因果関係で説明することは必ずしも容易ではなく、患者の病前性格や心理社会的要因が強く関連している」という見解を支持した。今後は、病前性格を反映した解析を行っていくことが重要であることが示唆された。

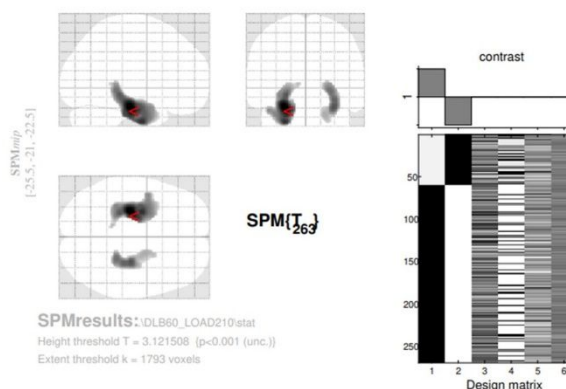


図 高齢発症型AD:210例とDLB:60例を比較した結果

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hanada Keisuke, Yokoi Kayoko, Futamura Akinori, Kinoshita Yuji, Sakamoto Kazutaka, Ono Kenjiro, Hirayama Kazumi	4. 巻 15
2. 論文標題 Numbsense of shape, texture, and objects after left parietal infarction: A case report	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Journal of Neuropsychology	6. 最初と最後の頁 204 ~ 214
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jnp.12229	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Sakamoto Kazutaka, Kobayashi Ryota, Yokoi Kayoko, Otaka Miki, Okada Oyuki, Hosokawa Kazuki, Kimura Masayuki, Kawakatsu Shinobu, Otani Koichi, Hirayama Kazumi	4. 巻 22
2. 論文標題 Trimodal hallucination and delusion after right thalamomesencephalic infarction	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 149 ~ 155
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/psyg.12793	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 該当する
1. 著者名 Nogami Chihiro, Hanada Keisuke, Yokoi Kayoko, Nakanowatari Tatsuya, Tasa Kosuke, Sakamoto Kazutaka, Saito Yuki, Takemura Sunao, Hirayama Kazumi	4. 巻 61
2. 論文標題 A Patient with a Unilateral Insular Lesion Showing Bilaterally Reduced Perception of Noxious Stimulation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Internal Medicine	6. 最初と最後の頁 541 ~ 546
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2169/internalmedicine.6878-20	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する
1. 著者名 Hosokawa Kazuki, Sakamoto Kazutaka, Hirayama Kazumi, Nakanowatari Tatsuya	4. 巻 70
2. 論文標題 A Case of Supernumerary Phantom Limb and Suspected Posterior Alien Hand Syndrome After Pontine Hemorrhage	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Neurology India	6. 最初と最後の頁 443 ~ 445
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.4103/0028-3886.338663	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂本 和貴、小林 良太、根本 清貴、平山 和美、木村 正之、大谷 浩一、川勝 忍
2. 発表標題 アルツハイマー型認知症のBPSDの責任病巣 - Voxel-based morphometry研究の文献レビュー -
3. 学会等名 第36回日本老年精神医学会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------