

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 15 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591293

研究課題名（和文） 脳形態と拡散テンソル画像によるアルツハイマー病の精神症状出現予測の検討

研究課題名（英文） The prediction of psychosis in Alzheimer disease used by both morphometric and diffusion-tensor imaging

研究代表者

仲秋 秀太郎 (NAKAAKI SHUTARO)

慶應義塾大学・医学部・特任准教授

研究者番号：80315879

研究成果の概要（和文）：精神症状が併発していない軽度アルツハイマー病患者を追跡調査し、ベースライン時点で撮影した頭部 MRI 画像の脳形態画像と拡散テンソル画像の情報を複合的に検討し、精神症状が出現した患者としなかった患者との差異を検討した。縦断的な経過でベースラインでの頭部 MRI による解析では、妄想の出現したアルツハイマー病患者では、出現しなかった患者と比較して、前頭葉眼窩部と内側面、島などの灰白質体積が有意に減少していた。拡散テンソルによる解析では、妄想の出現したアルツハイマー病患者では左頭頂葉—後頭葉、脳梁体部の FA 値（拡散異方向性）も有意に低下していた。前頭葉の前頭葉眼窩部と内側面、島などの灰白質体積異常および脳梁体部などの FA 値の低下は、アルツハイマー病の精神症状の出現の脆弱性と関連している。

研究成果の概要（英文）：Whether the neural substrate underlying the delusions develops before the onset of the delusions is unclear. In this study, we used both a voxel-based morphometry (VBM) approach and a diffusion tensor imaging (DTI) approach to examine the existence of regional structural abnormalities and abnormalities in white matter (WM) integrity at baseline in AD patients who did or who did not develop delusions. Compared with the AD patients who did not develop delusions, the AD patients who developed delusions had significantly smaller grey matter volumes on the right orbitofrontal cortex, both sides of the inferior frontal cortex, the right anterior cingulate, and the left insula. In addition, compared with the AD patients who did not develop delusions, the AD patients who developed delusions exhibited two relatively large clusters (the left parieto-occipital region, the body of the corpus callosum) of significantly lower FA results. Structural brain abnormalities involving both the frontal and the medial temporal lobes and abnormalities in WM integrity involving several fibers may be crucial to the expression of delusions in AD patients.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2011 年度	600,000	180,000	780,000
2012 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,100,000	930,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：老年精神医学、拡散テンソル画像、脳形態画像、脆弱性

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の精神症状（妄想、幻覚）には、年齢や性別、罹病期間などは関連しないといわれている（Hirono et al. 1998）。その発現機序はいまだ不明な点が多い。精神症状と関連した形態学的な異常が示唆され、剖検例による報告は神経原線維変化が前頭葉底部に生じたことを報告した（Tekin et al. 2001）。精神症状がないアルツハイマー病では、このような異常はない。したがって、アルツハイマー病において精神症状が発病する患者では、その発病が顕在化する前から、前頭葉や側頭葉前方などの脳の形態変化や、皮質間の連合線維などの白質線維の微細構造異常を認める可能性が高い。しかし、現時点では、頭部 MRI 画像による形態あるいは白質線維束に着目した認知症の精神症状の出現予測に関する研究は、国内外で確立されていない。

2. 研究の目的

本研究では、精神症状（妄想）が併発していない軽度のアルツハイマー病患者を2年間追跡調査し、ベースラインの時点で撮影した頭部 MRI 画像の脳形態画像と拡散テンソル画像の情報および患者の心理社会的な背景などを複合的に検討し、精神症状が出現した患者としなかった患者との差異を検討することが目的である

3. 研究の方法

適格基準（ベースラインで精神症状が併発していない）をみたすアルツハイマー病患者に以下の評価をおこない、追跡調査をおこなう。評価方法はベースラインにて、以下の検査を実施する。

(1) 臨床症状と高次脳機能の評価 精神症状の評価は Neuropsychiatry Inventory (NPI) を施行。Mini-Mental State Examination (MMSE) と日本語版 Alzheimer's Disease Assessment Scale -Cognition Japanese version (ADAS-J cog)、Frontal Assessment Battery (FAB) などの高次脳機能は言語療法士が施行する。

(2) 頭部 MRI 画像 名古屋市立大学放射線科 MRI 室にて、全脳をカバーする3次元収集 T1 強調画像、T2 強調画像、拡散強調傾斜磁場をかけた拡散テンソル画像の撮影を行う。縦断的評価はベースラインの時点から、半年ごとに、NPI と高次脳機能を測定する。

(3) これらの方法で、データベースを構築し、頭部 MRI のデータ解析と高次脳機能などの検討を統合的に行う。臨床症状のデータ解析には統計ソフト SPSS を、画像解析には、Voxel-Based Morphometry (VBM) や FSL を用いる。

4. 研究成果

(1) 縦断的な経過で妄想の出現したアルツハイマー病患者と妄想が出現しなかったアルツハイマー病患者はベースラインでの頭部 MRI での VBM による解析では、精神症状の出現したアルツハイマー病患者では、出現しなかった患者に比較して、前頭葉眼窩部と内側面、島などの灰白質体積が有意に減少していた（**図 1**）。FSL による解析では、精神症状の出現したアルツハイマー病患者では、出現しなかった患者に比較して、拡散テンソル画像の左頭頂葉—後頭葉、脳梁体部の FA 値も有意に低下していた（**図 2, 図 3**）。

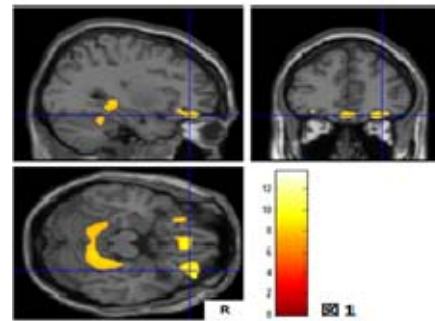


図 1 アルツハイマー病で妄想が出現した患者と出現しなかった患者の差異 VBM により灰白質の低下した部位

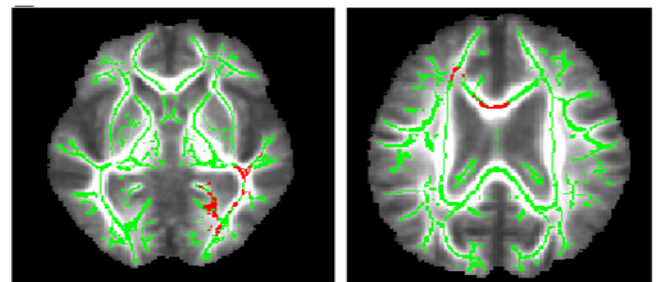


図 2, 3 アルツハイマー病で妄想が出現した患者と出現しなかった患者の差異 テンソル画像により FA 値が低下した部位

(2)前頭葉の前頭葉眼窩部と内側面、島などの灰白質体積異常および左頭頂葉—後頭葉、脳梁体部の FA 値の低下は、アルツハイマー病の精神症状出現の脆弱性と関連している。これらの部位の灰白質および白質繊維の微細な構造異常を認める患者は、外界の情報の認識機能が低下し、情報の誤認がおきやすいと推測される。

本研究で、アルツハイマー病の精神症状への脆弱性とそれに関連した脳基盤を国内外で初めて検討し、明らかにした意義は重要である。アルツハイマー病の精神症状の発現に関与する新たな病態モデルを提供でき、発病前からの早期介入が可能になり、精神症状の発病予防や予後の改善が期待される。

今後の研究では、アルツハイマー病の精神症状の縦断的な変化と脳基盤の関係も検討していきたい。

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 8 件)

1. Sato, J., Nakaaki, S., Torii, K., Oka, M., Mimura, M., (他 4 名) Behavior management approach for agitated behavior in Japanese patients with dementia: a pilot study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 9-14, 2013. 査読有
2. Nakaaki, S., Sato, J., Torii, K., Oka, M., Miyata, J., Mimura, M., (他 4 名) Neuroanatomical abnormalities before onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: a voxel-based morphometry study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 1-8, 2013. 査読有
3. Nakaaki, S., Sato, J., Torii, K., Oka, M., Miyata, J., Mimura, M., (他 4 名) Decreased white matter integrity before the onset of delusions in patients with Alzheimer's disease: diffusion tensor imaging. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 9, 25-29, 2013. 査読有
4. Nakaaki, S., Sato, J., Torii, K., Kawaguchi, T., Kawaguchi, A., Narumoto, J., Mimura, M. Neuroanatomical abnormalities before the onset of different types of delusions in a patient with Alzheimer disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, (in press) 査読有
5. Nakaaki, S., Sato, J., Torii, K.,

Kawaguchi, T., Kawaguchi, A., Narumoto, J., Mimura, M. Reduction in white matter before and after the development of delusions of theft in a patient with Alzheimer Disease. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, 2013, 査読有

6. 辰巳 寛、山本 正彦、仲秋秀太郎、波多野 和夫. 失語症者の家族介護者におけるコミュニケーション自己効力感評価尺度, *高次脳機能研究*, 32, 514-524, 2012. 査読有
7. Okamura, A., Kitabayashi, Y., Kohigashi, M., Shibata, K., Ishida, T., Narumoto, J., Morioka, C., Kitabayashi, M., Kashima, A., Tani, N., Nakaaki S., Mimura M., Fukui, K.. Neuropsychological and functional correlates of clock-drawing test in elderly institutionalized patients with schizophrenia. *Psychogeriatrics*, 12, 24 2-7, 2012. 査読有
8. Maki, Y., Amari, M., Yamaguchi, T., Nakaaki, S., Yamaguchi, H. Anosognosia: patients' distress and self-awareness of deficits in Alzheimer's disease. *Am J AlzheimersDis Other Demen.* 27, 339-45, 2012. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

1. 阪野公一, 仲秋秀太郎, 根木 惇, 鳥井勝義, 橋本伸彦, 佐藤順子, 宮田 淳, 成本 迅, 明智龍男, 三村 將. 脳血流 SPECT によるアルツハイマー病の焦燥感と関連する脳部位の検討. 第36回日本神経心理学会総会(東京 学術総合センター), 2012年9月15日
2. 佐藤順子, 仲秋秀太郎, 鳥井勝義, 阪野公一, 根木 惇, 宮 裕昭, 成本 迅, 山中克夫, 辰巳 寛, 三村 將. 認知症の精神症状に対する行動的介入療法の検証—認知症 3 例に関する予備的な報告—第 27 回日本老年精神医学会(大宮ソニックシティ), 2012年6月21日
3. 仲秋秀太郎, 佐藤順子, 鳥井勝義, 阪野公一, 根木 惇, 宮 裕昭, 成本 迅,

山中克夫, 辰巳 寛, 宮田 淳, 川口毅恒, 三村 將. 脳形態と拡散テンソル画像によるアルツハイマー病の精神症状出現予測の検討. 第 27 回日本老年精神医学会 (大宮ソニックシティ), 2012 年 6 月 21 日

4. 佐藤順子, 仲秋秀太郎, 鳥井勝義, 阪野公一, 根木 惇, 辰巳 寛, 三村 將. 認知症の精神症状に対する行動的介入療法の効果研究. 第 13 回日本認知症ケア学会 (アクトシティ浜松), 2012 年 6 月 20 日

[図書] (計 4 件)

1. 佐藤順子, 仲秋秀太郎. Alzheimer 病. 三村將, 飯干紀代子 編 コミュニケーションからみた認知症. 医歯薬出版株式会社, 2013 (印刷中) 査読無
2. 仲秋秀太郎, 佐藤順子
周辺症状 人物誤認. 中島健二, 天野直二, 下濱俊, 富本秀和, 三村將 編.
認知症ハンドブック. 医学書院, 2013 (印刷中) 査読無
3. 仲秋秀太郎. 周辺症状 . 実行機能障害. 中島健二, 天野直二, 下濱俊, 富本秀和, 三村將 編. 認知症ハンドブック. 医学書院, 2013 (印刷中) 査読無
4. 仲秋秀太郎, 三村 將. 記憶障害. 脳とこころのプライマリケア 第2巻 知能の衰え. 池田学 編, シナジー出版社, 2013 (印刷中) 査読無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

仲秋 秀太郎 (NAKAAKI SHUTARO)
慶應義塾大学・医学部・特任准教授
研究者番号 : 80315879

(2) 研究分担者

三村 將 (MIMURA MASARU)
慶應義塾大学・医学部・教授
研究者番号 ; 00190728

村井 俊哉 (MURAI TOSHIYA)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号 : 30335286

宮田 淳 (MIYATA JUN)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教
研究者番号 : 90549099

(3) 連携研究者

古川 壽亮 (FURUKAWA TOSHIKI)
京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授
研究者番号 90275123
(平成 22 年度 研究分担者→平成 23 年度
～ 連携研究者)