

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 17 日現在

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591718

研究課題名(和文) 前頭側頭葉変性症における食行動異常の神経基盤に関する研究

研究課題名(英文) Neural correlate of abnormal eating behavior in semantic dementia

研究代表者

池田 学 (Ikeda, Manabu)

熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号：60284395

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円、(間接経費) 1,170,000円

研究成果の概要(和文)：前頭側頭葉変性症では様々な食行動異常が生ずることが知られているが、その臨床亜型の一つである意味性認知症(SD)の食行動異常に着目した研究は少ない。今回われわれは19名のSD患者を対象に、評価尺度を用いて食行動異常を嚥下、食欲、嗜好、食習慣、その他の5つに分けて評価し、それぞれの行動とSPECTによる局所脳機能低下との関連を検討した。解析は、食行動評価尺度のそれぞれの得点と、SPECTの半定量法によるROI(小脳比)について罹病期間を共変量とした偏相関分析を行った。食欲亢進は右前頭葉の、嗜好の変化は両側側頭葉の機能低下と有意に関連していることが示された。

研究成果の概要(英文)：As is well known, patients with frontotemporal lobar degeneration (FTLD) show various abnormal eating behaviors. However there are few researches focused on eating behavior in semantic dementia (SD) that is a clinical subtype of FTLD. Subjects were 19 SD patients, in which assessment scale of eating behaviors and brain SPECT were undergone. The assessment scale consists of 5 domains: swallowing problem, appetite change, food preference, eating habits and other oral behaviors. Semi-quantitative methods were used to assess rCBF changes. Regional tracer uptake was measured in region of interest (ROI) over the bilateral superior and inferior frontal cortex, lateral and medial temporal cortex, thalamus and cerebellum, and calculated ROI ratios divided by ROI in cerebellum. Using partial correlation analysis adjusted by duration of illness showed significant correlations between right frontal cortex and increased appetite, and between bilateral temporal cortex and changes of food preference.

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 神経回路

1. 研究開始当初の背景

前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration: FTLD) の臨床的サブタイプである意味性認知症 (semantic dementia: SD) は、側頭葉前方部を中心とした限局性萎縮を示し、特徴的な言語の症状を呈する疾患である。SD では進行とともに、言語の症状に加え性格変化や行動の障害も出現する。嗜好や食欲の変化などの食行動異常は、前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia: FTD) とともに、アルツハイマー病に比して頻度が高い (Ikeda M et al. 2002)。

先行研究では、FTD において早期より食欲の亢進と嗜好の変化が生じることが多く、嗜好の変化としては甘い物を毎日多量に食べる行動がしばしばみられ、SD では、嗜好の変化が早期からみられることが指摘されている (Ikeda M et al. 2002)。過食や嗜好の変化は体重増加や糖尿病などのリスクを上げ、日本人患者で FTD の 5.6% と SD の 9.1% は、一年間で 7.5kg 以上の体重増加を来したとの報告 (Shinagawa et al. 2009) もある。

これらの食行動異常に関わる神経基盤は、近年の画像研究 (Woolley et al. 2007, Whitwell et al. 2007, Rosen et al. 2005) により、FTLD においては前頭葉眼窩面から島回を巡る神経回路の障害との関わりが想定されているが、SD に限った報告はほとんどない。

2. 研究の目的

そこでわれわれは、SD に着目し、「食行動評価尺度」を用いて食行動異常を症状ごとにわけて評価し、各々の食行動異常に関わる神経基盤を検討することとした。加えて、食行動異常は多彩であり各々の症状に対して個別の神経基盤が存在する可能性も高く、それぞれの食行動に関して関与する脳部位について検討した。

3. 研究の方法

(対象)

対象は、2008 年 3 月から 2013 年 12 月までに当科認知症専門外来を受診した患者連続例のうち、意味性認知症の国際診断基準 (Neary) を満たし、頭部 MRI、脳 SPECT (IMP) 下記の食行動評価尺度をとり得た 19 名である。対象の平均年齢は 69.1 歳、平均罹病期間は 3.7 年、平均 MMSE 得点は 13.5 点、CDR の分布は 5:7:4:3 (0.5:1:2:3) であった。

(方法)

食行動の異常は、「食行動評価尺度」を用いて評価された (Ikeda M et al. 2002)。この尺度は、介護者への質問紙法であり、大きく A. 嚥下、B. 食欲、C. 食物の好み、D. 食習慣、E. 他の関連行動の 5 つの領域にわけてそれぞれ食行動の変化を評価できるように作られている。

局所脳血流 (regional cerebral blood flow: rCBF) の評価: rCBF は region of interest (ROI) 法を用いて評価した。DICOM viewer である OsiriX 上で、各被験者の MRI と SPECT の融合画像を作成し、MRI による解剖学的な情報を参考にしながら ROI をマニュアルで設定した。ROI は下記の 26 カ所に設定した。ROI 1=右小脳、ROI 2=左小脳、ROI 3=右側頭葉底面、ROI 4=左側頭葉底面、ROI 5=右側頭葉内側部、ROI 6=左側頭葉内側部、ROI 7=右側頭極、ROI 8=右中側頭回、ROI 9=左側頭極、ROI 10=左中側頭回、ROI 11=右前頭葉底面、ROI 12=左前頭葉底面、ROI 13=右視床、ROI 14=左視床、ROI 15=右後頭葉、ROI 16=左後頭葉、ROI 17=右側頭葉、ROI 18=左側頭葉、ROI 19,23=右中前頭回、ROI 20,24=右上前頭回、ROI 21,25=左上前頭回、ROI 22,26=左中前頭回とした。

統計解析は、食行動評価尺度における A~E の項目ごとに、小脳の ROI1 および 2 を除く、すべての ROI 値との相関について解析した。ROI 値は小脳比を算出し用いた。相関分析は、

罹病期間を共変量とした偏相関分析を用い、統計学的有意水準は5%とした。統計解析はIBM社SPSS ver.22を用いて行った。

(倫理的配慮)本研究は観察研究であり、対象者に対する侵襲はない。研究への参加については、対象者またはその家族に対して口頭および書面により研究趣旨を説明し同意を得た。また収集したデータはコード番号などにより匿名化されており、研究対象者のプライバシーにも十分配慮した。

4. 研究成果

「嚥下」では、ROI 19(右前頭葉外側下部、 $r=-0.488$, $p=0.040$)に有意な負の相関を認められた。「食欲」では食欲低下を示した2例を除いた食欲亢進および変化のない17例で解析を行ったところ、ROI 20(右前頭葉、 $r=-0.512$, $p=0.043$)で有意な負の相関を認められた。「食の好み」では、ROI 3(右側頭葉底面、 $r=-0.480$, $p=0.044$)、ROI 10(左側頭葉外側部、 $r=-0.491$, $p=0.039$)に有意な負の相関を認められた。「食習慣」では、ROI 21(左前頭葉、 $r=-0.503$, $p=0.033$)、ROI 26(左前頭葉、 $r=-0.515$, $p=0.029$)に有意な負の相関を認められた。「他の関連する行動」では、ROI 3(右側頭葉底面、 $r=-0.595$, $p=0.009$)、ROI 5(右側頭葉内側部、 $r=-0.508$, $p=0.032$)に有意な負の相関を認められた。

今回、食行動評価尺度で評価される食行動異常と局所脳血流の相関を調べ、食行動異常のタイプごとに異なる脳部位が関与している可能性があることを見出した。今回のROIを用いた検討では、「嚥下に関する障害」と、「食欲亢進」は右前頭葉の血流低下と関連し、「食物の好みの変化」は右側頭葉底面と左側頭葉外側部の血流低下と関連、「食習慣の変化」は、左前頭葉の血流低下と関連した。「他の関連する症状」では、右側頭葉底面と右側頭葉内側の血流低下と関連した。この分野における先行研究は数少ないが、FTLDにおい

て局所的な脳萎縮が食行動異常に関連があるというMRI研究が散見される。そのなかで、過食や甘いもの好む嗜好の変化が右前頭葉眼窩面から島、線条体の萎縮と関連している(Woolley et al. 2007, Whitwell et al. 2007)と報告されている。本研究でも、食欲亢進と右前頭葉の血流低下の相関を指摘しており、結果は一致している。一方「食の好みの変化」については本研究では側頭葉の血流低下を認め一致していない。また、「食習慣の変化」は、左前頭葉との関連が認められたが、この評価項目は、食の常同行動化だけでなく脱抑制とも関連する行動も含まれていることから、さらに細かい要素にわけた解析を行う必要があると考えられた。「他の関連行動」は右側頭葉底面と内側部の血流低下と関連したが、この項目では異食や口唇傾向を示す患者の割合が高く、扁桃体との関連も想定された。

今回の研究では、先行研究との結果の一致が認められた部分とそうでない部分があった。その理由として、先行研究とは対象としている疾患が異なることによる可能性がある。先行研究では主にFTDを対象としていたが本研究の対象はSDのみであり、例えば「食の好みの変化」という症状にSD特有の言語症状が関連している可能性は否定できず、その差異を反映している可能性が示唆された。また、本研究で用いた評価尺度はあくまで食行動異常のスクリーニング用に開発されたものであり、項目によっては関連する脳部位に多様性のある下位項目が一つの項目として含まれている可能性も考えられた。今後、食行動異常の症状をさらに要素的に分析した上で、行動と脳機能との関連を検討していく必要があると思われた。

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 9件)

- Hasegawa N, Hashimoto M, Koyama A, Ishikawa T, Yatabe Y, Honda K, Yuki S, Araki K, Ikeda M. Patient-related factors associated with depressive state in caregivers of patients with dementia. JAMDA (in press). (査読:有)
- Matsushita M, Ishikawa T, Koyama A, Hasegawa N, Ichimi N, Yano H, Hashimoto M, Fujii N, Ikeda M. Is sense of coherence helpful in coping with caregiver burden for dementia? Psychogeriatrics (in press) (査読:有)
- ③ Ikejima C, Ikeda M, Hashimoto M, Ogawa Y, Tanimukai S, Kashibayashi T, Miyanaga K, Yonemura K, Kakuma T, Murotani K, Asada T. Multicenter population-based study on the prevalence of early onset dementia in Japan: Vascular dementia as its prominent cause. Psychiatry and Clinical Neurosciences 68 : 216-224, 2014 (査読:有)
- ④ Ikeda M, Mori E, Kosaka K, Iseki E, Hashimoto M, Matsukawa N, Matsuo K, Nakagawa M, on behalf of the Donepezil-DLB Study Investigators. Long-term safety and efficacy of Donepezil in patients with dementia with Lewy Bodies: Results from a 52-week, open-label, multicenter extension study. Dement Geriatr Cogn Disord 36(3-4): 229-241, 2013 (査読:有)
- Yatabe Y, Hashimoto M, Kaneda K, Honda K, Ogawa Y, Yuki S, Ikeda M. Efficacy of increasing donepezil in mild to moderate Alzheimer's disease patients who show a diminished response to 5 mg donepezil: a preliminary study. Psychogeriatrics 2013; 13(2): 88-93. (査読:有)
- Hasegawa N, Hashimoto M, Yuki S, Honda K, Yatabe Y, Araki K, Ikeda M. Prevalence of delirium among outpatients with dementia. Int Psychogeriatr; 25(11): 1877-1883, 2013 (査読:有)
- ⑦ Ichimi N, Hashimoto M, Matsushita M, Yano H, Yatabe Y, Ikeda M. The relationship between primary progressive aphasia and neurodegenerative dementia. East Asian Arch Psychiatry; 23(3): 120-125, 2013 (査読:有)
- ⑧ Adachi H, Ikeda M, Komori K, Shinagawa S, Toyota Y, Kashibayashi T, Ishikawa T, Tachibana N. Comparison of the utility of everyday memory test and the Alzheimer's Disease Assessment Scale-Cognitive part for evaluation of mild cognitive impairment and very mild Alzheimer's disease. Psychiatry Clin Neurosci; 67(3): 148-153, 2013 (査読:有)
- ⑨ Honda K, Hashimoto M, Yatabe Y, Kaneda K, Yuki S, Ogawa Y, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Tanaka H, Kashiwagi H, Hasegawa N, Ishikawa T, Ikeda M. The usefulness of monitoring sleep talking for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Int Psychogeriatrics; 25: 851-858, 2013 (査読:有)
- {学会発表}(計 7件)
- Ikeda M. Keynote address: Overview on the diagnosis and management of frontotemporal lobar degeneration. 9th Annual Meeting of Taiwanese

Society of Geriatric Psychiatry, Chung Shan Medical University, Taichung city, Taiwan, March 16, 2014

Ikeda M. ASAD Joint Symposium on Dementia: Frontotemporal Dementia in Asia. 14th Asian & Oceanian Congress of Neurology, The Venetian Macao, Macao, China, March 2-5, 2014

- ③ 池田 学 . 認知症の病態と治療薬の動向 (シンポジウム) 「レビー小体型認知症と前頭側頭葉変性症の病態と治療」第 23 回日本臨床精神神経薬理学会・第 43 回日本神経精神薬理学会合同年会 2013 年 10 月 24-26 日, 沖縄県宜野湾市.

- ④ Ikeda M. Symposium: Dementia care. Community outreach services for dementia: Basic requirements. 7th Congress of Asian Society Against Dementia, Cebu city, Philippines, October 9-12, 2013

Ikeda M. Symposium: Frontotemporal lobar degeneration in Asia. FTLD in Asia – overview. International Psychiatric Association 16th International Congress, Seoul, Korea, October 1-4, 2013

池田 学 . 「若年性認知症を地域で支えるために」(基調講演) 第 16 回日本老年行動科学会, 2013 年 8 月 31 日, 愛媛県松山市.

- ⑦ 池田 学 . 褥瘡の危険因子を作らないための取り組み.(シンポジウム) 「認知症の予防について」第 15 回日本褥瘡学会学術集会, 2013 年 7 月 19 日(発表 19 日), 兵庫県神戸市.

〔図書〕(計 7 件)

池田 学 . 前頭側頭葉変性症(含: 進行性失語症). 第 4 版わかりやすい内科学

(井村裕夫編). 文光堂, 東京, 600-601, 2014

池田 学 . 脳の理解. 認知症予防専門士テキストブック(浦上克哉, 川瀬康裕, 児玉直樹編). 徳間書店, 東京, 12-16, 2013

- ③ 池田 学 . 前頭側頭型認知症. 神経・精神疾患診療マニュアル(北川泰久, 寺本明, 三村 将編). 日本医師会, 東京, 199-200, 2013

- ④ 池田 学 . 認知症. 脳血管障害と神経心理学 第 2 版(平山恵造, 田川皓一編). 医学書院, 東京, 77-82, 2013

池田 学 , 小松優子. 認知症とケア. 脳とこころのプライマリケア 2 知能の衰え(池田 学編集). シナジー, 東京, 51-56, 2013

池田 学 . 改訂版 老年病・認知症 ~ 長寿の秘訣~ (荻原俊男監修). メディカルレビュー社, 東京, 2013

- ⑦ 松崎志保 , 橋本 衛 , 池田 学 . 梅毒. 誤診症例から学ぶ 認知症とその他の疾患の鑑別. 医学書院, 東京, 156-167, 2013

〔産業財産権〕
出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

池田 学 (IKEDA Manabu)
熊本大学・大学院生命科学研究部・教授

研究者番号 : 60284395

(2)研究分担者

橋本 衛 (HASHIMOTO Mamoru)
熊本大学・医学部附属病院・講師

研究者番号 : 20452881

平井 俊範 (HIRAI Toshinori)
熊本大学・大学院生命科学研究部・准教授

研究者番号 : 40274724

(3)連携研究者

()

研究者番号 :