

令和 2 年 4 月 13 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10331

研究課題名(和文) 老年期精神障害におけるレビー小体病の関与を評価し、予後を追跡する

研究課題名(英文) Evaluating the involvement of Lewy body disease in geriatric psychiatry

研究代表者

大島 悦子(Oshima, Etsuko)

岡山大学・医学部・客員研究員

研究者番号：60583094

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：60歳以上のうつ病入院患者52人にMIBG心筋シンチを施行し、ハミルトンうつ病評価尺度にて症候を評価した。MIBG正常38人・取り込み低下14人であった。取り込み低下群は正常群と比較して、「不安の身体症状」「精神運動制止」の得点が有意に高かった。全例を対象として相関を見ると、MIBG心筋シンチの心縦隔比の値と「不安の身体症状」「精神運動制止」「精神運動激越」の得点との間に有意な相関を認められた。

上記とは別に、健忘型軽度認知障害患者の治療同意能力を評価した。3割の患者で簡単な場面でも治療同意能力を欠くこと、また、医師の臨床判断では、治療同意能力の低下に気付きにくいことが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢のうつ病患者では、MIBG心筋シンチでの取り込み低下を認める例が全体の1/4を占めており、レビー小体病を背景病理として有する場合が少なくないことが明らかになった。神経変性疾患を有する例では、身体的なりハビリテーションの実施や転倒予防が重要であり、薬剤過敏性も考慮する必要があるため、治療選択においても重要な差異を生じる。特に、身体症状の訴えが目立つ高齢うつ病患者では、レビー小体病を併存する可能性が高いことも明らかとなった。

また、軽度認知障害患者でも治療同意能力が低下している場合が少なくない。よって、病状や治療の説明の際には図表を活用し、記憶力に負荷の掛からない方法を採用する必要がある。

研究成果の概要(英文)： Fifty-two elderly inpatients with depression were included in this study. The Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) was administered at admission, and 123I-MIBG cardiac scintigraphy was performed. Of 52 patients, 38 had normal and 14 had reduced MIBG uptake. Mean HDRS composite scores of 'somatic and psychic anxiety (Marcos)' and 'somatic anxiety/somatization factor (Pancheri)' were higher in the low uptake group than in the normal uptake group. Correlation analyses of the late phase heart-to-mediastinum (H/M) ratio on the MIBG test and each item of the HDRS revealed that the H/M ratio was significantly correlated with scores of 'agitation', 'anxiety-somatic', and 'retardation' on the HDRS.

In another study, we attempted to evaluate the competency for amnesic MCI (aMCI) patients (n=40) to make a medical choice. Not a few patients with aMCI (n=12) were judged by a team conference to have no competency to consent to therapy even in a relatively simple and easy case.

研究分野：老年精神医学

キーワード：レビー小体病 認知症 軽度認知書具合 老年期精神障害 うつ病 治療同意能力

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周知の事実であるが、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、非常に重要である。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。

我々は、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、高齢発症の精神病性障害を呈した患者で、レビー小体病が多く認められたことを平成26年に世界で初めて報告した¹⁾。具体的には、40才以降に発症した精神病性障害 23例の剖検脳を精査した処、26.1%でレビー小体病理が認められた。年齢を合致させた対照 71例では、レビー小体病理の頻度は11.3%であった。また、65歳以降に発症した大うつ病(剖検例)を対象とすると、レビー小体病の頻度は60%と非常に高率であった。我々の報告以外にも、アルツハイマー病の剖検脳を対象とした報告で、扁桃核にレビー小体を認めた例では、認めなかった例と比較して高率に(31% vs 9%)うつ病を合併していたことが報告されている²⁾。

上記研究とともに、老年期精神障害を解明するためには、その近縁に存在する老年期認知症や軽度認知障害についても、その病態解明を進めていくことが必要である。そのため、『研究実施計画』や『今後の研究の推進方策』において記載してきたように、認知症患者の呈する臨床症候に関する研究を進めていく。具体的には、認知機能障害の神経基盤や治療同意能力の問題にも注意を払い、研究を進めていくこととした。

1) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 264: 317-331, 2014.

2) Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Neurology 67, 660-665, 2006.

2. 研究の目的

既に記載したような病理研究による成果を、臨床の場で検討しようとするのが本研究の目的である。老年期精神障害(狭義)の背景病理として、臨床場面でレビー小体病を検討するという研究は今までに報告はなく、独創的である。また、本研究の仮説は、既に剖検脳を対象とした病理研究によって支持されており¹⁾²⁾、その妥当性は高い。器質性病変の関与が強く疑われる場合には、予後予測が変わり、治療・看護・リハビリテーションの方針も大きく変わるため、臨床的にも大きな意義を有する。具体的には、老年期の精神障害におけるレビー小体病の影響を評価するために、研究を実施する。精神科病棟に入院した高齢患者を対象として詳細な検査を実施し、レビー小体病の疑われる例を特定し、臨床特徴を明らかにする。

さらに、認知症や軽度認知障害の臨床症候に関して、その障害の程度や特徴、および神経基盤を明らかにすることは、老年期精神障害との適確な鑑別あるいは併存の判断に役立つ。具体的には、アルツハイマー型認知症における記憶障害の神経基盤、社会認知の障害程度、さらには軽度認知障害患者における治療同意能力の障害程度を明らかにすることも本研究の目的とした。

1) Nagao S, Yokota O, Ikeda C, et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 264: 317-331, 2014

2) Lopez OL, Becker JT, Sweet RA, et al. Neurology 67, 660-665, 2006

3. 研究の方法

3-1. レビー小体病理に関して

レビー小体病の有無を、生前の段階で確定的に診断することは現時点では困難であるが、レビー小体病については、認知障害以外に特徴的な症候が出現しやすい事は良く知られている 1)。具体的には、認知機能の変動・幻視・パーキンソニズム・レム睡眠期行動異常などである。さらに加えて、記憶障害が始まる前から様々な症候が出現しやすいことも明らかになっている 2)。具体的には、便秘・嗅覚低下・抑うつ・起立性低血圧などが挙げられている。これらは記憶障害の出現より 5 年から 9 年も前から出現する 2)。ただ、これらの臨床症候は、精神疾患に伴って出現したり、抗精神病薬による副作用として出現することも稀では無い。そのため、より特異的な指標として、MIBG 心筋シンチでの取り込み低下を指標として採用することとした。なお、本研究内容については、申請時点において既に当院の倫理委員会の承認を受けており、対象者と家族に説明後、書面による同意を得た上で実施された。

精神科病院に入院中の高齢うつ病患者を対象として、MIBG 心筋シンチの所見を用い、正常群と取り込み低下群とに群分けし比較検討した。なお、MIBG に影響する抗うつ薬や降圧薬の使用例および心臓疾患例は除外した。

- 1) McKeith LG, Dickson DW, Love H, et al. Neurology 65, 1863-1872, 2005
- 2) 藤城弘樹, 千葉悠平, 井関栄三. 老年精神医学雑誌 22, 1297-1301, 2011
- 3) Stella F, Radanovic M, et al. Curr Opin Psychiatry 27: 230-235, 2004

3-2. 認知症の臨床症候調査

当院精神科の物忘れ外来を受診した患者および家族を対象として調査を実施した。研究内容については、当院倫理委員会からの承認を受けており、患者および家族からの書面による同意を得て実施している。

臨床の必要に応じ、頭部MRIや脳血流SPECTを実施し、多数例について後ろ向きに調査を行った。なお、治療同意能力については、上記とは別個に、当院倫理委員会からの承認を得て、別個に書面による同意を得て実施した。

4. 研究成果

4-1. レビー小体病

老年期精神障害におけるレビー小体病理の重要性を検討した。計 52 名の高齢うつ病患者が対象となった。その内 MIBG 正常は 38 名、取り込み低下は 14 名だった。両群で、年齢や性別、抗うつ薬内服状況に有意差は無かった。両群の臨床症候を比較すると、取り込み低下群は正常群と比較して、HDRS の下位項目の「不安の身体症状」、「精神運動制止」の得点が有意に高かった。全例について見ると、心縦隔比 (H/M 比) と「不安の身体症状」、「精神運動制止」、「精神運動激越」の得点に優位な相関をみとめた。これらの結果から、高齢うつ病患者のなかには、レビー小体病を背景病理として有する一群が存在し、しかも特徴的な症候を呈しやすい可能性が示された (文献)。

4-2. 認知症や軽度認知障害の病態理解を進める研究

2017 年度は、116 人の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。具体的には「こころの理論」に関する一次の誤信念課題であるアン・サリー課題を実

施した。認知症の程度が軽度の患者を対象としたにも関わらず、アン・サリー課題を通過できたのは37%に過ぎなかった。課題を通過できた群と通過できなかった群とを比較すると、前頭葉機能検査に有意な得点差が認められた。「こころの理論」に関する、二次以上の誤信念課題については、アルツハイマー型認知症で低下することは既に報告されていたが、一次の誤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（文献 ）。

次に、2018年度は、アルツハイマー型認知症患者を対象として、記憶障害と関連する脳領域を検討した。記憶障害の評価には、最も詳細な記憶検査であるWMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) を使用し、言語性記憶および視覚性記憶のスコアと局所脳血流との相関を調べた。188例のアルツハイマー型認知症患者を対象とした。対象群の平均年齢は74.8歳、MMSE平均得点22.1点であった。年齢・性別・教育歴・全般的認知機能の影響を除外して検討すると、言語性記憶の成績は両側後部帯状回・左楔前部の局所脳血流量と、また視覚性記憶の成績は右後部帯状回・右楔前部の局所脳血流量と相関していた（文献 ）。

3年目である2019年度は、患者の治療同意能力について評価・検討を行い報告した。認知症者の治療同意能力に関しては既に多数の報告がある（ただし、本邦からの報告は皆無である）が、軽度認知障害に関する報告は世界的にも稀である。我々は健忘型軽度認知障害患者を対象として、治療同意能力評価を実施した。その結果、簡単な診療場面においても、健忘型軽度認知障害患者の約3割で治療同意能力を欠いていること、また、医師の臨床判断では、治療同意能力の低下に気づきにくく、たとえ専門医であっても評価が甘くなりやすいことが明らかとなった（文献 ）。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Oshima E, Takenoshita S, Iwai R, Yabe M, Imai N, Horiuchi M, Takeda N, Uchitomi Y, Yamada N, Terada	4. 巻 32
2. 論文標題 ompetency of aMCI patients to consent to cholinesterase treatment	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 211-216
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1017/S1041610219000516	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 Takenoshita S, Terada S, Oshima E, Yamaguchi M, Hayashi S, Hinotsu K, Esumi S, Shinya T, Yamada N	4. 巻 19
2. 論文標題 Clinical characteristics of elderly depressive patients with low metaiodobenzylguanidine uptake	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Psychogeriatrics	6. 最初と最後の頁 566-573
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/psyg.12439	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 Hayashi S, Terada S, Oshima E, Sato S, Kurisu K, Takenoshita S, Yokota O, Yamada N	4. 巻 8
2. 論文標題 Verbal or Visual Memory Score and Regional Cerebral Blood Flow in Alzheimer Disease	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra	6. 最初と最後の頁 1-11
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000486093	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 -
1. 著者名 Takenoshita S, Terada S, Yokota O, Kutoku Y, Wakutani Y, Nakashima M, Maki Y, Hattori H, Yamada N	4. 巻 61
2. 論文標題 Sally-Anne test in patients with Alzheimer 's disease dementia	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Alzheimer's Disease	6. 最初と最後の頁 1029-1036
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3233/JAD-170621	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 寺田整司	4. 巻 36
2. 論文標題 BPSDに対する非薬物療法	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 日本精神科病院協会雑誌	6. 最初と最後の頁 58-63
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5件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 竹之下慎太郎, 寺田整司, 大島悦子, 山口恵, 林聡, 樋之津健二, 江角 悟, 新家崇義, 三木知子, 横田修, 山田了士
2. 発表標題 MIBG心筋シンチグラフィで取り込み低下を示す高齢うつ病患者の臨床的特徴
3. 学会等名 第38回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田整司, 三宅啓太, 原紘志, 大島悦子, 石津秀樹, 山内裕子, 北本哲之, 佐藤克也, 竹之下慎太郎, 山田了士
2. 発表標題 アルツハイマー病の経過中に、右上肢の強直性痙攣から始まり、けいれん重積を来した一例、その臨床と病理
3. 学会等名 第19回 岡山認知症研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 寺田整司
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第113回 日本精神神経学会 学術総会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 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
3. 学会等名 第36回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 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
2. 発表標題 アルツハイマー病患者におけるSally-Anne課題
3. 学会等名 第36回 日本認知症学会学術集会
4. 発表年 2017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
研究 分担 者	寺田 整司 (Terada Seishi) (20332794)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・准教授 (15301)	