

平成 30 年 6 月 12 日現在

機関番号：24303

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2012～2015

課題番号：24660051

研究課題名(和文) 認知症高齢者の情動を活かした看護介入方法と評価スケールの開発

研究課題名(英文) Nursing care utilizing the emotion of the person with dementia and the evaluation of the emotion scale

研究代表者

占部 美恵(片丸美恵)(Urabe, Mie)

京都府立医科大学・医学部・講師

研究者番号：00451401

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、認知症高齢者の情動を活かした介入方法と評価スケールの開発に向けた最初の段階の研究として、脳画像研究を実施した。アルツハイマー病群29名とコントロール群21名を対象にして、認知症の心理症状と脳の萎縮部位を明らかにして、情動反応に重要な扁桃体とその投射領域の萎縮と心理症状との関連を調査した。「不安」「易怒性」「アパシー」では扁桃体と海馬領域の萎縮が示され、情動調節機能への影響が考えられた。

研究成果の概要(英文)：To develop nursing care utilizing the emotion of person with dementia, I am researching brain imaging to clarify evidence of the emotions of Alzheimer's disease (AD). The purpose of this research is to study the relation between the atrophy of the amygdala and its projection area in the brain and Behavioral and Psychological symptoms of dementia (BPSD). The subjects were a group of patients with AD (ADG : 29, 6 males, 23 females : average age; 80.7 years old : average of MMSE, 20 points), and a control group (21, 6 males, 21 females : average age; 74.1 years old : average of MMSE; 28 points). I investigated Behavioral and Psychological symptoms of dementia (BPSD) used Neuropsychiatric Inventory - Nursing Home Version (NPI-NH-J). I analyzed brain atrophy used magnetic resonance imaging (3T) and Voxel-Based Morphometry, and compared ADG with control group in each BPSD. The atrophy of amygdala and hippocampus was related with 3 sub-scores of NPI-NH-J (Anxiety, Irritability/Lability, Apathy).

研究分野：精神看護学

キーワード：認知症 BPSD 扁桃体 VBM

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病 (AD) における脳萎縮は、初期より海馬、海馬傍回、扁桃体、嗅内皮質の内側頭葉側領域にみられる。AD における情動システムの中心である扁桃体の萎縮では、20~30%の中心核と外側核・基底核の萎縮 (E. Cavado, et.al., 2011)¹⁾や、基部の中心部と側部の萎縮の集中 (Michael, et.al., 2014)²⁾が指摘されている。これらの先行研究の結果は、AD において扁桃体内における中心核・外側核・基底核のそれぞれの結合の障害が考えられ、すなわち扁桃体からの出入力の障害が示唆される。

そこで本研究では、認知症高齢者の情動を活かした介入方法と評価スケールの開発に向けた第1段階の研究として、AD の脳萎縮と情動との関連を扁桃体に着眼して研究を実施した。

2. 研究の目的

認知症高齢者の情動を活かした介入方法と評価スケールの開発に向けた第1段階の研究として、AD 患者の脳萎縮部位を調査し、扁桃体とその投射領域の萎縮とADの行動・心理症状との関連を明らかにする。

3. 研究の方法

1) 対象

AD 群は、認知症専門外来の初診受診者で、受診した段階で抗認知症薬を使用しておらず、DSM- の診断基準に基づいてADと診断された、65歳以上の高齢者だった。AD 群は、29名 (男性6名、女性23名) であり、平均年齢は80.7歳 (SD5.65)、MMSE またはMMSE-J は平均20点 (SD2.73) だった。

コントロール群は、認知機能が低下していない、健康な65歳以上の高齢者だった。コントロール群は、21名 (男性6名、女性15名) で、平均年齢は74.1歳、MMSE は平均28点だった。

2) 調査期間: 2012年11月~2015年3月

3) 方法

(1) 認知機能検査には、Mini-Mental State(MMSE)またはMMSE日本語版を

使用した。

(2) 心理症状の測定に、Neuropsychiatric Inventory- Nursing Home Version : NPI-NH(Cummings, MD, et al., 2000) のNPI-NH-Japanese version

(Shigenobu, et al., 2008)を使用した。

(3) Voxel-Based Morphometry (VBM) 全ての対象者で頭部MRI(3テスラ)を施行し、gradient echo法による3次元T1強調画像を得た。画像解析ソフトであるMatlab 2007(Mathworks Inv., Sherborn, MA, USA)上で、Statistical Parametric Mapping (SPM8; Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, UK)、Voxel-Based Morphometry 8 tools (VBM8)を動かさせて画像解析を行った。

画像処理手順

3次元T1強調画像の信号値不均一補正を行い、Montreal Neurologic Institute (MNI) テンプレートに標準化 (解剖学的標準化: normalization) した。標準化した画像は、Diffeomorphic Anatomical Registration Through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL)アルゴリズムを用いて、灰白質、白質、脳脊髄液に分割化 (segmentation) した。解剖学的標準化の際の非線形変換パラメータのみから得られるJacobian determinantを分割化画像に掛け合わせて得られた灰白質画像を8mm full width at half maximum Gaussian kernelにより平滑化した。

統計解析

) NPI-NH-Jにて、頻度、重症度、負担度のいずれかの項目にチェックされていた症状を持つアルツハイマー群を抽出した。)
) 出現していたNPI-NH-Jの症状毎に、その症状を持つアルツハイマー群と健常群を比較した。

健常者群と比較してアルツハイマー群に

において灰白質体積が減少している脳領域を調べるために two-sample t-test を行った。統計学的閾値は voxel level で uncorrected $p < 0.001$ 、cluster level で uncorrected $p < 0.01$ とした。SPM にて得られた MNI 座標から Talairach の座標に変換して、Wake Forest University Pickatlas

(<http://fmri.wfubmc.edu/software/PickAtlas>)、Talairach Client (<http://www.talairach.org/client.html>)を使用して解剖学的名称を同定した。

4) 倫理的配慮

- (1) 京都府立医科大学医学倫理審査委員会の承認 (C-1164) と京都大学大学院医学研究科医の倫理委員会の承認 (E - 1532) と、を得た。本研究は、ヘルシンキ宣言を遵守している。
- (2) 対象者、対象者の家族、当該施設に、研究の意義・目的・方法、匿名性、研究協力を辞退できること、辞退しても不利益を何ら被ることはないことを、文書及び口頭にて説明し、署名にて同意を得た。

4. 研究成果

1) 心理・行動症状 (NPI-日本語版)

AD 群の中で、心理症状が出現していたのは 24 名で、出現していなかった (NPI 日本語版スコア 0 点) ののは 5 名だった。

NPI 日本語版のサブスコアでは、対象者の中で最も多かった症状はアパシー 14 名 (48%) であり、次いでうつ 12 名 (41%)、不安 10 名 (34%)、睡眠障害 10 名 (34%)、易怒性 8 名 (28%)、興奮 5 名 (17%)、食行動の異常 4 名 (14%)、妄想 3 名 (10%)、多幸 3 名 (10%) だった。最も少なかったのは、幻覚 1 名 (3%)、脱抑制 1 名 (3%)、異常行動 1 名 (3%) だった。

2) VBM : AD 群とコントロール群の比較

AD 群とコントロール群との比較では、両側の海馬と鉤、左側の海馬傍回に脳萎縮が見出された。

最も広範囲の脳の萎縮領域との関連が示されていたのは「不安」であり、その領域は、両側の扁桃体、右の海馬が萎縮していた。他に、扁桃体領域の萎縮がみられた NPI-J の項目は、「易怒性」、「アパシー」だった。「易怒性」では右の扁桃体と海馬が萎縮しており、「アパシー」では左の扁桃体が萎縮していた。

扁桃体は、報酬に基づく、積極的な、母性的な、性的な行動など、様々な感情的機能および感情状態に関与すると考えられている。(Joseph E. et al., 2009)³⁾。扁桃体が萎縮したこれらの結果に基づいて、感情機能の制御に混乱があると推測することができる。したがって、扁桃体の萎縮が AD 患者の感情、特に不安、過敏性/不安定性、無感情など、BPSD に対して影響を与える可能性が考えられる。

また、扁桃体は、海馬 (Aggleton, J.P., 1986)⁴⁾ や、前頭前野領域 (Ghashghaei, H.T., 2002)⁵⁾ との神経結合を有している。したがって、扁桃萎縮は、海馬および前頭前葉との神経結合に影響を及ぼす可能性がある。近年の研究によると、皮質下領域の前頭前野領域の制御が感情処理に関与することが示唆されている。(Hariri, A.R., et al., 2003 : Nomura, M., 2004)^{6) 7)} 従って、扁桃体、前頭前野および海馬の間の神経回路を活性化または制御する介入は、不安または過敏性/不安定性などの BPSD を肯定的な感情に変えることが考えられる。

本研究の限界

本研究は、脳の形態学的変性によって影響を受ける 1 つの神経経路に関連する考察についてのみ議論した。

引用文献

- 1) E. Cavado, M. Boccardi, R. Ganzola, E. Canu, A. Beltramello, C. Caltagirone, P.M. Thompson, G.B. Frisone (2011): Local amygdala structural differences with 3T MRI in patients with Alzheimer disease,

Neurology 76, 727-733.

2) Michael I. Miller, Laurent Younes, J. Tilak Ratnanather, Timothy Brown, Huong Trinh, David S.Lee, Daniel Twaed, Pamela B. Mahon, Susumu Mori, Marilyn Albert(2015): Amygdala atrophy in symptomatic Alzheimer's disease based on diffeomorphometry : the BIOCARD chhot, Neurobiology of Aging 36, S3-S10.

3) Joseph E. Ledoux, Daniela Schiller, The human amygdala(chapter2), in: Paul J. Whalen, Elizabeth A. Phelps (Eds.), The human amygdala. New York: A Division of Guilford Publications Inc; 2009: p.43-60.

4) Aggleton, J.P, A description of the amygdala-hippocampal interconnections on the macaque monkey. Experimental Brain Research, 1986; 64: 515-526.

5) Ghashghaei, H.T., Barbas, H., Pathways for emotion : Interactions of prefrontal and anterior temporal pathways in the amygdala of the rhesus monkey. Neuroscience, 2002; 115(4): 1261-1279.

6) Hariri, A.R., Mattay, V.S., Tessitore, A., Fera, F., Weinberger, D. R., Neocortical modulation of the amygdala response to fearful stimuli. Biological Psychiatry, 2003; 53(6): 494-501.

7) Nomura, M., Ohira, H., Haneda, K., Iidaka, T., Sadato, N., Okada, T., et al., Functional association of the amygdala and ventral prefrontal cortex during cognitive evolution of facial expressions primed by masked angry face : An event-related fMRI study. NeuroImage, 2004; 21(1): 352-363.

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 0 件)

[学会発表] (計 2 件)

1) Mie Urabe , Jin Narumoto , Teruyuki Matsuoka , Shogo Taniguchi , Yuka Kato , Mayu Ogawa , Kengo Kitajima ,

Ayae Kinoshita (2013) : Brain atrophy Comparison between Alzheimer's Disease patients with Psychological Disturbance and without Psychological Disturbance and Healthy Elderly People using Voxel Based Morphometry , International Psychogeriatric Association 16th International Congress , Seoul , Korea , October 3.

(発表 : 2013 年 10 月 3 日)

2) Mie Urabe , Jin Narumoto , Teruyuki Matsuoka , Yuka Kato , Shinji Urabe , Ayae Kinoshita (2017) : Preliminary research toward effective care of BPSD considering the atrophy of the brain area in Alzheimer's disease, Alzheimer's Association International Conference, London, England, July.

(発表 : 2017 年 7 月 16 日)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

[その他]

ホームページ等 該当なし

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

占部 美恵 (URABE Mie)

京都府立医科大学医学部看護学科・講師

研究者番号 : 00451401

(2) 研究分担者

加藤 佑佳 (KATO Yuka)

京都府立医科大学大学院医学研究科・助教

研究者番号 : 60729268

成本 迅 (NARUMOTO Jin)

京都府立医科大学大学院医学研究科・教授

研究者番号 : 30347463

(2012 年 4 月 1 日 ~ 2014 年 3 月 31 日)

松岡 照之 (MATSUOKA Teruyuki)

京都府立医科大学大学院医学研究科・助教

研究者番号 : 40636544

(2012 年 8 月 16 日 ~ 2014 年 3 月 31 日)