

平成 28 年 6 月 21 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25460885

研究課題名(和文) 認知症疾患でみられる無為の多面的解析の試み

研究課題名(英文) Multidimensional analysis of abulia in patients with dementia

研究代表者

齋藤 尚宏 (Saito, Naohiro)

山形大学・医学(系)研究科(研究院)・講師

研究者番号：20534168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：認知症に伴う行動異常や精神症状(BPSD)は、患者や介護者のQOLを著しく損なうことが知られている。なかでも「無為(abulia)」は自発的な発話、運動、思考、感情的反応の減少として高い頻度で観察されるが、いまだ評価法や治療法が確立されていない。抑うつ(depression)、意欲低下(apathy)、幸福感の喪失(anhedonia)、失感情症(alexithymia)の4つの要因から無為の疾患特異性について検討した。

研究成果の概要(英文)：It's well known that behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) causes low quality of life in patients and caregivers. Abulia is a state of reduction in speech, movement, thought and emotional reaction. It is most commonly observed in patients with dementia. However, it has not been established how to evaluate and approach for treating it. We investigated depression, apathy, anhedonia and alexithymia in patients with dementia.

研究分野：行動神経学

キーワード：認知症 無為 意欲低下 失感情症 抑うつ

1. 研究開始当初の背景

認知症では異常行動や精神症状 (BPSD; Behavioral and psychological symptoms of dementia) が出現することで、患者および介護者の生活の質が著しく損なわれる。BPSD の中でも “無為” は、自発的な発話、運動、思考、感情的反応の減少として観察され、社会生活が著しく障害される。その発現には様々な心理的・身体的要因が複合的に関与すると考えられ、治療には複合的要素を個別に評価することが必要となるが、専門医の間でも “無為” の定義は曖昧で統一された基準が存在せず、包括的な評価法や治療法はまだ確立されていない。近年アルツハイマー病やパーキンソン病を対象とした研究から、“無為” を引き起こす心理的要因として、“抑うつ (depression)”、“意欲低下 (apathy)”、“幸福感の喪失 (anhedonia)”、“失感情症 (alexithymia)” の関与が明らかになってきた。特にパーキンソン病では、“抑うつ” を伴わない “意欲低下” や “幸福感の喪失” が生じることが知られており、いずれもドーパミン作動性神経回路の機能異常が背景にあると考えられている。アルツハイマー病でもドーパミン機能の障害を示す病理学的証拠や機能画像の結果が数多く報告されている。

一方で、前頭葉、大脳基底核、視床およびこれらの神経連絡線維の局所病変によっても “無為” が生じることから、その病態には前頭葉線状体視床回路が深く関わっていることが推測される。機能画像研究でも、基底核や前頭葉 - 特に内側面と眼窩面の機能低下との関連が示唆されている。しかし、前頭葉側頭葉変性症を対象にした “無為” の心理的要因を多面的に調べた研究はない。

2. 研究の目的

認知症では疾患の種類を問わず “無為” が高頻度に認められるが、“無為” に疾患特有の質的違いが存在するかどうかは明らかでない。そのため病態の異なる認知症疾患を対象に、“無為” を多面的に評価し比較することは、“無為” の病態を解明する上で重要と考えられる。

“抑うつ (depression)”、“意欲低下 (apathy)”、“幸福感の喪失 (anhedonia)”、“失感情症 (alexithymia)” の4つの心理的要因によって、“無為” にも質的な違いがあることを明らかにする。

“無為” の各要因と他の認知機能や身体機能との関係を明らかにする。

認知症疾患による “無為” の質的な違いを検討する。

“無為” の質的な違いが、解剖学的な障害部位の違いにより生じるのか、ドーパミン系の神経機能障害によるのか、複合的な要因によるのかを、形態画像 (MRI) と機能画像 (PET) の解析から明らかにする。

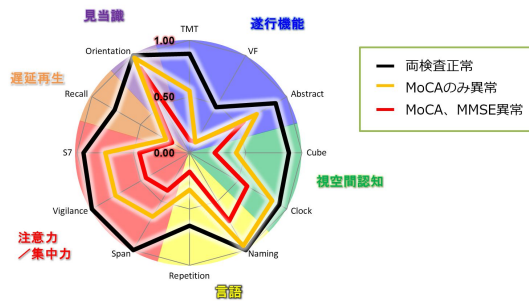
3. 研究の方法

本研究では、健常者および認知症 (アルツハイマー病、前頭側頭葉変性症、レビー小体型認知症、パーキンソン病) と診断された患者を対象に、神経心理学的検査による認知機能評価、身体機能評価、“無為” の要因別評価を行い、“無為” の各要因と、認知機能、身体機能、疾患との相関を調べた。“無為” の各要因と特定の脳領域の関係の有無を MRI 形態画像および PET 機能画像を用いて検討した。

認知機能障害のスクリーニングには MoCA (The Montreal Cognitive Assessment) を使用したほか、FAB (Frontal assessment battery)、ADAS-Jcog (Alzheimer's disease assessment scale) 等を、BPSD 評価には NPI (Neuropsychiatric inventory) を用いた。“無為” の評価には、“意欲低下 (apathy)” に対して AS (apathy scale)、“抑うつ (depression)” に対して BDI-II (Beck depression inventory II) と GDS (Geriatric depression scale)、“幸福感の喪失 (anhedonia)” に対して SHAPS (Snaitth-Hamilton pleasure scale)、“失感情症 (alexithymia)” に対しては TAS-20 (Toronto alexithymia scale-20) を用いた。

4. 研究成果

(1) パーキンソン病 (PD) の認知機能障害のスクリーニング検査として、モントリオール認知評価 (The Montreal Cognitive Assessment; MoCA) の有用性が報告されている。我々は PD の認知機能低下の検出に対する日本語版 MoCA (MoCA-J) と MMSE の有用性を比較し、MoCA-J の成績に影響を与える因子について検討した。さらに MoCA-J による PD の認知機能障害の特徴の抽出を試みた。PD 患者を対象に、MoCA-J および MMSE を実施した。同時にパーキンソン病統一スケール、知的機能簡易評価 (JART)、ベック抑うつ質問票も実施し、年齢、教育歴、罹患年数、Hoehn&Yahr 重症度分類と合わせて、MoCA-J の成績と相関解析を行った。次に対象を両検査正常群、MoCA-J 異常群、MMSE 異常群、両検査異常群に分け、下位項目の成績を比較した。MoCA-J と MMSE の得点は順相関を示したが、カットオフ値以下の割合は MoCA-J で MMSE に比べ有意に高かった。MoCA-J の得点は、JART 予測 IQ と順相関を、年齢と逆相関を認めた ($=0.01$) が、他の因子とは有意な相関は認めなかった。MoCA-J 下位項目の成績は、MoCA 異常群では、遂行機能および遅延再生を始め、注意、空間認知、言語で低下を認めたが、見当識は保たれていた。PD の認知機能障害の特徴とされる、注意障害、遂行機能障害、視空間認知障害、記憶障害の簡易スクリーニング検査として MoCA-J は有用であると考えられた。



MoCA でみたパーキンソン病の認知機能障害

(2) IWG-2 によるアルツハイマー病の診断基準では、非典型アルツハイマー病の中に後頭型が挙げられた。稀な疾患とされるが、本認知症研究において3例を経験したので報告した。

後頭型は後頭側頭型と両側頭頂型に分けられ、1988年に進行性高次視覚障害を主体とする認知症として後頭皮質萎縮症と報告されたことに始まる。病理学的には、アルツハイマー病のほかにも、レビー小体型認知症や大脳皮質基底核変性症などの報告がある。

両側頭頂型は別名背側型と呼ばれ、視覚性注意障害のため、半側空間無視や同時失認がみられ、さらには精神運動注視麻痺にまで至るため、ADL障害が著しく、介護負担の大きい疾患群である。今回経験した3症例とも女性で、原因疾患については最終的に病理診断には至っていないものの、それぞれアルツハイマー病、レビー小体型病と脳梗塞の合併、大脳皮質基底核変性症と考えられた。

(3) 原発性進行性失語は病初期より言語障害を主徴とする神経変性疾患で、失文法(非流暢型)、意味型、ロゴペニック型の3つの臨床型に分類することが提唱されてきた。しかし、2種類以上の臨床型の診断基準を満たす症例や、いずれの臨床型の診断基準を満たさない症例が数多くみられることから、診断基準の見直しが提唱されている。本認知症研究において、MRIやSPECT画像所見からアルツハイマー病と診断し、喚語困難を主体とした分類不能の原発性進行性失語を経験し報告した。呼称障害が顕著だが、失構音、理解障害、復唱障害を認めないのが特徴で、anomic(失名辞)型ともいえる失語症と考えられた。

(4) 喚語困難と左上肢振戦で発症し、発話中の停止を特徴とする発語失行(apraxia of speech; AOS)を呈した進行性核上性麻痺の一例を経験した。メイヨークリニックのグループは発語失行で発症する変性疾患の一群を原発性進行性発語失行(primary progressive apraxia of speech; PPAOS)とし、その病因の多くはタウオパチーであることを示すと同時に、補足運動野と運動前野背側部に変性がみられることを明らかにしている。本症例の発語失行は、口部の発話筋群

における系列動作の障害によって生じると考えられ、その背景としてタウオパチーによる補足運動野と運動前野背側部の機能障害が示唆された。

前頭側頭葉変性症には、原発性進行性失語が含まれるが、本研究でも失文法型(非流暢型)、意味型に加え、発語失行型も含まれるものと考えられた。

(5) 大脳皮質基底核変性症は、タウオパチーに分類される神経変性疾患であり、教科書的には失行や皮質性感覚障害などの高次の感覚運動障害が特徴とされる。近年、前頭側頭型認知症、原発性進行性失語、後頭皮質萎縮症といった感覚運動障害以外の症状を呈する症候群の原因疾患として報告され、疾患概念そのものが変わりつつあり診断基準の見直しが行われている。本認知症研究でも、感覚性失語で発症し、のちに大脳皮質基底核変性症と診断された症例を経験した。大脳皮質基底核変性症は進行性核上性麻痺と生前に鑑別することが難しいため、現在は皮質基底核症候群としてより広い疾患概念にまとめられるが、失語症状は本症例のように流暢性(感覚性)失語から非流暢(運動性)性失語を呈するものまで報告があり、感度および疾患特異度の高い診断基準の作成はまだ困難である。

(6) 本研究の主たる目的である“無為”に関するデータ収集および解析は、まだ途上であるが、データ収集の過程で原発性進行性失語や後頭皮質萎縮症といった頻度の高くない認知症についての理解が深まり、臨床診断の問題点および診断基準の見直しが必要なことが明らかとなった。予定していた“無為”についての研究は今後も継続して行う。

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 1件)

齋藤 尚宏: 臨床家のための神経心理学入門 病巣部位のとらえ方. 神経心理学. 2015; 31(3): 191-193 査読無

〔学会発表〕(計 7件)

伊藤さゆり 他: 視空間認知障害が前景に立った大脳皮質基底核症候群の1例. 第27回東北神経心理懇話会, 東北大学医学部良陵会館(宮城県仙台市); 2016年2月

伊藤さゆり 他: 臨床的認知症尺度(CDR)の判断と問題解決能力の項目評価に関する検討. 第26回山形認知症研究会, 山形国際ホテル(山形県山形市); 2015年4月

丹治和世 他: 進行性失語で発症した大脳皮質基底核変性症の1例. 第95回日本神経学会東北地方会, フォレスト仙台

(宮城県仙台市); 2015年3月
齋藤尚宏 他: 発話中の停止を特徴とする進行性核上性麻痺の1例. 第26回東北神経心理懇話会, 東北大学医学部民陵会館(宮城県仙台市); 2015年2月

齋藤尚宏 他: アルツハイマー病と考えられた喚語困難を主体とする原発性進行性失語の一例. 第19回日本神経精神医学会, つくば国際会議場(茨城県つくば市); 2014年10月

宇野友貴 他: アルツハイマー病における質感認知障害 - 野菜鮮度判断検査を用いた検討 -. 第38回日本神経心理学学会学術集会, 山形テルサ(山形県山形市); 2014年9月

Saito N et.al.: The Japanese version of the Montreal cognitive assessment performance in patients with Parkinson's disease. International Psychogeriatric Association, Republic of Korea, Seoul; October 2013

〔図書〕(計 1件)

鈴木匡子編、山形大学出版会、脳を知る、2015、28, 39, 80

〔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

6. 研究組織

(1) 研究代表者

齋藤 尚宏 (SAITO, Naohiro)

山形大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号: 20534168