慶應義塾大学学術情報リポジトリ
Keio Associated Repository of Academic resouces

Title	アルツハイマー病の精神症状の縦断的変化に関する神経基盤と臨床評価による統合的研究
Sub Title	The integrated study of both the neural basis and clinical assessment underlying longitudinal changes of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease
Author	仲秋, 秀太郎(Nakaaki, Shutaro) 三村, 將(Mimura, Masaru) 鳥井, 勝義(Torii, Katsuyoshi) 宮田, 淳(Miyata, Jun)
Publisher	
Publication year	2016
Jtitle	科学研究費補助金研究成果報告書 (2015.)
JaLC DOI	
Abstract	アルツハイマー病患者に併発する精神症状の長期経過は不明な点が多い。軽度アルツハイマー病患者を縦断的に調査し, 妄想の出現した患者と出現しなかった患者の頭部MRI画像の拡散テンソル画像を検討した。脳梁膨大部, 両側側頭葉白質部位におけるfractional antisotropy(FA)値は, ベースラインと2年後を比較すると2群とも有意に低下していた。脳梁膝部と両側前頭葉白質部などのFA値は, ベースラインと2年後を比較すると妄想が出現した患者群のみでFA値は有意に低下していた。妄想出現群においては, 前頭葉に関連する領域における白質線維の構造異常が認知症の経過に伴い顕著になるのかもしれない。 The neural substrate underlying the longitudinal changes of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease (AD) demetnia is unclear. In AD, we examined the longitudinal changes of white matter (WM) integrity using a diffusion tensor imaging (DTI) during a 2-year period in AD patients who did or who did not develop delusions. Compared with the baseline, both groups in AD have shown that the fractional antisotropy (FA) values have significantly reduced in both splenium of the corpus callosum, and bilateral temporal lobes after two years. On contrast, the FA values in the genu of the corpus callosum, bilateral frontal lobes have significantly reduced in only one group with the AD patients who developed delusions during a 2-year period. Abnormalities in WM integrity involving several fibers associated with the frontal lobe may be crucial to the longitudinal changes of delusions in AD patients.
Notes	研究種目：基盤研究(C)(一般) 研究期間：2013～2015 課題番号：25461782 研究分野：精神神経科学
Genre	Research Paper
URL	https://koara.lib.keio.ac.jp/xoonips/modules/xoonips/detail.php?koara_id=KAKEN_25461782seika

慶應義塾大学学術情報リポジトリ(KOARA)に掲載されているコンテンツの著作権は、それぞれの著作者、学会または出版社/発行者に帰属し、その権利は著作権法によって保護されています。引用にあたっては、著作権法を遵守してご利用ください。

The copyrights of content available on the KeiO Associated Repository of Academic resources (KOARA) belong to the respective authors, academic societies, or publishers/issuers, and these rights are protected by the Japanese Copyright Act. When quoting the content, please follow the Japanese copyright act.

様　式　Ｃ－１９、Ｆ－１９、Ｚ－１９　（共通）

科学研究費助成事業　　研究成果報告書

平成 ２８ 年　 ５ 月 ２６ 日現在

機関番号：３２６１２
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2013～2015
課題番号：２５４６１７８２

研究課題名（和文）アルツハイマー病の精神症状の縦断的変化に関する神経基盤と臨床評価による統合的研究

研究課題名（英文）The integrated study of both the neural basis and clinical assessment underlying longitudinal changes of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer disease

研究代表者
仲秋　秀太郎（Nakaaki, Shutaro）

慶應義塾大学・医学部・准教授

研究者番号：８０３１５８７９

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費）　　3,800,000円

研究成果の概要（和文）：アルツハイマー病患者に併発する精神症状の長期経過は不明な点が多い。軽度アルツハイマー病患者を縦断的に調査し、妄想の出現した患者と出現しなかった患者の頭部MRI画像の拡散テンソル画像を検討した。脳梁膨大部、両側側頭葉白質部位におけるfractional antisotropy （FA）値は、ベースラインと2年後を比較すると2群とも有意に低下していた。脳梁膝部と両側前頭葉白質部などのFA値は、ベースラインと2年後を比較すると妄想が出現した患者群のみでFA値は有意に低下していた。妄想出現群においては、前頭葉に関連する領域における白質線維の構造異常が認知症の経過に伴い顕著になるのかもしれない。

研究成果の概要（英文）：The neural substrate underlying the longitudinal changes of neuropsychiatric symptoms in Alzheimer’s disease (AD) demetnia is unclear. In AD, we examined the longitudinal changes of white matter (WM) integrity using a diffusion tensor imaging (DTI) during a 2-year period in AD patients who did or who did not develop delusions. Compared with the baseline, both groups in AD have shown that the fractional antisotropy (FA) values have significantly reduced in both splenium of the corpus callosum, and bilateral temporal lobes after two years. On contrast, the FA values in the genu of the corpus callosum, bilateral frontal lobes have significantly reduced in only one group with the AD patients who developed delusions during a 2-year period. Abnormalities in WM integrity involving several fibers associated with the frontal lobe may be crucial to the longitudinal changes of delusions in AD patients.

研究分野：精神神経科学

キーワード：　認知症　精神症状　テンソル画像　FA値　縦断的変化

１．研究開始当初の背景

アルツハイマー病には多様な精神症状が併存する。とりわけ、妄想や興奮、易刺激性などの精神症状は軽度のアルツハイマー病にも出現し、介護負担の増加や施設入所を早める原因となる。妄想は約４割のアルツハイマー病患者に出現し、予後を悪化させる要因となる（Scarmeas　etal.2005)。しかしながら、これらの精神症状の発現機序やその長期経過はいまだ不明な点が多い。過去の脳画像研究は横断研究であり、妄想や興奮の出現前後の脳画像変化に関する課題は検討されていない。認知機能のみならず、患者の QOL も臨床経過を包括的に評価する指標として重要であり、認知症の精神症状と関連する（Matsui et al. 2006)。前頭葉機能もアルツハイマー病の精神症状と相関するので（Nakaaki et al.2008)、これらの指標を脳画像変化と併合して評価すれば、予後指標としての臨床的意義は大きい。

脳 MRI 画像による定量的解析方法は、灰白質を全脳領域にわたり自動解析する方法（voxel-based morphometry:VBM）と白質の微細構造異常を検出する拡散テンソル画像（diffusion tensor image:DTI）が盛んに行われている。研究代表者らはこれまでに、VBM と DTI を複合的におこない、これらの方法により、脳内の複数の灰白質領域間の白質線維連結の異常とアルツハイマー病の精神症状に関与する脆弱性との関連を明らかにした。（**図１と図２,３**）(Nakaaki et al.2013)

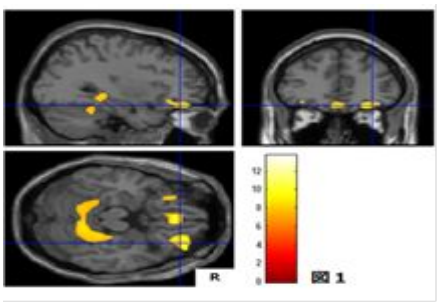

図１　アルツハイマー病で妄想が出現した患者と出現しなかった患者の差異　　VBM により灰白質の低下した部位

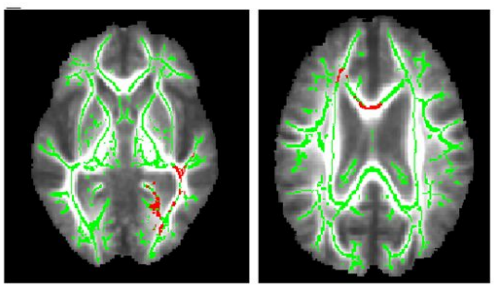

図２　　図３

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

以上の所見を踏まえると、アルツハイマー病の妄想や興奮などの精神症状の出現前後の脳画像を臨床的な指標などと統合した縦断的な比較検討の臨床的な意義は大きい。

２．研究の目的

本研究の全体的な構想は、軽度アルツハイマー病患者を縦断的に調査し、妄想が出現した患者と出現しなかった患者の頭部 MRI 画像の脳形態画像および DTI や臨床評価（認知症患者の生活の質や前頭葉機能など）を複合的に検討することが主な目的である。

３．研究の方法

研究デザイン　前向きコホート研究
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) <u>臨床症状と高次脳機能の評価</u>　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) <u>頭部 MRI 画像</u>　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。なお、MRI はベースラインから１年ごとに施行。
テンソルの解析は全脳解析と関心領域方法を行う。画像解析には拡散テンソル画像による Fractional Anisotropy (FA) などの拡散指標の異常を Dr.View のソフトウェア（AJS 会社）を用いて関心領域を設定した (Stahl ら 2007)。
（**図４**）関心領域の評価は、ブラインドの評価者が測定した。

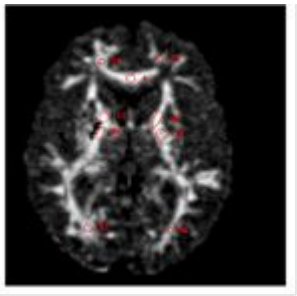

図4　関心領域の設定

４．研究成果

(1) 2 群（妄想が出現した群と出現しなかった群）のベースラインにおける性別、年齢、罹病期間、認知機能などには有意な差異はなかった。

(2) 脳梁膨大部、両側側頭葉白質部位における FA 値は、ベースラインと 2 年後を比較すると 2 群とも有意に低下していた。脳梁膝部と両側前頭葉白質部、内包などの FA 値は、ベースラインと 2 年後を比較すると妄想が出現しなかった患者では FA 値は低下していなかったが、妄想が出現した患者では FA 値は有意に低下していた。

(3) MMSE や FAB などの認知機能の変化はベースラインと 2 年後を比較すると 2 群とも有意に低下していた。患者の QOL は、ベースラインと 2 年後を比較すると妄想が出現しなかった群に比較して、妄想が出現した群での低下が顕著だった。

(4) 脳梁膝部は前頭葉下部を連結する線維であるので、この領域や前頭葉白質部位、内包などの脆弱性はアルツハイマー病における妄想の出現と関連すると推測される。加えて、妄想出現群においては、これらの領域における白質線維の構造異常が認知症の経過に伴い顕著になるのかもしれない。妄想が出現する群では、このような神経ネットワーク障害を反映し外界への情報の認識が低下し、情報の誤認がおきやすいと推測される。

(5) 上記の成果は、アルツハイマー病における妄想の精神症状の出現前後における脳構造の縦断的な変化とそれに関連した臨床的な指標を複合的に評価した国内外で初めての検討であり、妄想の神経基盤を複数の脳領域との白質線維束の異常から明らかにした意義は大きい。

(6) 今後の展望として、アルツハイマー病の精神症状に伴う経過の予測指標が確立すれば、新たな視点による精神症状への早期介入が可能となり、長期予後の改善も期待できる。

５．主な発表論文等

〔雑誌論文〕（計　8　件）

1. Oka M, Nakaaki S, Negi A, Miyata J, Nakagawa A, Hirono N, Mimura M. Predicting the neural effect of switching from donepezil to galantamine based on single-photon emission computed tomography findings in patients with Alzheimer's disease. Psychogeriatrics, 16,121-134, 2016. doi: 10.1111/psyg.12132. 査読有
2. Tatsumi H, Nakaaki S, Satoh M, Yamamoto M, Chino N, Hadano K. Relationships among Communication Self-Efficacy, Communication Burden, and the Mental Health of the Families of Persons with Aphasia. Journal of stroke and cerebrovascular diseases, 25, 197-205. 2016. 査読有 doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.
3. Royall DR, Palmer RF, Matsuoka T, Kato Y, Taniguchi S, Ogawa M, Fujimoto H, Okamura A, Shibata K, Nakamura K, Nakaaki S, Koumi H, Mimura M, Fukui K, Narumoto J. δ scores are exportable across cultural and linguistic boundaries. Journal of Alzheimer's disease, 49, 561-570.2015. 査読有 doi: 10.3233/JAD-150261.
4. Royall DR, Palmer RF, Matsuoka T, Kato Y, Taniguchi S, Ogawa M, Fujimoto H, Okamura A, Shibata K, Nakamura K, Nakaaki S, Koumi H, Mimura M, Fukui K, Narumoto J. Greater than the Sum of Its Parts: δ can be constructed from item level data. Journal of Alzheimer's disease, 49, 571-579. 2015. 査読有 doi: 10.3233/JAD-150250.
5. Royall DR, Matsuoka T, Palmer RF, Kato Y, Taniguchi S, Ogawa M, Fujimoto H, Okamura A, Shibata K, Nakamura K, Nakaaki S, Koumi H, Mimura M, Fukui K, Narumoto J. Greater than the sum of its parts: δ improves upon a battery’s diagnosticperformance.Neuropsychology, 29, 683-692. 2015. 査読有　doi: 10.1037/neu0000153.
6. 仲秋秀太郎,佐藤順子．実行機能;その概念と評価法．老年精神医学, 26;248-256, 2015.　査読無
7. Matsuoka T, Kato Y, Taniguchi S, Ogawa M, Fujimoto H, Okamura A, Shibata K, Nakamura K, Uchida H, Nakaaki S, Koumi H, Mimura M, Fukui K, Narumoto J. Japanese versions of the executive

interview (J-EXIT25) and the executive clock drawing task (J-CLOX) for older people.International Psychogeriatrics, 26, 1387-1397. 2014. 査読有
doi: 10.1017/S104161021400088X

8. Banno K, Nakaaki S, Sato J, Torii K, Oka M, Negi A, Narumoto J, Miyata J, Hirono N, Furukawa TA, Mimura M & Akechi T. Neural basis of three dimensions of agitated behaviors in patients with Alzheimer disease. Neuropsychiatric Disease and Treatment, 10,339-348, 2014. 査読有 doi: 10.2147/NDT.S57522

〔学会発表〕（計　8　件）

1. Mimura M, Oka M, Hotta S, Shikimoto R, Nakaaki S. Effect Measurement Of The NeuralEffect Of Switching From Donepezil To Galantamine Based On Near-Infrared Spectroscopy (Nirs) Findings In Patients With Alzheimer Disease. International Psychogeriatric Association International meeting. 2015.10.13. Berlin (Germany).
2. Nakaaki S, Oka M, Shikimoto R, Tasato K, Hotta S, Mimua M. To explore the neural effects of switching cholinesterase inhibitors based on nead-infrared spectroscopy (NIRS) findings in patients with Alzheimer's disease. 9 th ASAD, 2015. 9.15. KKR Hotel Kumamoto (熊本県熊本市).
3. 加藤佑佳，松岡照之，岡部佳世子，小川真由，中村佳永子，谷口将吾，藤本　宏，江口洋子，飯干紀代子，小海宏之，古川壽亮，仲秋秀太郎，三村　將，福居顯二，成本　迅．アルツハイマー型認知症患者の医療同意能力に関連する認知機能や精神症状の要因の検討．第 30 回日本老年精神医学会 2015 年 6 月 14 日，横浜．パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）．
4. 仲秋秀太郎，川口彰子，佐藤順子，阪野公一，根木淳，田里久美子，岡瑞紀，色本涼，成本迅，明智龍男，三村將．アルツハイマー病における生活習慣病、白質病変と精神症状との関連．第 30 回日本老年精神医学会　2015 年 6 月 13 日，パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）．
5. 根木淳，仲秋秀太郎，川口彰子，佐藤順子，阪野公一，田里久美子，岡瑞紀，色本涼，成本迅，明智龍男，三村將．アルツハイマー病における妄想の縦断的変化の神経基盤．第 30 回日本老年精神医学会　2015 年 6 月 13 日，パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）．
6. Mimura M, Oka M, Nakaaki S. To explore the neural effects of cholinesterase inhibitors on the frontal lobe function in AD patients. 14th ICGP & 19th JSNP Joint Congress, 2014.10.3. Tukuba International Congress Center (茨城県つくば市)

〔図書〕（計　3　件）

1. 仲秋秀太郎．2 章.司法精神医学的評価のベストプラクティス．三村將，成本迅編．新興医学出版,22-35,2015,東京
2. 仲秋秀太郎，佐藤順子[各論]VI.　精神症状の評価法 F.　脳器質障害に関連した臨床評価法 QOL　2.　QOL-AD．精神心理精神機能評価ハンドブック.山内俊雄，鹿島晴雄　編.中山書店，470-472，2015，東京
3. 仲秋秀太郎、川口彰子、橋本伸彦．症例編　強迫性障害．「精神疾患の脳画像ケースカンファレンス診断と治療へのアプローチ」．福田正人，笠井清登，鈴木道雄，三村將，村井俊哉　編.中山書店,235-245,2014,東京

〔産業財産権〕
○出願状況（計　0　件）

○取得状況（計　0　件）

〔その他〕
なし

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）
慶応義塾大学・医学部・教授
研究者番号；00190728

鳥井　勝義（Torii Katsuyoshi）
名古屋市立大学・医学研究科・研究員
研究者番号：20551287

宮田　淳　（Miyata Jun）
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号：90549099