



Title	Alzheimer病におけるアパシーとドパミン神経系の関連 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	宇土, 仁木
Citation	北海道大学. 博士(医学) 甲第14042号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	http://hdl.handle.net/2115/77959
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	theses (doctoral - abstract and summary of review)
Note	配架番号 : 2505
Additional Information	There are other files related to this item in HUSCAP. Check the above URL.
File Information	Niki_Udo_abstract.pdf (論文内容の要旨)



[Instructions for use](#)

学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医学） 氏名 宇土 仁木

学位論文題名

Alzheimer 病におけるアパシーとドパミン神経系の関連
(Relationship between apathy and dopamine nervous system in Alzheimer's disease)

【背景と目的】

近年、本邦においては人口の高齢化に伴い、認知症患者数は増加しており、2050年には65歳以上の人口の27.8%に達すると推測されている。認知症の原因疾患としてはAlzheimer病(Alzheimer's disease: AD)が最多であり、60~80%を占めるとされている。ADでは記憶力低下を中心とした認知機能障害が主症状となるが、認知機能が直接的もしくは間接的に影響を及ぼすことにより発症する認知症の行動・心理症状(behavioral and psychological symptom of dementia: BPSD)も患者、介護者の生活の質を低下させることが知られている。BPSDはその特徴から活動亢進症状、精神病様症状、感情障害、アパシーに分類されるが、このうちアパシーはADにおいて最も頻度の高いBPSDである。アパシーは「自発的で意図的な行動の量的減少」と定義され、認知症における認知機能障害を進行させることが知られている。アパシーの成因を病理学的な面から捉えようと、脳内のドパミン神経系、特に前頭前皮質-大脳基底核回路におけるドパミン神経機能低下が一因となることが推測されている。大脳基底核のドパミン神経機能は $[^{123}\text{I}]\text{-N-}\delta\text{-fluoropropyl-}2\beta\text{-carbomethoxy-}3\beta\text{-(4-iodophenyl)tropane(FP-CIT)-single photon emission computed tomography(SPECT)}$ によって測定可能である。Parkinson病とLewy小体型認知症を対象とした先行研究では、 $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT-SPECT}$ の線条体における結合能(binding potential: BP)がアパシーの程度と逆相関することが示されている。しかし、ADのみを対象として、アパシーと $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT-SPECT}$ との関連を調査した研究は我々の知る限りまだない。本研究の目的は、線条体に投射するドパミン神経機能がADにおけるアパシーの程度と関連するかどうかを調査することである。

【対象と方法】

2015年4月から2018年8月までに、北海道大学病院精神科神経科に入院をした患者のうち、ADと診断された者を対象とした。ADの診断基準にはDiagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition(DSM-5)を用い、5年以上の臨床経験をもつ精神科医が診断した。除外基準として $[^{123}\text{I}]\text{-FP-CIT-SPECT}$ の結果に影響を与えうる抗うつ薬を内服している患者、同様に明らかなParkinson症状を呈する患者を設定した。これらの基準を満たすAD患者を対象に横断的観察研究を行った。アパシーの評価にはApathy Evaluating Scale Informant Japanese version(AES-I-J)を用い、対象者の介護者からAES-I-Jを取得した。AESは各国で広く用いられているアパシーの評価尺度であり、18項目の質問からなり、それぞれの項目について4段階で評価するものである。AES-Iは、介護者によ

る評価尺度であり、AES-I の日本語版である AES-I-J は、その信頼性、妥当性がすでに検証されている。対象者に¹²³I - FP - CIT - SPECT を施行し、得られた SPECT 画像から各関心領域(左右の尾状核及び被殻)内の SPECT 値を測定した。関心領域については SPM12 に内蔵されたアトラスを用いて作成した。参照領域は同様の手法で、後頭葉に設定した。SPECT 値から各部位の BP 値を算出し、AES - I - J 得点との相関を Spearman の順位相関係数分析により検討した。BP 値は以下の式を用いて算出した。

式 (関心領域の平均 SPECT 値-参照領域の平均 SPECT 値) / 参照領域の平均 SPECT 値

また、BP 値や AES-I-J 得点に影響を与えうる、年齢、抑うつ症状、認知機能検査の得点に関して偏相関検定を実施することでそれらの影響を除外した。さらにコリンエステラーゼ阻害薬内服中の対象者については、コリンエステラーゼ阻害薬がアパシーの改善効果を示す可能性があるため、対象から外した解析も上記と同様の手法で行なった。

【結果】

対象者は 19 名で、平均年齢は 76.9 歳、男性 8 名、女性 11 名であった。DSM-5 における major cognitive impairment は 18 名、mild cognitive impairment は 1 名であった。コリンエステラーゼ阻害薬を内服中の対象者は 4 名だった。Spearman の順位相関係数分析では左右尾状核の BP 値と AES - I - J 得点間の有意な逆相関(左尾状核 $r=-0.591$, $P=0.008$ 、右尾状核 $r=-0.551$, $P=0.014$)が観察された。両側被殻に有意な相関は認めなかった。年齢、全般的な認知機能、抑うつ症状の影響を除外するために、これらの項目を含む偏相関解析を施行したところ、左尾状核の BP 値と AES - I - J 得点間の有意な逆相関($r=-0.530$, $P=0.035$)および右尾状核の有意傾向のある逆相関($r=-0.445$, $P=0.084$)が観察された。コリンエステラーゼ阻害薬内服中の対象者を除いた 15 名の解析では Spearman の順位相関係数分析では左尾状核で有意な逆相関を認め($r=-0.586$, $P=0.022$)、右尾状核では有意傾向のある逆相関を認めた($r=-0.475$, $P=0.073$)。この結果は偏相関検定後も同様であった(左尾状核 $r=-0.757$ $P=0.004$, 右尾状核 $r=-0.565$ $P=0.056$)。

【考察及び結論】

本研究では、AD 患者において、両側尾状核の¹²³I - FP - CIT - SPECT の BP 値が低下するに従い、アパシーの重症度が上昇することが明らかにされた。この結果は、Parkinson 病や Lewy 小体型認知症のみならず、AD においても前頭前皮質-大脳基底核回路におけるドパミン神経機能低下がアパシーの病理学的基盤である可能性を示唆している。このことはこれら 3 疾患のアパシーに対して同様の治療戦略を用いることができる可能性を示しており、臨床的応用が期待される結果であると言える。本研究においては対象者数が 19 名と少ないこと、健常対照群を設定していないこと、性差の影響を除外できていないことなどが限界点としてあげられる。今後、AD の対象者を増やし、健常対照群・Parkinson 病群・Lewy 小体型認知症群を設定し、性差の影響を勘案した、より大規模な研究により、本研究の結果が裏付けられることが望まれる。またこれらの疾患を対象としたアパシーの薬物療法治療に関する臨床研究が行われることを期待する。