HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Alzheimer病におけるアパシーとドパミン神経系の関連［全文の要約］
Author(s)	宇土, 仁木
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 配架番号：2505 他
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14042号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/77960
Type	doctoral thesis
File Information	Niki_Udo_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文(要約)

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)

2020 年 3 月

北海道大学

宇土仁木

【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、2015 年には 65 歳以上の人口の 15.5%であった割合が、2050 年には 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、全体の 60〜80%を占めるとされている。AD では記銘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。このうちアパシーは AD において最も頻度の高い BPSD であり、全患者の 72%に出現すると報告されている。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ると、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}I]-N-δ-fluoropropyl-2β-carbomethoxy-3β-(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}I]-FP-CIT-SPECT の線条体における核種の結合能(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}I]-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。我々は AD においては、線条体におけるドパミン神経機能とアパシーの程度の間に逆相関関係があると仮定した。

【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}I]-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、複数の認知症の原因疾患を合併する患者、画像や評価尺度が欠失した患者を設定した。これらの適合基準を満たし、除外基準に該当しない 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。線条体におけるドパミン神経機能については対象者に[^{123}I]-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画像解析ソフトである 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。

BP 値 =（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。続いて年齢、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[^{123}I]－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、我々の仮説と一致する結果であった。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、疾患横断的にドパミン神経系を賦活する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。