



Title	Alzheimer病におけるアパシーとドパミン神経系の関連
Author(s)	宇土, 仁木
Description	配架番号 : 2505
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14042号
Issue Date	2020-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14042
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79789
Type	doctoral thesis
File Information	Niki_Udo.pdf



学位論文

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

学位論文

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

目次

発表論文目録および学会発表目録	1 頁
要旨	2 頁
略語表	5 頁
緒言	6 頁
研究方法	10 頁
研究結果	13 頁
考察	17 頁
総括および結論	20 頁
謝辞	22 頁
利益相反	22 頁
引用文献	23 頁

発表論文目録および学会発表目録

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

Niki Udo, Naoki Hashimoto, Takuya Toyonaga, Tomoyuki Isoyama, Yuka Oyanagi,
Hisashi Narita, Tohru Shiga, Shin Nakagawa, Ichiro Kusumi

Apathy in Alzheimer's disease correlate with dopamine transporter level in
the caudate nuclei

Psychiatry and Clinical Neurosciences, in submission

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 宇土仁木、中川伸、豊永拓哉、志賀哲、北川寛、亀山梨絵、久住一郎

DATSCAN を用いたアルツハイマー型認知症における線条体 Dopamine
transporter 発現様式と精神症状の関連について

第 39 回日本生物学的精神医学会総会、2017 年 9 月 28 日～30 日、札幌

2. 宇土仁木、橋本直樹、中川伸、豊永拓哉、大柳有加、久住一郎

Alzheimer 型認知症の BPSD と脳内 Dopamine 神経系の関連

第 115 回日本精神神経学会総会、2019 年 6 月 20 日～22 日、新潟

要旨

【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 $[^{123}\text{I}]\text{-N-}\delta\text{-fluoropropyl-2}\beta\text{-carbomethoxy-3}\beta\text{-(4-iodophenyl)tropane (FP-CIT)-single photon emission computed tomography (SPECT)}$ 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。

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。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。

略語表

本文中及び図中で使用した略語は以下の通りである。

AD	Alzheimer' s disease
AES-I-J	Apathy Evaluating Scale Informant Japanese version
BP	Binding potential
BPSD	Behavioral and psychological symptoms of dementia
DAT	Dopamine transporter
DLB	Dementia with Lewy body
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition
FP-CIT	N- δ -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tro- pane
GDS	Geriatric depression scale
MMSE	Mini-mental state examination
MRI	Magnetic resonance imaging
PD	Parkinson' s disease
PFC	Prefrontal cortex
SPECT	Single-photon emission computed tomography
ROIs	Regions of interest

1. 緒言

1.1 アルツハイマー病について

認知症は、複雑性注意、遂行機能、学習と記憶、言語、知覚-運動、社会的認知から成る認知機能のいずれかが、様々な原因によって低下し、患者の日常生活、社会生活に障害をきたした状態と定義される (American Psychiatric Association, 2013)。本邦においては人口の高齢化に伴って認知症の有病率は増加傾向にあり、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 (内閣府, 2017)。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) は認知症の原因疾患として最多で、60%から 80%を占める神経変性疾患である (Sosa-Ortiz et al., 2012)。AD は神経原線維変化とアミロイド β 蛋白の脳内蓄積を病理学的な特徴とし、大脳皮質、海馬、前脳底部において神経細胞死、シナプス減少、アセチルコリン低下が起こり、これらの変化により認知機能が低下すると考えられている。初期には海馬領域での病理変化を反映した学習と記憶領域での認知機能低下が目立つが、進行に従い他領域での障害も認めるようになる (日本神経学会, 2017)。

また、AD をはじめとする認知症においては認知症の行動・心理症状 (behavioral and psychological symptoms of dementia: BPSD) も認知機能低下と同様に、患者、介護者にとって大きな負担となる。BPSD は認知機能低下によって直接的、間接的にもたらされる行動もしくは心理的な症状であり、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 (Aalten et al., 2008)。BPSD は AD 患者の 88%に出現し (Mega et al., 1996)、これらの症状は認知機能低下そのものよりも介護者の負担を増大させることが知られている (Deimling and Bass, 1986)。

患者本人、介護者に重大な影響を及ぼす認知症であるが、AD を含む認知症の認知機能低下、BPSD に対して根本的な治療法は未だ開発されていない。AD についてはコリンエステラーゼ阻害薬を内服することで、シナプス間隙のアセチルコリン濃度が上昇し、一時的に認知機能低下を抑制することが知られている (Birks, 2006)。また、同薬は BPSD の一部に有効である可能性も示唆されているが (Berman et al., 2012)、その効果は限定的である。

認知症の諸症状は患者、介護者の生活の質を低下させるだけでなく、患者の治療決定能力の低下、医療費の増大など広い範囲に影響を及ぼすため、より詳細な病態解明や新たな治療法の開発が求められている。

1.2 アパシーについて

アパシーの中核となる症候は意欲の低下であり、Levy らはアパシーを「自発的で意図的な行動の量的減少」と定義した (Levy and Czernecki, 2006)。アパシーは認知症のみならず、うつ病や統合失調症などの精神疾患でも認められる症候であり、かつほとんどの認知症において最も頻繁に認められる BPSD である。AD 患者の BPSD においてもアパシーは最も頻繁に観察され、患者の 72% に存在するとされる (Robert et al., 2006)。認知症におけるアパシーは認知機能障害を進行させ (Hongisto et al., 2018)、生活の質の低下を引き起こすことが指摘されている (Levy and Czernecki, 2006)。

アパシーの評価法として apathy evaluating scale informant version (AES-I) や apathy inventory 等の評価尺度が開発されており、AES-I については日本語版が作成され、その信頼性、妥当性が確かめられている (Kasai et al., 2014)。アパシーに対する治療は非薬物療法と薬物療法に大別され、前者としては個人に合わせたアクティビティを行うことが推奨されている。薬物療法としてはコリンエステラーゼ阻害薬が第一選択とされており、抗うつ薬は有効ではないとされている (日本神経学会, 2017)。

アパシーの神経学的な基盤は前頭前皮質 (prefrontal cortex: PFC) 及び大脳基底核におけるドーパミン神経系の機能不全であると推定されている (Levy and Dubois, 2006)。Levy らはアパシーが PFC の器質的な障害や大脳基底核の障害をもたらす PSP などの神経変性疾患でアパシーが頻繁に出現し、PFC と大脳基底核の神経連絡が動物実験等で繰り返し報告されていることから、この PFC-大脳基底核回路の障害がアパシーの発症に関わるとの仮説を提唱した。この仮説が AD 患者のアパシー発現に適用できるかどうかを検証するためには、AD 患者における PFC および大脳基底核のドーパミン作動性神経機能とアパシーの関係を検討することが重要である。

1.3 [^{123}I]-FP-CIT-SPECT について

N- δ -fluoropropyl-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane (FP - CIT) は、ドーパミン作動性神経のシナプス前神経終末に存在するドーパミントランスポーター (dopamine transporter: DAT) に結合する特徴をもっており、[^{123}I]-FP-CIT は FP-CIT に放射性同位元素である ^{123}I を結合させた化合物である。脳内に存在する DAT は線条体で特に密度が高く、[^{123}I] - FP - CIT を放射性核種として用いた single-photon emission computed tomography (SPECT) は、主に線条体に投射する黒質線条体経路のシナプス前ドーパミン神経細胞の密度を示す検査として用いられている (Neumeyer et al., 1994)。臨床上、[^{123}I] - FP - CIT-SPECT は、線条体に投射するドーパミン神経細胞の減少が特徴である PD やその類縁疾患において、線条体への核種の集積が低下す

るため、これらの疾患の診断、鑑別、進行度評価に用いられている(日本核医学会, 日本脳神経核医学研究会, 2017)。

[¹²³I] - FP - CIT-SPECT で得られた画像の評価は視覚評価を用いるのが一般的であり、感度、特異度ともに高いことが知られている(Eggers et al., 2011)。視覚評価の他に、半定量的な評価法として Bolt 法と呼ばれる手法が一般に用いられ(Tossici-Bolt et al., 2006)、SPECT 画像の関心領域と背景との比を specific binding ratio(SBR)と呼ばれる値で表している。視覚評価、Bolt 法とも確立された評価法ではあり、PD や DLB の診断等には有用であるが、線条体の部位ごとの微細な変化を捉える目的には適していない。 [¹²³I] - FP - CIT-SPECT の結果に影響を与える因子として、年齢と特定の薬剤が挙げられる。加齢により、DAT は年 0.5~2.5%の割合で減少することが知られている(日本核医学会, 日本脳神経核医学研究会, 2017)。また、SSRI をはじめとするシナプス前神経終末でセロトニン再取り込みを阻害する作用をもつ抗うつ薬内服下では、 [¹²³I] - FP - CIT のセロトニントランスポーターへの結合が阻害され、線条体以外への集積が低下するため、視覚評価、反定量評価ともに実際の DAT への集積を過大評価する可能性がある(Ziebell et al., 2010)。このため、これらの薬剤は検査の 3~21 日前から中止することが推奨されている(日本核医学会, 日本脳神経核医学研究会, 2017)。本邦では 2013 年に同検査に使用される [¹²³I] - FP - CIT の製造・販売承認がなされ、2015 年より北海道大学病院で同検査が施行可能となった。

1.3 [¹²³I]-FP-CIT-SPECT とアパシーの関連

先行研究によれば、PD、DLB においては、アパシーの重症度と [¹²³I] - FP - CIT - SPECT の線条体 DAT 結合能(binding potential: BP)が逆相関することが示されている(Roselli et al., 2009; Santangelo et al., 2015)。BP は上述の Bolt 法における SBR と同様の手法で計算される値で、以下の式を用いて算出される。

式 1

$$\text{BP値} = \frac{\text{関心領域の平均SPECT値} - \text{参照領域の平均SPECT値}}{\text{参照領域の平均SPECT値}}$$

これらの研究結果は、PD やDLB において、線条体に投射するドパミン神経系の機能障害がアパシーの発生に関与することを示しており、前述の Levy らの仮説に矛盾しないものである。一方AD についても脳血流 SPECT を用いた研究で、PFC における血流低下とアパシーの関連が示唆されている(Mori et al., 2014)。しかし、著者らの調査した限りではAD 患者のみを対象として ^{123}I - FP - CIT - SPECT による線条体ドパミン神経機能とアパシーとの関連を検討した研究は存在しない。

1.4 本研究の目的

本研究の目的は、大脳基底核に投射するドパミン作動性神経の機能がAD におけるアパシーの程度と相関するかどうかを明らかにすることである。著者は、線条体における ^{123}I - FP - CIT - SPECT のBP 値とAD におけるアパシーの程度の間に逆相関関係があると仮定した。

2. 研究方法

2.1 研究デザイン

本研究は単一施設による横断的観察研究であり、北海道大学病院で行われた。この研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針に基づいて作成され、北海道大学病院の自主臨床研究審査委員会から承認された。また、全ての対象者または家族から書面で同意を取得し、実施された。

2.2 対象

対象は2015年4月から2018年8月にかけて北海道大学病院精神科神経科に入院し、Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders Fifth Edition (DSM-5)を診断基準としてmajor cognitive disorderもしくはminor cognitive disorderと診断され、特定用語として「アルツハイマー病による」とされたものとした (American Psychiatric Association, 2013)。major cognitive disorderは従来の認知症、minor cognitive disorderは従来の軽度認知障害に相当する概念である。DSM-5に基づくADの診断は主に臨床経過、遺伝歴、認知機能検査によってなされる。画像検査や遺伝子検査のうち、アミロイドPETと髄液中アミロイド β の測定が診断上、有意義であると付記されているが、これらの検査結果自体は診断項目には含まれていない。ただし、ADの診断には他の認知症疾患が存在しないことが条件とされているため、画像検査はその他の認知症疾患を否定する目的においては有効と考えられる。

同一患者が複数回入院した場合は、より新しい入院で得られたデータを採用することとした。診断は現病歴、認知機能検査の結果をもとに、5年以上の経験をもつ複数の精神科医によってなされた。除外基準として、他の精神疾患を合併している者、明らかなパーキンソン症状を呈する者、抗うつ薬を内服中の者を設定した。パーキンソン症状を除外基準に設定した目的は、PD病理やDLB病理の合併による $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT-SPECTへの影響を除外するためであり、同症状の評価は10年以上の経験をもつ神経内科医によって行われた。

2.3 アパシーと認知機能、抑うつ症状の評価方法

アパシーの評価にはApathy Evaluating Scale Informant Japanese version (AES-I-J)を用いた。AES-I-Jは18の質問項目から成り、それぞれについて、「全く当てはまらない」から「強く当てはまる」までの1点から4点で回答を得る。合計得点は18点から72点で、得点が高いほどアパシーが重症であることを示しており、対象者を主に介護している介護者が自記式で回答する。18の質問項目には逆転項目

が3つ含まれており、評価の信頼性を高める工夫がなされている。AES-Iはアパシーの評価として世界各国で用いられており、日本語版(AES-I-J)の信頼性、妥当性がすでに検証されている(葛西ら, 2014)。

抑うつ症状は症候学的にアパシーと重複する部分があるが、AES-I-J得点とは関連しないことが知られている(Marin et al., 1991)。一方で、抑うつ症状は線条体のDAT発現に影響する可能性が指摘されているため(Roselli et al., 2009)、抑うつ症状の評価を行った。評価にはGeriatric Depression Scale(GDS)を用いた。GDSは15項目からなる評価尺度であり、日本語版の信頼性、妥当性が検証されている(杉下, 朝田, 2009)。評価は精神科医が対象者に対して質問をすることで行い、各項目について、「はい」「いいえ」で評価をする。合計点は0点から15点であり、高得点であるほど、抑うつ症状が高度であることになる。

認知機能検査はADの進行度を評価する目的で施行し、広範な認知機能を簡易的に検査するMini-Mental State Examination(MMSE)と、個別の認知機能をより詳細に評価するNeurobehavioral Cognitive Status Examination(COGNISTAT)を用いた。MMSEは精神科医もしくは臨床心理士が施行し、COGNISTATは臨床心理士が施行した。

2.4 画像の取得と解析方法

本研究では、線条体の部位(左右の被殻と尾状核)ごとにSPECT値の評価を行うため、前述の視覚評価、半定量評価法であるBolt法は研究に適さないと考えられた。このため、対象者の頭部Magnetic Resonance Imaging(MRI)画像を用いた解析により、BPを算出することとした。

対象者に ^{123}I -FP-CITを167mBq静脈注射し、その3時間後にSPECT画像を取得した。SPECT装置は超高分解能ファンビームコリメータを備えた3ヘッドガンカメラ(GCA 9300R, Canon Medical Systems, Tochigi, Japan)を用いた。SPECT画像の収集は、 360° の連続収集を行い、マトリックスサイズは 128×128 、画素サイズは1.72 mm、撮像時間は28分とした。フィルタはButterworthフィルタ(order, 8; cut-off, 0.13 cycles/pixel)を用いた。画像はordered subset expectation maximization(OSEM)法を用いて再構成した。また、対象者に対して ^{123}I -FP-CIT-SPECTの前後1週間以内に頭部MRI検査を施行した。MRI検査には3テスラのMRI機器(Achieva 3.0T TX, Phillips, Amsterdam, Netherlands)を用いた。

線条体の部位ごとに半定量評価を行うために、以下の手順を用いた。

1) 対象者の ^{123}I -FP-CIT-SPECT画像をFusion Viewer(AZE Ltd., Tokyo, Japan)を用いて、対象者の頭部MRIのfluid-attenuated inversion recovery (FLAIR)画像に対してcoregistrationする。

- 2) MATLAB 2018a for mac (MathWorks, Natick, MA, USA) 上で作動する SPM12 (Wellcome Department of Imaging Neuroscience, Institute of Neurology, University College London, London, UK) を用いて、対象者の頭部 MRI 画像を、SPM に内蔵された Montreal Neurological Institute (MNI) 標準脳に対して normalize する。
- 3) 頭部 MRI を normalize するために用いた式を、 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT 画像に適用する。
- 4) SPM12 に内蔵されたアトラス (labels_Neuromorphometrics) をもとに、関心領域 (regions of interest: ROIs) および、参照領域を作成する。参照領域は後頭葉とし、両側上後頭回、中後頭回、下後頭回、後頭極、後頭紡錘状回の各領域を結合して作成する。
- 5) 各対象者の頭部 MRI 画像、 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT 画像、標準脳の ROIs 画像を MRIcron 上で重ね合わせ、視覚的に整合性があることを確認する。
- 6) Matlab 上で駆動する MarsBaR 0.44 を用いて、各 ROIs および参照領域内の SPECT 値を取得する。
- 7) 得られた SPECT 値を式 1 に当てはめ、対象者ごとの各 ROIs における BP 値を算出する。

2.5 統計解析方法

BP 値と AES - I - J 得点間の関係を Spearman の順位相関係数分析により検討した。年齢と GDS 得点は線条体の DAT 発現に影響することが知られており、MMSE は AD の進行度を示すため、これらの因子が BP 値もしくは AES-I-J 得点に与える影響を除外する目的で偏相関検定を実施した。有意水準を $p < 0.05$ に、有意傾向を $0.05 \leq p < 0.1$ に設定した。統計解析には R for mac version 3.5.3 (R Development Core Team、ウィーン、オーストリア) を用いた。また、コリンエステラーゼ阻害薬内服中の対象者については、同剤がアパシーの治療薬として用いられることもあり、AES-I-J 得点を低下させている可能性が否定できないため、これらの対象者を除いて、同様の解析をおこなった。

3. 研究結果

3.1 対象者の背景

期間中に入院した患者のうち、28 名がアルツハイマー病による major cognitive disorder もしくは minor cognitive disorder と診断された。AD の診断は DSM-5 に基づき、認知機能検査により「記憶および学習」領域の低下がみられること (major cognitive disorder ではその他に 1 領域以上で低下がみられること)、緩徐進行性で安定状態の続くことのない認知機能低下が存在すること、頭部 MRI、脳血流 SPECT、神経診察、脳波検査、髄液検査等をもとに他の認知症の合併が否定されたことの三点をもってなされた。同診断基準に記載されている遺伝子変異については、本邦では遺伝子検査 (PSEN1、PSEN2、APP) は保険適応外であるため日常臨床では行われておらず、家族歴から判断した。

5 名が画像データまたは AES - I - J の欠損のため除外され、4 名が [^{123}I] - FP - CIT - SPECT 取得時に抗うつ薬を服用していたため除外された。残る 19 名を対象者として設定した。対象者のうち、18 名は major cognitive disorder、1 名は minor cognitive disorder と診断されていた。対象者の背景因子および臨床データを表 1 に提示した。患者の平均年齢は 76.9 歳、MMSE の平均値は 20.3 点であり、比較的軽度の認知機能低下を呈す対象者が中心であったと言える。

表 1 対象者の臨床情報

年齢以下の各項目については平均(標準偏差)を示す。略語:MMSE; Mini-Mental State Examination, GDS; Geriatric Depression Scale, AES-I-J; Apathy Evaluating Scale Informant Japanese version, BP; Binding Potential

	対象者
症例数	19
年齢 (年)	76.9 (8.8)
性別 (女/男)	11 / 8
罹病期間 (年)	2.8 (2.3)
MMSE (点)	20.3 (4.7)
GDS (点)	3.5 (3.1)
AES-I-J (点)	43.7 (13.5)
BP 値	
右尾状核	0.83 (0.68)
左尾状核	0.78 (0.44)
右被殻	1.99 (0.55)
左被殻	2.07 (0.59)

3.2 画像解析

上述の対象者について、 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT を撮像し、画像解析に進んだ。前項で述べた画像解析手法のうち、対象者の頭部 MRI 画像、 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT 画像、関心領域の ROIs 画像を MRICron 上で重ね合わせた画像を図 1 に例示する。この図から、 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT 画像と ROIs 画像が概ね適切に重なり合っていることが視覚的に確認できる。

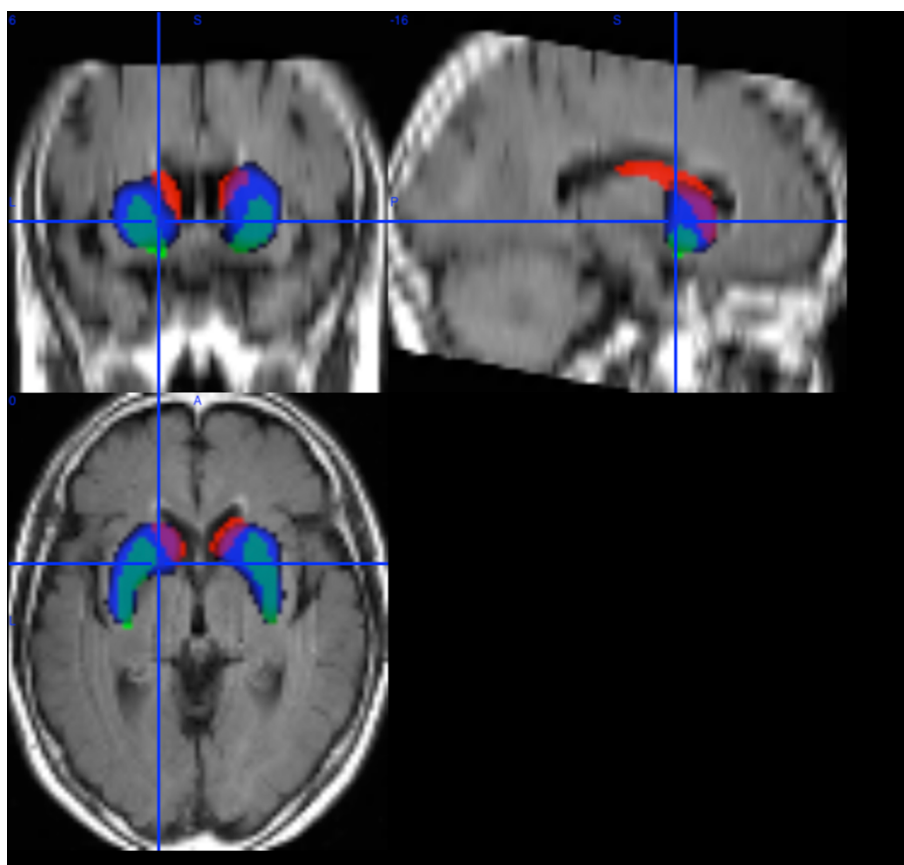


図 1 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT 画像と ROIs 画像の重なり

MRICron を用い、MRI 画像、SPECT 画像、ROIs 画像を重ね合わせた図。図中の青い範囲は SPECT 画像を、赤い範囲は左右尾状核の ROIs を、緑の範囲は左右被殻の ROIs を表す。SPECT 画像と ROIs 画像が良好に一致していることがわかる。略語: MRI、magnetic resonance imaging; SPECT、single-photon emission computed tomography; ROIs、regions of interest

3.3 統計解析

図2に、各 ROIs における BP 値を横軸に、AES-I-J 得点を縦軸にとった散布図と両者の近似直線を示す。近似直線から左右尾状核の BP 値と AES-I-J 得点が逆相関の関係にあることが示された。

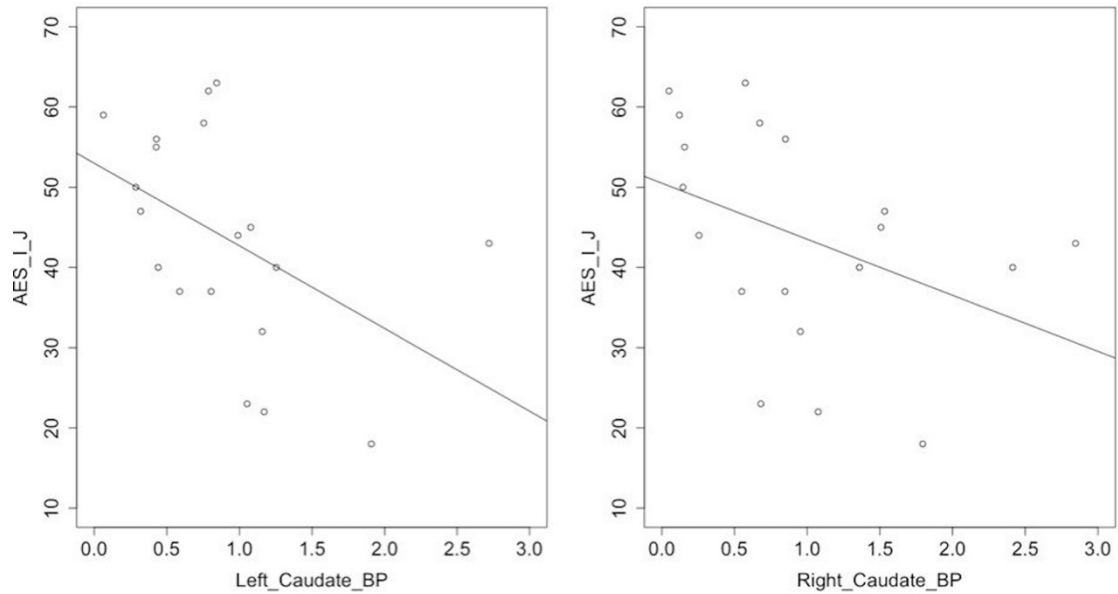


図2 左右尾状核の BP 値と AES-I-J 得点の散布図及び近似直線

略語: AES-I-J、apathy evaluating scale informant Japanese version;

BP、binding potential

表 2 に線条体各部位について、BP 値と AES-I-J 得点について施行した Spearman の順位相関係数分析の結果を示す。AES - I - J 得点と右および左尾状核における BP 値の間に、有意な逆相関を認めた(右尾状核; $r=-0.551$ 、 $P=0.014$ および左尾状核; $r=-0.591$ 、 $P=0.008$)。両側の被殻には有意な相関は認められなかった。この結果に及ぼす他の因子の影響を除外するために、年齢、MMSE 得点および GDS 得点について偏相関検定を実施した。BP 値と AES - I - J 得点の間の逆相関は、左尾状核で有意のままであり($r=-0.530$ 、 $P=0.035$)、右尾状核では偏相関分析後に有意傾向のある逆相関が観察された($r=-0.445$ 、 $P=0.084$)。

表 2 AES-I-J 得点と各部位 BP 値との相関係数解析および偏相関検定

Spearman の順位相関係数解析を施行した。有意水準は $p<0.05$ (**)、有意傾向は $0.05 \leq p<0.10$ (*) とした。略語: AES-I-J、apathy evaluating scale informant Japanese version; BP、binding potential

	Spearman の順位 相関係数解析		偏相関検定	
	相関係数(r)	相関の P 値	相関係数(r)	相関の P 値
右尾状核	-0.551	0.014**	-0.445	0.084*
左尾状核	-0.591	0.008**	-0.530	0.035**
右被殻	-0.249	0.303		
左被殻	-0.284	0.238		

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において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 $r=-0.565$ $P=0.056$)。

4. 考察

4.1 主な結果とその解釈

本研究は、AD 患者において AES - I - J 得点と [^{123}I] - FP - CIT - SPECT の尾状核 BP 値との間に逆相関関係があることを示した。この結果は、年齢、MMSE 得点および GDS 得点に関する偏相関検定でも同様であった。本研究は、AD 患者のみを対象者として、[^{123}I] - FP - CIT - SPECT により評価した線条体ドパミン機能とアパシーとの関連を示した初めての報告である。

アパシーと脳基底核との関係について、Levy らは、前頭前皮質-脳基底核回路 (PFC-basal ganglia circuit) におけるドパミン神経機能の低下がアパシーを引き起こす一因となるという仮説を提唱した (Levy and Dubois, 2006)。PD を対象とした先行研究で、アパシーと FDG - PET を用いた PFC 機能の関係 (Huang et al., 2013) 及び、アパシーと [^{123}I] - FP - CIT - SPECT を用いた尾状核のドパミン作動性神経障害との関係 (Santangelo et al., 2015) が示されている。一方、AD では ^{99}Tc - ECD SPECT を用いて PFC の血流とアパシーの関係が報告されている (Mori et al., 2014)。しかし、AD においては [^{123}I] - FP - CIT - SPECT を用いた脳基底核におけるドパミン作動性神経機能とアパシーの関係を示した研究は存在しなかった。David らは [^{123}I] - FP - CIT - SPECT を用いた研究で、左尾状核とアパシーとの関連を報告したが、対象者は AD 患者 14 名と DLB 患者 8 名であり、AD 患者のみを対象とした場合に同様の結果が得られるかは未だ確認されていなかった (David et al., 2008)。本研究は、対象者を AD 患者 19 名に限定し、アパシーと尾状核ドパミン作動性神経機能の間に相関があることを示した。この結果は、PFC-basal ganglia circuit が PD と同様に AD におけるアパシーの病理学的な基盤になっている可能性を示唆している。

コリンエステラーゼ阻害薬を内服中の対象者を除いた検討では、対象者数が 15 名に減少するものの、左右尾状核の BP 値と AES-I-J 得点の間により強い相関が認められた。コリンエステラーゼ阻害薬は [^{123}I] - FP - CIT - SPECT の結果には影響しないことが確かめられているが (Knol et al., 2008)、コリンエステラーゼ阻害薬は前頭葉におけるアセチルコリン濃度を高めることによりアパシーを改善させると推測されており (Boyle and Malloy, 2004)、前述のようにアパシーに対する治療の第一選択薬とされている。このため、コリンエステラーゼ阻害薬を内服中の対象者では非内服者に比べ、AES-I-J 得点が低かった可能性がある。このことを考慮すると、これらの対象者を除外した検討することによりアセチルコリン系の関与を除外できるため、より正確に線条体における

ドパミン作動性神経機能とアパシーとの関連を示すことができると考えられる。

4.2 結果がもたらされた病理学的な背景

AD ではコリン作動性神経の障害とその機能低下が主な病理学的な背景であり、それにより記憶力を中心とした認知機能低下がもたらされるとされている。しかし、AD において、コリン作動性神経に比べ軽微ではあるが、ドパミン作動性神経の障害も引き起こされることが知られている (Martorana and Koch, 2014)。本研究で認められた様々な程度の $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT-SPECT の BP 値の差異は、このドパミン作動性神経障害を反映しているものと考えられる。

AD における線条体ドパミン神経障害の病理学的な研究では、進行期の AD 患者で線条体にアミロイド β 沈着やタウ病理が観察されたとする結果がある (Grothe et al., 2017; Hamasaki et al., 2019)。また、Attems らは、AD 患者を対象にした研究で、線条体に高率に α -シヌクレイン病理が見られることを明らかにし、さらに黒質-線条体路のドパミン神経細胞が減少していることを見出した (Attems et al., 2007)。これらの結果は AD 患者において線条体のドパミン神経細胞が、AD 病理による直接的な障害、もしくは PD/DLB 病理の合併による障害のいずれかもしくは両方の病理学的な機序により障害されていることを示唆している。

これらの所見と本研究の結果を考慮すると、AD においては線条体ドパミン神経が様々な程度で障害されており、この障害がアパシーの発症、進行の一因となっている可能性が考えられる。

4.3 アパシーと相関を認めた尾状核ドパミン機能の側性について

本研究では、左右尾状核における $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT-SPECT の BP 値とアパシーの間に逆相関関係を認めた。アパシーと尾状核におけるドパミン神経機能との関係について、先行研究では左右の側性についての結果は一致していない。PD および DLB 患者を対象とした $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT-SPECT を用いた二つの研究では、右尾状核とアパシーの程度に相関を認めた (Roselli et al., 2009; Santangelo et al., 2015) 一方で、David らは前述の AD および DLB 患者を対象とした研究で、左尾状核における $[^{123}\text{I}]$ -FP-CIT-SPECT の BP 値と apathy inventory の下位項目である自発性の欠如との間の相関を報告している (David et al., 2008)。

疾患進行の側性の観点から考えると、PD は片側の運動症状から発症し進行するが、これは症状の出現する対側の脳基底核のドパミン神経機能障害を反映している (Djaldetti et al., 2006)。これに対して、AD では主に両側の後部帯

状回、楔前部の血流低下や海馬の萎縮が初期に認められ、その後も両側性に進行することが多い(Frisoni et al., 2007)。このことが、本研究と PD を対象とした先行研究での結果の相違として現れた可能性が考えられる。

一方、DLB における機能画像および構造画像を用いた研究では、両側性および片側性の脳基底核萎縮や血流低下が報告されている(Barber et al., 2002; Colloby et al., 2004)。また、AD に関する研究でも同様に脳基底核容積の減少や血流低下について、両側性だけでなく片側性の結果も示されている(Barber et al., 2002; Hirao et al., 2005)。

以上より、疾患の発症や進行が両側性であるか片側性であるかという観点からは、本研究と先行研究の結果における側性の相違について議論する端緒となりうるが、全ての結果がこの観点から説明できるわけではなく、更なる研究が必要であると考えられる。

4.4 本研究の問題点およびその限界

対象者数が 19 名と少ないことが、本研究の第一の限界点である。また健常者や PD、DLB 患者群による比較対象を設定していないことが本研究の第二の限界点である。対象者数を増やし年齢および性別をマッチさせた健常対照群を設定することで研究の信頼性を増すこと、また、PD 群、DLB 群を含めることで、同一の画像の撮像条件、解析方法下での疾患間の比較を行うことが、今後の課題であると考えられる。

第三の限界点として、コリンエステラーゼ阻害薬を服用している対象者が 4 名含まれていたことである。前述のように同剤の服用によって、AES-I-J 得点に影響を与えた可能性は否定できない。十分な対象者数を確保できた場合には、同剤を内服している患者は除外して検討することが望ましいと考えられる。

第四の問題点として、対象者数の不足のため、性差が AES-I-J 得点と ^{123}I - F P - CIT - SPECT の BP 値に与える影響を除外しきれていない点が挙げられる。特に性差が ^{123}I - FP - CIT - SPECT に与える影響については見識が定まっていないうが、女性の方が男性に比べ、加齢による線条体のドパミン神経機能への影響を受けづらいとする報告がある(Varrone et al., 2013)。このため、今後の研究では男女差についても検討を加える必要がある。

総括および結論

本研究全体から得られた新知見

本研究において我々は、以下の新たな知見を得た。

- ・AD 患者において、 $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT の BP 値と AES-I-J 得点は逆相関する。

新知見の意義

これまで、AD におけるアパシーの成因について、ドパミン神経系の関与が疑われていたが、それを $[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT を用いて直接的に観察する研究はなかった。今回得られた知見は、AD のアパシーの神経病理学的な基盤として、線条体に投射するドパミン神経機能の低下が関連していることを示したものである。これまで、PD、DLB で観察されていた知見が AD でも認められたことは、アパシーの成因が疾患横断的であり、治療においても共通の選択がなされうること示している。

本研究から今後どのような研究が展開されうるか

第一に AD 患者の対象者を増加させるとともに、健常群を設定し、さらに PD 群、DLB 群を設定することにより、本研究の方法、結果の信頼性を補完する研究が望まれる。この際、性差による影響を考慮する。

第二に、アパシーに対する新たな薬物療法の開発が期待される。本研究の結果から、AD と PD、DLB について、共通の病理学的な基盤によりアパシーが生じている可能性が示唆された。しかし現在、アパシーに有効とされるコリンエステラーゼ阻害薬は PD には適応となっていないし、AD 患者のアパシーに対する抗パーキンソン病薬の効果も検証されていない。これらの薬剤を用いたランダム化比較対照試験が行われることにより、疾患横断的にアパシーという症候に対する治療法が開発される可能性がある。

今後の課題

$[^{123}\text{I}]$ - FP - CIT - SPECT は広く用いられている検査ではあるが、通常は AD 患者を対象には行われず、PD や DLB で見られる集積低下に比べるとその低下は軽微である。このため、現在採用されている一般的な評価法である視覚評価や Bolt 法ではこれらのわずかな変化を確認できない可能性が高い。このため、より正確で自動化された画像解析手法の確立が望まれる。これにより、ドパミン神経

系機能の低下が認められる AD 患者のアパシーに対して、早期に適切な薬物療法を導入を図ることができるようになる可能性がある。

謝辞

本研究の計画、実施、また論文作成にあたりご指導、ご助言をいただいた北海道大学大学院医学研究院精神医学教室 久住一郎教授に深く感謝をいたします。同様に研究の立案、実施、論文作成につきましてご指導を頂きました山口大学大学院医学系研究科高次脳機能病態学講座 中川伸教授に厚く御礼を申し上げます。本研究の画像解析について、多大なご指導、ご助言をいただきました筑波大学医学医療系精神医学 根本清貴准教授、北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室 志賀哲准教授、Yale 大学 PET センター 豊永拓哉先生に感謝の意を表します。

また、本研究の遂行、論文作成、学会発表などについて直接ご指導をいただきました北海道大学大学院医学研究院精神医学教室橋本直樹講師に心からの御礼を申し上げます。本研究のデータ収集や論文作成にあたり、貴重なご助言やご協力を下さった精神医学教室のスタッフの皆様に改めて感謝をいたします。最後に、本研究に参加を下さった患者さんとその家族、介護者の皆様に最大限の感謝を表します。

利益相反

本研究に関し、開示すべき利益相反はない。

引用文献

Aalten, P., Verhey, F.R., Boziki, M., Brugnolo, A., Bullock, R., Byrne, E.J., Camus, V., Caputo, M., Collins, D., De Deyn, P.P., *et al.* (2008). Consistency of neuropsychiatric syndromes across dementias: results from the European Alzheimer Disease Consortium. Part II. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 25, 1-8.

American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders fifth edition (Atlanta, GA: American Psychiatric Association Publishing, Inc)

Attems, J., Quass, M., and Jellinger, K.A. (2007). Tau and alpha-synuclein brainstem pathology in Alzheimer disease: relation with extrapyramidal signs. *Acta. Neuropathol.* 113, 53-62.

Barber, R., McKeith, I., Ballard, C., and O'Brien, J. (2002). Volumetric MRI study of the caudate nucleus in patients with dementia with Lewy bodies, Alzheimer's disease, and vascular dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 72, 406-407.

Berman, K., Brodaty, H., Withall, A., and Seeher, K. (2012). Pharmacologic treatment of apathy in dementia. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 20, 104-122.

Birks, J. (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD005593.

Boyle, P.A., and Malloy, P.F. (2004). Treating apathy in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 17, 91-99.

Colloby, S.J., O'Brien, J.T., Fenwick, J.D., Firbank, M.J., Burn, D.J., McKeith, I.G., and Williams, E.D. (2004). The application of statistical parametric mapping to 123I-FP-CIT SPECT in dementia with

Lewy bodies, Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Neuroimage*. *23*, 956-966.

David, R., Koulibaly, M., Benoit, M., Garcia, R., Caci, H., Darcourt, J., and Robert, P. (2008). Striatal dopamine transporter levels correlate with apathy in neurodegenerative diseases A SPECT study with partial volume effect correction. *Clin. Neurol. Neurosurg.* *110*, 19-24.

Deimling, G.T., and Bass, D.M. (1986). Symptoms of mental impairment among elderly adults and their effects on family caregivers. *J. Gerontol.* *41*, 778-784.

Djaldetti, R., Ziv, I., and Melamed, E. (2006). The mystery of motor asymmetry in Parkinson's disease. *Lancet Neurol.* *5*, 796-802.

Eggers, C., Kahraman, D., Fink, G.R., Schmidt, M., and Timmermann, L. (2011). Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Movement disorders : official journal of the Mov. Disord.* *26*, 416-423.

Frisoni, G.B., Pievani, M., Testa, C., Sabattoli, F., Bresciani, L., Bonetti, M., Beltramello, A., Hayashi, K.M., Toga, A.W., and Thompson, P.M. (2007). The topography of grey matter involvement in early and late onset Alzheimer's disease. *Brain.* *130*, 720-730.

Grothe, M.J., Barthel, H., Sepulcre, J., Dyrba, M., Sabri, O., Teipel, S.J., and Alzheimer's Disease Neuroimaging, I. (2017). In vivo staging of regional amyloid deposition. *Neurology.* *89*, 2031-2038.

Hamasaki, H., Honda, H., Suzuki, S.O., Shijo, M., Ohara, T., Hatabe, Y., Okamoto, T., Ninomiya, T., and Iwaki, T. (2019). Tauopathy in basal ganglia involvement is exacerbated in a subset of patients with Alzheimer's disease: The Hisayama study. *Alzheimers Dement. (Amst)* *11*, 415-423.

Hirao, K., Ohnishi, T., Hirata, Y., Yamashita, F., Mori, T., Moriguchi, Y., Matsuda, H., Nemoto, K., Imabayashi, E., Yamada, M., *et al.* (2005). The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*. *28*, 1014-1021.

Hongisto, K., Hallikainen, I., Selander, T., Tormalehto, S., Vaatainen, S., Martikainen, J., Valimaki, T., Hartikainen, S., Suhonen, J., and Koivisto, A.M. (2018). Quality of Life in relation to neuropsychiatric symptoms in Alzheimer's disease: 5-year prospective ALSOVA cohort study. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. *33*, 47-57.

Huang, C., Ravdin, L.D., Nirenberg, M.J., Piboolnurak, P., Severt, L., Maniscalco, J.S., Solnes, L., Dorfman, B.J., and Henchcliffe, C. (2013). Neuroimaging markers of motor and nonmotor features of Parkinson's disease: an 18f fluorodeoxyglucose positron emission computed tomography study. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. *35*, 183-196.

Kasai, M., Meguro, K., and Nakamura, K. (2014). [Reliability and validity of the Japanese version of the Apathy Evaluation Scale]. *Nihon Ronen Igakkai Zasshi* *51*, 445-452.

Knol, R.J., de Bruin, K., van Eck-Smit, B.L., and Booij, J. (2008). No significant effects of single intravenous, single oral and subchronic oral administration of acetylcholinesterase inhibitors on striatal [123I]FP-CIT binding in rats. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*. *35*, 598-604.

Levy, R., and Czernecki, V. (2006). Apathy and the basal ganglia. *J. Neurol*. *253*, vii54-vii61.

Levy, R., and Dubois, B. (2006). Apathy and the functional anatomy of the prefrontal cortex-basal ganglia circuits. *Cereb. Cortex*. *16*, 916-928.

- Marin, R.S., Biedrzycki, R.C., and Firinciogullari, S. (1991). Reliability and validity of the Apathy Evaluation Scale. *Psychiatry Res.* *38*, 143-162.
- Martorana, A., and Koch, G. (2014). "Is dopamine involved in Alzheimer's disease?". *Front. Aging. Neurosci.* *6*, 252.
- Mega, M.S., Cummings, J.L., Fiorello, T., and Gornbein, J. (1996). The spectrum of behavioral changes in Alzheimer's disease. *Neurology.* *46*, 130-135.
- Mori, T., Shimada, H., Shinotoh, H., Hirano, S., Eguchi, Y., Yamada, M., Fukuhara, R., Tanimukai, S., Zhang, M.R., Kuwabara, S., *et al.* (2014). Apathy correlates with prefrontal amyloid beta deposition in Alzheimer's disease. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* *85*, 449-455.
- Neumeyer, J.L., Wang, S., Gao, Y., Milius, R.A., Kula, N.S., Campbell, A., Baldessarini, R.J., Zea-Ponce, Y., Baldwin, R.M., and Innis, R.B. (1994). N-omega-fluoroalkyl analogs of (1R)-2 beta-carbomethoxy-3 beta-(4-iodophenyl)-tropane (beta-CIT): radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J. Med. Chem.* *37*, 1558-1561.
- Robert, P.H., Berr, C., Volteau, M., Bertogliati, C., Benoit, M., Mahieux, F., Legrain, S., and Dubois, B. (2006). Neuropsychological performance in mild cognitive impairment with and without apathy. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* *21*, 192-197.
- Roselli, F., Pisciotta, N.M., Perneczky, R., Pennelli, M., Aniello, M.S., De Caro, M.F., Ferrannini, E., Tartaglione, B., Defazio, G., Rubini, G., *et al.* (2009). Severity of neuropsychiatric symptoms and dopamine transporter levels in dementia with Lewy bodies: a 123I-FP-CIT SPECT study. *Mov. Disord.* *24*, 2097-2103.
- Santangelo, G., Vitale, C., Picillo, M., Cuoco, S., Moccia, M., Pezzella, D., Erro, R., Longo, K., Vicidomini, C., Pellecchia, M.T.,

et al. (2015). Apathy and striatal dopamine transporter levels in de-novo, untreated Parkinson's disease patients. *Parkinsonism. Relat. Disord.* 21, 489-493.

Sosa-Ortiz, A.L., Acosta-Castillo, I., and Prince, M.J. (2012). Epidemiology of dementias and Alzheimer's disease. *Arch. Med. Res.* 43, 600-608.

Tossici-Bolt, L., Hoffmann, S.M., Kemp, P.M., Mehta, R.L., and Fleming, J.S. (2006). Quantification of [123I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 33, 1491-1499.

Varrone, A., Dickson, J.C., Tossici-Bolt, L., Sera, T., Asenbaum, S., Booi, J., Kapucu, O.L., Kluge, A., Knudsen, G.M., Koulibaly, P.M., *et al.* (2013). European multicentre database of healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT (ENC-DAT): age-related effects, gender differences and evaluation of different methods of analysis. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* 40, 213-227.

Ziebell, M., Holm-Hansen, S., Thomsen, G., Wagner, A., Jensen, P., Pinborg, L.H., and Knudsen, G.M. (2010). Serotonin transporters in dopamine transporter imaging: a head-to-head comparison of dopamine transporter SPECT radioligands 123I-FP-CIT and 123I-PE2I. *J. Nucl. Med.* 51, 1885-1891.

葛西 真理, 目黒 謙一, 中村 馨 (2014). Apathy Evaluation Scale 介護者評価の日本語版 (AES-I-J) 作成. *日本老年医学会雑誌* 5, 445-452

杉下 守, 朝田 隆 (2009). 高齢者用うつ尺度短縮版—日本版 (Geriatric Depression Scale − Short Version-Japanese, GDS-S-J) の作成について. *認知神経科学* 11, 87-90.

内閣府 (2017). 平成 29 年度版高齢社会白書.

日本核医学会 日本脳神経核医学研究会 (2017). イオフルパン診療ガイドライン第 2 版.

日本神経学会 (2017). 認知症疾患診療ガイドライン (東京, 医学書院).