

〈原著論文〉

認知症高齢者の BPSD 発現と脳機能の関連 ～ MRI 局所容積変化の検討～

中村 優花¹⁾, 久徳 弓子²⁾, 三原 雅史²⁾, 砂田 芳秀²⁾

1) 川崎医科大学医学部 4 年生,

2) 同 神経内科学

抄録 認知症の症状, 特に BPSD は罹患した本人のみならずその家族や周りの人の生活, QOL にも影響を与える。BPSD は中核症状と環境要因, 身体要因, 心理要因などの相互作用によって起こることが多く症状の軽重には個人差もあることからその発症予測は難しい。BPSD 発症に関わる神経基盤の理解とその発症リスク予測につながる客観的な指標の確立のための探索的検討として, BPSD の発症と脳の構造的変化との関連を検討する目的で, MRI データにおける大脳皮質の局所容積変化を BPSD 発症の有無で比較し, BPSD 発症に関連する脳領域の検討を行った。川崎医科大学附属病院脳神経内科ものわすれ外来を受診した患者20名 (平均74.8歳, 男性5名) を対象に年齢, 性別, 認知機能 (MMSE-J, FAB), うつ (GDS-15-J), BPSD の程度 (阿倍式 BPSD スコア: ABS) を用い, BPSD の有無 (ABS: 0 vs 1 以上) によって患者を2群に分け患者背景, 臨床指標評価を比較した。また同時期に測定した MRI 3DT1画像データを使用し, SPM12ソフトウェアを用いて患者の灰白質, 白質, 脳脊髄液領域を分離し, 解剖学的標準化を行って灰白質容積の群間差を検討した。結果, 年齢, 性別, MMSE, FAB, GDS は両群間で有意差を認めなかった。灰白質容積の群間差の検討では, BPSD あり群では右中前頭回 (BA6), 右下前頭回三角部 (BA45) の灰白質容積が有意に低下していた。BA6とBA45におけるABSと灰白質容積にはそれぞれ負の相関があった。認知症患者のBPSD発症が右前頭葉皮質の灰白質容積低下が関連している可能性が示唆された。先行研究によりBA6は他者の意図を推察する心の理論課題に関与し, BA45の灰白質容積の低下は統合失調症患者における妄想や陽性症状との相関が示唆されている。今後BPSDの発症予測や個別治療の可能性につながる重要な知見と考えられ, 今後の研究の進展が期待される。

doi:10.11482/KMJ-J202248051 (令和4年7月27日受理)

キーワード: 認知症, MRI, 灰白質容積, Voxel Based Morphometry

緒言

近年高齢者数の増加に伴い認知症者も増加している。2025年にわが国の認知症高齢者数は730万人を超え, これは65歳以上の高齢者5人に1人が認知症を発症する計算になるとされ

ている¹⁾。認知症とは, 「一旦正常に発達した認知機能が後天的な脳の障害によって持続性に低下し, 日常生活や社会生活に支障をきたすようになった状態」と定義されている。認知症の症状は大きく分けると脳の障害により

別刷請求先

久徳 弓子

〒701-0192 倉敷市松島577

川崎医科大学神経内科学

電話: 086 (462) 1111

ファックス: 086 (464) 1027

Eメール: kutoku@med.kawasaki-m.ac.jp

直接引き起こされる全般性注意障害、記憶障害、失語、失行、遂行機能障害などの「中核症状」と、認知症の中核症状に付随して起こる興奮、暴力、不安、焦燥、うつ、幻覚、妄想などの「行動・心理症状 (BPSD; behavioral and psychological symptoms of dementia)」にわけられるが、BPSDは罹患した本人のみならずその家族や周りの人の生活やQOLに大きな影響を及ぼし得るためBPSDの出現前に予防する、あるいは出現しかけたときに早期に発見しその段階で治療することが重要である。しかしBPSDは中核症状に加え環境要因、身体要因、心理要因などの相互作用によって起こるものであり、その発症に関わる神経基盤についても十分に理解されていないことからその発症予測は難しい。また、BPSD症状の軽重には個人差も大きく、現時点ではBPSD出現後に個々の患者に対しての対応が行われている。近年はパーソン・センタード・ケアの理念²⁾の普及などにより、認知症者本人の視点で症状や行動の意味が考えられるようになり、適切なケアや環境調整により認知症者がよりよく生活できるよう支援すると同時にBPSDの予兆をとらえ、予防的に対応することが望ましいと考えられている。

本研究では、BPSD発症に関わる神経基盤の理解とその発症リスク予測につながる客観的な指標の確立のための探索的検討として、BPSDの発症と脳の構造的変化との関連を検討する目的で、MRIデータにおける大脳皮質の局所容積変化をBPSD発症の有無で比較し、BPSD発症に関連する脳領域の検討を行った。

対象と方法

2019年7月から2020年10月に川崎医科大学附属病院脳神経内科ものわずれ外来を受診した20歳以上の認知機能低下患者20名(平均74.8歳(50~89歳)、男性5名)を対象とし、診療録の情報を後方視的に検討した。年齢、性別、認知機能(精神状態短時間検査改訂日本語版(MMSE-J)、Frontal Assessment Battery日本語版(FAB)、老年期うつの検査日本語版(Geriatric

Depression Scale-15; GDS-15)), BPSD(阿部式BPSDスコア:ABS)を評価した。BPSDの有無(ABS:0 vs 1以上)によって患者を2群に分け、BPSDあり群となし群とで臨床評価、患者背景などを比較した。統計解析は臨床情報などに関してはIBM SPSS ver23ソフトウェアを用いて対応のないT検定、Mann-WhitneyのU検定、Spearmanの ρ を用い、有意水準は $p < 0.05$ とした。画像解析についてはSPM12ソフトウェア(<https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>)を用いた。解剖学的な脳構造の評価として、同時期に測定したMRI 3DT1画像(Ingenia 3-T CX Quasar Dual; Philips Medical Systemsを用いた3D Turbo Field Echo(3D TFE) TR/TE (msec.)=6.8/3.1)を用いた。患者の灰白質、白質、脳脊髄液領域を分離し、解剖学的標準化を行ってBPSDあり群となし群とで灰白質容積の群間差を検討した(対応のないT検定, peak-level, $p < 0.001$ uncorrected)。また、両群間で有意差が認められた領域について、局所灰白質容積確率の個人差とBPSD症状との相関について検討を行った。

なお、本臨床研究は川崎医科大学・同附属病院倫理委員会の承認を得て実施された。(承認番号3437)

結果

患者背景、臨床指標の結果(平均値と標準偏差)を表に示す。年齢、性別、MMSE-J、FAB、GDS-15-Jは両群で有意差が見られなかった。灰白質容積の群間差を検討した結果、BPSDあり患者群では右中前頭回ブロードマン6野、右下前頭回三角部ブロードマン45野の灰白質容積低下を認めた。また、相関解析においてはBA6とBA45においてABSと灰白質容積

表 患者背景、臨床指標の結果(平均値 ± 標準偏差)

	BPSDあり	BPSDなし	
年齢	74.8 ± 10.0	74.7 ± 6.9	n.s
性(M/F)	M1/F8	M4/F7	n.s
MMSE-J	21.1 ± 4.0	23 ± 3.5	n.s
FAB	11.0 ± 3.1	11.0 ± 2.6	n.s
GDS-15-J	3.2 ± 3.7	4.3 ± 3.5	n.s
ABS	3.2 ± 1.8	0.0 ± 0.0	$p < 0.01$

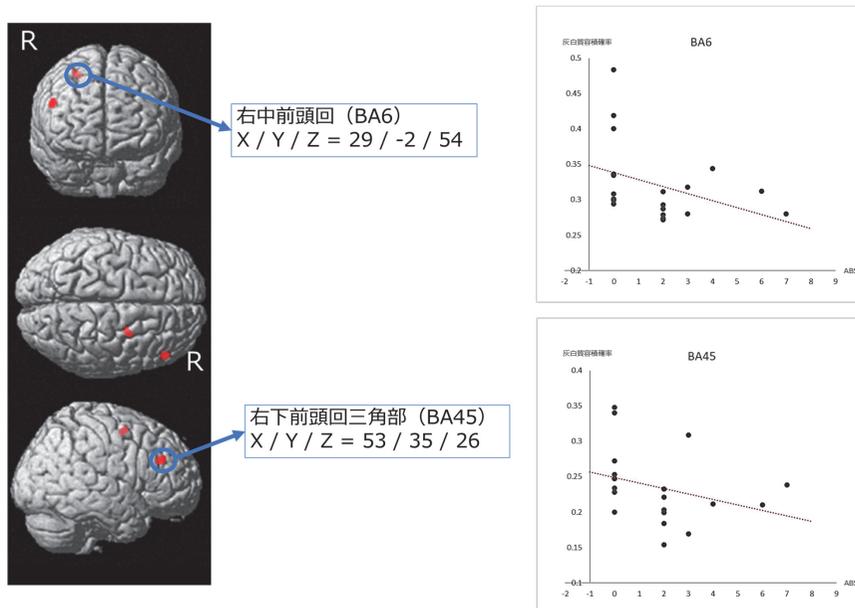


図 灰白質容積の群間差 -BPSD あり群で体積が減少した脳部位

確率には負の相関傾向があった (図, BA6: $\rho = -0.39$, $p = 0.09$, BA45: $\rho = -0.44$, $p = 0.05$).

考察

本研究では年齢, 性別, MMSE-J, FAB, GDS-15-J は両群で有意差を認めなかったことから, これら認知症の重症度やうつ, 年齢, 性別などの背景因子は BPSD の発症に関与していないと考えられた. 一方で灰白質容積の群間差を検討した結果, BPSD あり患者群では右中前頭回ブロードマン 6 野, 右下前頭回三角部ブロードマン 45 野の灰白質容積低下を認めた.

人間の脳の 1/3 を占める前頭葉は意思決定や状況判断, 情動の制御, 運動コントロールなど, 人間の最も高度な精神活動を担っており, 前頭葉, とくに前頭前野を損傷すると注意の持続や分配・転換の障害, ワーキングメモリや展望記憶を含むさまざまな記憶の障害, 問題解決・遂行機能の障害, 社会的行動障害など生じることが知られている. ブロードマン 6 野は運動前野とよばれ, 前頭前野や一次運動野と密接に繋がっており, 視覚情報ははじめとした外的刺激

を処理し適切な一連の運動プログラムの発現と制御に関与しているとされている. 先行研究では, 右中前頭回ブロードマン 6 野は他者の心の状態, 信念, 意図, 欲求, 視点などを理解・推測する心の理論での賦活³⁾が認められていることから, ブロードマン 6 野の機能が低下した認知症患者では他者の意図を推察する能力の低下が BPSD 発現に関与するとも考えられる. また下前頭回三角部ブロードマン 45 野は優位半球では運動性言語中枢と呼ばれているが, 右下前頭回は注意機能ネットワークを構成し, 入ってくる複数の空間情報に優先順位をつけるはたらしや空間性作業記憶の中心的役割を果たす領域として知られている. 先行研究では, 下前頭回三角部の灰白質容積の低下は統合失調症患者における妄想や陽性症状との相関が示唆⁴⁾されていることから, 認知症患者の BPSD 発症において, これらの脳領域の機能低下が背景因子として関与している可能性が示唆された.

本研究の結果から, 頭部 MRI 画像は BPSD 発症を予測するための有力な手段であることが示された. わが国では MRI 装置は世界的にも

保有台数が多く、RI検査と比較して侵襲が少なく安価であり大病院でなくても施行可能な検査機器である。MRI検査を行ない灰白質容積を測定することで事前にBPSD発症を予測し、患者本人や介護者にBPSD発症の危険性とその有効な対応法を示すことができれば、介護者の心にも余裕が生まれ、向精神薬などの薬物療法を用いなくとも認知症者と介護者が笑顔でQOLを維持した療養生活が送れる可能性がある。今後症例数を増やすことでBPSDの発症予測や個別治療の可能性につながる重要な知見と考えられ、研究の進展が期待される。

最後に本研究の限界について挙げる。本研究では当科ものわすれ外来を受診した20歳以上の認知機能低下患者20名を対象としており、軽度認知機能低下の患者なども含まれていることから認知症の診断や背景疾患についての検討ができていない。また、本研究では当科ものわすれ外来を受診した患者を対象としていることから、認知機能低下やBPSDが存在している患者やこれを危惧している介護者が受診しているという選択バイアスが考えられる。今後、症例数を増やし、脳機能イメージング評価などを含めた縦断的評価を行うことで、背景疾患並びに病期にごとの構造的・機能的な脳機能の変化を検討し、本研究で得られた結果が、BPSDの発症予測に有用なバイオマーカーとなりうるかどうかを検討する必要がある。

結語

認知症高齢者におけるBPSD発現に関連する大脳皮質領域を検討した。本研究の結果から、BPSD発症には患者における前頭葉皮質の灰白質容積低下が関連している可能性が示唆された。

本論文発表内容において、開示すべき利益相反なし。本論文発表内容は2020年度『医学研究への扉』学生学術発表会（2020年12月19日）、第63回日本神経学会学術大会 学生・研修医優秀ポスターセッション（2022年5月21日）で発表した。

引用文献

- 1) 二宮利治：日本における認知症の高齢者人口の将来推計に関する研究。平成26年度 総括・分担研究報告書（厚生労働科学研究費補助金厚生労働科学特別研究事業）。2015; 2-19.
- 2) Kitwood T: The concept of personhood and its relevance for a new culture of dementia care. In: Care-Giving in Dementia (Miesen BM, Jones GM). United Kingdom, Routledge. 1997, 3-13. doi: 10.4324/9781315830926-1.
- 3) 高宮千枝子, 松井三枝, 小林恒之, 川崎康弘, 鈴木道雄, 西条寿夫, 中澤潤, 野口京, 瀬戸光, 倉知正佳：心の理論に関連した脳活動 - 脳機能画像研究 -。人間環境学研究。2009; 7: 129-135. doi: 10.4189/shes.7.129.
- 4) Suga M, Yamasue H, Abe O, Yamasaki S, Yamada H, Inoue H, Takei K, Aoki S, Kasai K: Reduced gray matter volume of Brodmann's Area 45 is associated with severe psychotic symptoms in patients with schizophrenia. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2010; 260: 465-473. doi: 10.1007/s00406-009-0094-1.

〈Regular Article〉

Relationship between BPSD and regional cortical volume in dementia

Yuka NAKAMURA¹⁾, Yumiko KUTOKU²⁾, Masahito MIHARA²⁾, Yoshihide SUNADA²⁾

1) Fourth Year Medical Student in fiscal year of 2022,

2) Department of Neurology, Kawasaki Medical School

ABSTRACT Symptoms of dementia, especially Behavioral and Psychological Symptom of Dementia (BPSD), affect the quality of life of not only patients but also family members and caregivers. Underlying mechanisms of BPSD is still unknown but multiple factors including cognitive impairments as well as environmental, physical, and psychological factors may cause BPSD and the severity of symptoms varies individually. In this study, we aimed to investigate the underlying neural mechanisms for emerging BPSD by comparing the regional volume change of the cerebral cortex in patients with or without BPSD to identify the cortical region critical for emerging BPSD. We evaluated 20 patients (average age 74.8, M5) who visited our memory clinic for their age, gender, cognitive function (MMSE-J, FAB), depression (GDS-15-J), and BPSD (ABS) degree. We divided patients into two groups according to the presence of BPSD (ABS: 0 vs 1 or higher) and background characteristics and clinical indicators were compared. Using 3DT1 image data acquired by 3-Tesla MRI apparatus, we segmented the patient's brain into gray matter, white matter, and cerebrospinal fluid. After anatomical normalization, we conducted group-wise comparison between patients with and without BPSD to investigate cortical area associated with emerging BPSD. Patients' characteristics and baseline cognitive factors including Age, sex, MMSE-J, FAB, and GDS-15-J showed no significant difference between the two groups. The gray matter volume of the right middle frontal gyrus (BA6) and the right lower frontal gyrus triangle (BA45) were significantly reduced in the patients with BPSD. Furthermore, in BA6 and BA45, there were negative correlation between severity of BPSD and gray matter volumes suggesting possible association between gray matter volume in the right frontal cortex and BPSD. Previous studies have shown that BA6 is associated with the Theory of Mind, and that a decrease in the gray matter volume of BA45 is correlated with delusions and positive symptoms in patients with schizophrenia. This is an important finding that leads to the prediction of the onset of BPSD and the possibility of individual treatment.

(Accepted on July 27, 2022)

Key words : **Dementia, MRI, Voxel Based Morphometry**

Corresponding author

Yumiko Kutoku

Department of Neurology, Kawasaki Medical School,
577 Matsushima, Kurashiki, 701-0192, Japan

Phone : 81 86 462 1111

Fax : 81 86 464 1027

E-mail : kutoku@med.kawasaki-m.ac.jp