

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：15101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09957

研究課題名(和文) レビー小体型認知症の早期診断法の確立：病理学および画像診断学的検討に基づく研究

研究課題名(英文) Early diagnosis of dementia with Lewy bodies based on diagnostic imaging:
pathologic-diagnostic imaging correlation

研究代表者

小川 敏英 (Ogawa, Toshihide)

鳥取大学・医学部・教授

研究者番号：00125709

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：神経メラニンMRイメージング(NmMRI)と剖検脳の対比によるNmMRIの示す病理学的背景を確認後、¹²³I-FP-CITを用いたSPECT(DAT-SPECT)と¹²³I-MIBGを用いた心筋シンチグラム(MIBG-MS)を併用し、画像診断に基づくレビー小体型認知症(DLB)の早期診断の可能性を検討した。その結果、パーキンソン症候を呈する疾患の鑑別では、通常のMRIにNmMRIを併用し中脳黒質のメラニン含有神経細胞の多寡を評価し、その後MIBG-MSを適用する。その結果から、心交感神経機能が保たれる種々の疾患を除外し、DAT-SPECTを追加することでDLBの診断精度の向上が期待できる。

研究成果の概要(英文)：We propose a diagnostic approach for dementia with Lewy bodies (DLB) and its related neurodegenerative diseases using MR imaging and SPECT. First, conventional MR imaging and neuromelanin sensitive MR imaging should be applied to the patients with movement disorders and/or dementia. Second, MIBG myocardial scintigraphy should be selected according to these MR imaging findings. Moreover, a combination of these neuroimaging methods including SPECT with ¹²³I-FP-CIT is a useful and practical approach for the differential diagnosis and confirmation of DLB and its related neurodegenerative diseases.

研究分野：神経放射線医学，脳神経核医学

キーワード：レビー小体型認知症，パーキンソン病，神経メラニンMRイメージング，ドーパミントランスポータイメージング，MIBG心筋シンチグラム

1. 研究の背景

レビー小体型認知症 (DLB) はアルツハイマー型認知症 (AD) に次いで頻度の高い変性性認知症疾患である。AD に関しては、前駆状態としての軽度認知障害 (MCI) における神経心理学的特徴に加え、様々な脳神経画像の特徴が明らかになり、AD の早期診断と早期介入の重要性が高まっている。一方、DLB は AD に比べると症状が極めて多様であり、脳神経画像を含めて十分な知見も未だ少ないのが現状である。DLB の診断には、第 3 回国際ワークショップで定められた臨床診断基準改訂版 (2005 年) が用いられ、また近年、米国精神医学会から DMS-5 (2013) が発表されたが、画像診断に関しては、示唆症状の中で基底核のドパミントランスポートの取り込み低下が含まれている他、支持症状の CT/MRI 画像や核医学診断が取り入れられているに過ぎない。しかしながら、臨床の現場では、除外診断を含めて画像診断が重要視されている一方、病初期からの知見の集積が乏しく、早期診断における画像診断の有用性は明確となっていない。

2. 研究の目的

(1) 本研究の目的は、DLB の早期診断における画像診断の有用性を明らかにし、鑑別診断および早期診断法を確立することである。我々はこれまでに、生前ならびに剖検脳の MRI 所見と病理所見を丹念に対比検討することで、変性疾患を中心に MRI 所見の病理学的背景を明らかにしてきた。その研究を通して、パーキンソン病 (PD)、DLB を含めパーキンソン症候を呈する疾患についても多くの重要な画像所見を報告し、PD に関する研究では、第 39 回日本神経放射線学会で優秀展示論文賞を受賞している。また、PD と AD を対象に、神経メラニン MRI 画像 (NmMRI) と ^{123}I -MIBG を用いた心筋シンチグラム (MIBG-MS) による検討から両疾患の鑑別における両手法の有用性を報告している。

(2) DLB では、メラニン含有神経細胞の脱落を認める黒質や青斑核に加えて、迷走神経背側核などの脳幹諸核、視床核、マイネルト基底核にレビー小体を認める。更には、レビー小体は大脳辺縁系を初めとした大脳皮質に加え、脳以外の末梢交感神経節、内臓自律神経系、副腎髄質にも認められることから、小坂らは DLB を脳だけではなく全身病として捉えることを提唱している。本研究では、研究期間内に黒質や青斑核におけるメラニン含有神経細胞の脱落の程度を指標にして、DLB の病初期からの線条体におけるドパミントランスポートの減少と心臓交感神経機能障害との関連を検討し、PD との鑑別を含め早期診断における画像診断の可能性を検討する。尚、研究を進めるに当たっては NmMRI がメラニン含有神経細胞数を正確に反映しているか否かについての検討が不可欠である。我々は、この点に関する研究結果を報告しており、一連の業績は、2010 年と 2013

年の欧州放射線会議で認められ、それぞれ Cum Laude 並びに Magna Cum Laude を受賞し、国際的にも高く評価されている。

3. 研究の方法

(1) 本研究は以下の 2 部から構成される。

- ① PD および DLB 患者の剖検脳 MRI 所見と病理組織学的所見との対比検討。
- ② PD および DLB 患者を対象とした MRI による NmMRI の撮像、大脳基底核の ^{123}I -FP-CIT SPECT (DAT-SPECT) を用いたドパミントランスポート画像および MIBG-MS による心臓交感神経機能画像評価。

(2) 剖検脳 MRI の撮像においては、剖検脳をホルマリン固定した後、brain cutting 前日に充分水洗した。剖検脳を発泡スチロールの保持容器に移し、3T MR 装置 (Signa VH/i, GE) を用いて脳幹に直交する横断面およびそれに直行する冠状断面で、2.5mm 厚・間隔で高解像度 FSE 法による T2 強調像を撮像した。また、brain cutting 後の 2.5mm 厚の脳幹部切片については 2 インチ表面コイルを用いて同様に T2 強調像を撮像した。

(3) 至適撮像条件により撮像された剖検脳 MRI に関して、中脳黒質におけるメラニン含有神経細胞の評価を行った。更に、剖検脳並びに表面コイルを用いて撮像を行った脳幹部の病理標本作製し、ヘマトキシリン・エオジン染色、髄鞘染色を行い、顕微鏡下で中脳黒質のメラニン含有神経細胞数を計測した。

(4) 3T M 装置を用い、臨床例の脳幹部の NmMRI の撮像に加え、2 検出器型ガンマカメラ (E-CAM, Siemens) を用い、DAT-SPECT と MIBG-MS の撮像を行った。

(5) NmMRI に関しては、中脳蓋を対照にして中脳黒質との信号強度比を計測し、顕微鏡下で計測したメラニン含有神経細胞数との相関を検討した。

(6) DAT-SPECT に関しては、 ^{123}I -FP-CIT の非特異的結合による放射能と特異的結合による放射能との比を計測し (SBR)、MIBG-MS に関しては、上縦隔への集積に対する左室心筋への集積比 (H/M 比) を算出した。

4. 研究成果

(1) 剖検例は PD 1 例、DLB 1 例に留まった。以前の study で検討した 3 例を含む 5 例について検討した結果、中脳黒質におけるメラニン含有神経細胞数と NmMRI による中脳黒質の信号強度は良好な相関を示した。

(2) DLB 2 例を含むパーキンソン症候を呈する 23 例の臨床例での検討では、NmMRI の中脳黒質の高信号域の volume と DAT-SPECT における SBR は良好な相関を示した。また、左右差指標についても両者は良好な相関を示した。

3) 17 例の PD を対象とした検討では、NmMRI と

DAT-SPECT の SBR は良好な相関を示したが、PD の運動機能を評価する指標 (UPDRS III) とこれらの相関では、DAT-SPECT の SBR が NmMRI と比べ、より良好な負の相関を示した。

(4) 44 例の PD を対象とした、NmMRI と MIBG-MS の検討では両者に良好な相関を認め、DAT-SPECT の SBR と MIBG-MS での H/M 比との間にも良好な相関を認めた。

(5) 今回の結果から、パーキンソン症候を呈する疾患の画像診断による鑑別においては、NmMRI を含めた MRI によるスクリーニングを実施した後に、MIB-MS を実施し、更に DAT-SPECT を追加すること DLB の診断精度の向上が期待できる

(6) 今回の検討では DLB 症例の確定例が少ないことが診断精度に関する限界として挙げられる。今後、DLB 症例を集積し追加検討する必要がある。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 7 件)

- ① Matsusue E, Fujihara Y, Tanaka K, Aozasa Y, Shimoda M, Nakayasu H, Nakamura K, Ogawa T.
The utility of the combined use of ^{123}I -FP-CIT and ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy in differentiating Parkinson disease from other parkinsonian syndromes *Yonago Acta Medica* 2018 (in press) (査読有り)
- ② Matsusue E, Fujihara Y, Tanaka K, Aozasa Y, Shimoda M, Nakayasu H, Nakamura K, Ogawa T.
The utility of the combined use of ^{123}I -FP-CIT SPECT and neuromelanin MR imaging in differentiating Parkinson disease from other parkinsonian syndromes *Acta Radiol* 2018 (in press) (査読有り)
- ③ Miyoshi F, Shinohara Y, Kambe A, Kuya K, Murakami A, Kurosaki M, Ogawa T.
Utility of intravoxel incoherent motion MR imaging and arterial spin labeling for recurrent glioma after bevacizumab treatment
Acta Radiol 2018 (in press) (査読有り)
doi: 10.1177/0284185118759707.
- ④ Kuya K, Ogawa T, Fujii S, Shinohara Y, Miyoshi F, Ishibashi M, Mukuda N, Tanabe Y.
Evaluation of Parkinson's disease by neuromelanin-sensitive MR imaging and ^{123}I -FP-CIT SPECT
Acta Radiol 59:593-598, 2018 (査読有り)
doi: 10.1177/0284185117722812.

- ⑤ Shinohara Y, Kato A, Kuya K, Okuda K, Sakamoto M, Kowa H, Ogawa T.
Perfusion MR imaging using a 3-dimensional pulsed continuous arterial spin-labeling method for acute cerebral infarction classified as branch atheromatous disease involving lenticulostriate artery territory
AJNR Am J Neuroradiol 38:1550-1554, 2017 (査読有り)
doi: 10.3174/ajnr.A5247.
- ⑥ 石橋 愛、崎本翔太、奥田恭平、藤井 進、森山 茂、田邊芳雄、小川敏英.
ドパミントランスポーターイメー징における2検出器型と3検出器型SPECT装置の比較
Rad Fan 14:2-5, 2016 (査読無し)
- ⑦ Kuya K, Shinohara Y, Miyoshi F, Fujii S, Tanabe Y, Ogawa T.
Correlation between neuromelanin-sensitive MR imaging and (123)I-FP-CIT SPECT in patients with parkinsonism
Neuroradiology 58:351-356, 2016 (査読有り)
doi: 10.1007/s00234-016-1644-7

[学会発表] (計 7 件)

- ① Ogawa T, Shinohara Y, Fujii S.
Important imaging findings easily overlooked on brain CT and MR imaging
103rd Annual Meeting of Radiological Society of North America, 2017年11月24日~30日, Chicago (米国)
- ② Ogawa T, Kuya K, Kitao S, Shinohara Y, Kato A, Ishibashi M, Tanabe Y, Fujii S.
Diagnosis of dementia with Lewy bodies using neuroimaging -differential diagnoses and diagnostic approach-
40th Annual Meeting of European Society of Neuroradiology, 2017年9月13日~17日, Malmo (スウェーデン)
- ③ Ogawa T, Kitao S, Kuya K, Miyoshi F, Shinohara Y, Fujii S, Ishibashi M, Tanabe Y.
Role of neuroimaging on differentiation of Parkinson's disease and its related neurodegenerative diseases
102nd Annual Meeting of Radiological Society of North America, 2016年11月27日~12月2日, Chicago (米国)
- ④ Ogawa T, Kuya K, Shinohara Y, Miyoshi F,

Fujii S, Ishibashi M, Tanabe Y.
Evaluation of Parkinson's disease by
neuromelanin-sensitive MR imaging and
 ^{123}I -FP-CIT SPECT
29th Annual Meeting of European
Association of Nuclear Medicine, 2016 年
10月15日～19日,
Barcelona (スペイン)

- ⑤ 久家圭太、篠原祐樹、三好史倫、石橋 愛、藤井進也、田邊芳雄、小川敏英.
パーキンソン病患者における ^{123}I -FP-CIT
SPECT と神経メラニン MRI との相関性の検討
第 51 回日本核医学会中国・四国地方会, 2016
年 6 月 18 日 (広島市)
- ⑥ 久家圭太、篠原祐樹、三好史倫、石橋 愛、藤井進也、田邊芳雄、小川敏英.
パーキンソン症候群患者における神経メラ
ニン MRI と ^{123}I -FP-CIT SPECT の相関性の検
討
第 75 回日本医学放射線学会総会, 2016 年 4
月 15 日 (横浜市)
- ⑦ Kuya K, Shinohara Y, Miyoshi F, Fujii S,
Tanabe Y, Ogawa T.
Correlation between neuromelanin-
sensitive MR imaging and ^{123}I -FP-CIT SPECT
in patients with Parkinson disorder
10th Asian Oceanian Congress of
Neuroradiology, 2015 年 11 月 6 日, Fukuoka
(日本)

[図書] (計 8 件)

- ① 小川敏英. 運動系 A 錐体路 正常の神経機能
解剖、図説 神経機能解剖テキスト 2017、
文光堂、32-34
- ② 小川敏英. 感覚系 正常の神経機能解剖、図
説 神経機能解剖テキスト 2017、文光堂、
96-99
- ③ 小川敏英. 小脳・脳幹 正常の神経機能解剖、
図説 神経機能解剖テキスト 2017、文光堂、
170-172
- ④ 小川敏英. 自律神経 正常の神経機能解剖、
図説 神経機能解剖テキスト 2017、文光堂、
284-285
- ⑤ 篠原祐樹. 脳神経系 正常の神経機能解剖、
図説 神経機能解剖テキスト 2017、文光堂、
2-5
- ⑥ 篠原祐樹. 脳血管 正常の神経機能解剖、図
説 神経機能解剖テキスト 2017、文光堂、

198-202

- ⑦ 三好史倫、藤井進也. 脳脊髄液系 正常の神
経機能解剖、図説 神経機能解剖テキスト
2017、文光堂、232-233
- ⑧ 三好史倫、藤井進也. 脊髄 正常の神経機能
解剖、図説 神経機能解剖テキスト 2017、
文光堂、250-253
6. 研究組織
- (1) 研究代表者
小川 敏英 (OGAWA, Toshihide)
鳥取大学・医学部・教授
研究者番号：00125709
- (2) 研究分担者
藤井 進也 (FUJII, Shinya)
鳥取大学・医学部附属病院・講師
研究者番号：10379638
- (3) 研究分担者
篠原 祐樹 (SHINOHARA, Yuki)
鳥取大学・医学部附属病院・助教
研究者番号：60462470