

令和 2 年 5 月 30 日現在

機関番号：20101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10312

研究課題名(和文) DAT-SPECTを用いたレビー小体型認知症の症状発現の解明および新たな治療応用

研究課題名(英文) The clarification of the symptom onset and novel treatment application using DAT-SPECT in dementia with Lewy bodies.

研究代表者

小林 清樹 (Seiju, Kobayashi)

札幌医科大学・医学部・研究員

研究者番号：50569035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：DLBでは、DAT-SPECTで線条体での集積低下が注目されているが、脳血流SPECTにおいて、線条体を含めた脳の部位ごとの血流を統計的に評価した。パーキンソン症状がある群とない群について、得られたデータを3D-SRTで半定量化し、全ての脳領域について検討した。その結果、線条体については、有意な結果は得られなかったが、パーキンソニズムがある群においては、左上後頭回の有意な血流低下が認められた。また、左梁下野、右直回、右島、右橋においては、血流が有意に上昇していることがわかった。これらの結果を踏まえて、パーキンソン症状などの責任病変に関する手がかり、治療への糸口を検討している。

研究成果の学術的意義や社会的意義

DLBのそれぞれの症状が、線条体におけるDAT-SPECTや脳血流SPECTの所見と関連があるか、また他の部位の血流とも関連があるか等が明らかになれば、患者や介護者に適切な情報提供を行ったり、抗精神病薬の副作用を避け、効果的な治療方法を選択するなど、最適なマネジメントをする助けになると思われる。また、今回の結果を踏まえて、安全かつ効率的な治療法の確立に貢献できれば、医療経済的見地からも社会に与える利益は大きく、非常に大きな意義を有するものであると考える。

研究成果の概要(英文)：The basal ganglia (striatum) is the most important interest domain in DLB. However, to the best of our knowledge, there are few and not enough studies that evaluated the perfusion of every part of brain statistically.

Knowledge about which part of brain perfusion on SPECT has correlation with each symptom of DLB would be helpful for optimum management including the provision of appropriate information for patients and caregivers, the initiation of effective treatments, and particularly the avoidance of potentially life-threatening antipsychotic drugs.

研究分野：老年精神医学

キーワード：DLB DAT-SPECT 脳血流SPECT

## 1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症(DLB)は、神経変性性認知症においてアルツハイマー型認知症(AD)に次いで多いと言われているが、多くのDLBが他の認知症性疾患と誤診されている。誤診されたまま精神症状に対し安易に抗精神病薬を投与すると、ときに生命に影響を及ぼすような重篤な副作用が出現する。よって正確な診断や早期診断は、治療、介護、予後の点からも大きな臨床的意義がある。最新のDLBの臨床診断基準において、「SPECT/PETで示された大脳基底核でのドパミントランスポーター(DAT)の取り込み低下」が suggestive features として認められている。本邦でも、線状体ドパミン神経終末に存在するドパミントランスポーターを可視化するDAT-SPECTトレーサーが、2014年1月から「DLBの診断」を目的として販売開始されたが、日常臨床で使用可能となってから、まだ経験が浅い。欧米では、DAT-SPECTの有用性に関して、probable DLBの診断感度の平均は77.7%、probable DLBと非DLB認知症の除外特異度は90.4%と極めて高いことが報告されており(McKeith I et al.2007)、早期診断のみならず、発症前診断への有用性も期待されている。今回、DLBの早期診断における様々なマーカーに、本邦でも承認され多くの研究者が注目しているDAT-SPECTを脳血流SPECTと共に検討に加えることにより、我々のこれまでの研究をさらに発展させることが可能と考えた。

## 2. 研究の目的

レビー小体型認知症(DLB)の臨床診断基準において重要項目(suggestive features)である「Dopamine transporter SPECT (DAT-SPECT)」が日常診療でも使用可能となった。

DAT-SPECTの結果(Specific Binding Ratio:SBR)と(1)DLBの様々な臨床症状、(2)脳血流SPECT・MIBG心筋シンチグラフィーなどの画像所見、(3)血液・髄液などの検体から得られるバイオマーカーとの相関について網羅的解析を行う。

上記の解析結果を基に、症状発現に関する病態解明や治療の糸口を探ることを目的とする。具体的には、症状については、各症状の有無により、線状体(尾状核・被核)におけるDATの取り込みへの影響を調査し、症状発現に関する病態解明や治療への糸口を探る。「検体マーカー」については、DLBのcommon formはAD病理も合わせもつことを根拠に、ADのマーカーも解析対象に広げたい。

なお、脳血流SPECT(とりわけ尾状核や被核)とDAT-SPECT所見との相関については興味深い。PDやDLBにおけるパーキンソニズムの発症は、黒質から線状体に投射するドパミンニューロンの選択的脱落に起因するので、単純に考えると、同部位の脳血流も低下すると予想される。しかしながら、ドパミン神経脱落に対する代償作用を反映し、むしろ相対的に脳血流が上昇する機序も想定されており、多数例でかつ正確な測定方法による検討が必要である。尾状核や被核といった特定の関心領域(ROI)を全自動で設定できるFineSRT解析ソフトを用いることで、再現性・客観性に富んだ結果を得ることができ、その有用性を生かして解析する。

## 3. 研究の方法

・DAT-SPECT (SBR)の「症状発現に関する病態解明」への応用

- (1) 臨床症状との相関(幻視、パーキンソニズム、fluctuation、レム睡眠行動障害RBD、うつ、起立性低血圧OHなど)。
- (2) その他の画像所見との相関(脳血流SPECT、MIBGシンチ、VSRADなど)。
- (3) 検体マーカーとの相関。

具体的に述べると、我々はすでに、250例を超えるDLB患者に関する様々な情報をデータベース化しており、さらに対象を増やすことに努める。当大学病院だけでなく、研究代表者が時に出張している砂川市立病院の協力のもと、サンプル数の増加が見込める。

また、当施設の物忘れ専門外来では、既にクリニカルパス検査入院の体制が整っており、2010年より毎週行われている。検査入院により、RBDの有無など臨床症状の正確な把握に貢献している。

DLBの臨床診断基準を満たし、かつ最新の画像診断においてDLB

の特徴的所見を兼ね備えた診断妥当性の高いものを対象とする。DAT-SPECTのDLBに対する早期診断だけでなく、発症前診断の可能性も視野に入れ、DLB疑い・possible DLBも経時的に観察し、probable DLBの診断基準を満たしたところで対象に入れる。脳血流SPECTは、定性解析(e-ZIS)だけでなく、定量解析(3DSRT、FineSRT)も行えるようPatlak Prot法を用いる。後に網羅的解析ができるようなデータベースを作成する。

#### 4. 研究成果

レビー小体型認知症(DLB)では、DAT-SPECTで線条体での集積低下が注目されているが、脳血流については十分な検討がなされていない。脳血流SPECTにおいて、線条体を含めた脳の部位ごとの血流を統計的に評価した。脳血流SPECTでは、「線条体の血流が代償的に増加している」という報告(Sato T, 2007.)もあるが、脳の部位ごとの血流を統計的に評価した研究は少ない。パーキンソン症状がある群とない群について、SPECTで得られた情報を3D-SRTで半定量化し、線条体(尾状核や被殻)、後頭葉も含めた全ての領域について検討した。その結果、線条体については、有意な結果は得られなかったが、パーキンソニズムがある群においては(ない群に比べて)、左上後頭回の血流低下(有意確率 $P = 0.0405$ )が認められた。また、左梁下野( $P = 0.0346$ )、右直回( $P = 0.0395$ )、右島( $P = 0.0005$ )、右橋( $P = 0.0252$ )においては、血流が有意に上昇していることがわかった。これらの結果を踏まえて、パーキンソン症状などの責任病変に関する手がかり、治療への糸口を検討している。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

|   |                       |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名<br>Iwamoto Tomo, Utsumi Kumiko, Kobayashi Seiju, Yasumura Shuichi, Hatakeyama Shigeki, Hayashi Ayako, Kawanishi Chiaki | 4. 巻<br>8             |
| 2. 論文標題<br>Effect of Memantine on Brain Metabolic Activity and Perfusion in Drug-naive Moderate Alzheimer's Disease Patients  | 5. 発行年<br>2018年       |
| 3. 雑誌名<br>Neuropsychiatry   | 6. 最初と最後の頁<br>546-554 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.4172/Neuropsychiatry.1000377  | 査読の有無<br>有            |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-             |

|   |                           |
|---|---------------------------|
| 1. 著者名<br>Kobayashi Seiju, Utsumi Kumiko, Tateno Masaru, Iwamoto Tomo, Murayama Tomonori, Sohma Hitoshi, Ukai Wataru, Hashimoto Eri, Kawanishi Chiaki | 4. 巻<br>7                 |
| 2. 論文標題<br>Longitudinal observation of ten family members with idiopathic basal ganglia calcification: A case report                                  | 5. 発行年<br>2019年           |
| 3. 雑誌名<br>World Journal of Clinical Cases   | 6. 最初と最後の頁<br>1483 ~ 1491 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子）<br>10.12998/wjcc.v7.i12.1483  | 査読の有無<br>有                |
| オープンアクセス<br>オープンアクセスとしている（また、その予定である）   | 国際共著<br>-                 |

〔学会発表〕 計11件（うち招待講演 1件/うち国際学会 5件）

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Seiju Kobayashi, Tomo Iwamoto, Masaru Tateno, Kumiko Utsumi, Chiaki Kawanishi. |
| 2. 発表標題<br>A long-term care community network to support people with dementia.            |
| 3. 学会等名<br>Korean Neuropsychiatry Association Annual meeting 2018（招待講演）（国際学会）             |
| 4. 発表年<br>2018年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小林清樹, 内海久美子, 安村修一, 河西千秋     |
| 2. 発表標題<br>家族性特発性基底核石灰化症(FIBGC)の1家系の検討 |
| 3. 学会等名<br>第18回抗加齢医学会総会                |
| 4. 発表年<br>2018年                        |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小林清樹, 柏木智則, 岩本倫, 河西千秋                  |
| 2. 発表標題<br>若年性アルツハイマー型認知症とうつ病の鑑別における神経心理学的検査の有用性. |
| 3. 学会等名<br>第42回日本高次脳機能障害学会                        |
| 4. 発表年<br>2018年                                   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Seiju Kobayashi, Kanae Makino, Shigeki Hatakeyama, Tomo Iwamoto, Kumiko Utsumi, Chiaki Kawanishi.                                       |
| 2. 発表標題<br>Comparison of the Usefulness of Brain Perfusion SPECT, DAT-SPECT, and MIBG Scintigraphy for the Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies. |
| 3. 学会等名<br>23rd International Symposium on Molecular Medicine (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2019年  |

|                                    |
|------------------------------------|
| 1. 発表者名<br>小林清樹, 嶋田浩士              |
| 2. 発表標題<br>水素と酵母の組み合わせによる腸内環境改善の試み |
| 3. 学会等名<br>第17回抗加齢医学会総会            |
| 4. 発表年<br>2017年                    |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小林清樹, 齋藤正樹, 山内理香, 岩本倫, 牧野愛恵, 松山清治, 畠山茂樹, 村山友規, 石田哲郎, 渡邊公彦, 古瀬勉, 中野倫仁, 内海久美子, 河西千秋 |
| 2. 発表標題<br>家族性特発性基底核石灰化症の1家系の検討  |
| 3. 学会等名<br>第32回日本老年精神医学会   |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>小林清樹, 牧野愛恵, 岩本倫, 松山清治, 中野倫仁, 内海久美子, 河西千秋 |
| 2. 発表標題<br>認知症の行動・心理症状と性差の関係                        |
| 3. 学会等名<br>第113回日本精神神経学会学術総会                        |
| 4. 発表年<br>2017年                                     |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>Seiju Kobayashi, Masaru Tateno, Tomo Iwamoto, Kumiko Utsumi, Chiaki Kawanishi                                     |
| 2. 発表標題<br>A long-term care community network to support people with dementia.   |
| 3. 学会等名<br>The 5th Asian Congress of Schizophrenia Research in conjunction with the 2017 Asia Pacific Meeting of WAPR (国際学会) |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Seiju Kobayashi, Kanae Makino, Shigeki Hatakeyama, Tomo Iwamoto, Hanako Tsujino, Wataru Ukai, Eri Hashimoto, Kumiko Utsumi, Chiaki Kawanishi |
| 2. 発表標題<br>The Usefulness of Combined Brain Perfusion SPECT, DAT-SPECT, and MIBG Scintigraphy for the Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies.           |
| 3. 学会等名<br>17th Global Neuroscience Conference (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2017年   |

|  |
|--|
| 1. 発表者名<br>小林清樹, 齋藤正樹, 山内理香, 岩本倫, 渡邊公彦, 古瀬勉, 内海久美子, 河西千秋 |
| 2. 発表標題<br>家族性特発性基底核石灰化症 (IBGC) の1家系の検討                  |
| 3. 学会等名<br>第36回日本認知症学会学術集会                               |
| 4. 発表年<br>2017年  |

|   |
|---|
| 1. 発表者名<br>Seiju Kobayashi, Kanae Makino, Shigeki Hatakeyama, Tomo Iwamoto, Kumiko Utsumi, Chiaki Kawanishi                                       |
| 2. 発表標題<br>Comparison of the Usefulness of Brain Perfusion SPECT, DAT-SPECT, and MIBG Scintigraphy for the Diagnosis of Dementia with Lewy Bodies |
| 3. 学会等名<br>American Association for Geriatric Psychiatry 2018 Annual Meeting (国際学会)   |
| 4. 発表年<br>2018年   |

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

|       | 氏名<br>(ローマ字氏名)<br>(研究者番号)                      | 所属研究機関・部局・職<br>(機関番号)                       | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 橋本 恵理<br><br>(Hashimoto Eri)<br><br>(30301401) | 札幌医科大学・医学部・准教授<br><br><br><br>(20101)       |    |
| 研究分担者 | 鶴飼 渉<br><br>(Ukai Wataru)<br><br>(40381256)    | 札幌医科大学・医療人育成センター・准教授<br><br><br><br>(20101) |    |
| 研究分担者 | 相馬 仁<br><br>(Sohma Hitoshi)<br><br>(70226702)  | 札幌医科大学・医療人育成センター・教授<br><br><br><br>(20101)  |    |