

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(c)

研究期間：2008～2010

課題番号：20591419

研究課題名（和文）レビー小体型認知症の臨床・病理診断基準の妥当性の検討

研究課題名（英文）Examination of a validity of the clinicopathological diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies

研究代表者

井関 栄三 (ISEKI EIZO)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30203061

研究成果の概要（和文）：レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)の改訂版臨床・病理診断基準の妥当性を検討した結果、改訂版臨床診断基準により DLB の臨床診断の感度が高まることが示され、改訂版病理診断基準の likelihood による評価は DLB の臨床像を反映していることが示された。

研究成果の概要（英文）：We examined a validity of the revised clinicopathological diagnostic criteria of dementia with Lewy bodies (DLB). Consequently, the revised clinical diagnostic criteria increased a sensitivity of clinical diagnosis of DLB, and a likelihood evaluation based on the revised pathological diagnostic criteria reflected the clinical features of DLB.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	900,000	0	900,000
2009 年度	1,700,000	0	1,700,000
2010 年度	800,000	240,000	800,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	240,000	3,400,000

研究分野：老年精神医学、神経病理学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知症、診断学、病理学

1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症(dementia with Lewy

bodies: DLB)は、1996年に提唱された疾患概念であり、臨床・病理診断基準のガイドラインが作成された。その後、この診断基準の妥当性が検討された結果、臨床診断基準は感度が低く、多くのDLB例を見逃している一方、病理診断基準は特異度が低く、病理亜型の分類基準があいまいであった。このため、2005年にガイドラインが改定され、現在その妥当性が検討されようとしている。

## 2. 研究の目的

改定版臨床診断基準では、必須症状である認知機能障害、中核症状である認知機能の動揺、幻視、パーキンソニズムに、示唆症状としてレム睡眠行動障害や抗精神病薬に対する過感受性を加え、possible DLBやprobable DLBの基準が変更された。また、支持症状として頭部MRI、脳SPECTや脳FDG-PET、MIBG心筋シンチなどの画像所見が追加された。今回の研究で、研究者の施設に受診したDLBが疑われる患者について、必須症状、中核症状、示唆症状、支持症状、その他のDLBの前駆症状について、画像所見とともに、3年間にわたり経時的に検討した。その結果から、どのような臨床症状と画像所見によりpossible DLBないしprobable DLBと診断し得るかを評価し、DLBの臨床診断基準の妥当性を検討した。

また、改定版病理診断基準では、レビー小体や神経突起などのレビー病理を $\alpha$ -シヌクレイン免疫組織化学により同定することで、病理亜型の分類基準が明確となった。また、DLBではレビー病理の他に、アミロイド沈着や神経原線維変化などのアルツハイマー病

理が高頻度に合併するが、DLBの臨床症状への両病理の関与の程度をlikelihoodとして現している。今回の研究で、研究者の施設に保存されているDLB剖検脳について、レビー病理やアルツハイマー病理の程度を免疫組織化学により定量的に評価し、DLBの病理診断基準とlikelihoodの概念の妥当性を検討した。

## 3. 研究の方法

平成20-22年度に研究者の施設を受診したDLBが疑われる患者について、DLBの臨床診断基準の必須症状である認知機能障害、3つの中核症状である認知機能の動揺、幻視、パーキンソニズム、3つの示唆症状のうちレム睡眠行動障害、抗精神病薬に対する過感受性の2つ、および抑うつや自律神経症状などの支持症状、またDLBの前駆症状の1つとされる臭覚低下などについて症候学的に検討した。また、認知機能障害はMMSE、WAIS-III、WMS-Rで、精神症状はNPI、BGT、GDSで、パーキンソニズムはUPDRSで定量的に評価した。画像検査としては、脳萎縮や血管病変を頭部MRI、脳糖代謝を脳FDG-PET、心筋の自律神経機能をMIBG心筋シンチで評価した。これらの評価を6ヶ月ごとに行い、3年間の経過観察中に、どのような臨床症状や画像所見が認められた時点で、possible DLBないしprobable DLBと診断できるのかを検討した。

また、研究者の施設に保存されているDLBの45剖検脳について、通常の神経病理学的検索に加えて、レビー小体や神経突起などのレビー病理を抗リン酸化 $\alpha$ -シヌクレイン抗体、アミロイド沈着や神経原線維変化などの

アルツハイマー病理を抗A $\beta$ 抗体や抗リン酸化タウ抗体を用いて免疫組織化学的に検討し、脳内の各部位について定量的に評価した。この部位別定量的評価は、病理診断基準の方式に加え、研究者らの作成した方式と最近報告されたBrain-Net Europeの方式を合わせて行なった。この結果から、病理学的亜型の妥当性とlikelihoodの概念の妥当性を検討した。

#### 4. 研究成果

改定版臨床診断基準の妥当性の検討では、DLBの前駆状態およびpossible DLBの患者のうち、どのような臨床症状や画像所見の組み合わせを有する患者が、経時的な検討の後にprobable DLBに進展するかを明らかにした。このうち、レム睡眠行動障害を有するが、認知機能障害のみられない患者の約半数が、脳FDG-PETで後頭葉視覚領野に有意な糖代謝低下を示し、これを示さない残りの半数の患者に比べ、その後認知機能障害が進行し、中核症状の出現とともにprobable DLBに進展する割合が高かった。また、レム睡眠行動障害を有する患者の全てがMIBG心筋シンチで低下がみられ、心臓の交感神経末端の変性を示していた。さらに、左後頭葉の糖代謝低下は、神経心理検査におけるDLBに特徴的な視覚認知障害と相関していた。これらの結果より、レム睡眠行動障害を有する患者のうち、脳FDG-PETで後頭葉に糖代謝低下を示す患者は、その後DLBに進展する前駆状態にあることが示され、改訂版臨床診断基準を用いることにより、DLBの臨床診断の感度が高まることが示唆された。これらの結果は、平成20-22年

度に、学会発表と論文報告をしている。

改定版病理診断基準の妥当性の検討では、DLBの45剖検脳の免疫組織化学的検討により、改定版の基準による病理学的亜型は、研究者らの作成した方式とBrain-Net Europeの方式による病理学的亜型と相関を示した。また、レビー病理に加え、アミロイド沈着と神経原線維変化よりなるアルツハイマー病理を考慮したlikelihoodによる評価は、剖検例のDLBの臨床像を反映していることが示された。さらに、DLB剖検脳を狭義のDLBと認知症を伴うパーキンソン病(PDD)に分けて検討した結果、脳幹や小脳にアミロイド沈着を示す割合はDLBでPDDより高く、アミロイド沈着の強さもDLBで強かったが、神経原線維変化の強さは両者で差はなかった。また、DLBの頻度はアミロイド沈着の強いもので高かったが、神経原線維変化の強さとは関係がなかった。このことは、アミロイド沈着はパーキンソニズムの発現に比べて、認知機能障害の発現により関与していることを示唆している。これらの結果は、平成20-22年度に、学会発表と論文報告をしている。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計10件)

- ①内海雄思、井関栄三、村山憲男、他、レビー小体型認知症とパーキンソン病を合併したアルツハイマー型認知症は臨床的に鑑別できるか？—2症例を通じての検討、精神医学、50巻、2008、123-131

- ② 井関栄三、レビー小体型認知症の臨床診断—臨床・病理学の立場から、Cognition and Dementia、7巻、2008、47-52
- ③ 井関栄三、神経変性疾患の診断と治療—レビー小体型認知症、Modern Physician、28巻、2008、1720-1724
- ④ Higashi S, Iseki E, Yamamoto R, et al: Abnormal localization of LRRK2 to the endosomal-lysosomal compartment in Lewy body disease, J Neuropathol Exp Neurol, Vol. 68, 2009, 994-1005
- ⑤ 藤城弘樹、井関栄三、初発の際に精神症状を呈する可能性のある神経疾患—レビー小体型病としてのレビー小体型認知症、精神科治療学、24巻、2009、1357-1364
- ⑥ 内海雄思、村山憲男、井関栄三、レビー小体型認知症—レビー小体型認知症の経過・予後、老年精神医学雑誌、20巻、2009、618-622
- ⑦ Iseki E, Murayama N, Yamamoto R, et al: Construction of a 18F-FDG PET normative database of Japanese healthy elderly subjects and its application to demented and mild cognitive impairment patients, J Geriatr Psychiatry, Vol. 25, 2010, 352-361
- ⑧ Fujishiro H, Iseki E, Murayama N, et al: Diffuse occipital hypometabolism on 18F-FDG PET scans in patients with idiopathic REM sleep behavior disorder: prodromal dementia with Lewy bodies, Vol. 10, 2010, 144-152
- ⑨ Fujishiro H, Iseki E, Higashi S, et al: Distribution of cerebral amyloid

deposition and its relevance to clinical phenotype in Lewy body disease, Vol. 486, 2010, 19-23

- ⑩ 井関栄三、認知症—レビー小体型認知症、医学のあゆみ、235巻、2010、719-724

[学会発表] (計5件)

- ① 山本涼子、井関栄三、村山憲男、他、物忘れドックで見出されたDLBとFTLDのMCI、第23回日本老年精神医学会、神戸、2008
- ② 山本涼子、藤城弘樹、井関栄三、他、レビー小体型認知症の病理診断基準の妥当性の検討、第50回日本神経病理学会、高松、2009
- ③ 藤城弘樹、井関栄三、村山憲男、他、レム睡眠行動障害患者における18F-FDG PETの後頭葉糖代謝低下はDLBの前駆状態を意味する?、第28回日本認知症学会、仙台、2009
- ④ 藤城弘樹、井関栄三、山本涼子、他、レビー小体型認知症におけるアミロイド沈着の分布に関する神経病理学的検討、第51回日本神経病理学会、東京、2010
- ⑤ 藤城弘樹、井関栄三、村山憲男、他、18F-FDG PETでびまん性後頭葉糖代謝低下を示す患者の認知機能の多様性について、第25回日本老年精神医学会、熊本、2010

[図書] (計1)

- ① 井関栄三、ワールドプランニング、老年医学の基礎と臨床Ⅱ—レビー小体型認知症、2009、274-281

[産業財産権]

○出願状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

出願年月日：

国内外の別：

○取得状況（計 0 件）

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

井関 栄三 (ISEKI EIZO)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：30203061

### (2) 研究分担者

山本 涼子 (YAMAMOTO RYOKO)

順天堂大学・医学部・非常勤助手

研究者番号：50459070

(H22: 連携研究者)