

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月17日現在

機関番号：82502

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2012

課題番号：22790836

研究課題名（和文） 陽電子放射断層撮影法によるレヴィ小体型認知症の客観的鑑別診断法の開発

研究課題名（英文） Developing a new diagnostic system using positron emission tomography for dementia with Lewy bodies.

研究代表者

島田 斉 (SHIMADA HITOSHI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：10422239

研究成果の概要（和文）：レヴィ小体型認知症（DLB）はアルツハイマー病（AD）とともに高齢者に多い三大認知症の一つである。適切な治療とケアを行う上で、DLBとADの鑑別を厳密に行うことが重要であるが、両者の鑑別は臨床的にはしばしば困難である。我々は陽電子放射断層撮影法（PET）を用いて測定した楔前部のアセチルコリンエステラーゼ活性値を指標とすることで、DLBとADを、認知機能障害が軽度な症例も含めて良好に弁別できることを示し、両者の鑑別診断法を確立した。

研究成果の概要（英文）：We confirmed that positron emission tomography (PET) measurement of brain acetylcholinesterase activity in precuneus is useful for the differential diagnosis between dementia with Lewy bodies (DLB) and Alzheimer's disease. As a result, we have established a new diagnostic system using PET for DLB.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000円	390,000円	1,690,000円
2011年度	900,000円	270,000円	1,170,000円
2012年度	500,000円	150,000円	650,000円
年度			
年度			
総計	2,700,000円	810,000円	3,510,000円

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・神経内科学

キーワード：神経機能画像学

1. 研究開始当初の背景

レヴィ小体型認知症（DLB）はアルツハイマー病（AD）に次いで多い変性性認知症であり、ADやパーキンソン病（PD）とならんで、医学的にも社会的にも最も重要な疾患の一つである。適切な治療やケアを行う上で、DLBとADの鑑別を厳密に行うことが重要だが、DLBの診断基準は特異度は95%以上と高いが、感度は32%と極めて低い。これまで我々は、アセチルコリンの類似体に¹¹Cを標識した^{[11C]MP4A}・^{[11C]MP4P}を開発し、陽電子放射断

層撮影法（PET）による脳内アセチルコリンエステラーゼ（AChE）活性測定法を確立し、本法のADやPDなどの疾患の病態評価における有用性を示してきた。我々はDLBにおいては、広範で重度な脳内コリン神経系の障害を認めること、さらに脳内コリン神経系の障害の程度は従来報告されているADにおける障害よりも重度であることを報告した。しかし、PETによる脳内コリン神経系の機能評価が、両疾患の鑑別にどの程度有用であるかは明らかでない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、AD と DLB における脳内コリン神経系の障害の程度および広がりとの差異を把握し、PET を用いた脳内 AChE 活性評価による両者の鑑別診断法を開発することである。

3. 研究の方法

(1) 研究対象の選択

放射線医学総合研究所(以下、放医研)、千葉大学神経内科、旭神経内科リハビリテーション病院、柏葉会柏戸病院の研究協力者である担当医師が、研究の対象となり得る患者ボランティアを以下の方法で、募集し選択した。
[被験者の選択基準]

① レヴィ小体型認知症 (DLB) 患者

McKeith らの DLB 診断基準(Neurology 2005;22:1863)にて probable DLB と診断された患者。

② アルツハイマー病 (AD) 患者

厚生労働省長寿科学総合研究事業「アルツハイマー病発症と進展の客観的評価法確立のための多施設縦断臨床研究: J-ADNI コアスタディ」と年齢を除き同じ基準を用いる。ただし、臨床的認知機能評価のスケールである CDR(Clinical dementia rating)の範囲を 0.5~2、簡易知能検査である MMSE(Mini Mental State Examination)の範囲を 12~26 とする。さらに、DLB と年齢を合わせるため、晩発性 AD(発症時の年齢 65 歳以上)に限った。

③ 健常対照

各群で年齢をそろえる為に、各群とも同意取得時に 65 歳以上 90 歳以下とする。各群で性差が生じないように配慮した。
また、①精神疾患(薬物依存等)の合併、②当該疾患以外の明らかな脳器質疾患(脳梗塞の既往など)の存在、③重篤な身体疾患、④その他、研究担当者が不適当と判断したものは除外した。

(2) インフォームドコンセント

放医研担当医師は研究実施にあたって、説明文書を用いて被験者または代諾者に十分に説明をした。被験者または代諾者が研究の内容を十分に理解したことを確認した上で、研究への参加について被験者本人または代諾者の自由意思による同意を文書により得た。同意文書に被験者本人または代諾者の自書による署名または記名捺印を得る。同意文書原本は、放医研内の研究倫理管理支援ユニットに保管し、そのコピーを被験者本人または代諾者に手交した。

(3) 検査方法

承諾を得た対象に対し、以下に示す臨床神経学的評価、認知機能検査、画像検査を行った。なお全ての検査が二ヶ月以内に終了するように日程を組んだ。

・臨床神経学的評価

対象を放医研、または研究者が勤務する病院の外来にて問診、診察し、合併症の有無を評価した。臨床症状の評価として、パーキンソン病に対して国際的に汎用されている Unified Parkinson's disease Rating Scale (UPDRS)を用いて錐体外路症状を評価した。

・認知機能評価

簡易知能検査(MMSE)、簡易前頭葉機能検査(Frontal Assessment Battery)、記憶検査(Wechsler Memory Scale-Revised)、臨床的認知機能評価(CDR)、精神症状を放医研にて評価した。

・PET および MRI 検査

放医研において PET 検査を施行した。
[¹¹C]MP4A PET 検査においては、約 20mCi の [¹¹C]MP4A を静脈投与後、40 分間のダイナミック撮像を施行した。PET 撮像時には同時に、40 分間に 24 回の動脈採血も行い、代謝物分析を行って血漿入力関数を求めた。同日に脳の形態学的変化の有無を調べる目的で頭部 MRI 検査も行った。

既述の評価に関して、一部の項目が施行困難と判断した対象については、施行可能な項目に関してのみ評価を行った。

(4) データ解析

PET 検査データは、血漿入力関数を用いて、非線形最小二乗法による 2 組織コンパートメント 3 パラメタモデル解析を行い、血流の指標である K_1 及び脳内 AChE 活性の指標である k_3 を推定した

各群における脳内 AChE 活性の低下の異同による診断能につき、receiver operating characteristic (ROC) 解析による検討を行い、従来の臨床診断や各種検査手法における鑑別診断能と比較をした。

4. 研究成果

対象は DLB14 例、AD25 例、健常対照 18 例。年齢及び性別は各群で有意差はなかった。罹病期間は DLB 群が AD 群より優位に長かった。MMSE スコアは健常対象群より疾患群で有意に低値であったが、疾患群間では有意な差はなかった。

対象

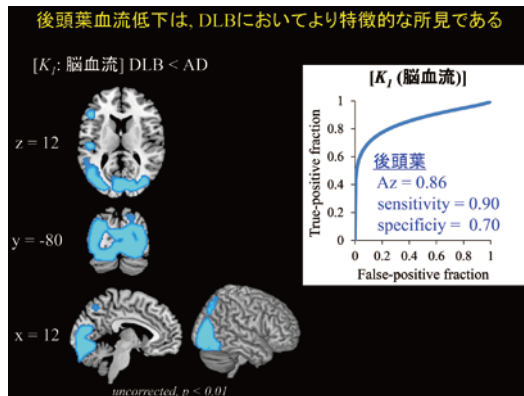
	健常高齢者	AD	DLB
N	18	25	14
性別 (男性: 女性)	11:7	8:17	6:8
年齢	71.5±8.7	74.5±5.5	76.9±6.1
罹病期間 (年)*	-	1.6±0.8	3.9±2.5
Hoehn & Yarl	-	-	3.7±1.0
UPDRS motor subscale	-	-	42.4±16.7
レボドパ換算量 (mg)	-	-	110±150
MMSE†	29.5±0.8	17.8±3.5	15.6±6.7

* p < 0.001; AD vs. DLB (T-test), † p < 0.001; HC vs. AD, HC vs. DLB (ANOVA)

[脳血流 (K_f) による鑑別]

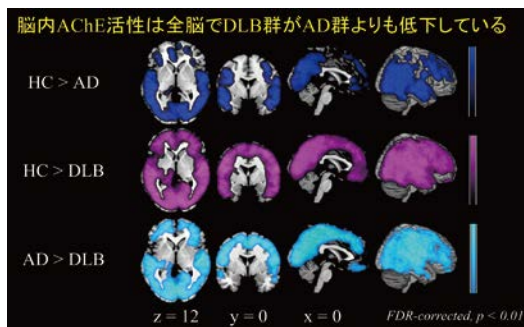
DLB 群と AD 群において脳血流を比較すると、DLB 群は AD 群と比し、主に後頭葉を中心に血流が低下していた。

後頭葉の血流を指標に用いると、両群は感度 90%、特異度 70%で鑑別可能 ($A_z = 0.86$) であった。



[脳内 AChE 活性 (k_3) による鑑別]

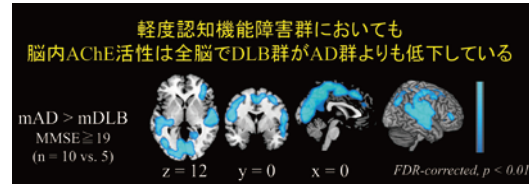
DLB 群は AD 群に比し、広範な大脳皮質でより重度の AChE 活性の低下を認めた。一方、全脳のいずれの場所においても、AD 群が DLB 群よりも AChE 活性の低下が強い部位は認めなかった。



MMSE スコアが 19 点以上の軽度認知機能障害群においても、DLB 群は AD 群よりも重度の

AChE 活性の低下を認め、特に楔前部から頭頂連合野、側頭葉外側などで両群の差が顕著であった。

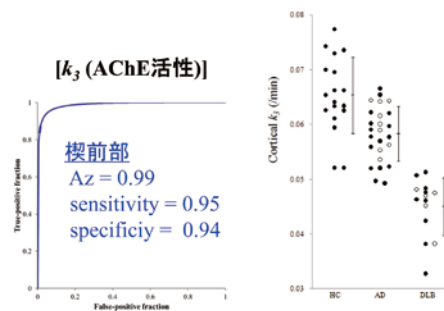
軽度認知機能障害群においても、全脳のいずれの場所においても、AD 群が DLB 群よりも AChE 活性の低下が強い部位は認めなかった。



DLB 群と AD 群を比較すると、AChE 活性低下の差が最も顕著なのは楔前部で、同部位における AChE 活性を指標に用いると、両群は感度 95%、特異度 94%で鑑別可能 ($A_z = 0.99$) であった。

軽度認知機能障害群に限れば、AD 群と DLB 群は楔前部の AChE 活性を指標にすることで完全に弁別可能 ($A_z = 1.00$) であった。

楔前部における脳内 AChE 活性を指標にすることで DLB 群と AD 群は良好に弁別される



過去の病理学的検討 (Perry, et al. 1994) や PET を用いた検討 (Herholtz, et al. 2000) でも、DLB は AD よりも重度のコリン神経系の障害を認めると報告されており、我々の結果は過去の知見に矛盾しないものであった。さらに我々は、1) 全脳のいずれの場所でも、DLB は AD よりも重度の AChE 活性の低下を認めること、2) 両群の差は楔前部で最も顕著であること、3) 同部位における AChE 活性を指標とすることで、両群を良好に弁別できることを明らかにした。

過去の報告と比較すると、 $[^{11}C]$ MP4A PET を用いて測定した脳内 AChE 活性の DLB と AD の鑑別診断能は、SPECT 等による脳血流評価によるものよりも優れており、 $[^{11}C]$ DTBZ PET や $[^{123}I]$ MIBG 心筋シンチグラフィと同程度に良好な鑑別能を示すと考えられた。

各種画像検査による診断能のまとめ

modality	Target	Az
[¹²³ I]MIBG scintigraphy	sympathetic nerve	0.99
[¹²³ I]IMP SPECT	CBF	0.89
[¹²³ I]FP-CIT SPECT	dopamine transporter	≥ 0.8
[¹⁸ F]FDG PET	glucose metabolism	0.77
[¹¹ C]DTBZ PET	VMAT2	0.99
[¹¹ C]MP4A PET	AChE	0.99

[¹¹C]MP4A PETの診断能は、
[¹¹C]DTBZ PETや[¹²³I]MIBGと同程度に高い。

一連の研究成果から、PET を用いた脳内 AChE 活性測定を行うことで、DLB と臨床的にしばしば鑑別が困難である AD との鑑別診断が正確に行えることを示し、当初の目的である PET による DLB の客観的鑑別診断法を確立した。

DLB と AD を鑑別する方法としては、[¹¹C]DTBZ PET によるドパミントランスポーターの評価や[¹²³I]MIBG 心筋シンチグラフィによる心臓交感神経の機能評価なども用いられているが、[¹¹C]MP4A による脳内 AChE 活性測定による鑑別は、認知機能障害に密接に関与する脳内アセチルコリン神経系の機能を直接評価する手法であり、今までは得られなかった認知症の重症度の客観的指標として用いられ得ると期待される。

[¹¹C]MP4A の臨床応用を進める上では、①本研究で使用した方法は、PET 撮像時に動脈血採血を要すること、②¹¹C 標識の PET リガンドは半減期が 20 分 24 秒と短くデリバリーが困難であることから、大型のサイクロトロンが必要なこと、などの問題点があげられる。

①については、既に我々は動脈採血が不要な参照領域法を確立しており、実臨床においては同手法を応用することで、侵襲性のある動脈採血を省略することができると考えられる。②については、半減期が 110 分程度の ¹⁸F 標識の脳内 AChE 活性測定用の PET 薬剤の開発に成功しており、今後臨床研究への応用を進めていくことが期待される。

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] (6 件)

① Mori T, Maeda J, Shimada H, et al.

Molecular imaging of dementia. Psychogeriatrics. 査読有, 2012;12(2):106-14. doi:10.1111/j.1479-8301.2012.00409.x.

② Hirano Shigeki, Shinotoh Hitoshi, et al. Functional brain imaging of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 査読有, 2012;83(10):963-9.

③ 篠遠仁. コリン作動性シナプスのイメージング. Clinical Neuroscience. 査読無, 2012;30(6):675-678.

④ 樋口真人. 認知症のバイオマーカーイメージング. Cognition and Dementia. 査読無, 2012;12(1):34-40.

⑤ 樋口真人. 画像・バイオマーカーによるアルツハイマー病の早期診断. カレントセラピー[別冊]. 査読無, 2012;30(4):22-29.

⑥ 藤原 広臨, 須原 哲也. 図説: 精神疾患の脳イメージング. 日本臨牀. 査読無, 70(1):2-6, 2012.

[学会発表] (計 10 件) (うち招待講演 5 件)

① 島田 齊. その治療の意義、語れますか? ~ 分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略~. 愛宕認知症カンファレンス. 2013 年 5 月 23 日. (第一ホテル東京(東京都))

② Shimada Hitoshi, et al. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity by PET. THE 11th INTERNATIONAL CONFERENCE ON ALZHEIMER'S AND PARKINSON'S DISEASES. 2013 年 3 月 8 日. (Firenze Fiera Congress and Exhibition Center, Florence, Italy)

③ 島田 齊. Molecular imaging systematics of the neurodegenerative dementia. 震災復興分子イメージング国際シンポジウム「神経変性疾患の分子イメージング: その将来展望」. 2012 年 10 月 4 日. (東北大学長陵会館(宮城県))

④ 島田 齊. 日常診療を変える認知症画像研究の最先端. 第 3 回 Chiba Dementia Conference. 2012 年 9 月 27 日. (ホテル・ザ・マンハッタン(千葉県))

⑤ 島田 齊. 認知症/糖尿病連関と分子イメージング. 認知症と糖尿病について考える会.

2012年8月9日。(京成ホテルミラマーレ(千葉県))

⑥ **島田 斉**. 分子イメージング研究が紡ぐ認知症治療戦略. CHIBA Geriatrics and Metabolism Seminar. 2012年4月11日。(京成ホテルミラマーレ(千葉県))

⑦ **Shimada Hitoshi**, et al. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity by PET. 19th World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. 2011年12月13日。(the Shanghai International Convention Center (中国))

⑧ **島田 斉**, 他. PETによる脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定はアルツハイマー病とレヴィ小体型認知症をよく弁別する. 第5回パーキンソン病運動障害疾患コンGRESS. 2011年10月8日。(品川プリンスホテル(東京都))

⑨ **島田 斉**, 他. 脳内コリン神経系の障害はアルツハイマー病よりもレヴィ小体型認知症で重度である. 第34回日本神経科学大会 / Neuroscience2011. 2011年9月15日。(パシフィコ横浜(神奈川県))

⑩ **島田 斉**, 他. Dementia with Lewy bodies can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of brain acetylcholinesterase activity by PET. 第52回神経学会学術大会. 2011年5月18日。(名古屋国際会議場(三重県))

6. 研究組織

(1) 研究代表者

島田 斉 (SHIMADA HITOSHI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・研究員

研究者番号：10422239

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

須原 哲也 (SUHARA TETSUYA)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・プログラムリーダー

研究者番号：90216490

篠遠 仁 (SHINOTOH HITOSHI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・上席研究員
研究者番号：90226150

樋口 真人 (HIGUCHI MAKOTO)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター・チームリーダー

研究者番号：10373359

平野 成樹 (HIRANO SHIGEKI)

千葉大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：60375756