

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 9 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591729

研究課題名(和文) レビー小体型認知症の早期診断についての臨床・病理学的研究

研究課題名(英文) Clinicopathological study on early diagnosis of 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

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円、(間接経費) 1,140,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、レビー小体型認知症(DLB)の前駆状態を明らかにし、DLBの早期の診断・治療に結びつけることにある。3年間の研究結果から、DLBに進行する患者では、認知機能障害を生ずる前からレム睡眠行動障害、自律神経症状、嗅覚障害、抑うつなどの前駆症状がみられることが示された。また、脳FDG-PETの後頭葉一次視覚野の糖代謝低下やMIBG心筋シンチグラフィの取り込み低下などの所見は、認知機能が軽度認知障害ないし正常レベルの患者で既に認められることが示された。これらの前駆症状を有する患者で、機能画像で特徴的所見が見出された場合は、DLBの前駆状態として予防的治療を開始する必要がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study is to clarify a prodromal state of dementia with Lewy bodies (DLB) and to lead to an early diagnosis and therapy of DLB. From the results of this study, it has been indicated that the patients showing progression to DLB have prodromal symptoms such as RRM sleep behavior disorder, autonomic symptoms, olfactory dysfunction and depression before the onset of cognitive impairment, and that glucose hypometabolism in primary visual cortex on brain FDG-PET and decrease MIBG uptake on MIBG cardiac scintigraphy are already observed in non-demented or mild cognitive impairment patients with the same prodromal symptoms. When patients with prodromal symptoms exhibit characteristic findings on these functional imagings, a preventive therapy should be given for the patients as a prodromal DLB.

研究分野：医歯薬学

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：レビー小体型認知症 免疫組織化学 オートファジー・ライソゾーム系 123I-MIBG心筋シンチグラフィ
18F-FDG PET

1. 研究開始当初の背景

(1) レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies; DLB)は、1995年の第1回DLB国際ワークショップで提唱された比較的新しい疾患概念であり、臨床・病理診断基準のガイドラインが作成された。2003年の第3回DLB国際ワークショップで臨床・病理診断基準のガイドラインが改訂され、以後この基準に沿って臨床診断と病理診断がなされるようになり、現在国内外を問わず、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD)に次いで多い変性性認知症とされている。改訂版の臨床診断基準では、必須症状である進行性の認知機能障害、中核症状である幻視、認知機能の動揺、パーキンソニズムの3つに加え、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が新しく追加された。必須症状と、中核症状あるいは示唆症状が1つあれば possible DLB、中核症状が2つ以上あるいは中核症状が1つと示唆症状が1つ以上あれば probable DLB と診断される。さらに、支持症状に、自律神経症状、抑うつ状態などの臨床症状と、脳形態画像、脳機能画像、MIBG心筋シンチグラフィなどの画像所見が加えられたことも、改訂版の特徴である。

(2) 改訂版の病理診断基準では、レビー小体の構成成分である α -シヌクレインの免疫組織化学によりレビー小体の同定感度が飛躍的に高まり、脳幹優位型、移行・辺縁型、びまん・新皮質型の3つの亜型の分類基準もより明確にされている。これに加え、改訂版の大きな特徴は、レビー小体などのレビー病理にはアミロイド沈着や神経原線維変化などのAD病理が高頻度に合併することから、両者の臨床症状への関与の程度を、likelihood という表現で評価したことである。

(3) DLBの必須症状である認知機能障害は、初期にはごく軽度であり、軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI)のレベルに止まることが多い。このため、幻視やパー

キンソニズムなどの中核症状が明らかでない初期には、DLBとは診断できない。すなわち、臨床診断基準の probable DLB に基づいてDLBの臨床診断を行うと、病初期での発見を逃してしまい、早期の治療介入が困難となる。このため、臨床診断基準で probable DLB と診断される以前のDLBの前駆状態を正しく診断して、早期の治療介入を開始する必要がある。しかしながら、DLBの前駆状態の定義は現在なされておらず、どのような臨床症状や検査所見によりDLBの前駆状態と呼ぶかが明らかになっていない。

2. 研究の目的

(1) 今回の研究目的は、このDLBの前駆状態を明らかにし、DLBの早期の診断・治療に結びつけることにある。研究者の所属する施設には多数の認知症患者が受診しており、その中にはDLB患者も多く含まれている。さらに、この施設で行っている物忘れドックでは、詳細な神経心理検査と脳FDG PETなどの画像検査により、早期のMCIでも見出すことが可能であり、またMCIレベルから今後進行する認知症疾患の鑑別を可能とするために、前方視的な臨床研究を進めている。今回の研究は、物忘れドックを受診する患者について、家族からの情報と本人の精神・神経学的診察で認知機能を含めた精神・神経症状とその経過を検討し、神経心理検査でどの認知機能にどのような障害があるかを検討することにより、DLBの前駆状態にみられる臨床症状の特徴と神経心理学的特徴を見出す。頭部MRIで脳萎縮の部位や程度、血管病変の有無を定量的に検討し、脳FDG PETで糖代謝の低下部位を定量的に検討し、さらにMIBG心筋シンチグラフィにより心臓の交感神経障害の有無を検討することにより、DLBの前駆状態の画像学的特徴を見出す。これらの検討でDLBの前駆状態が疑われた患者は、その後専門外来で経過をみながら必要があれば予防的治療を行

い、定期的に必要な検査を行って、DLB に進行するか否かを前方視的に観察する。

(2)研究者の所属する施設には、研究者が剖検してきた多数の DLB 脳が保存されている。これらの剖検脳を用いて、DLB の前駆症状や中核症状の責任病巣と考えられる病変を見出すために、脳の各部位について詳細な神経病理学的検討を行う。この際、神経細胞変性の定量的検討と、レビー小体の構成成分である α -シヌクレインや関連蛋白の免疫組織化学的検討を行い、病理所見と臨床症状との関係、臨床症状の反映である脳 FDG PET 画像の糖代謝低下部位と病理所見との関係を明らかにする。

3. 研究の方法

(1)研究者の所属する施設の物忘れドックを受診した患者について、家族からの情報と本人の問診、Mini-Mental State Examination (MMSE)、頭部 CT により精神・神経症状と認知機能、脳画像を評価し、認知機能が MCI レベルが正常範囲であるが DLB の前駆状態が疑われる患者を抽出する。これらの患者について、詳細な精神・神経学的診察により認知機能を含めた精神・神経症状とその経過を検討し、日本版ウエクスラー成人知能検査 (WAIS-III)、日本版ウエクスラー記憶検査 (WMS-R)などの詳細な神経心理検査を用いて、どの認知機能にどのような障害があるかを評価する。また、画像検査として、頭部 MRI の水平断および冠状断で脳萎縮の部位および程度と血管性病変を評価し、脳 FDG-PET で糖代謝の定量と 3D-SSP 画像による低下部位の評価を行う。その結果、MCI レベルの認知機能障害がみられた場合、DLB の改定臨床診断基準に基づき、必須症状、中核症状、示唆症状、支持症状の有無により、probable DLB を満たすか否かを検討する。正常範囲の認知機能ないし MCI レベルの認知機能障害であるが probable DLB を満たさない場合、レム

睡眠行動障害、不安・抑うつ状態、錯視、嗅覚低下、軽度のパーキンソニズム、起立性低血圧を含む自律神経症状などの臨床症状が 1 つ以上みられた場合は、DLB の前駆状態の可能性を考え、さらに精神症状の有無と程度を Neuropsychiatric Inventory (NPI) と Geriatric Depression Scale (GDS)、視覚認知障害の有無と程度をベンダー・ゲシュタルト検査 (BG)や主観的輪郭検査、パーキンソニズムの有無と程度を日本語版パーキンソン病統一スケール (UPDRS)で評価する。また、追加の画像検査として MIBG 心筋シンチグラフィによる交感神経障害の評価を行う。これらの評価の結果、今後 DLB に進展する可能性があり、AD、血管性認知症 (vascular dementia; VaD)など他の認知症に進行する可能性が否定的であった患者について、その後専門外来で毎月臨床症状の評価を行い、6 カ月ごとに神経心理検査による評価、1 年ごとに画像検査による評価を行い、可能な限り 3 年間継続する。3 年後に改定臨床診断基準に沿って、DLB に進展したか否かの最終的な評価を行う。

(2)研究者の所属する施設に保存されている DLB 剖検例は、神経病理学的に確定診断がなされているもので現在 38 例ある。剖検脳は、大脳、脳幹、小脳、脊髄など各部位が一定の方式でパラフィンブロックとして標本に保存されている。これらの各パラフィン切片については、既にヘマトキシリン・エオジン (HE)、クリューパー・バレラ (KB)、メセナミン銀 (MS)、ガリヤス・ブランク (GB)などの通常の中枢神経染色が施されている。今回、これに加えて DLB の臨床症状の責任病巣と考えられる脳各部位について、HE 染色と KB 染色を用いて、目的とする部位の神経細胞変性の有無と程度をコンピューター解析により定量的に検討する。これらの神経細胞変性の機序を明らかにするために、各部位の切片について、レビー小体の構成成分である α シヌクレ

インや関連蛋白の免疫組織化学的検討を行う。ここでは、レビー病理（レビー小体とレビー小体関連神経突起）の同定に抗リン酸化 シヌクレイン抗体、AD 病理（神経原線維変化とアミロイド沈着）の同定に抗リン酸化タウ抗体と抗 A 抗体を用いた免疫染色を行う。これらの免疫染色切片を用いて、目的とする部位のレビー病理と併存する AD 病理の程度についての定量的な評価を行う。

4. 研究成果

(1) 認知機能が MCI レベルであり、レム睡眠行動障害がみられ、脳 FDG-PET で後頭葉一次視覚野に糖代謝低下を伴っていることから、DLB の前駆状態と考えられる患者について、MIBG 心筋シンチグラフィを施行した。その結果、これらの患者ではいずれも初期像、後期像ともに MIBG の取り込み低下が認められ、心臓交感神経の活動低下を示していた。このことから、MIBG 心筋シンチグラフィは、DLB の診断と AD との鑑別診断に有用であるのみならず、中核症状をもたない DLB の前駆状態の診断にも有用であることが明らかとなった（文献 6）。

(2) DLB の前駆状態において生ずる臨床症状を明らかにするために、DLB 患者、AD 患者、正常コントロール者に対して、アンケート調査を行った。その結果、レム睡眠行動障害、自律神経症状、嗅覚障害、抑うつなどのパーキンソン病でみられる非運動症状を呈する割合が DLB 患者で有意に高く、これらは認知機能障害を生ずる数年前から生じており、DLB の前駆症状となることが明らかになった（文献 7）。

(3) DLB の前駆状態でみられる機能画像所見の特徴を明らかにするために、レム睡眠行動障害など前駆症状を有し、認知機能が正常ないし MCI レベルの患者に脳 FDG-PET と MIBG 心筋シンチグラフィを施行した。その結果、脳 FDG-PET で DLB の特徴とされ

る後頭葉一次視覚野の糖代謝低下が認められ、同時に MIBG 心筋シンチグラフィにおける心臓交感神経の活動低下も伴っていた。このことから、これらの機能画像検査は、DLB の前駆状態の発見に有用であることが明らかとなった（文献 5）。

(4) 脳 FDG-PET で DLB に特徴的な後頭葉一次視覚野の糖代謝低下を認めるが、必須症状である認知機能障害、中核症状である幻視やパーキンソニズムを示さない非認知症患者を 3 年間フォローした結果、約半数が認知症に進行し、幻視やパーキンソニズムを生じて、probable DLB と診断された。これらの患者の多くは、フォローを始めた時点でレム睡眠行動障害を伴っていた。また、認知症に進行した群では、進行しなかった群と比べて、脳 FDG-PET で後頭葉一次視覚野に加えて、外側後頭葉・頭頂葉に糖代謝低下がみられた。このことから、後頭葉一次視覚野の低下は DLB の前駆状態を示しており、糖代謝低下のパターンの違いが DLB への進行の速さに影響していることが示唆された（文献 3）。

(5) DLB 患者において、脳 FDG-PET で後頭葉一次視覚野に糖代謝低下を伴う群と伴わない群の臨床所見を比較すると、糖代謝低下を伴う群でレム睡眠行動障害の初発年齢が有意に低いことが示された。このことから、後頭葉一次視覚野の糖代謝低下は DLB の前駆状態を意味するだけでなく、レム睡眠行動障害の病態生理と密接に関連していることが示唆された（文献 1）。

(6) DLB の中核症状や前駆症状を伴わない MCI 患者の中に、脳 FDG-PET で後頭葉一次視覚野に右優位の糖代謝低下を示す患者が含まれており、これらに主観的輪郭など複数の視覚認知機能検査を施行したところ、DLB に特有の視覚認知障害が認められた。このことは、DLB に進行する患者には、前駆症状を示すことなく、視覚認知障害から幻視の発現へと発展する一群があることを示唆している

(文献 2)。

(7)DLB の早期診断に関する研究で、臨床経過のなかで複数の特徴的な前駆症状、とくにレム睡眠行動障害を同定すること、脳 FDG-PET の後頭葉一次視覚野の糖代謝低下やMIBG 心筋シンチグラフィの取り込みの低下など機能画像で特徴的な所見を見出すことが、DLB の早期診断につながることを総説で示した (文献 4)。

(8)DLB の早期診断についての臨床・病理学的研究として、脳 FDG-PET において DLB に特徴的な糖代謝低下を示す後頭葉視覚野と、引き続いて低下を示すことの多い後部帯状回や頭頂連合野について、DLB 剖検脳における シヌクレイン、タウ、A 病理を免疫組織化学を用いて定量的に検討した。その結果、後頭葉視覚野の糖代謝低下の基盤は シヌクレインの蓄積によるレビー病理であり、後部帯状回や頭頂連合野の糖代謝低下の基盤はタウと A の蓄積による AD 病理であることが示された。これは、DLB では AD 病理の合併により AD との鑑別が困難になることを示唆しており、脳 FDG-PET など脳機能画像を評価する上での基礎となると考えられる (文献 8)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 8 件)

1. Chiba Y, Iseki E, Fujishiro H, Ota K, Kasanuki K, Arai H, Hirayasu Y, Sato K. Primary visual cortical metabolism and rapid eye movement sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Clin Neurosci*, 68: 137-144, 2014.
(10.1111/pcn.12101.)
2. Ota K, Iseki E, Murayama N, Chiba Y, Fujishiro H, Kasanuki K, Manabe Y, Arai H, Sato K. Three senile patients in which neuropsychological and neuroimaging examinations suggest possible progression to dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics*, 14: 72-80, 2014
(10.1111/psyg.12039.)
3. Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Chiba YN, Ota K, Murayama N, Sato K. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: prodromal dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci*, 334: 48-54, 2013
(10.1016/j.jns.2013.07.013)
4. Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics*, 13: 128-138, 2013
(10.1111/psyg.12005)
5. Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Murayama N, Ota K, Suzuki M, Sato K. Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive conditions. *Int J Geriatr Psychiatry*, 27: 1138-1146, 2012.
(10.1002/gps.2836)
6. Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E. Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using 123I-MIBG cardiac scintigraphy. *J Neurol Sci*, 315, 115-119, 2012
(10.1016/j.jns.2011.11.012)
7. Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, Ota K, Kasanuki K, Hirayasu Y, Sato K. Retrospective survey of prodromal

symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord, 33: 273-281, 2012
(10.1159/000339363)

8. Kasanuki K, Iseki E, Fujishiro H, Yamamoto R, Higashi S, Minegishi M, Togo T, Katsuse O, Uchikado H, Furukawa Y, Hino H, Kosaka K, Sato K, Arai H. Neuropathological investigation of the hypometabolic regions on positron emission tomography with [18F] fluorodeoxyglucose in patients with dementia with Lewy bodies. J Neurol Sci, 314: 111-119, 2012.
(10.1016/j.jns.2011.10.010)

[学会発表] (計 9 件)

1. 笠貫浩史、井関栄三、他、レビー小体型認知症剖検脳の hypocretin 発現に関する神経病理学的検討、第 54 回日本神経病理学会、2013 年 4 月 26 日、東京
2. 井関栄三、他、DLB 診断におけるドパミントランスポートイメー징の有用性、第 28 回日本老年精神医学会、2013 年 6 月 4 日、大阪
3. 笠貫浩史、井関栄三、他、Ramelteon が幻視に有効であったレビー小体型認知症の 4 例、第 28 回日本老年精神医学会、2013 年 6 月 5 日、大阪
4. Chiba Y, Iseki E, et al, Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease, Alzheimer's association International Conference, 2012 年 17 月 19 日, Vancouver
5. Ota K, Iseki E, et al, Three presenile dementia cases in which neuropsychological and neuroimaging

examinations suggest progression to dementia with Lewy bodies, Alzheimer's association International Conference, 2012 年 17 月 19 日, Vancouver

6. Ota K, Iseki E, et al, Effect of psychological intervention for visual hallucinations in patients with Lewy bodies, 15th Pacific Rim College of Psychiatric Scientific Meeting, 2012 年 10 月 25 日, Seoul
 7. 笠貫浩史、井関栄三、他、レビー小体型認知症脳における 18F-FDG PET の糖代謝低下部位の神経病理学的検討、第 52 回日本神経病理学会、2011 年 6 月 3 日、京都
 8. 太田一実、井関栄三、他、認知症症状と妄想の発現契機に関する社会的要因 レビー小体型認知症とアルツハイマー型認知症における検討、第 26 回日本老年精神医学会、2011 年 6 月 16 日、東京
 9. 千葉悠平、井関栄三、他、レム睡眠行動障害を呈するレビー小体型認知症患者における 18F-FDG PET scan の一次視覚野糖代謝低下の有無による臨床的相違について、第 30 回日本認知症学会、2011 年 11 月 11 日、東京
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
藤城 弘樹 (Fujishiro Hiroki)
順天堂大学・医学部・その他
研究者番号: 20536924