

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：32666

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591733

研究課題名(和文) ドパミントランスポーターイメージングによるレビー小体型認知症バイオマーカーの研究

研究課題名(英文) A study on biomarker of dementia of Lewy bodies with dopamine transporter imaging

研究代表者

上田 諭 (Ueda, Satoshi)

日本医科大学・医学部・講師

研究者番号：80465294

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円

研究成果の概要(和文)：レビー小体型認知症(DLB)の診断は困難を伴うことが少なくない。確実に診断できるバイオマーカー(生物学的指標)にはまだ確かなものがなく、ドパミントランスポーター(DAT)のPETイメージング(画像診断法)が期待されている。PETとは、ポジトロンエミッショントモグラフィーの略で、ポジトロンを用いた脳画像撮像ができる最新の装置である。

本研究では、うつ病患者、パーキンソン症状をもつ患者にDATイメージングを行い、本イメージング手法がDLBを鑑別診断するうえで非常に有用であることを見出した。この結果は、DATイメージングがDLBのバイオマーカーとして一定の臨床的有用性を持つことを示したといえる。

研究成果の概要(英文)：It does not appear easy to correctly diagnose patients with dementia with Lewy bodies (DLB). Although there is no definite diagnostic biomarkers for DLB, dopamine transporter (DAT) imaging using PET is considered possibly useful as one of the strong biomarkers.

DAT imaging was conducted for patients with depression or parkinsonism, which DLB often accompanies. DAT imaging made it very easy to diagnose DLB among depressive or parkinsonic patients. These findings suggest that DAT imaging using PET may be a clinically useful biomarker for DLB.

研究分野：geriatric psychiatry

キーワード：DLB DAT imaging dopamine transportaer

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病に次いで多い変性性認知症であるレビー小体型認知症(DLB)は、他の認知症に比べ、多彩な精神・神経症状を呈すことから、治療的対応と介護にはより大きな困難を伴うことが多い。超高齢社会となったわが国では、認知症疾患全体の増加とともに DLB の増加は必至で、その早期診断と治療対応はきわめて重要な課題となっている。確定診断は死後脳の剖検による病理診断であるが、生前の臨床診断には、国際ワークショップにより提唱された臨床診断基準改定版(*McKeith et al., 2005*)が世界で広く用いられている。しかし、いまだ確実な臨床診断のバイオマーカー(生物学的指標)が確立されていない。

DLB には、診断に必須の「進行性の認知機能障害」の評価の困難さ、うつ病からの移行が多い(DLB の前駆状態としてうつ状態が多い)こと、パーキンソン病およびアルツハイマー病との鑑別の難しさなどの臨床的問題が少なくない。過剰診断にもなりやすいため、診断精度を上げることは極めて重要である。現在最も有力なバイオマーカーは基底核のドパミントランスポーター(DAT)の取り込み低下の測定であるが、国内ではその実用化に至っていない。PET(ポジトロン断層)用リガンド[¹⁸F]FE-PE2I は DAT に最も特異性が高く、DAT を直接測定することが近年可能になった。これを用いた PET 検査で DAT 量を測定すること(以下 DAT-PET)により、DLB のバイオマーカーとしての臨床的有用性が認められる可能性がある。

2. 研究の目的

DLB の臨床的問題として鑑別が重要となるうつ病と DLB を疑われるパーキンソン病および薬剤性パーキンソン症状の症例について、DAT 測定の PET を行うことにより、DLB のバイオマーカーとしての臨床的有用性の程度を検証するのが目的である。

(1) うつ病との関連の研究

うつ病の治療は、その病態であるモノアミン仮説に基づいてセロトニン、ノルアドレナリン系に働きかける抗うつ薬が中心となっている。一方でそれらの治療で十分に改善しない症例に対しては増強療法として抗精神病薬を用いる事もある。また本邦では未承認であるが、海外では bupropion などのドパミン系に作用する抗うつ薬が使用されていること、電気けいれん療法(ECT)ではドパミン濃度が上昇することなどから、ドパミン系もうつ病の病態機序ならびに抗うつ効果に役割を有していると考えられている。

DLB では、前駆期にうつ症状を呈する例が多いことが知られている。高齢者のうつ病をみたときに、それが本来のうつ病なのか、DLB の前駆症状(やがて DLB に移行する)なのかは知ることは、治療展開上きわめて大

きな問題になる。しかし現状では、それを確かに判定する方法がない。本研究では、うつ病患者における DAT 機能を評価することで、うつ病の病態と DLB への進展の可能性を検討することを目的とした。

また付加的試験として、薬物療法による DAT 阻害作用の結果シナプス間隙のドパミン濃度が変化するかについて [¹¹C]raclopride を用いて評価した。PET を用いて評価が治療効果の指標となり得るかを評価した。

(2) パーキンソン症候群との関連の研究

DLB には特発性パーキンソニズムが重要な診断項目の1つとされている(必須ではない)。特発性パーキンソニズムを生じている例(パーキンソン病との診断)は、認知機能が進行性に低下すれば、DLB に診断変更されることになるが、それ以外でも、パーキンソニズムを生じやすい症例には DLB への移行リスクがあると考えられる。薬剤性パーキンソニズムを呈する例に DAT-PET を行うことで、本来のドパミン機能の評価を行うことを目的とした。また、パーキンソン病症例の ECT 前後(後にはパーキンソン症状は大きく改善)の DAT-PET を行ってドパミン機能の回復を探索ができるかどうかの可能性も検討した。

3. 研究の方法

本研究では、脳器質性病変の鑑別、解析用の脳形態情報を得るために臨床用 PHILIPS 社製 1.5 テスラ MRI 装置 Intera 1.5T Achieve Nova を用いて撮像した。PET 画像は島津製作所製 Eminence SET-3000GCT/X を用いて撮像した。リガンドの [¹⁸F]FE-PE2I は静脈内に注射後から 60 分間データを収集した。データの解析には PMOD 3.3 (PMOD Technologies Ltd., Zurich, Switzerland)を使用した。本検査は、当院倫理委員会にて承認され、被験者には本研究の内容を口頭で説明し、文書により同意を得た後に行われた。

(1) うつ病との関連の研究

65 歳以上で DSM-IV の大うつ病性障害の診断基準を満たすもの 19 名を対象とした。DAT は加齢により減少することが知られているため、20~80 歳代の健常男女 37 名を対象に [¹⁸F]FE-PE2I を用いた PET 検査を実施。線条体(尾状核、被殻)に関心領域を設定し、関心領域における年齢と DAT 結合能(binding potential: BP)の回帰直線を作成し、それを元にある年齢における DAT-BP の健常者推定値を求めた。この値をうつ病患者と比較し、以下の式を用いて変化率を求めた。

変化率(%) = (BP 被験者 - BP 健常者推定値) / BP 健常者推定値 × 100

うつ病の重症度評価のために Hamilton うつ病評価尺度を実施した。また DAT-BP が 10% 以上低下しかつ被殻 > 尾状核の低下を示し

た場合を「パーキンソンパターン」陽性とした。

また 60 歳以上で大うつ病性障害の診断基準を満たすもの 6 名を対象に電気けいれん療法による治療前後に PET 検査を実施することで、治療による変化も検討した。以下の式を用いて変化率を求めた。

変化率(%) = (BP 治療後 - BP 治療前) / BP 治療前 × 100

また、日本未承認の抗うつ薬（ドパミン・ノルエピネフリン再取り込み阻害剤）であるブプロピオンのドパミン系への影響を明らかにするために、ドパミントランスポーター機能を評価する^[18F] FE-PE2I とシナプス間隙におけるドパミン濃度を評価する^[11C]raclopride を用いた PET 検査を実施した。

^[18F] FE-PE2I PET 検査はブプロピオンの t_{max} である内服 2 時間後から開始した。線条体（尾状核、被殻）に関心領域を設定し、9 名の健康被験者に未服薬時、治療用量である 150mg 単回服用時の線条体における DAT-BP を評価した。これらを用いて、以下の式に当てはめる事で薬物による DAT 占有率を求めた。

占有率(%) = (BP 服薬時 - BP 未服薬時) / BP 未服薬時 × 100

^[11C] raclopride PET 検査はブプロピオンの t_{max} である内服 2 時間後から開始した。線条体（尾状核、被殻）に関心領域を設定し、5 名の健康被験者に未服薬時、治療用量である 150mg 単回服用時の線条体における D₂ 受容体の BP を評価した。これらを用いて、以下の式に当てはめる事で薬物負荷により引き起こされた内在性ドパミン放出による D₂ 受容体占有率を求めた。

占有率(%) = (BP 服薬時 - BP 未服薬時) / BP 未服薬時 × 100

(2) パーキンソン症候群との関連の研究

うつ病や妄想性障害で向精神薬を服用中にパーキンソン症候群を呈した 60-73 歳の 5 名に対して、PET 画像および MRI 画像より脳の各領域における DAT 結合能を求めた。そして、パーキンソン症状と認知機能を含む精神症状評価とドパミントランスポーター結合能との関連を検討した。DAT 結合能の変化率を下記の式で求めた。

変化率(%) = (BP 被験者 - BP 健常者推定値) / BP 健常者推定値 × 100

また、パーキンソン病 (Yahr3 度) と診断され軽度認知障害のある 73 歳の 1 名に対して、ドパミン機能の ECT 前後の変化を DAT-PET により評価した。なお本例では、ECT 後に運動障害が明らかに (Yahr2 度) に改善していた。認知機能に変化はなかった。

4. 研究成果

(1) うつ病との関連の研究

大うつ病性障害患者では、健常者推定値と比較したところ DAT-BP の低下は平均 2.0% であった。しかし、変化の割合は -69.1 ~ 29.1% であり、DAT-BP が健常者よりも低下しているものは 12 名、上昇しているものは 7 名と被験者による変動が大きかった。パーキンソンパターン陽性が 4 名おり、全体に占める比率は 21.1% であった。

ECT を 7 ~ 10 回実施した前後で DAT-BP の変化をみた結果では、平均 11.3% の低下をみた。ECT 実施回数と DAT-BP 変化率を回帰分析すると r=0.89 と相関を認めた。

ブプロピオンは 150mg 単回服用時に DAT を尾状核で 9.8 ~ 48.1% (平均 23.3%)、被殻で 9.1 ~ 26.9% (平均 20.3%) の占有率を示した。

ブプロピオン 150mg 単回服用時の^[11C]raclopride による線条体シナプス間隙におけるドパミン濃度変化は尾状核で平均 -5.3%、被殻で平均 -0.8% であった。

これらの結果から、以下の研究成果が得られた。

高齢者うつ病における DAT 機能は健常者と比べて一定の決まった傾向は示されず、その病態に DAT 機能が関与しているかどうか明らかにはならなかった。しかし顕著な低下を示す一群があり、なかでも DLB およびパーキンソン病同様のパターンを示すものが 20% 余いることが明らかになった。DLB とパーキンソン病の前駆症状ないし併存症状としてうつ症状が多いことを考えると、これらの症例が将来、DLB またはパーキンソン病に移行することを示している可能性が示唆される。

高齢者うつ病と思われている中に確実に存在すると考えられる DLB とパーキンソン病の早期診断に、バイオマーカーとしての DAT イメージングが有用である事が示されたと考える。

また、少数例の検討ではあるが、ECT により平均約 10% DAT 機能が一時的に抑制されること、DAT 機能抑制と抗うつ効果が相関する可能性が示された。

さらに、健常者を対象とした検討ではあるが、ブプロピオンは 150mg 単回服用時に DAT が平均 20% 以上占有される事が明らかになった。一方でシナプス間隙のドパミン濃度は殆ど変化が無かった。このことは 20% 程度の DAT 阻害作用ではシナプス間隙のドパミン濃度は殆ど変化しないという先行研究の結果と一致するものであった。これらの事から、ECT、薬物療法の抗うつ効果には DAT 機能を低下させる事が関与している可能性が示され、PET を用いた DAT 機能評価法がうつ病の客観的な治療指標にもなり得る可能性が示された。

(2) パーキンソン症候群との関連の研究

DAT 機能が保たれていた 2 例 (DAT 変化率が平均 14.1%) と低下していた 3 例 (同平

均 - 46.6%) にわかれた。前者 2 例は、パーキンソニズムを生じる向精神薬の中止または変更により、パーキンソニズムが大きく改善した。薬剤性パーキンソニズムであったことが判明した。

後者 3 例のうちとくに 2 例は、DAT 機能が著しく低下を示しており、左右差もみられた。向精神薬を減量しても症状にまったく変化なく、DLB またはパーキンソン病と診断された。抗パーキンソン薬によりパーキンソニズムを含む運動症状の改善を認めた。残る 1 例の DAT 機能は、中等度の低下で左右差もわずかであった。向精神薬の変更でも症状に変化なく、抗パーキンソン薬により歩行のふらつきや仮面様願望(表情表出)が改善した。

また、ECT によって運動症状を示す Yahr スケールが改善したパーキンソン病の例は、ECT 前に比べて ECT 直後 1.18 と低かった DAT-BP が改善を見せた(3.70)が、ECT3 か月後に再度 PET を施行したところ、DAT-BP 値は 1.17 とほぼ元の値に戻っていた。運動症状もほとんど ECT 前の状態になっていた。

これらの結果から、以下の研究成果が得られた。

パーキンソニズムが薬剤性であるのか特発性のものであるのかを、PET による DAT イメージングが明らかにできることが示された。これはきわめて重要な所見であり、過剰診断が懸念される現状において、DLB 診断の中核的特徴の一つである「特発性パーキンソニズム」をより確実に評価できることは非常に意義がある。ECT 前後のパーキンソン症状の変化と一致した DAT-BP との相関をみると、症状の程度とも DAT イメージング所見は関連している可能性がある。これらの所見は、DAT イメージングが DLB のバイオマーカーとして非常に有用であることを示している。

今回の研究の限界として、研究対象とした症例数が比較的少なかったことがあげられる。今後さらに DLB の対象数を増やし、研究を発展させる必要がある。

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 1 件)

1. Satoshi Ueda, Takeshi Sakayori, Yoshiro Okubo. Psychotic depression with pseudodementia misdiagnosed as dementia remitted with TCA. Int J Clin Psychiatr Ment Health. Accepted by reviewers, 3(1): 1-5, 2015

DOI:

<http://dx.doi.org/10.12970/2310-8231.2015.03.01.1>

〔学会発表〕(計 6 件)

1. 上田諭 . 認知症に対する精神療法 . 第 111

回日本精神神経学会学術総会 . 2015.6.4-6, 大阪国際会議場(大阪市)

2. Satoshi Ueda, Yoshiro Okubo. Delusion of Alzheimer's disease; due to brain lesions or psychological reasons? 9th World Congress on Controversies in Neurology. March 26-28, 2015. Budapest (Hungary)
3. 上田諭 . 自己肯定感を取り戻す精神療法 : 認知症に対する重要性 . 第 110 回日本精神神経学会学術総会 . 2014.6.27, パシフィコ横浜(横浜市)
4. Satoshi Ueda, Takeshi Sakayori, Yoshiro Okubo. Psychotic depression with pseudodementia misdiagnosed as dementia remitted with TCA. International Review of Psychosis and Bipolarity. May 9-12, 2014. Athens (Greek)
5. Satoshi Ueda. Improvement of behavioral and psychological symptoms of dementia with interventions for social psychology of "Kitwood formula": a case of Alzheimer's disease. International Symposium on Advances in Alzheimer disease. March 26-29, 2014. Geneva (Swiss)
6. Masayo Takemura, Yoshiro Okubo, Satoshi Ueda, Amane Tateno, Takeshi Sakayori. Amyloid imaging PET for an elderly patient with delusional disorder. 11th WCBP. June 2013. Kyoto (Japan)

〔図書〕(計 2 件)

1. 上田諭 . 日本評論社 . 治さなくてよい認知症 . 2014. 188 頁
2. 上田諭 . マガジンハウス . 不幸な認知症 幸せな認知症 . 2014. 173 頁

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上田 諭 (UEDA, Satoshi)
日本医科大学・医学部・講師
研究者番号 : 80465294

(2) 研究分担者

大久保 善朗 (OKUBO, Yoshiro)
日本医科大学・医学(系)研究科・教授
研究者番号 : 20213663

館野 周 (TATENNO, Amane)
日本医科大学・医学部・准教授
研究者番号 : 50297917

(3) 連携研究者

なし