

令和元年6月12日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K09228

研究課題名(和文) レム睡眠行動異常のレビーおよびアミロイドの拡がり画像で捉える

研究課題名(英文) Assessment of Lewy pathology propagation and amyloid plaques deposition in patient with REM sleep behavior disorder using neuroradiological images

研究代表者

小林 良太 (Kobayashi, Ryota)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：80643189

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：レビー小体型認知症(DLB)の前駆とされるレム睡眠行動異常(RBD)において、DLBのマーカーであるMIBG心筋シンチグラフィ(MIBG)とイオフルパンSPECT(DATスキャン)の異常所見の有無、PiB-PETによるアミロイド(A β)病理の有無を検討した。MIBGやDATスキャンですでに異常を示す症例がほとんどであったが、両検査を比較すると、MIBGの方がより早期に異常を呈する可能性が示唆された。また、RBD例ではDLB例と比較してアミロイド陽性率が有意に低かった。アルツハイマー病では、発症の相当前からA β 沈着が始まるのに対して、DLBではA β 沈着は早期から始まらない可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

現在、レビー小体病に対する抗体療法や遺伝子治療の研究が進んでいる。レビー小体病の認知症や運動症状の発症前の段階での早期診断は、根本治療が開発された際に非常に重要となる。そのため、レビー小体病のマーカーであるMIBG心筋シンチグラフィとドパミントランスポーターイメージングのどちらがより早期に異常を呈するかを検討したことは意義がある。また、レビー小体病ではアミロイドの有無が予後を悪化させることが知られているが、アミロイドの沈着がアルツハイマー病のように早期の段階からはじまっていない可能性が示唆されたことは、レビー小体病に対する抗アミロイド療法の意義を検討する新たな研究の必要性が示された。

研究成果の概要(英文)：In RBD as a prodromal stage of DLB, MIBG myocardial scintigraphy shows abnormalities earlier than DAT-SPECT. MIBG myocardial scintigraphy might be more useful to predict phenocconversion to Lewy body disease.

The prevalence of amyloid deposition in RBD as a prodromal symptom of DLB was significantly lower than that in DLB, suggesting that amyloid accumulation does not always begin at the early stage of DLB.

研究分野：神経精神医学

キーワード：レム睡眠行動障害 レビー小体型認知症 アミロイド レビー小体 脳血流SPECT アミロイドPET MIBG心筋シンチグラフィ ドパミントランスポーターSPECT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

レビー小体型認知症 (DLB) は、全身の神経組織に α -シヌクレイン (レビー小体) が蓄積する病気であり、近年、認知機能低下がみられない前駆段階から、レム睡眠行動障害 (RBD) 様々の自律神経症状、うつ状態などを呈することが明らかになった。現在、DLB の画像診断として、ドパミン・トランスポーターに高い親和性を有する [11C]イオフルパンを用いた SPECT 検査 (DAT スキャン) や心臓交感神経終末の変性・脱神経を反映する、[123I]meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 心筋シンチグラフィーなどがあり、それぞれの DLB 診断における有用性に関する検討はあるが、DLB の前駆段階における有用性を検討した報告はない。もう一つは、DLB では通常アミロイド沈着もおこり、DLB のアミロイド PET 所見については、軽度認知障害やアルツハイマー病と比べると報告は非常に少ない。RBD における大脳皮質や線条体へのアミロイド沈着を解析することにより、認知症発現に対するアミロイド病理の関与を明らかにできないかと考えた。

2. 研究の目的

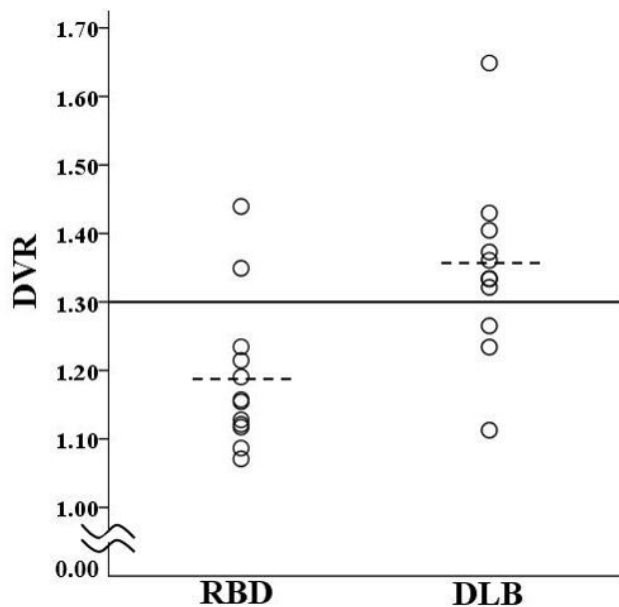
DLB の前駆状態である RBD 例について MIBG 心筋シンチグラフィーとイオフルパン SPECT を施行し、MIBG の集積、イオフルパンの集積を解析、どちらの検査がより早期に異常を捉えることができるか検討する。また、DLB 前駆状態である RBD におけるアミロイド沈着を検討することにより、認知症発現のメカニズムも明らかにすることである。

3. 研究の方法

山形大学医学部附属病院およびその関連施設の精神科外来または認知症専門外来 (申請者が非常勤医となっている篠田総合病院) を受診した患者で、Boeve らが開発した REM sleep behavior disorder 診断質問表で RBD と診断した症例に対し、MRI と脳血流シンチグラフィー、イオフルパン SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィー、PiB-PET を施行を行った。レビー小体型認知症 (DLB) の前駆状態とされるレム睡眠行動異常 (RBD) において、MIBG 心筋シンチグラフィー (MIBG) とイオフルパン SPECT (DAT スキャン) の異常所見の有無、PiB-PET によるアミロイド病理の有無を検討した。その結果から、DLB の超早期診断における DAT スキャンや MIBG の意義及び、DLB におけるアミロイド病理の沈着時期の推定を行った。

4. 研究成果

研究期間内で、RBD 質問紙 (RBDSQ-J) を用いて RBD と診断した患者は 21 名であった。MIBG は H/M 比が 2.2 以下を異常と判定し、DAT スキャンは臨床データを除いた画像所見を、複数の評価者で視察的評価を行い判定した。RBD 21 例中 19 例で MIBG、DAT スキャンでいずれか、または両方の異常を認めた。DAT スキャン、MIBG とともに異常を認めた症例が 6 例、MIBG のみ異常を認め



た症例が 12 例、DAT スキャンのみ異常を認めた症例が 1 例であった。DLB の前駆状態とされる RBD 症例において MIBG や DAT スキャンですでに異常を示す症例がほとんどであった。また、RBD 症例において、MIBG が異常であった症例が多く、両者の検査を比較すると、シヌクレイノパチーへのコンバートする可能性を、MIBG の方がより早期に捉えられる可能性が示唆された。また、MIBG で異常所見が得られた RBD 例のうち、12 例で PiB-PET を施行し、アミロイド沈着の有無を distribution volume ratio (DVR) を算出して評価した。12 例中 2 例が陽性であった。(図)

年齢をマッチさせた DLB 群では、11 例中 8 例が陽性で有意に陽性率が高かった。アルツハイマー病では、発症の 15 年前からアミロイド沈着が始まるとされているが、DLB の前駆状態で

ある RBD ではアミロイド沈着は早期から始まっていない可能性が示唆された。この研究成果を学術論文として発表した。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 12 件)

Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Kawakatsu Shinobu, Okamura Nobuyuki, Masanori Yoshioka, Otani Koichi. Assessment of amyloid deposition in patients with probable REM sleep behavior disorder as a prodromal symptom of dementia with Lewy bodies using PiB-PET. *Frontiers Neurology*. 2019.

Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Kawakatsu Shinobu, Ishiki Aiko, Okamura Nobuyuki, Arai Hiroyuki, Otani Koichi. [18F]THK-5351 PET imaging in early-stage semantic variant

primary progressive aphasia: a report of two cases and a literature review. BMC Neurology.2018.

Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Tokairin Takaki, Kawakatsu Shinobu, Otani Koichi. Suicide as a result of stereotypic behaviour in a case with semantic dementia Psychogeriatrics.2018.

Tanaka Hidetomo, Kawakatsu Shinobu, Toyoshima Yasuko, Miura Takeshi, Mezaki Naomi, Mano Atsushi, Sanpei Kazuhiro, Kobayashi Ryota, Hayashi Hiroshi, Otani Koichi, Ikeuchi Takeshi, Onodera Osamu, Kakita Akiyoshi, Takahashi Hitoshi. Globular glial tauopathy Type II: Clinicopathological study of two autopsy cases. Neuropathology.2019.

Matsumoto Yoshihiko, Suzuki Akihito, Kobayashi Ryota, Otani Koichi. Detection of decreased striatal dopamine transporter availability by 123I-FP-CIT SPECT in a patient of carbon monoxide poisoning with severe cognitive deficits but mild parkinsonian symptoms. Asian Journal of Psychiatry.2019.

Kobayashi R, Matsumoto Y, Hayashi H, Suzuki A, Otani k. Neuroleptic malignant syndrome following quetiapine treatment in a patient with dementia with Lewy bodies. Asian Journal of Psychiatry.2017.

Koyama S, Sato H, Kobayashi R, Kawakatsu S, Kurimura M, Wada M, Kawanami T, Kato T. Clinical and radiological diversity in genetically confirmed primary familial brain Calcification. Scientific reports.2017.

Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H. Fundamentals learned from diversity among typical and atypical appearances. Typical and atypical appearance of early-onset Alzheimer's disease: a clinical, neuroimaging and neuropathological study. Neuropathology.2017.

川勝 忍, 小林良太, 林 博史. ピック病から前頭側頭葉変性症への歴史的変遷と臨床病理診断. 老年精神医学雑誌. 2017.

小林良太, 林博史, 川勝忍. HIV 感染による認知症 / 軽度認知障害. 日本臨床 精神医学症候群 2017

川勝忍, 小林良太, 林博史. Alzheimer 病患者のBPSD への対応. 最新医学 2016

川勝忍, 小林良太, 林博史. 診療のスキルアップを考える-この症例をどうみるか 2016-老年精神医学雑誌 2017

[学会発表](計 29 件)

Ryota Kobayashi, Shinobu Kawakatsu, Hiroshi Hayashi, Kyosuke Fujita, Masanori Yoshioka, Akio Okada, Koichi Otani. Correlation between accumulation of PiB and Cingulate island sign in Dementia with Lewy bodies 第 58 回日本核医学学会(2018)

川勝忍, 小林良太. 進行性失語・意味性認知症第 42 回高次脳機能障害学会サテライト・セミナー(2018)

小林良太, 川勝忍, 林博史, 大谷浩一. 前頭側頭葉変性症におけるドパミントランスポーター-SPECT 第 37 回日本認知症学会(2018)

川勝忍, 小林良太, 林博史. 前頭側頭葉変性症の診断からケアまで~高齢発症例も含めて~「意味性認知症の症候と鑑別診断」第 37 回日本認知症学会シンポジウム(2018)

小林良太, 川勝忍, 林博史, 大谷浩一. 運動ニューロン疾患を伴う前頭側頭葉変性症 (FTLD-MND) におけるドパミン神経機能異常-ドパミントランスポーターイメージングを用いた検討- 第 23 回日本神経精神医学会(2018)

Shinobu Kawakatsu, Ryota Kobayashi, Hiroshi Hayashi, Takeshi Ikeuchi, Koichi Otani. Japanese pedigree of Alzheimer's disease with novel presenilin 1 mutation Try215Arg and amyloid angiopathy. A report of three cases 第 19 回国際神経病理学会、第 59 回日本神経病理学会 (国際学会) (2018)

小林良太, 川勝忍, 林博史, 石木愛子, 岡村信行, 大谷浩一. 若年発症と高齢発症の初期意味障害型進行性失語(svPPA)の 1 年経過 [18F]THK 5351 PET の所見も含めて 第 42 回日本神経心理学会(2018)

川勝忍, 小林良太, 林博史. アミロイド PET 陰性を確認した晩期発症型意味性認知症の 2 例 第 42 回日本神経心理学会(2018)

小林良太, 林博史, 川勝忍, 大谷浩一. 「非定型アルツハイマー病を知る」「前頭葉優位型アルツハイマー病」第 33 回日本老年精神医学会 シンポジウム(2018)

小林良太, 林博史, 川勝忍, 大谷浩一. 「アミロイド PET 時代の認知症診療」「レビー小体型認知症前頭側頭葉変性症のアミロイド PET」第 33 回日本老年精神医学会 シンポジウム(2018)

小林良太, 川勝忍, 林博史, 大谷浩一. 意味性認知症で発症した FTLD-MND (SD-MND) の 1 剖検例. 日本神経病理学会 2017

小林良太, 川勝忍, 林博史, 大谷浩一. 老年期精神疾患における SPECT-CT-eZIS 解析による大脳後方領域血流低下の過大評価という問題点-自施設正常データベース作成による改善の試み. 日本老年精神医学会 2017

林博史, 川勝忍, 小林良太, 大谷浩一. 若年性アルツハイマーが疑われたが PiB-PET が陰性であった症例. 日本老年精神医学会 2017

川勝忍、小林良太、林博史、相貌認知障害と右優位側頭葉萎縮を呈し TDP-43 タイプ A に DLB 及び AD 病理を合併した 1 剖検例。日本神経心理学会 2017

小林良太、川勝忍、林博史、鈴木匡子、大谷浩一。高齢発症の意味性認知症の臨床的特徴および原因疾患の検討。日本神経心理学会 2017

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一。レム睡眠行動障害の PiB-PET 所見について。日本神経精神医学会 2017

川勝忍、小林良太、林博史、bvFTD-TDP 例と bvFTD-Pick 病例の臨床画像病理学的比較検討。日本神経精神医学会 2017

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一。レム睡眠行動障害の DAT スキャン、MIBG 心筋シンチグラフィ、PiB-PET 所見について。日本認知症学会 2017

松本祥彦、小林良太、林博史、鈴木昭仁、大谷浩一。クエチアピンを投与したところ神経遮断薬悪性症候群を呈したレビー小体型認知症の 1 例。日本臨床精神神経薬理学会 2017

川勝忍、小林良太、林博史、右側頭葉の限局性萎縮と相貌認知障害-アミロイド PET 陽性例と陰性例との比較。日本高次脳機能障害学会 2017

21. 小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一。レビー小体型認知症の VSRADadvance2 解析について。日本老年精神医学会 2016

22. 小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一。レム睡眠行動障害の DAT スキャン、MIBG 所見について。日本神経精神医学会 2016

23. 小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一。意味性認知症で発症した FTL D-MND (SD-MND) の 1 例。日本神経心理学会 2016

24. 小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一。前頭側頭葉変性症 (FTLD) の PiB-PET について。日本認知症学会 2016

25. 川勝忍、小林良太、林博史。臨床病理学的にみたアルツハイマー病の多様性。日本神経病理学会 2016

26. 川勝忍、小林良太、林博史。前頭側頭葉変性症の画像診断。日本認知症学会 2016

27. 川勝忍、小林良太、林博史。意味性認知症 11 例の臨床病理学的検討。日本神経精神医学会 2016

28. 川勝忍、小林良太、林博史。AD と TDP-43 タイプ A 病理を呈した晩期発症型意味性認知症の 1 例。日本神経心理学会 2016

29. 林博史、川勝忍、小林良太、大谷浩一。11C-PiB を用いた早発性と晩発性アルツハイマー型認知症のアミロイド集積の比較。日本老年精神医学会 2016

〔図書〕(計 2 件)

川勝忍、林博史、小林良太。筋萎縮性側索硬化症・認知症などの器質性疾患の前触れとしてのうつ病・うつ状態 医薬ジャーナル社 2016. 150(62-69)。

川勝忍、小林良太、林博史。FTD の治療・対処方法に関して教えてください。神経内科 Clinical Questions and Pearls 認知症。中外医学社 2016. 435(188-192)。

〔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：

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：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

(1)研究分担者

研究分担者氏名：川勝 忍

ローマ字氏名：Kawakatsu Shinobu

所属研究機関名：福島県立医科大学

部局名：公私立大学の部局等

職名：教授

研究者番号(8桁): 00211178

研究分担者氏名：林 博史

ローマ字氏名：Hayashi Hiroshi

所属研究機関名：山形大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁): 00333956

(2)研究協力者

研究協力者氏名：

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。