

平成 22 年 5 月 23 日現在

研究種目：若手研究(B)
 研究期間：2008～2009
 課題番号：20790852
 研究課題名(和文) レビー小体型認知症の病態解明と新規治療薬としての抑肝散の有用性と
 その作用機序
 研究課題名(英文) A study on the pathophysiology of dementia with Lewy bodies (DLB) and
 the usefulness of Yokukan-san for the treatment of DLB and its functional mechanism
 研究代表者
 館農 勝 (TATENO MASARU)
 札幌医科大学・医学部・講師
 研究者番号：60464492

研究成果の概要(和文)：レビー小体型認知症(DLB)の診断における脳血流統計解析ソフトの有用性を報告し、後頭葉の血流低下とパーキンソン症状の有無について、また、起立負荷試験で起立性低血圧として認められる自律神経障害と心筋シンチグラフィにおける心縦隔比について関連を示し、DLBの病態基盤の解明に努めた。幻覚や妄想等のDLBの臨床症状に有効である抑肝散が、アミロイドβ蛋白による細胞障害に対して神経保護的に作用することを報告した。

研究成果の概要(英文)：We examined the usefulness of statistical analysis programs of brain perfusion SPECT for the clinical diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) and demonstrated the relation between occipital hypoperfusion and Parkinsonism, and orthostatic hypotension and the heart-to-mediastinum (H/M) ratio on MIBG myocardial scintigraphy. These results suggest that autonomic dysfunction plays an important role in the pathophysiology of DLB. In vitro study using primary culture of rat cortical neuron indicated that Yokukan-san had neuroprotective effect against beta amyloid protein (Aβ)-induced cytotoxicity.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2009 年度	1,600,000	480,000	2,080,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,300,000	990,000	4,290,000

研究分野：脳・神経

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，レビー小体病，アルツハイマー病，アミロイドβ蛋白，抑肝散，脳血流 SPECT，MIBG 心筋シンチグラフィ，細胞障害

1. 研究開始当初の背景

(1) レビー小体型認知症(DLB)は、アルツハイマー病(AD)について二番目に頻度の高い認知症である。進行性の認知機能の低下を必須症状とし、幻視、パーキンソン症状、認知機能の変動性を中核症状とする。2005年に

臨床診断の精度向上のため診断ガイドラインが改訂され、これら特徴的な症状が揃った症例においては臨床診断が比較的容易なものとなった。しかし、病初期においては、ADをはじめとした他の認知症性疾患との鑑別が困難である。最新版の診断ガイドラインは、

各種画像所見を重視しているが、それぞれの有用性の比較は十分にこなされておらず、また、ADの鑑別を主たる目的に複数の脳血流統計解析ソフトが臨床で用いられているが、DLBの鑑別診断への臨床応用に関する検討は行われていない。また、画像検査所見と臨床症状の相関についての検討も十分には行われていない。

(2) DLBの特徴的な症状の一つに抗精神病薬への重度の過敏性がある。幻視などの精神症状を主訴とした症例は一般精神科外来を受診することが多いが、正しい診断が行われずに抗精神病薬が処方されると、容易に錐体外路症状が生じ、頻回の転倒から骨折を負いADLの低下に至ったり、嚥下障害から誤嚥性肺炎を繰り返し生命予後に大きな影響を及ぼしたり等、医療経済学的にも社会に及ぼす影響は大きい。近年、抑肝散が幻覚、妄想、不眠などDLBの様々な臨床症状に効果があるとの報告が相次いでおり、比較的副作用が少なく高齢者に対しても安全に使用できるため、その使用頻度は急速に増加している。しかし、その薬理学的作用機序の詳細は不明である。

2. 研究の目的

(1) DLBは、頻度の高い疾患でありながら、病初期には正しい診断が困難な場合も多く、最新版の診断ガイドラインは各種画像所見を重視している。本研究では、現在、ADの鑑別診断のために臨床で広く使用されている脳血流統計解析ソフト eZIS, 3DSRT, FineSRTのDLBの診断における有用性を評価し、それぞれの診断感度を比較検討する。また近年、DLBの臨床診断におけるMIBG心筋シンチグラフィの有用性が報告されているが、いまだ十分なデータは蓄積されておらず、本研究において、臨床症状との相関や他の画像検査との感度の比較などを行う。

(2) DLBは、幻覚、妄想、認知機能や注意力の変動性、パーキンソン症状、自律神経障害、うつ病など極めて多彩な臨床症状を呈するが、その病態基盤は未だ明らかではない。今回、多数例のDLB患者の画像所見や臨床症状、認知機能などを詳細に検討しデータベース化することにより、各々の関連について検討しDLBの病態基盤解明に迫る。

(3) 近年、興奮や幻覚、妄想、睡眠障害などのDLBの臨床症状に対する効果が報告されている抑肝散の作用機序解明のため、培養神経細胞・神経幹細胞を用いて、その効果を評価する他、認知症性疾患の原因蛋白による細胞障害性に対する神経保護効果について検討する。

3. 研究の方法

(1) 60例を超えるDLB症例に関して、幻視、

パーキンソン症状、認知機能の変動性の中核症状3症状、抗精神病薬への過敏性、起立性低血圧などの臨床症状の有無、記憶力、注意力、見当識、視空間認知など各種神経心理学的検査の結果、ECDをトレーサーに用いて施行した脳血流SPECTの定性・定量解析の結果、MIBG心筋シンチグラフィにおける心縦隔比(H/M比)などの画像検査の結果をデータベース化し、その診断学的有用性について統計学的解析を行う。

(2) 抑肝散の作用機序を検討するため、妊娠17-19日齢のWistarラット胎仔大脳皮質から得た初代培養神経細胞、および、妊娠13.5日齢のWistarラット胎仔終脳から単層培養法で得た神経幹細胞を用いて、ADの原因物質であるアミロイドβ蛋白による細胞障害性に対する抑肝散の神経保護効果の評価、神経幹細胞から神経細胞への分化能の評価(MAP2/Tuj1-ELISA、および免疫染色陽性細胞のカウント)、Boyden chamber法による遊走能の評価、BrdU-ELISAを用いた増殖の評価を行う。

4. 研究成果

(1) DLB症例における各臨床症状の有無、各種画像検査の結果、認知機能検査の結果等をデータベース化し検討を行った。Probable DLBと診断した36症例に関して、各臨床症状の発現頻度は表1のような結果であった。

	n (M/F)	Age
DLB	36(16/20)	77.9 ± 6.0
Control	6(3/3)	77.6 ± 6.7
CDR 1	13(7/6)	75.9 ± 4.6
CDR 2	14(3/11)	78.5 ± 5.7
CDR 3	9(6/3)	76.7 ± 6.6
VH(+)	29(12/17)	79.4 ± 5.3
VH(-)	7(4/3)	78.0 ± 4.4
P(+)	26(11/15)	78.9 ± 6.1
P(-)	10(5/5)	73.3 ± 2.5
F(+)	33(15/18)	78.4 ± 6.1
F(-)	3(1/2)	75.7
S(+)	7(4/3)	78.4 ± 4.1
S(-)	13(7/6)	75.0 ± 6.7
OH(+)	7(5/2)	76.6 ± 4.4
OH(-)	21(8/13)	78.0 ± 7.3

表1.DLBにおける臨床症状の発現頻度

中核症状3症状について、幻視(VH)は81%、パーキンソン症状(P)は72%、認知機能の変動性は92%に認められた。抗精神病薬への過敏性(S)は35%、起立性低血圧(OH)は25%に見られた。臨床的認知症尺度(CDR)で評価した認知機能においては、年齢との有意な相関は見られなかった。

(2)脳血流統計解析ソフトの有用性に関して、ECD をトレーサーに用いた脳血流 SPECT によって各脳領域の血流の定量解析が可能である 3DSRT を用いて検討を行ったところ、DLB 診断ガイドラインにおいて支持的症状とされる後頭葉の血流低下は 76%に認められ、3DSRT が DLB の鑑別に有効であることが確認された。3DSRT を用いることにより、両側で 636 の関心領域(ROI)を自動で設定可能であるが、より詳細な ROI の設定が可能なテンプレート FineSRT を用いることで、より診断精度を高めることができることができた。

(3)Probable DLB と診断した 25 例を対象に行った診断感度の比較検討では、MIBG 心筋シンチグラフィにおける H/M 比の低下は 96%に認められ、同一症例に施行した eZIS による脳血流定性解析による後頭葉の血流低下の 68%，3DSRT による局所脳血流定量解析での後頭葉における低血流の 76%を上回る結果であり、MIBG 心筋シンチグラフィの DLB の臨床診断における有用性が示された。

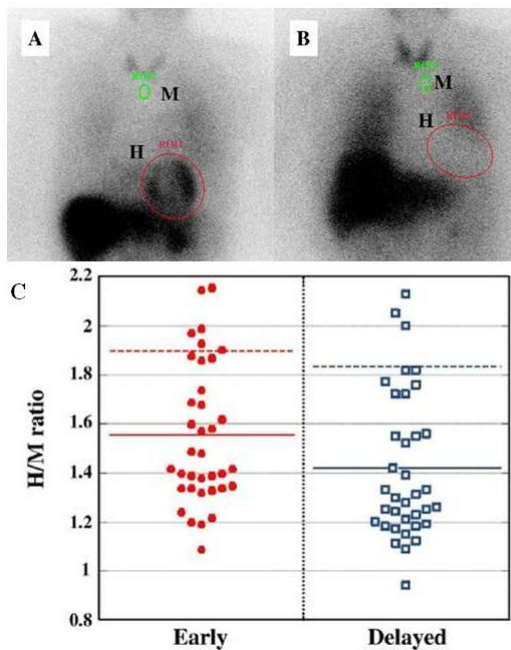


図 1. MIBG 心筋シンチグラフィの結果

健常対照(図 1.A)に比べ、DLB(図 1.B)では、MIBG の心筋への取り込み(H)が低下しており、早期像で 1.55 ± 0.29 、後期像で 1.42 ± 0.30 (図 1.C 実線)と健常群(図 1.C 破線)に比べ有意に低下していた。

(4) 画像検査所見と臨床症状の相関に関する検討では、3DSRT を用いて脳各領域の血流を定量した結果、パーキンソン症状を有する

群では、同症状を認めない群に比べ、大脳全体で血流が低く、後頭葉など複数の脳領域で、統計学上有意に血流が低いことが分かった。また、表 1 に示した各症状の有無によって 2 群に分けて比較検討を行ったところ、起立性低血圧(OH)に関してのみ、OH を有する群で MIBG 心筋シンチグラフィにおける H/M 比は有意に低かった。

(5) DLB に見られる各症状への効果が報告されている抑肝散に関して、培養神経細胞を用いた検討において、最も頻度の高い認知症である AD の原因蛋白であるアミロイドβ蛋白を用いた障害条件下で、抑肝散は神経保護作用を有することが認められた。

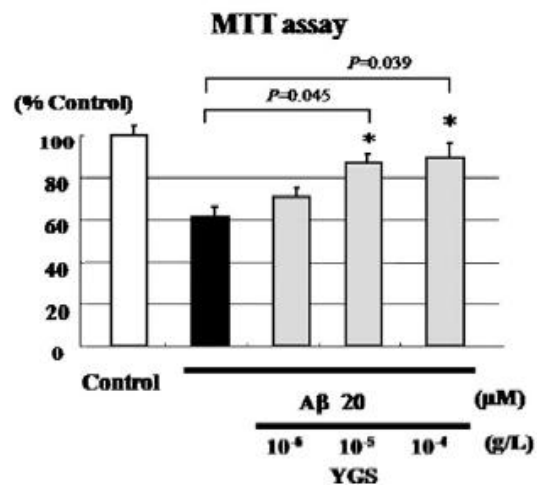


図 2. 抑肝散の神経保護効果

アミロイドβ蛋白(Aβ) 20μMにより生じる神経細胞の生存率低下は、抑肝散を処置することにより有意に改善した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 14 件)

①小林清樹, 内海久美子, 館農勝他. レビー小体型認知症とアルツハイマー病におけるアポリポ蛋白E4 の頻度. 老年精神医学雑誌 査読有 21: 253-260, 2010

②Tateno M, Kobayashi S, Saito T. Imaging improves diagnosis of dementia with Lewy bodies. Psychiatry Investigation 査読有 6: 233-240, 2009

③Kobayashi S, Tateno M, Utsumi K, et al., Two-layer appearance on brain perfusion SPECT in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a qualitative analysis by using easy Z-score imaging system, eZIS. Dement Geriatr Cogn Disord 査読有 28:330-337, 2009

④ Kobayashi S, Tateno M, Morii H, et al., Decreased cardiac MIBG uptake, its correlation with clinical symptoms in dementia with Lewy bodies. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 査読有 174:76-80, 2009

⑤ 小林清樹, 内海久美子, 館農勝他. 特発性正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の鑑別におけるeZISの有用性. *精神医学* 査読有 51: 533-539, 2009

⑥ Tateno M, Utsumi K, Kobayashi S, et al., Usefulness of a blood flow analyzing program 3DSRT to detect occipital hypoperfusion in dementia with Lewy bodies. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 査読有 32:1206-1209, 2008

⑦ Tateno M, Kobayashi S, Utsumi K, et al., Quantitative analysis of the effects of donepezil on regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease by using an automated program, 3DSRT. *Neuroradiology* 査読有 50: 723-727, 2008

⑧ Tateno M, Ukai W, Ono T, et al., Neuroprotective effects of Yi-Gan San against beta amyloid-induced cytotoxicity on rat cortical neurons. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 査読有 32: 1704-1707, 2008

⑨ Tateno M, Kobayashi S, Shirasaka T, et al., Comparison of the usefulness of brain perfusion SPECT and MIBG myocardial scintigraphy for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Dement Geriatr Cogn Disord* 査読有 26: 453-457, 2008

⑩ Tateno M, Saito T. Biological studies on alcohol-induced neuronal damage. *Psychiatry Investigation* 査読有 5: 21-27, 2008

⑪ Ishii T, Hashimoto E, Ukai W, Tateno M, et al., Lithium-induced suppression of transcription repressor NRSF/REST: Effects on the dysfunction of neuronal differentiation by ethanol. *Eur J Pharmacol* 査読有 593: 36-43, 2008

⑫ Kobayashi S, Tateno M, Utsumi K, et al.: Quantitative analysis of brain perfusion SPECT in Alzheimer's disease using a fully automated regional cerebral blood flow quantification software, 3DSRT. *J Neurol Sci* 査読有 264: 27-33, 2008

⑬ 小林清樹, 館農勝, 古川美盛, 白坂知彦, 成田学, 高橋明, 安村修一, 森井秀俊, 藤井

一輝, 内海久美子. レビー小体型認知症におけるMIBG心筋シンチグラフィ. *老年精神医学雑誌* 査読有 19 ; 342-347, 2008

⑭ 小林清樹, 館農勝, 古川美盛, 白坂知彦, 内海久美子. MIBG心筋シンチグラフィと脳血流SPECTを用いたレビー小体型認知症の診断精度向上の試み. *精神神経学雑誌* 査読有 110 : 285-291, 2008

[学会発表] (計 6 件)

① Tateno M. Neural stem cell and neurotrophins; their roles in the pathophysiology of depression International Conference on Depression and Suicide Neuro-psychopharmacology and Transcultural Differences in Asia in the 21st Century 2009年12月21日 シンガポール大学 (シンガポール)

② 小林清樹, 内海久美子, 館農勝, 他. レビー小体型認知症におけるMIBG心筋シンチグラフィの有用性. 第3回レビー小体型認知症研究会 2009年11月7日 新横浜プリンスホテル (横浜)

③ 小林清樹, 内海久美子, 館農勝, 他. アルツハイマー型認知症とレビー小体型認知症におけるアポリポ蛋白E. 第24回日本老年精神医学会 2009年6月18日 パシフィコ横浜 (横浜)

④ Kobayashi S, Tateno M, Utsumi K, et al., A long-term care model to support people with dementia by the entire community: Naka-sorachi local network. (Symposium SY2051: The long term care issues of Asian elderly) In: The 13th Pacific Rim College of Psychiatry Scientific Meeting 2008年10月30日 都市センターホテル (東京)

⑤ 館農勝, 小林清樹, 内海久美子, 他. レビー小体型認知症の臨床診断におけるMIBG心筋シンチの有用性について. 第23回日本老年精神医学会 2008年6月27日 神戸国際会議場 (神戸)

⑥ 小林清樹, 内海久美子, ... 館農勝, 他 (13人中10番目). 特発性正常圧水頭症とアルツハイマー型認知症の鑑別における脳血流SPECTの有用性. 第23回日本老年精神医学会 2008年6月27日 神戸国際会議場 (神戸)

[図書] (計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等：なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

館農 勝 (TATENO MASARU)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：60464492