

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 24 年 5 月 11 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009 ～ 2011

課題番号：21591514

研究課題名（和文） FDG-PET による DLB 患者に対するコリンエステラーゼ阻害剤の効果判定法の開発

研究課題名（英文） Effect of cholinesterase inhibitor on symptoms and cerebral glucose metabolism in patients with dementia with Lewy bodies

研究代表者

数井 裕光（KAZUI HIROAKI）

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：30346217

研究成果の概要（和文）：レビー小体病（DLB）患者 9 例に対して、12 週間のドネペジル投与前後に、認知機能検査、精神症状評価、アクチグラフによる睡眠評価、FDG-PET を行った。対照は健常高齢者 25 名。DLB 患者では、コリンエステラーゼ阻害薬によって認知機能、幻視、認知機能の変動、睡眠障害、睡眠中の体動が改善し、かつ右楔前部～後部帯状回、左中前頭回～眼窩回、左楔前部～楔部の脳ブドウ糖代謝が改善する可能性が示唆された。

研究成果の概要（英文）：Cognitive function, neuropsychiatric symptoms, sleep disturbance, and cerebral glucose metabolism were evaluated in 9 patients with dementia with Lewy bodies before and after the administration of cholinesterase inhibitor (donepezil). Sleep disturbances were calculated from night-time activity, which was measured with a recording accelerometer called an ActiGraph. Cerebral glucose metabolism was measured with FDG-PET scan. Cognitive impairment, sleep disturbances, body movement during sleep, and hallucinations improved after donepezil treatment. Cerebral glucose metabolism in the right precuneus and posterior cingulate gyrus, and left middle frontal gyrus, orbitofrontal gyrus, precuneus, and cuneus improved after donepezil treatment.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009 年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010 年度	900,000	270,000	1,170,000
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

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：レビー小体病、睡眠障害、幻視、FDG-PET、アクチグラフ、コリンエステラーゼ阻害薬

1. 研究開始当初の背景

レビー小体病(dementia with Lewy bodies: DLB)はアルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)について多い変性性認知症である。またDLBは幻覚、睡眠覚醒リズムの障害などの精神行動障害やパーキンソニズムが顕著で介護負担が重く、予後も悪い疾患である。DLBに対しては、ADの治療薬であるコリンエステラーゼ阻害薬の有効性が指摘され、現在、我が国で臨床治験が行われている。しかしDLB患者では、コリンエステラーゼ阻害薬でどのような症状が改善し、そのときに脳内にどのような変化が起こるのかは明らかにされていない。

2. 研究の目的

DLB患者に対するコリンエステラーゼ阻害薬の効果を様々な臨床面から明らかにする。特に今回はアクチグラフで睡眠に対する効果を明らかにする。また高空間分解能のカメラを装備した18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-Positron Emission Tomography (PET)装置でコリンエステラーゼ阻害薬による脳ブドウ糖代謝の変化を明らかにする。

3. 研究の方法

対象：本研究の対象者は以下の基準を満たすDLB患者14例(男/女6/8、平均年齢76.7 ± 5.7歳、平均Mini Mental State Examination (MMSE)スコア19.7 ± 4.5、Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS)平均得点11.9 ± 12.9)。このうちドネペジル投与後のデータが収集できたのは9例(男/女4/5、平均年齢76.7 ± 6.3歳、平均MMSEスコア18.9 ± 5.2)。残りの5例は、平成24年5月11日現在、ドネペジル投与期間が14週に満たない例と消化器症状のための脱落した例などであった。対照の健常高齢者は25名(男/女10/15、平均年齢73.3 ± 3.3歳、平均MMSEスコア29.0 ± 1.2)であった。

DLB患者の選択基準は、①60-85歳、②右利き、③第1回DLB国際ワークショップのprobable DLBの診断基準(McKeith IG, et al., Neurology 1996)を満たす、④MMSEが10点以上26点以下、⑤Clinical Dementia rating (CDR)は0.5以上、⑥患者の様子をよく把握している介護者がいる、⑦糖尿病を合併していない、⑧ドネペジンを服用していない、⑨DLB以外の認知症、精神疾患、脳機能に影響を及ぼす身体疾患の合併、既往がない、⑩

MRIでDLBでありうる脳萎縮以外の血管性障害、外傷性病変などを有さない、である。

健常高齢者の基準は、①70-85歳、②右利き、③認知機能障害を自覚していない、④日常生活が自立しておこなえている、⑤MMSE24点以上である、⑥糖尿病を合併していない、⑦ドネペジンを服用していない、⑧頭部外傷、精神疾患、脳機能に影響を与える身体疾患など脳に影響を及ぼすような疾患の合併、既往がない、⑨頭部MRI、Magnetic Resonance Angiography (MRA)が正常である。

検査：認知機能検査としては、Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS)、Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)の精神統制、数唱、視覚性記憶範囲、論理的記憶I & IIの各下位検査、Wechsler Adult Intelligent Scale-III (WAIS-III)の符号下位検査、Visual Perception Test for Agnosia (VPTA)の形の弁別と錯綜図の各下位検査を施行した。さらに精神行動障害をNeuropsychiatric Inventory-Care burden distress (NPI-D)で、認知機能の変動をMayo Fluctuation Questionnaire (MFQ)で評価し、パーキンソニズムをunified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)のPart III運動能力機能検査で評価した。また夜間の睡眠状態をアクチグラフ(Sleepwatch-0, Ambulatory Monitoring)で評価した。アクチグラフは、腕時計型の日照計と加速度計からなる測定器で、今回の測定では連続7日間入浴以外1日中、患者の非利き手に装着させた。また同時に7日間の生活状況、特に睡眠時間についての情報を得るために、睡眠日誌を患者の家族介護者につけてもらった。さらにFDG-PET検査を行った。

健常者に対しては、以上の評価を1回のみ施行した。DLB患者に対しては、ドネペジル投与前とドネペジル投与14週後(ドネペジルは1日3mgを最初の2週間服用させ、その後1日5mgを12週間服用させる)の合計2回行った。

解析：DLB患者と健常者との間で認知機能検査、精神行動障害評価、アクチグラフの結果を比較した。またDLB患者に対してはドネペジル投与前後における臨床データについても比較した。さらにFDG-PETについては健常者とドネペジル投与前のDLB患者との間で、またDLB患者に於いてドネペジル投与前後で比較した。

4. 研究成果

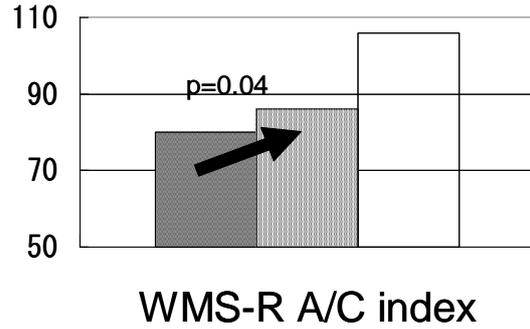
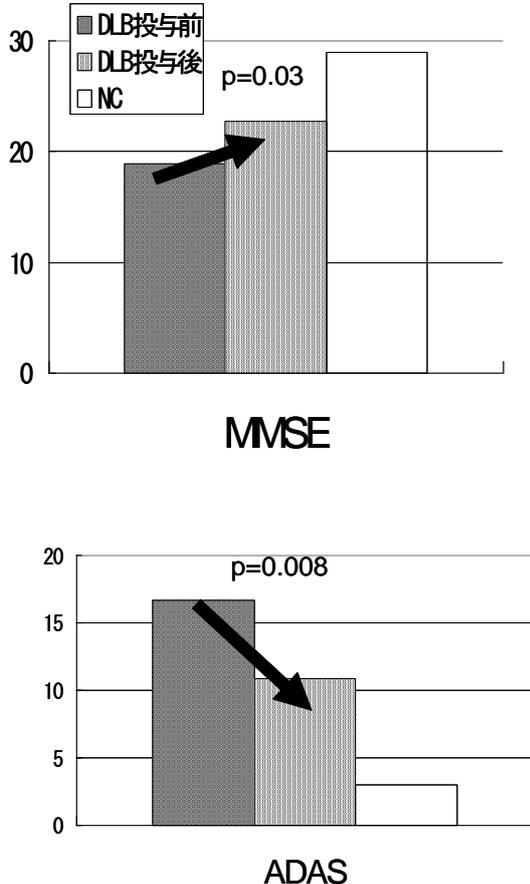
(1) DLB患者と健常高齢者のデータ比較

DLB患者のドネペジル投与前の認知機能検査結果を健常高齢者(NC)結果と比較すると、MMSE合計点、ADAS合計点、WMS-Rの注意・集中インデックス、WAIS-IIIの符号課題得点、WMS-Rの論理的記憶の即時再生と遅延再生、数唱、視覚性記憶範囲得点でDLB患者は有意に低得点であった。またアクチグラフのデータでは、健常高齢者と比較してDLB患者では、総睡眠時間が長く、睡眠中の体動も多かった。しかし睡眠効率、睡眠中の覚醒時間、入眠までに要した時間には有意差を認めなかった。さらにアクチグラフデータの変動の指標として、7日間のデータの標準偏差を調べたところ、総睡眠時間、睡眠効率、睡眠中の覚醒時間、睡眠中の体動で健常者よりも有意に標準偏差が大きかった。入眠までに要した時間の変動には有意差を認めなかった。

(2) DLB患者におけるドネペジル投与後の臨床データの変化

DLB患者においては、ドネペジル投与により認知機能が有意に改善した。すなわちMMSEの合計点の平均は18.9→22.7、ADAS減点法の合計点の平均は16.7→10.9、WMS-Rの注意集中指数が80.6→86.0になった(図1)。

図1

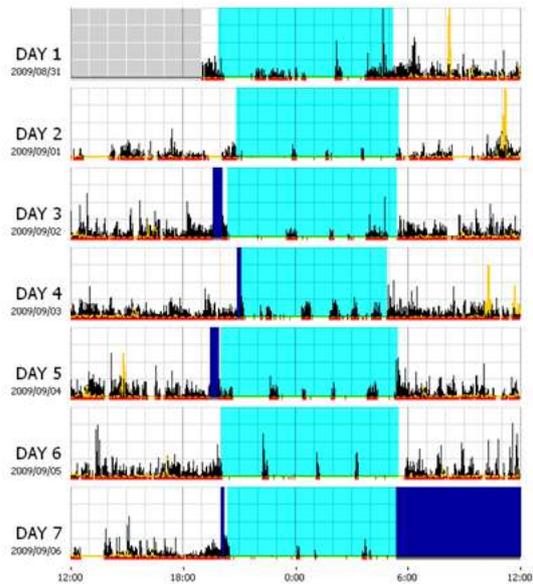


精神行動障害にも有意な改善を認め、NPIの幻覚スコアが2.9→0.7、睡眠スコアが3.7→0.7となった。認知機能の変動にも有意な改善を認め、MFQのスコアが2.6→0.3となった。

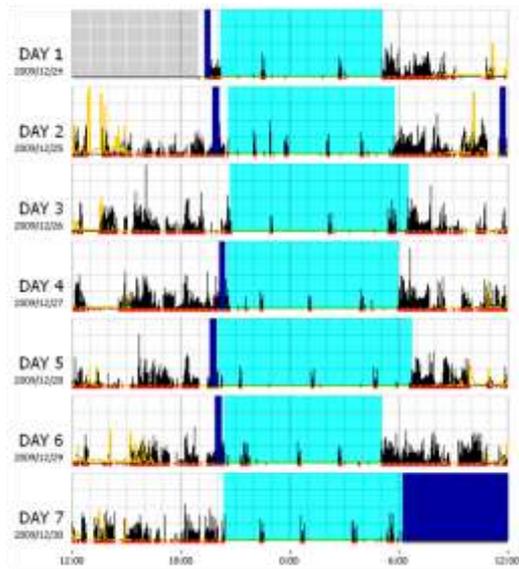
対象のDLB患者1例のアクチグラフの結果を図2に示す(水色の部分が睡眠中で、黒い縦線が体動である)。

図2 アクチグラフの結果

(ドネペジル投与前)



(ドネペジル投与後)



解析の結果、DLB 患者においてドネペジル投与後に睡眠中の体動が有意に(12342.4→8514.9, $p=0.028$)減少した。また睡眠中の覚醒時間も減少する傾向を認めた(59.7→46.1, $p=0.09$)。その他の睡眠の指標には有意な改善を認めなかった。

(3) DLB 患者におけるドネペジル投与後の FDG-PET の変化

FDG-PET 画像については、DLB 患者では健常高齢者と比較すると、両側楔前部、右下頭頂小葉～右角回、左下～中側頭回、左内側前頭回、左下前頭回、右下前頭回、右上～中前頭回に低下を認めた。ドネペジル投与前と比較すると投与後には右楔前部～後部帯状回、左中前頭回～眼窩回、左楔前部～楔部でブドウ糖代謝の改善を認めた。

(4) 結果のまとめ

DLB では、認知機能障害、精神行動障害に加えて、睡眠障害も認めた。精神行動障害の特徴は、幻視と認知機能の変動であった。DLB 患者の睡眠障害の特徴は、睡眠時間が長いということと、睡眠中の体動が多いということであった。また総睡眠時間、睡眠効率、睡眠中の覚醒時間、睡眠中の体動においては、健常高齢者者よりも7日間の標準偏差が大きく、日ごとの差が大きかった。すなわち安定した睡眠がとれておらず、睡眠の質が悪と考えられた。ドネペジル投与により睡眠障害が改善したが、アクチグラフの結果からは睡眠中の体動が有意に減少した。このことより睡眠の質がよくなった可能性がある。また DLB ではレム睡眠行動障害 (REM sleep behavior disorder : RBD) を伴いやすいことが知られており、この RBD による体動が減った可能性

がある。すなわち今回の改善はドネペジルによる RBD の改善による可能性も考えられた。

また DLB 患者では健常高齢者と比較して、広範囲の糖代謝の低下を認めた。そしてドネペジルの投与によって、脳のブドウ糖代謝が改善した。その領域としては、左右の楔前部とその周辺であった。

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 41 件)

① Kazui H, Yoshida T, Takaya M, Sugiyama H, Yamamoto D, Kito Y, Wada T, Nomura K, Yasuda Y, Yamamori H, Ohi K, Fukumoto M, Iike N, Iwase M, Morihara T, Tagami S, Shimosegawa E, Hatazawa J, Ikeda Y, Uchida E, Tanaka T, Kudo T, Hashimoto R, Takeda M. Different characteristics of cognitive impairment in elderly schizophrenia and Alzheimer's disease in the mild cognitive impairment stage. *Dement Geriatr Cogn Disord Extra* 2011 ;1:20-30.

DOI: 10.1159/000323561

② Yoshida T, Kazui H, Tokunaga H, Kito Y, Kubo Y, Kimura N, Morihara T, Shimosegawa E, Hatazawa J, Takeda M. Protein synthesis in the posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics* 2011 ;11:40-5.

DOI:10.1111/j.1479-8301.2010.00350.

x.

③ 数井裕光、武田雅俊. 神経心理学と認知症. 連載: 認知症臨床に役立つ生物学的精神医学 No.7 老年精神医学雑誌 2011;22:475-82.

④ Kazui H, Ishii R, Yoshida T, Ikezawa K, Takaya M, Tokunaga H, Tanaka T, Takeda M. Neuroimaging studies in patients with Charles Bonnet Syndrome. *Psychogeriatrics*. 2009 ;9:77-84.

DOI:10.1111/j.1479-8301.2010.00350.x

z.

⑤ 数井裕光、武田雅俊. 認知症の BPSD を考える ; AD, DLB, FTD を中心に -BPSD と関連する脳障害部位- 老年精神医学 2009;20 増刊号 I;128-33.

[学会発表] (計 68 件)

① 数井裕光. 認知症の画像診断 画像統計解析の臨床. 第 39 回日本放射線技術学会秋季学術大会 (招待講演), 2011. 10. 30. 神戸

- ② Kazui H. Intervention to BPSD of DLB. 10th World congress of biological Psychiatry (招待講演) 29 May - 2 June 2011, Prague
- ③ Kazui H, Sugiyama H, et al. A survey on the current status of BPSD care for patients with dementia at home and care facilities in Japan. Alzheimer' s Association 2010 International Conference on Alzheimer' s Disease (ICAD), 2010. July 11-15, Hawaii

[図書] (計8件)

- ① 数井裕光. その他の認知症. 新老年学第3版(大内尉義、秋山弘子編集)、1216-1224、東京大学出版、東京、2010.
- ② 武田雅俊、数井裕光. III 精神疾患における前頭葉の構造と機能 1 認知症. 専門医のための精神科リュミエール 21 前頭葉でわかる精神疾患の臨床(福田正人、鹿島晴雄編)、92-100、中山書店、東京、2010.
- ③ 数井裕光、武田雅俊. 認知症と認知機能. 精神疾患と認知機能(山内俊雄編集統括)、214-17、新興医学出版、東京、2009

6. 研究組織

(1) 研究代表者

数井 裕光 (KAZUI HIROAKI)
大阪大学・医学系研究科・講師
研究者番号：30346217

(2) 研究分担者

畑澤 順 (HATAZAWA JUN)
大阪大学・医学系研究科・教授
研究者番号：70198745

足立 浩祥 (ADACHI HIROYOSHI)
大阪大学・保健センター・准教授
研究者番号：00303785