

令和 5 年 5 月 27 日現在

機関番号：13901  
 研究種目：若手研究  
 研究期間：2021～2022  
 課題番号：21K15694  
 研究課題名（和文）機械学習を用いた質問紙調査解析によるレビー小体病のリスク評価システムの開発

研究課題名（英文）Development of a risk assessment system for Lewy body disease by questionnaire survey analysis using machine learning

## 研究代表者

服部 誠（Hattori, Makoto）

名古屋大学・医学部附属病院・客員研究者

研究者番号：10880875

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：健診受診者に対するレビー小体病のprodromal症状に関する質問紙調査の結果、50歳以上の健診受診者の約8%が複数のprodromal症状を有するハイリスク者に該当した。ハイリスク者94名とローリスク者38名に対する精密検査の結果、DaT-SPECTとMIBGのどちらか1つ以上で異常を有する者はハイリスク群で35名（37.2%）、ローリスク群で3名（7.9%）であり、ハイリスク者では神経症状発症前から体内の神経変性が進行していた。さらに、別の高齢健康者コホートで質問紙調査を実施（n=5263）した結果、70歳以降で自律神経障害、嗅覚低下の割合が増加し、約12%がハイリスクに該当していた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究結果から、50歳以上の健康者の約8%が複数のprodromal症状を有するハイリスク者に該当し、ハイリスク者の37%がDaT-SPECTやMIBGなどの画像異常を有し、神経症状発症前から体内の神経変性が進行していることが明らかとなった。自覚症状のない者は病院を受診しないため、神経症状のないハイリスク者を通常診療で同定することは困難だが、健康診断制度と連携したレジストリを活用し、DaT-SPECTやMIBGなどの詳細な画像検査を実施することで、神経変性疾患・認知症の発症リスク評価が可能であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：The results of a questionnaire survey on prodromal symptoms of Lewy body disease for 11362 health checkup participants showed that approximately 8% of the health checkup participants aged 50 years or older fell into the high-risk group with multiple prodromal symptoms. The results of a full examination of 94 high-risk and 38 low-risk subjects showed that 35 (37.2%) of the high-risk group and 3 (7.9%) of the low-risk group had abnormalities in one or more of DaT-SPECT and MIBG, indicating that the high-risk subjects had progressive neurodegeneration before the onset of neurological symptoms. Furthermore, a similar questionnaire survey was conducted in another cohort of elderly healthy subjects (n=5263), which revealed that the rate of dysautonomia and olfactory dysfunction increased after the age of 70, with approximately 12% falling into the high-risk category.

研究分野：レビー小体病

キーワード：パーキンソン病 レビー小体型認知症 レビー小体病 prodromal症状 DaT-SPECT MIBG心筋シンチグラフィ レム期睡眠行動異常症

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、研究者個人に帰属します。

## 1. 研究開始当初の背景

認知症を含む神経変性疾患では、異常蛋白質の蓄積が臨床症状の発症に10~20年以上先行して生じていることが明らかとなっており、発症前に病態を抑制することが重要であると認識されている(図1)。レビー小体病はシヌクレインの神経細胞内蓄積を病理学的

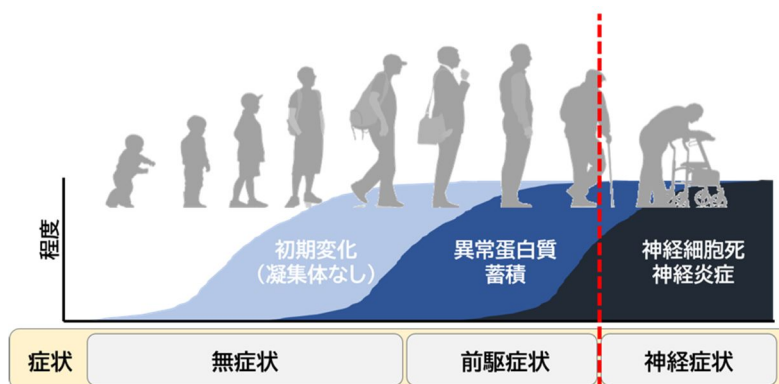


図1 神経変性病態の時間的推移

特徴とする神経変性疾患であり、パーキンソン病(PD)とレビー小体型認知症(DLB)を含む疾患概念である。PDは動作緩慢などの運動障害と認知機能障害を呈し、国内患者数は20万人程度と推定されている。一方、DLBは国内患者数60~90万人程度と推定され、アルツハイマー型認知症に次いで頻度の高い認知症であり、幻視などの認知機能障害とパーキンソン病に似た症状を呈する。PDに対してはL-dopaをはじめとするドーパミンに関連する薬剤やゾニサミドなどの非ドーパ薬、またDLBに対してはドネペジルとゾニサミドが治療薬として承認され臨床で使用されているが、これらの治療薬は症状を改善するのみで、病気の根本原因を抑えるものではなく、そのため長期予後の面で限界がある。とくにPDでは発症後数年は内服治療により運動症状が比較的良好にコントロールされるが、その後はウェアリングオフやジスキネジアなどの運動障害が高度となることが知られている。その主要因として、神経症状の発症時にすでに神経変性が進行していることが挙げられる。例えば、PD患者では発症時に既に50%以上のドーパミンの神経細胞が脱落(死滅)していることが知られており、神経症状を発症する間の期間に神経変性を抑制する根本的治療法(疾患修飾療法)を開始することが必要と考えられている。

近年、レビー小体病では神経症状の発症10~20年前から便秘やレム期睡眠行動異常症(RBD)、嗅覚障害などのprodromal症状を呈することが注目されている。また、画像検査(ドーパミントランスポーターシンチグラフィ(DaT-SPECT)やMIBG心筋シンチグラフィ)による早期診断も可能であることが明らかとなりつつある。しかし、一般人口におけるprodromal症状の保有率は十分に明らかとなっておらず、神経症状を発症する前のハイリスク者を効率的に抽出する方法は不明であった。

## 2. 研究の目的

我々は、共同研究機関の健診センターと連携し、これらの施設の健診受診者(年間約1万人)を対象としたレビー小体病のprodromal症状に関する質問紙調査とハイリスク者のレジストリ構築を目的に研究を開始した。はじめに、健診受診者を対象とした大規模な質問紙調査を実施することで、日本人健常者における自律神経障害、RBD、嗅覚障害などのprodromal症状の保有率を明らかにする。さらに、質問紙によって抽出したハイリスク者に対してレビー小体病に関する精密検査を行い、ハイリスク者で実際にレビー小体病に関する体内変化が生じているか明らかにする。最後に、別の健常者コホートで同様の質問紙調査を実施することで、ハイリスク者抽出方法の再現性について検討をする。

### 3. 研究の方法

2017年4月から、共同研究機関の健診受診者（のべ約10,000人/年）を対象にレビー小体病の prodromal 症状に関する質問紙調査を開始した。質問紙の内容は、SCOPA-AUT（自律神経障害）、SAOQ（嗅覚障害）、RBDSQ（レム期睡眠行動異常症）、BDI-（うつ）、ESS（日中の眠気）、PASE（身体活動量）の6項目から構成されており、約30分で回答可能である。一般的に、レビー小体病などの神経変性疾患は高齢になるにつれて急激に発症率が上昇することから、我々は健診受診者のうち50歳以上の者の回答結果に着目をした。各スコアの上位10%に入るものを異常値としてカットオフ値を定めると、SCOPA-AUTは10、SAOQは90%、RBDSQは5、BDI-は16、ESSは14となった。先行研究において、パーキンソン病の患者では平均して2~4つの prodromal 症状を有することが報告されていることから、健診受診者の中で複数の prodromal 症状を有する者が特にハイリスクであると考えられた。そこで、レビー小体病の prodromal 症状の中で特に重要とされる自律神経障害、嗅覚障害、RBDの3つの症状に着目し、それらのリスクのうち2つ以上で異常値を呈する者をレビー小体病のハイリスク者と定義した。さらに、質問紙によって抽出したハイリスク者に対し、運動機能（MDS-UPDRS）、認知機能（MoCA-J、Stroop test、trail making test、line orientation test、パレイドリアテスト）、生理機能（OSIT-J、心電図 CVRR、シェロング試験）、画像検査（DaT-SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィ）などの精密検査を実施した。最後に、別の高齢健常者コホートで同様の prodromal 症状に関する質問紙調査を実施し、スコア分布やハイリスク者の割合を検討することで、ハイリスク者抽出方法の再現性について検討した。

### 4. 研究成果

50歳以上の健診受診者11,362名に対するアンケート調査の結果から、約8%が自律神経障害、嗅覚低下、RBDのうち2つ以上の prodromal 症状を有するハイリスク者に該当することが明らかとなった（図2、Hattori et al. *J Neurol* 267(5):1516-1526, 2020を改変）。次に、質問紙によって抽出したハイリスク者94名と、prodromal 症状を有しないロー

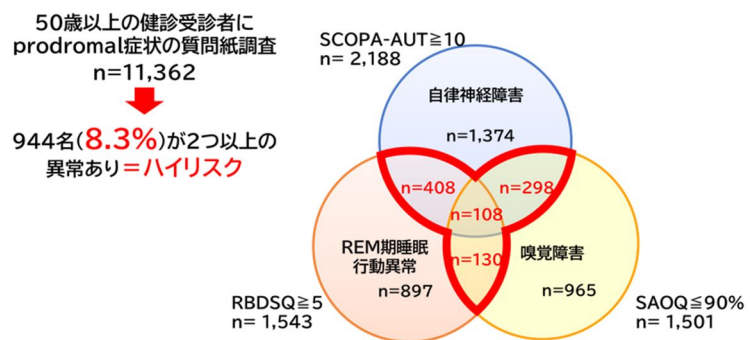


図2 質問紙調査によるレビー小体病のリスク抽出

ーリスク者38名の両群に対し、運動機能、認知機能、生理機能、DaT-SPECT や MIBG 心筋シンチグラフィなどの画像検査を実施した。本研究で実施した精密検査の結果、2つ以上の prodromal 症状を有するハイリスク者では、ローリスク者と比較して軽度の認知機能低下と嗅覚低下がみられ、DaT-SPECT の異常率が約4倍高く、脳内のドーパミン神経変性が進行していることが明らかとなった（図3、Hattori et al. *NPJ Parkinsons Dis* 9(1), 2023を改変）。また、DaT-SPECT の異常はパーキンソン病の運動障害（MDS-UPDRS part 3）と、MIBG 心筋シンチグラフィの異常は嗅覚低下（OSIT-J）と関連が深いことが示された（図4）。さらに、DaT-SPECT と MIBG の両方で異常を示すハイリスク者は、他の群と比較して約10歳高齢で、運動障害、認知機能低下、嗅覚低下の程度も強いことから、体内の神経変性が広汎に進行しており、PD や DLB 発症に近いより高リスクな方と考えられた。

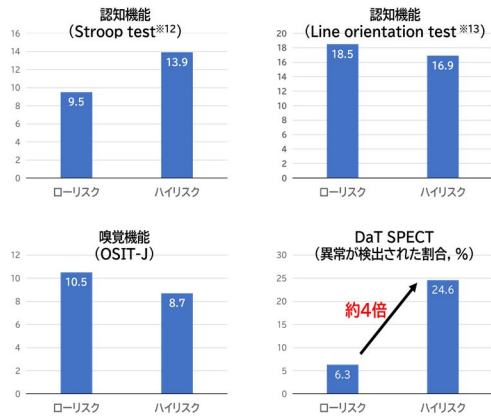


図3 ハイリスク者とローリスク者の臨床的特徴

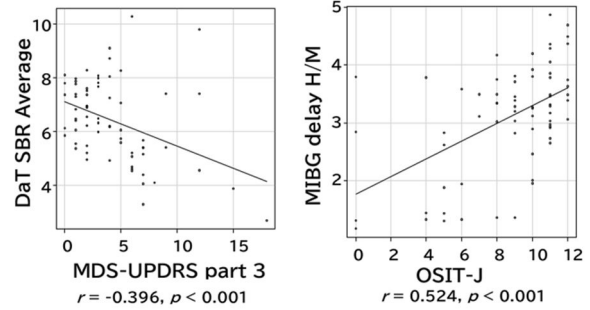


図4 画像所見 (DaT, MIBG) と神経機能の相関

### 質問紙調査によるハイリスク者抽出の再現

性を検討するため、愛知県大府市の高齢健常者コホートの参加者 5,362 名に対して同様の質問紙調査を実施した。その結果、70 歳以上になると便秘や排尿障害などの自律神経障害、嗅覚低下を有する者の割合が増加し、70 歳以上の約 12%がハイリスクに該当することが明らかとなった。レビー小体病などの神経変性疾患は加齢とともに罹患率が上昇することが広く知られており、年齢が上がるにつれてハイリスクに該当する者の割合が増加するという今回の調査結果と矛盾しないものであった。

自覚症状のない者は病院を受診しないため、神経症状のないハイリスク者を通常診療で同定することは困難だが、健康診断制度と連携したレジストリを活用し、DaT-SPECT や MIBG などの詳細な画像検査を実施することで、神経変性疾患・認知症の発症リスク評価が可能であること、また本手法は複数の健常者コホートにおいて再現性があることが証明された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Hattori Makoto, Hiraga Keita, Satake Yuki, Tsuboi Takashi, Tamakoshi Daigo, Sato Maki, Yokoi Katsunori, Suzuki Keisuke, Arahata Yutaka, Hori Akihiro, Kawashima Motoshi, Shimizu Hideaki, Matsuda Hiroshi, Kato Katsuhiko, Washimi Yukihiko, Katsuno Masahisa	4. 巻 9
2. 論文標題 Clinico-imaging features of subjects at risk of Lewy body disease in NaT-PROBE baseline analysis	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 npj Parkinson's Disease	6. 最初と最後の頁 1-9
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41531-023-00507-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Hattori M, Satake Y, Hiraga K, Tsuboi T, Sato M, Kawashima M, Hori A, Wakai M, Yokoi K, Suzuki K, Arahata Y, Washimi Y, Matsukawa N, Katsuno M
2. 発表標題 Longitudinal analysis of at-risk cohort of Lewy body disease
3. 学会等名 Next Gen DLB meeting（国際学会）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部誠, 横井克典, 佐竹勇紀, 平賀経太, 坪井崇, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 若井正一, 鈴木啓介, 新畑豊, 鷺見幸彦, 松川則之, 勝野雅央
2. 発表標題 レビー小体病ハイリスク者コホートの縦断解析
3. 学会等名 第15回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 服部誠, 横井克典, 佐竹勇紀, 平賀経太, 坪井崇, 佐藤茉紀, 川島基, 堀明洋, 若井正一, 鈴木啓介, 新畑豊, 鷺見幸彦, 松川則之, 勝野雅央
2. 発表標題 Longitudinal analysis of at-risk cohort of Lewy body disease
3. 学会等名 第62回日本神経学会学術大会
4. 発表年 2021年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------