

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 22 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791232

研究課題名(和文) 認知症画像診断における背景病理に関する臨床病理学的研究

研究課題名(英文) Clinicopathological study for differential radiological diagnosis of dementia

研究代表者

藤城 弘樹 (Fujishiro, Hiroshige)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・寄附講座講師

研究者番号：20536924

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円

研究成果の概要(和文)：最も頻度が高い変性性認知症であるアルツハイマー病(AD)とレビー小体型認知症(DLB)において、認知症発症前の神経画像を含む前駆症状の相違について明らかにした。病理学的亜型としての海馬保持型のADでは、病初期に記憶障害は目立たず、臨床症状に対応する脳局在部位の症状が前景化する可能性を臨床病理学的に報告した。またDLBでは、便秘などの自律神経症状、嗅覚障害やレム睡眠行動障害が先行し、これらの病歴聴取や後頭葉一次視覚野の糖代謝低下により早期診断の契機となることを報告した。さらに一次視覚野に加え、外側後頭葉、頭頂葉の糖代謝低下を認める症例では、認知機能低下が進行していた。

研究成果の概要(英文)：It is extremely challenging to differentially diagnose dementia with Lewy bodies (DLB) from Alzheimer's disease (AD) at prodementia stages. Olfactory dysfunction, dysautonomia, and mood and sleep disorders were present in most DLB patients before the onset of memory loss. The presence of prodromal symptoms of Lewy body disease (LBD) or findings of occipital hypometabolism helps us to predict the possible pathophysiological process of LBD in non-demented patients. On the other hand, some hippocampal sparing AD patients exhibited atypical presentation rather than memory loss as initial symptom. Clinicopathological correlations including brain blood perfusion supported the previous findings. The diversity and the long-term nature of prodromal states of neurodegenerative dementing disorders were partially revealed. Further clinicopathological studies including radiological findings will be needed.

研究分野：老年精神医学

キーワード：DLB AD 早期診断 レビー病理 神経原線維変化 ブドウ糖代謝 神経画像 レビー小体病

1. 研究開始当初の背景

近年の変性性認知症に関する病理・分子遺伝学的研究の進展によって、病理学的背景となる異常蓄積蛋白の構成成分による疾患分類が行われ、鑑別診断には、臨床症状のみならず病理学的背景を考慮することが重要となってきた。アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) においては、髄液中アミロイド・リン酸化タウの測定やアミロイドイメージング、アミロイド免疫療法が多施設で実施されているように、神経画像、血清・髄液検査などの生物学的マーカーによる早期診断とその病理学的背景に応じた疾患特異的な治療が試みられている。一方、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies: DLB) の剖検脳においても様々な程度の AD 病理が認められ、生前に施行されたアミロイドイメージングにおいても陽性所見を示し、AD と区別困難であることが明らかとなっている。DLB の病理診断基準では、レビー病理のみならず、AD 病理も考慮することが記載されており、両疾患の臨床・病理学的関連を踏まえた正確な鑑別診断が重要となってきた。しかし、DLB の臨床診断基準の特異度は高いものの感度は低く、また AD に比較して DLB に関する早期診断の知見はきわめて乏しいのが現状である。また、AD においても非定型の臨床症状が前景化する場合がある。現在、認知症発症の前駆期における早期診断が望まれているが、病理学的背景を踏まえた神経画像的特徴を含む前駆状態を明らかとする必要がある。

2. 研究の目的

神経機能画像の発達に伴い、トレーサーを用いて、生体内変化を画像化することにより、生物学的背景を考慮した認知症の臨床診断が可能となっている。しかし、その神経画像所見の病理学的背景を検討した報告は数少ないのが現状である。本研究の目的は、最も頻度が高い AD と DLB に注目し、神経画像の特徴を同定し、その背景病理について臨床病理学的に明らかにすることである。特に各認知症疾患の早期診断を可能にするため、神経画像の特徴とともに前駆状態を明らかにすることである。

3. 研究の方法

まず、認知症疾患の神経画像による早期診断を行うための前駆状態を明らかにするため、臨床的に後方視的に臨床経過を検討した。AD、DLB と臨床診断された症例を対象として、パーキンソン病の非運動症状に注目することで、後方視的に各臨床症状の頻度や出現時期について、記憶障害出現時期を起点とし、期間を算出することで比較検討した。AD については、研究用の診断基準を満たす 32 症例を厳格に選定し、DLB34 症例については FDG-PET 画像や MIBG 心筋シンチグラフィ検査で確定診断に至ったものとし、正常コント

ロール 30 症例については、詳細な認知機能検査とともに FDG-PET 画像上で異常がないことを確認した。その上でこれらの 3 群を比較検討した。パーキンソン病の非運動症状に注目し、15 項目からなる質問紙票作成し、症状の有無を確認した。さらに記憶障害が出現した時点を起点として、症状の出現時期を調査した。また、非認知症例を対象として、前駆症状の有無を確認し、その後、フォローアップすることで、ベースラインの MIBG 心臓交感神経シンチグラフィや FDG-PET 画像の神経画像的特徴について検討を行った。さらに各認知症疾患に特有である神経画像所見である頭頂側頭連合野や一次視覚野の糖代謝低下の有無によって、DLB 症例の臨床症状の相違について、前駆症状とその期間も含め比較検討を行った。

神経病理学的検討では、蓄積された剖検例を用いて、既に染色作成されている一般染色・特殊染色の標本によって病理学的診断の再確認を行い、さらに、 $\alpha$ -シヌクレイン免疫染色、タウ免疫染色、アミロイド免疫染色によって、レビー小体、神経原線維変化、老人斑の分布と密度を調べ半定量的に評価した。既存の評価方法として、レビー小体関連病理については病理診断基準に基づきレビー小体病の亜型、神経原線維変化についてはブラークステージを用い、また、標準化された Brain-Net Europe (BNE) プロトコールに基づいて、病理学的評価を行った。AD については、Murray らの報告 (Lancet Neurol 2011; 10:785-96) に基づいて、海馬や新皮質などの神経原線維変化病変の密度を定量的に評価し、典型型、辺縁優位型、海馬保持型の 3 病理亜型に分類した。これらの病理所見から、アルツハイマー病理とレビー病理の多様性と生前の神経画像結果の比較によって、神経画像の背景病理について臨床病理学的な検討を行った。

4. 研究成果

AD と DLB の認知症発症前の前駆状態の相違について明らかにした。その結果、とくに嗅覚障害、3 日以上便秘、夜間睡眠時の大声・叫び声の 3 項目が DLB に有意に高頻度に確認された。DLB を AD から鑑別診断するために、3 症状のうち 1 つ以上を認める場合、感度・特異度は以下のとおりであった。

	DLB (n=34)	AD (n=32)	感度	特異度
3 症状				
Yes	5	0	0.15	1.00
No	29	32		
2 症状				
Yes	13	1	0.38	0.97
No	21	31		
1 症状				
Yes	24	6	0.71	0.81
No	10	26		

これらの症状は、数年から数十年単位で記憶障害に先行していたことを明らかとした。さらに Probable DLB の臨床診断基準を満たす 90 症例を対象として、前駆症状が 87.8% の症例で認められることを明らかにし、先述の知見を確認した。記憶障害に比較して、各症状の先行期間は平均 1.2-9.3 年であった。また、これらの前駆症状を手掛かりとして、非認知症期の 4 症例においてレビー小体病を積極的に疑う契機となることを示し、DLB に特徴的な神経画像所見を有することを報告した。このうち 1 症例は、うつ病を呈した症例であり、前駆症状に関する病歴聴取を契機として、レビー小体病を疑い、神経画像によって確定診断に至り、その後、DLB に進展したことから、高齢期精神疾患においても前駆症状とともに神経画像所見が早期診断に役立つ可能性を示した。

非認知症例において、一次視覚野の糖代謝低下を認める症例を平均 44±5 か月追跡調査した。ベースラインでは、認知機能検査結果や属性では相違を認めなかったが、観察期間中に認知症を発症した群（5 症例）では、ベースラインで 1 次視覚野に加え、外側後頭葉、頭頂葉の糖代謝低下を認めた。一方で、認知機能が保持された群（5 症例）では、1 次視覚野に糖代謝低下部位が限局していた。これらの結果は、非認知症例においても、ベースラインの糖代謝低下のパターンが認知機能低下を予測できる可能性を示した。

AD における初発症状の多くは、記憶障害であるが、嫉妬妄想が前景化した AD 症例を臨床病理学的に検討し、記憶障害以外の大脳葉症状として嫉妬妄想の可能性について指摘した。すなわち、病理学的に典型、辺縁優位型、海馬保持型の 3 分類に準じて、海馬保持型で非典型的な初発症状の症例が多いという先行研究 (Murray ME, et al. Lancet Neurol 2011;10:785-96) と一致しており、脳血流 SPECT の結果から、右側頭葉との関係が示唆された。

DLB の剖検脳においても様々な程度の AD 病理が認められ、臨床症状に影響することが明らかとなっている。AD に特徴的である FDG-PET 画像の頭頂側頭葉糖代謝低下の背景病理について検討し、AD 病理が関与し、後頭葉では、レビー病理が関与していることを報告した。また、頭頂側頭葉糖代謝低下の有無で、DLB に臨床症状に相違が認められた。すなわち、頭頂側頭葉糖代謝低下を有する DLB 症例では、明らかな頭頂側頭葉糖代謝低下を認めない DLB 症例に比較して、幻視の頻度が高く、ベンダーゲシュタルトテストが高得点であった。AD 研究用の診断基準に照らし合わせて、頭頂側頭葉糖代謝低下に注目したが、頭頂側頭葉糖代謝低下を認める群では、有意に後部帯状回の糖代謝低下を認め、同部位の所見における AD 病理の関与を示唆していた。また、病理学的検討によって、レビー病理の

関与が示唆された一次視覚野の糖代謝低下の有無によって、DLB の臨床的特徴の差異について比較検討した。その結果、DLB に疾患特異性が高いレム睡眠行動障害の発症年齢と一次視覚野の糖代謝低下が関係していた。これらの知見をもとに現時点における DLB の前駆状態に関する総説として、病理学的背景とともに神経画像を含む臨床的特徴について報告を行った。

## 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 11 件)

Chiba Y, Fujishiro H, Ota K, Kasanuki K, Arai H, Hirayasu Y, Sato K, Iseki E. Clinical profiles of dementia with Lewy bodies with and without Alzheimer's disease-like hypometabolism. Int J Geriatr Psychiatry 査読あり Vol. 30, No.3, 2015, pp316-323, doi: 10.1002/gps.4144.

Chiba Y, Iseki E, Fujishiro H, Ota K, Kasanuki K, Arai H, Hirayasu Y, Sato K. Primary visual metabolism and REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies. Psychiatry Clin Neurosci 査読あり Vol. 68, No.2, 2014, pp132-144, doi: 10.1111/pcn.12101.

Fujishiro H. Cardiac 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy in elderly depressed patients. Psychiatry Clin Neurosci 査読あり Vol. 68, No.8, 2014, pp652, doi: 10.1111/pcn.12180.

Kasanuki K, Iseki E, Kondo D, Fujishiro H, Minegishi M, Sato K, Katsuse O, Hino H, Kosaka K, Arai H. Neuropathological investigation of hypocretin expression in brains of dementia with Lewy bodies. Neurosci Lett 査読あり Vol. 569, 2014, pp68-73. doi: 10.1016/j.neulet.2014.03.020.

Fujishiro H. Effects of gabapentin enacarbil on restless legs syndrome and leg pain in dementia with Lewy bodies. *Psychogeriatrics* 査読あり Vol.14, No.2, 2014, pp132-134. doi: 10.1111/psyg.12043.

Fujishiro H, Iseki E, Nakamura S, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. Dementia with Lewy bodies: early diagnostic challenges. *Psychogeriatrics* 査読あり Vol. 13, No.2, 2013, pp128-138, doi: 10.1111/psyg.12005.

Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. A follow up study of non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism: prodromal dementia with Lewy bodies. *J Neurol Sci* 査読あり Vol. 334, No.1-2, 2013, pp48-54, doi: 10.1016/j.jns.2013.07.013.

Fujishiro H, Kasanuki K, Nakamura S. Levodopa treatment and mood fluctuation in dementia with Lewy bodies: a case report. *Psychogeriatrics* 査読あり Vol.13, No.2, 2013, pp250-253. doi: 10.1111/psyg.12025.

Chiba Y, Fujishiro H, Iseki E, Ota K, Kasanuki K, Hirayasu Y, Sato K. Retrospective survey of prodromal symptoms in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 査読あり Vol. 33, No.4, 2012, pp273-281, doi: 10.1159/000339363.

Fujishiro H, Nakamura S, Kitazawa M, Sato K, Iseki E. Early detection of dementia with Lewy bodies in patients with amnesic mild cognitive impairment using cardiac MIBG scintigraphy. *J Neurol Sci* 査読あり Vol.

315, No.1-2, 2012, pp115-119, doi: 10.1016/j.jns.2011.11.012.

Fujishiro H, Iseki E, Kasanuki K, Murayama N, Ota K, Suzuki M, Sato K. Glucose hypometabolism in primary visual cortex is commonly associated with clinical features of dementia with Lewy bodies regardless of cognitive conditions. *Int J Geriatr Psychiatry* 査読あり Vol.27, No.11, 2012,1138-1146. doi: 10.1002/gps.2836.

〔学会発表〕(計 9 件)

Iritani S, Fujishiro H. Two autopsy cases of DLB presenting prolonged refractory delirium in clinical course. 12<sup>th</sup> International conference on Alzheimer's & Parkinson's disease. Nice, France, March, 18, 2015

藤城弘樹、入谷修司、関口裕孝、松永慎史、鳥居洋太、梅田健太郎、羽瀨知可子、尾崎紀夫、吉田眞理、藤田潔 身体不定愁訴を認めた78歳男性の1剖検例：レビー小体型認知症の初期症状について 第33回 日本認知症学会 パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市) 12月1日 2014

Fujishiro H, Habuchi C, Iritani S, Sekiguchi Y, Torii Y, Umeda K, Miyata M, Yoshida M, Ozaki N, Fujita K. Two autopsy cases of minimum nigral degeneration in psychiatric hospital: implication of early stages of dementia with Lewy bodies. XX World Congress on Parkinson's disease and Related Disorders. Geneva, Switzerland, December, 9, 2013

笠貫浩史、藤城弘樹、峯岸道子、勝瀬大海、日野博昭、小阪憲司、佐藤潔、新井平伊、井関栄三 レビー小体型認知症剖検脳のhypocretin発現に関する神経病理

学的検討 第32回 日本認知症学会 キッセイ文化ホール(長野県松本)11月9日  
2013

藤城弘樹、入谷修司、服部美穂、関口裕孝、鳥居洋太、羽瀨知可子、梅田健太郎、吉田真理、尾崎紀夫、藤田潔 嫉妬妄想が前景化したアルツハイマー病の1剖検例 第32回 日本認知症学会 キッセイ文化ホール(長野県松本) 11月9日  
2013

藤城弘樹 レビー小体型認知症の神経画像による早期診断とその病理学的背景に関する総合的研究 第55回 日本老年医学会 大阪国際会議場(大阪府大阪市)  
6月6日 2013

Fujishiro H. Dementia with Lewy bodies: clinicalpathological concepts and early diagnostic challenge. The 9<sup>th</sup> International Congress on Mental dysfunction & other non-motorfeatures in Parkinson's disease and related disorders. Seoul, Korea April, 13, 2013

Fujishiro H., Iseki E, Kasanuki K, Chiba Y, Ota K, Murayama N, Sato K. Non-demented patients with primary visual cortical hypometabolism in memory clinic: a follow-up study. The 10<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's Disease and Parkinson's disease Meeting, Florence, Italy, March, 8, 2013

Fujishiro H. Retrospective survey of prodromal symptoms before clinical diagnosis of probable dementia with Lewy bodies. 7th Annual meeting, Taiwanese Society of Geriatric Psychiatry, Taichung, Taipei, April, 1, 2012

(図書)(計 2 件)

藤城弘樹, 井関栄三 レビー小体型認知症 臨床と病理 中外医学社 臨床診断基準・診断法 173(47 - 55), 2014

藤城弘樹, 井関栄三 レビー小体型認知症 臨床と病理 中外医学社 病態・病理 173 (147 - 167), 2014

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

藤城 弘樹 ( FUJISHIRO, Hiroshige )  
名古屋大学・大学院医学系研究科・講師  
研究者番号: 2 0 5 3 6 9 2 4

##### (2)研究分担者

なし