

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 27 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461307

研究課題名(和文) 胃電図を用いたレビー小体型認知症とアルツハイマー病の鑑別法の確立

研究課題名(英文) Distinguishing Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies using electrogastrography

研究代表者

朝比奈 正人 (Asahina, Masato)

千葉大学・医学(系)研究科(研究院)・特任教授

研究者番号：40301098

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：我々はDLBとADの胃電図所見を比較するとともに嗅覚検査、自律神経検査、MIBG心筋シンチグラフィと2疾患の鑑別における有用性を比較した。対象はDLB 11例、AD 17例、健常対照20例。全例で胃電図、心拍変動検査、head-up tilt検査(HUT)、嗅覚検査を施行した。DLB群とAD群ではMIBG心筋シンチグラフィを施行した。結果：胃電図波形の不整の指標である主要周波数変動係数(ICDF)はAD群に比べDLB群で著明高値であった。DLBとADとの鑑別におけるICDFの感度・特異度は、MIBGシンチグラフィと同等であった。OSIT-J、HUT、心拍変動の感度・特異度は低かった。

研究成果の概要(英文)：The present study was undertaken to evaluate the ability of electrogastrogram (EGG) and other clinical tests to distinguish between DLB and AD. We performed electrogastrogram recording, MIBG myocardial scintigraphy, olfactory test (OSIT-J), head-up tilt test and heart rate variability measurement in 11 DLB and 17 AD patients and 20 healthy controls. Gastric myoelectrical activity was measured using a portable EGG recorder. The AD patients and controls showed 3 cycle/min of regular slow waves in EGG meanwhile the DLB patients presented irregular slow waves. The instability coefficient of the dominant frequency, an index of gastric slow wave irregularity, was significantly higher in the DLB patients than the AD patients and controls. From the aspect of differentiation between DLB and AD, EGG showed similar sensitivity and specificity to MIBG scintigraphy. Olfactory test and cardiovascular autonomic function tests were not useful to distinguish between DLB and AD.

研究分野：神経内科学

キーワード：認知症 レビー小体型認知症 アルツハイマー病 胃電図 自律神経 鑑別診断

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会における大きな社会問題のひとつは認知症である。認知症の代表的疾患にアルツハイマー病 (AD) とレビー小体型認知症 (DLB) がある。2 疾患の神経症候や行動・心理症状は異なり、臨床での対処方法も異なる。そのため、2 疾患の鑑別は重要であるが、病初期の鑑別はしばしば困難である。

DLB はレビー小体病理を呈し、“レビー小体病”の認知症を主症候とする臨床型に位置づけられる。一方、パーキンソン病 (PD) も DLB と同様にレビー小体病理を呈し、運動症状を主症候とするレビー小体病の臨床型に位置づけられている。Braak¹⁾により、PD では運動症状発現前から胃壁在神経叢に病変がみられることが明らかにされた。我々は PD では胃壁在神経叢病変を反映して経皮的胃電計で記録した胃電図基礎波に病初期から不整がみられ、PD の早期診断に役立つことを報告した²⁾。我々は作業仮説として、PD と同様にレビー小体病である DLB も胃電図異常を呈するが、消化管自律神経に病変を持たないとされる AD では胃電図に異常を呈さないと考えた。この仮説が正しければ、胃電図検査が DLB と AD との鑑別に役立つ可能性がある。

2. 研究の目的

DLB と AD の早期鑑別における胃電図検査の有用性を明らかにするため、DLB 患者と AD 患者において胃電図を記録し、所見を比較する。さらに DLB と AD の鑑別における胃電図の有用性を、既に DLB の診断に役立つとされている嗅覚検査、自律神経検査、MIBG 心筋シンチグラフィと比較する。

3. 研究の方法

対象は DLB 11 例 (男 6 例、女 5 例、年齢 78 ± 8 歳、罹病期間 1.8 ± 1.6 年)、AD 17 例 (男 5 例、女 12 例、年齢 76 ± 6 歳、罹病期間 2.3 ± 1.5 年)、健常対照 20 例 (男 9 例、女 11 例、年齢 72 ± 5 歳) とした。

安静臥位での胃電図記録、安静臥位における心電図 R-R 間隔変動係数 (CVR-R) の算出、head-up tilt 検査 (HUT)、嗅覚検査 (OSIT-J) を全例で施行した。さらに DLB 群と AD 群では MIBG 心筋シンチグラフィを施行した。

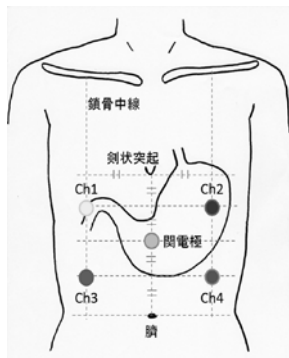


図 1. 胃電図の電極位置

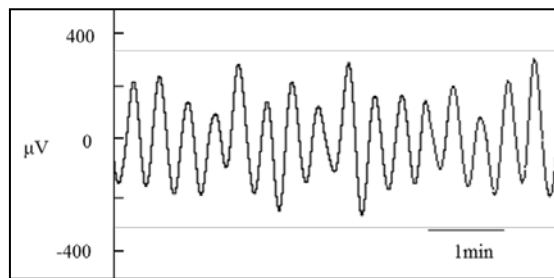


図 2. 健常者における胃電図原波形

胃電図測定

胃電図は胃電計 (EG、ニプロ社) を用いて空腹時に安静臥位で 30 分間測定した。4 チャンネルの電極のうち最も明瞭に記録できたチャンネルのデータを解析に用いた。電極の装着位置を図 1 に示す。4 カ所の記録電極の中心に基準電極を設置した。

健常者の胃電図では図 2 に示すような周期的な 3 回/分の波形が観察され、slow wave と呼ばれる。Slow wave は胃大彎吻側に位置する胃電気活動のペースメーカーの周期を反映していると考えられている³⁾。胃電図の解析には EGS2 (グラム社) と Chart Pro (ADInstrument) を用いた²⁾。

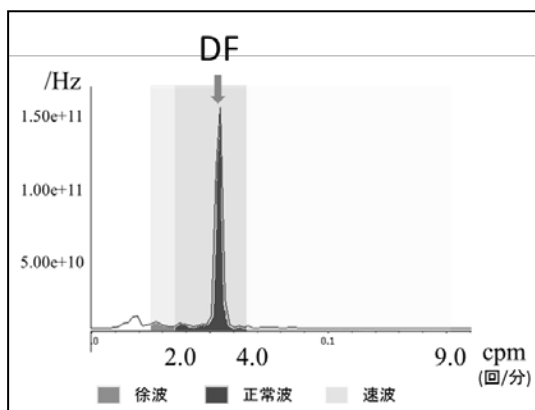


図 3. 胃電図のパワー・スペクトラム

記録された胃電図は FFT にてスペクトル解析された。健常者における胃電図のパワースペクトラムを図 3 に示す。最大ピークである主要周波数 (DF) は胃ペースメーカーの周期を反映して 3 回/分付近にみられる。さらに周波数領域を徐波領域 (1.6~2.0 回/分)、正常波領域 (2.0~4.0 回/分)、速波領域 (4.0~9.0 回/分) の 3 領域に分割し、全積算パワー (1.6~9.0 回/分) に対する各領域の % 比率 (徐波%、正常波%、速波%) を算出した。

通常のスเปクトル解析に加えて、512 秒間の胃電図のスぺクトル解析を 1 分毎に 10 分間行うランニング・スぺクトル解析も施行し (図 4)、得られた経時的な DF の値から DF 変動係数 (ICDF) を以下の式により算出した。ICDF は DF の変動の大きさを反映する指標で、slow wave が不整な場合は大きな値を示す。

ICDF=DF の標準偏差/DF の平均×100%

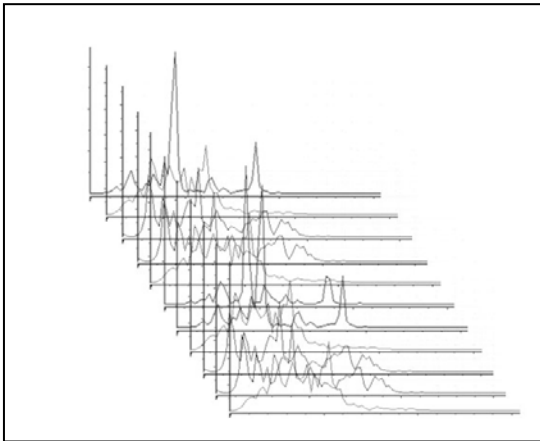


図 4. 胃電図のランニング・スペクトル解析

CVR-R 測定

安静時臥位において心電図を記録して得られた 100 拍の R-R 間隔を基に CVR-R を算出した。計算式を以下に示す。

$$CVR-R = R-R \text{ 間隔の標準偏差} / R-R \text{ 間隔の平均} \times 100\%$$

Head-up tilt 検査

ティルト・テーブル上で安静臥位とし、血圧と脈拍が安定していることを確認後、血圧と脈拍の基礎値を 5 分間測定し、その後、ティルト・テーブルを 70 度傾斜させ、起立位での記録を 10 分間行った。

嗅覚検査

嗅覚検査には、12 種類のおいスティックで評価する OSIT-J (第一薬品産業) を用いた。被検者は正解を含む 4 つの選択肢と「分からない」および「無臭」から答えを選び、正答数を得点とした。

MIBG 心筋シンチグラフィ

SPECT 装置 (Infinia Hawkeye 4 scanner, General Electric, USA) を用いて、¹²³I-meta-iodobenzylguanidine (MIBG) 静注後、早期像 (15 分後) と後期像 (3 時間後) を撮像した。心筋/上縦隔集積比 (H/M 比) と心筋の washout rate を算出し、指標とした。

統計解析

3 群の平均値の比較には元配置分散分析 (ANOVA) を行い、有意であった場合の post hoc 試験として Tukey HD 試験を施行した。2 群の比較には t 検定を用いた。p < 0.05 を統計学的有意と判断した。

4. 研究成果

胃電図の結果

各群の DF の平均は健常群 3.08 ± 0.27 回

/分、DLB 群 2.73 ± 0.41 回/分、AD 群 2.97 ± 0.30 回/分であり、DLB 群の DF は健常群と比較して有意に低値であった (p = 0.01)。徐波%は健常群 10.7 ± 5.4%、DLB 群 19.3 ± 11.8%、AD 群 11.7 ± 8.6%で、DLB 群では健常群と比べて有意に高かった (p = 0.02)。正常波%は健常群 77.1 ± 10.2%、DLB 群 65.6 ± 14.1%、AD 群 75.2 ± 13.4%と健常群に比べて DLB 群で有意に低かった (p = 0.04)。速波%は 3 群で有意な差はなかった。ICDF は健常群 4.4 ± 5.46%、DLB 群 13.12 ± 7.11%、AD 群 4.14 ± 3.64%で、DLB 群は健常群 (p = 0.0002) および AD 群 (p = 0.0002) と較べて有意に高かった。

その他の検査の結果

嗅覚検査 (OSIT-J) の点数は、健常群 7.2 ± 4 点、DLB 群 2.8 ± 1.8 点、AD 群 3.8 ± 3.4 点で、健常群と比べて DLB 群 (p = 0.004) および AD 群 (p = 0.04) で有意に低かったが、DLB 群と AD 群間で有意な差はなかった。CVR-R、head-up tilt 試験の結果は 3 群で有意な差はなかった。MIBG シンチグラフィの H/M 比早期像は、DLB 群 1.98 ± 0.61、AD 群 2.87 ± 0.6 で、DLB 群は AD 群と比べて有意に低かった (p = 0.0008)。

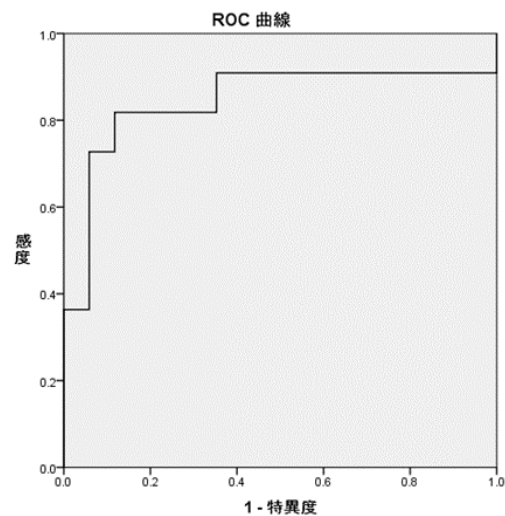


図 5. DLB と AD の鑑別における ICDF の ROC 曲線

DLB と AD の鑑別

DLB 群と AD 群間で顕著な差がみられた胃電図の指標である ICDF の 2 疾患の鑑別における感度は 81.8%、特異度は 88.2%であった (図 5)。MIBG シンチグラフィにおける H/M 比早期像は、DLB と ADB の鑑別において感度は 82.4%、特異度は 90.9%であった (図 6)。

結論

胃電図検査は、DLB と AD の鑑別において MIBG 心筋シンチグラフィと同等の感度、特異度を示した。MIBG 心筋シンチグラフィの感度、特異度は今回の対象と同様に軽度の AD と DLB

で解析した過去の報告と同程度であった⁴⁾。胃電図時検査は非侵襲的で測定時間も30分程度であるが、MIBGシンチグラフィは放射能曝露を伴い、検査終了までに3時間以上を要し、費用も高額である。胃電図検査は、認知症の臨床で重要であるDLBとADの鑑別において有用なツールと考えられた。

嗅覚検査の有用性は低かった。過去の報告では、軽度認知障害(MCI)では、MCI-ADに較べてMCI-DLBで嗅覚障害が顕著であるとされるが⁵⁾、ADにおいても進行とともに嗅覚が障害されるため、認知症が明らかになった時点では2疾患の鑑別における嗅覚検査の有用性は低くなると考えられ、DLBとADの鑑別に必ずしも有用ではない。

DLBはしばしば自律神経不全を伴うが、ADでは通常顕著な自律神経障害はみられない。このため、自律神経の評価は2疾患の鑑別に役立つ可能性があるが、2疾患の自律神経機能を詳細に検討した報告はない。しかし、今回施行した心循環自律神経機能検査では2疾患を鑑別することは難しかった。DLBにおいても病初期では顕著な自律神経不全を呈する症例は多くはなく、病初期のDLBとADの鑑別における心循環自律神経機能検査の有用性は高くはないと考えられた。

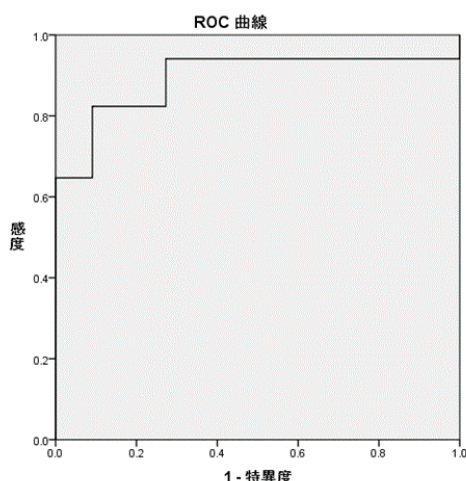


図 6. DLB と AD の鑑別における MIBG H/M 早期像の ROC 曲線

文献

- Braak H, de Vos RA, Bohl J, Del Tredici K. Gastric alpha-synuclein immunoreactive inclusions in Meissner's and Auerbach's plexuses in cases staged for Parkinson's disease-related brain pathology. *Neurosci Lett* 2006;396:67-72.
 - Sakakibara Y, Asahina M, Suzuki A, Hattori T. Gastric myoelectrical differences between Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 2009;24:1579-1586.
 - Chang FY. Electrogastrography: basic knowledge, recording, processing and its clinical applications. *J Gastroenterol Hepatol* 2005;20:502-516.
 - Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, et al. Value of 123I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology* 2006;66:1850-1854.
 - Yoon JH, Kim M, Moon SY, Yong SW, Hong JM. Olfactory function and neuropsychological profile to differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment: A 5-year follow-up study. *J Neurol Sci* 2015;355:174-179.
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3件)
- Katagiri A, Asahina M, Araki N, Poudel A, Fujinuma Y, Yamanaka Y, Kuwabara S. Myocardial 123I-MIBG Uptake and Cardiovascular Autonomic Function in Parkinson's Disease, Parkinson's Disease, 査読有, 2015, 2015:805351. doi: 10.1155/2015/805351.
 - 朝比奈正人. パーキンソン病の発汗障害・皮膚血流障害: Parkinson 病の精神性発汗障害, 自律神経, 査読有, 52 巻, 2015, pp. 232-234.
 - Asahina M, Mathias CJ, Katagiri A, et al. Sudomotor and cardiovascular dysfunction in patients with early untreated Parkinson's disease, *Journal of Parkinson's Disease*, 査読有, Vol 4, No 3, 2014, pp. 385-393. doi: 10.3233/JPD-130326.
- [学会発表] (計5件)
- 朝比奈正人. シンポジウム 7. 多系統萎縮症 vs パーキンソン病. 自律神経症候からみた鑑別法: 血圧異常. 第68回日本自律神経学会, 2015年10月29-30日、ウヰンク愛知(名古屋市・愛知県).
 - Araki N, Liu E, Yamanaka Y, Poudel A, Kuwabara S, Asahina M. Chiliblain in Parkinson's disease: a questionnaire survey. ISAN 2015, the 26th - 29th September, 2015, Palazzo dei Congressi di Stresa, ストレージ(イタリア)
 - Asahina M. シンポジウム. The measuring and diagnostic instruments for neurological symptoms of Parkinson disease: Cutaneous electrogastrogram for early and prodromal diagnosis of Parkinson's disease. The 9th International Conference on Complex

Medical Engineering 2015, 18 - 16 June, 2015, 岡山コンベンションセンター (岡山市・岡山県)

4. Asahina M. シンポジウム. The Clinical Practice in autonomic disorders; Clinical Autonomic Testing in Japan. the First International Taiwanese Congress of Neurology and 2015 Annual Meeting of Taiwan Neurological Society (1st ITCN and 2015 AMTNS), 7th - 10th May, 2015, Taipei International Convention Center, 台北 (台湾) .
5. 朝比奈正人、山本達也: 教育講演 1. パーキンソン病の排尿障害と性功能異常 - 評価と治療. 第 8 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres、2014 年 10 月 2 - 4 日、京都ホテルオークラ (京都市・京都府)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

朝比奈 正人 (ASAHINA, Masato)

千葉大学・大学院医学研究院・特任教授

研究者番号: 40301098

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし