

平成 29 年 6 月 11 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460921

研究課題名(和文) 髄液マーカーを用いた変性型認知症の多施設大規模臨床解析

研究課題名(英文) Clinical Analysis of Neurodegenerative Dementia Using Cerebrospinal Fluid Biomarkers

研究代表者

本井 ゆみ子 (Yumiko, Motoi)

順天堂大学・医学(系)研究科(研究院)・先任准教授

研究者番号：60338407

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：皮質基底核症候群(Corticobasal syndrome: CBS)や進行性失語症患者はアルツハイマー(AD)病理をもつことがあり、非典型的ADと分類される。髄液検査からAD病理が推測されたCBS患者はADの認知機能障害、脳血流画像を示した。AD病理が推測された意味性認知症患者や逆にAD病理を持たない非流暢性失語症患者も脳血流画像およびドパーミントランスポーターシンチグラフィは特徴的な所見を呈した。画像および臨床症状から非典型的なAD症例を鑑別することが可能であろう。脳血流画像およびドパーミントランスポーターシンチグラフィは認知症臨床に正確な鑑別診断をするのに有用である。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer disease (AD) pathology can underlie corticobasal syndrome (CBS) and primary progressive aphasia (PPA). Our study showed that CBS patients with AD-like CSF findings showed higher frequency of forgetfulness at onset, and lower MMSE score than those with non-AD pattern. They also decreased regional cerebral blood flow (rCBF) of the temporoparietal cortex in SPECT. Two semantic dementia (SD) patients with AD-like CSF showed decreased rCBF of the parietal, occipital and frontal cortex while marked decreased rCBF only in the left temporal cortex was noted in 4 SD patients with non-AD pattern. 2 non-fluent aphasia patients with non-AD like CSF exhibited low binding of dopamine transporter in the basal ganglia. We conclude that clinical symptoms, rCBF SPECT and Dopamine transporter scan are very helpful to make a diagnosis of CBS-AD and PPA-AD.

研究分野：神経科学

キーワード：アルツハイマー病 皮質基底核症候群 進行性失語症 ドパーミントランスポーターシンチグラフィ
脳血流シンチ 髄液マーカー

1. 研究開始当初の背景

認知症患者は、現在 462 万人とされ、約 2/3 がアルツハイマー病(AD)である。近年、AD の新薬開発のほとんどはアミロイド (A)やタウ蛋白(Tau)などの脳内不溶性異常蛋白蓄積阻害を目的としている。しかし、A や Tau が蓄積する疾患は記憶障害を主とする健忘型 AD だけではなく皮質基底核症候群 (Corticobasal syndrome: CBS), 進行性失語 (Primary progressive aphasia; PA) の病像もていし、一様ではない。本研究では CBS, PA の病像を呈する AD に焦点をあてその臨床画像的特徴を明らかにする。本研究により AD 病理を呈する疾患が幅広く認識され、アミロイド阻害を目的とした薬剤の応用範囲も広がるであろう。

2. 研究の目的

(1) CBS および PA と臨床的に診断された症例の髄液検査を行い AD パターンの有無により 2 群に分ける。
(2) 髄液検査により AD 群、Non-AD 群とに分類し両者間の臨床的相違点を脳血流 SPECT 画像、ドパーミントランスポーターシンチグラフィ画像および臨床心理検査の点から明らかにする。

3. 研究の方法

(1) 倫理委員会の承認を得た後、順天堂大学脳神経外科外来で登録を開始した。PPA の分類は原発性進行性失語の診断基準に照らし合わせ PPNA、SD、LPA およびどれにもあてはまらない混合型に分類した (Gorno-Tempini ら 2011, 尾籠ら 2013, Sajjadi 2014, Mesulam 2014)。

(2) 神経心理検査は心理士により、MMSE, HDSR, FAB, WAB, 標準失語症検査、語流暢性課題、Digit span, NPI 検査を行った。

(3) 髄液検査の同意が得られた患者には腰椎穿刺を施行した。髄液中アミロイド 1-42(A₄₂)、リン酸化タウ蛋白(pTau181)、タウ総量(tTau)はそれぞれ INNOTEST -Amyloid (1-42) INNOTEST, PHOSPHO-TAU(181 P)、INNOTEST hTAU (Innogenetics 社製) を使用し測定を行った。pTau181 70pg/ml 以上、または Tau/A₄₂ > 1.15 を満たすものを AD-like, それ以外を non-AD-like と定義した。(Hampel ら 2004, Fagan ら 2007)。

(4) 脳血流 SPECT は ¹²³I-IMP SPECT により撮影された脳血流シンチグラフィ像を、iSSP4.0 (Nihon Medi-Physics Corporation) を用い Z スコア 1.96 をカットオフとし正常コントロールと群間比較解析するか、または疾患群間で 3D-SSP 解析を行った。

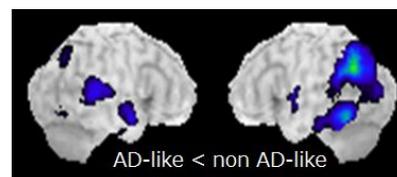
(5) ドパーミントランスポーターシンチグラフィは ¹²³I-FP-CIT-SPECT (DATscan) をおこ

なった。まず、自施設において正常データベースを作成した後、CBS および PA 患者の撮影を行った。正常コントロールは 30 例 (男性 17 例、女性 13 例 平均年齢 70 歳、50-86 歳) を登録した。全例 MRI で明らかな脳梗塞を認めず、神経内科医が診察して UPDRS part III のスコアが 5 点以下であり、パーキンソニズムを認めていない。3-dimensional order subset expectation maximization (OSEM) アルゴリズムにして撮影し、DAT view ソフトにて評価指標として SBR (specific binding ratio) を用いた。

4. 研究成果

(1) 皮質基底核症候群 (CBS)

CBS 症例 19 例が登録された。平均年齢 72.5 ± 7.3 歳。平均罹病期間 3.7 ± 2.6 年。平均 MMSE 15.2 ± 6.6, UPDRS part III の点数は 39.1 ± 21.7 点であった。髄液 AD-like は 5 例、non-AD-like は 14 例であり UPDRS part III の点数に有意差はなかったが、振戦は non-AD-like 群の 5 例でのみ認められ、AD-like 群で振戦を呈した例はいなかった。AD-like 群では物忘れで発症した症例が 5 例中 4 例であったが、non-AD like は全例運動症状が初発症状であった。AD-like 群の MMSE は 4.8 ± 6.6 点、non AD-like 群は 18.9 ± 9.3 点と AD-like 群で有意に低かった。眼球運動障害は AD-like 群では認められなかったが、non-AD like 群の 8 例で認められた。ミオクローヌスは AD-like 群で 3/5, non-AD like 群で 3/14 であった。脳血流シンチの群間解析を行うと AD-like 群では non-AD like 群より左頭頂連合野、左上側頭回、右上側頭回の血流が低下していた。(左図) 髄液 Non-AD like の症例の多くの病理は皮質基底核変性症(CBD)であろう。CBS-AD がより後方型認知症の病像を呈することに一致した所見であった。



髄液 AD-like の症例は AD の臨床症状および脳血流シンチパターンに類似していることがわかった。臨床で鑑別診断を行う際には、詳細な臨床症状および脳血流シンチの解析からある程度 CBS-AD と CBS-CBD が鑑別可能な可能性がある。

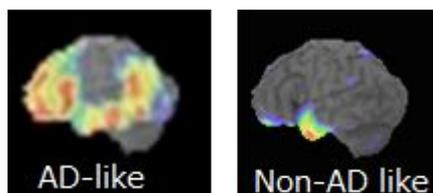
(2) 進行性失語 (PA)

PA 18 例が登録された。内訳は進行性非流暢性失語症 (PPNA) 5 例、意味性認知症 (SD) 7 例、混合型口ゴペニク (LPA) 6 例だった。

(2)-1 PPNA

脳血流シンチの群間比較を行うと PPNA 5 例は正常例と比較し左頭頂葉の血流低下が認められた。髄液 AD-like 所見は PPNA 5 例のうち 2 例に認められた。PPNA 例で髄液 AD-like

の症例と NonAD-like の症例を脳血流シンチで比較したが明らかな差は認められなかった。



(2)-2 意味性認知症型 (SD)

SD6 例を正常例と群間比較を行うと左側頭葉前方の血流低下が顕著であった。SD6 例中、2 例は髄液 AD-like の所見を呈しており、左側頭葉だけでなく、頭頂葉、後頭葉、前頭葉にも広範囲な血流低下パターンを認めた(上図)。SD の神経病理はほとんどが TDP-43 蛋白が蓄積するといわれている (Gomori-Tempini 2011, Mesulam 2014) が AD 病理を呈した症例の報告も散見されるが症例報告は 1 報のみである (Mesulam 201, Chow 2010)。本研究により初めて AD 病理疑われる症例の SPECT 像は左側頭葉先端だけでなく広範な領域の血流低下を示すことがわかった。意味記憶は左側頭葉と関連しているといわれており、同部位にアルツハイマー神経原線維変化が早期に出現すると記憶障害よりも失語が全景に立つのかもしれない。

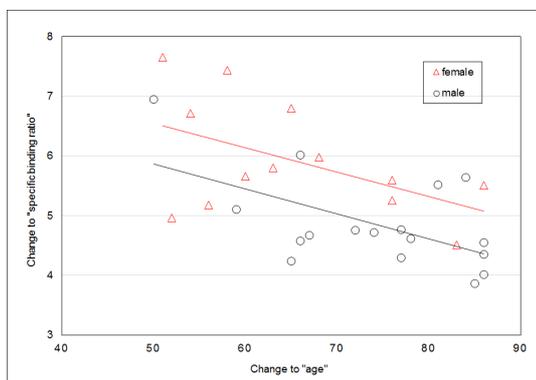
(2)-3 混合型口ゴベニック

口ゴベニックの診断基準は主症状として失文法と発話失行が必須条件であり、副症状として「文章の理解障害」、「単語の理解は良好」、「対象物知識は保たれる」のうちの 2 つを満たすことが必須とされている (Gorno-Tempini 2011)。登録された 6 例は主症状は満たすが、副症状を満たさなかったことから混合型口ゴベニックと称した。髄液は AD-like が 5 例、non-AD like が 1 例であった。全混合型例の血流低下パターンは傍シルビウス裂後部や頭頂葉の rCBF 低下であり、典型的であった。Non AD-like では同部位に血流低下はあるもののやや広範な血流低下が認められた。

(3) ドパーミントランスポーターシンチグラフィ (DAR scan) の解析

(3)-1 正常域の作成

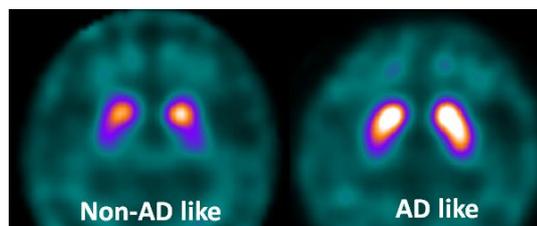
本邦ではじめての正常データベースが作成できた。SBR は加齢とともに減少し、女性では男性より有意に高かった ($P = 0.036$) (下図)。相関係数は -0.502 と -0.566 であり、男女とも高い相関であった。左右差を表す指標として Asymmetry index も計測したが、加齢変化および男女差はなかった。多群解析を行うと 50 代と 70 代 ($P = 0.015$) および 50 代と 80 代 ($P = 0.006$) で有意差を認めた。10 年枚に平均 8.9% SBR が低下していった。欧米諸国では 6.5% が平均低下率であり、本邦よりも小さかった。これはドパーミントランスポーター遺伝子の遺伝子多型の繰り返し配



列が本邦と西洋では異なることが影響すると考えられた。日本では 9 繰り返し配列の頻度が高いのに対し欧米では 10 繰り返し配列が多いという。喫煙がパーキンソン病の予防因子であることから喫煙との関連も調査した。30 例のうち、非喫煙者は 23 例、以前喫煙していた例は 4 例、現在も喫煙している例は 3 例であったが 3 群における SBR 値の有意な差は認めなかった。女性で SBR 値が高いのは海外の報告と一致しており、マウスの実験でもドパーミントランスポーターの mRNA の発現がメスで高いことに一致する。エストロゲンが黒質神経細胞に保護的とする実験結果もある。エストロゲンをマウスに皮下注射するとマウスの黒質緻密層のドーパミン神経細胞が増加するという。疫学的にパーキンソン病は女性よりも男性で多いことにも関連するかもしれない。

(3)-2 PA の DAT scan

DAT scan は 10 例で行われた。平均年齢 70.4 ± 7.34 歳、男性 4 例、女性 6 例であり、罹病期間は約 3.98 ± 1.51 年、MMSE 15.5 ± 5.48 、UPDRSpart 7.88 ± 5.48 であった。診断は PPNA 4 例、SD4 例、口ゴベニック型 2 例であった。髄液 AD-like は PPNA2 例、口ゴベニック 2 例であった。



口ゴベニック症例のうち髄液 Non-AD like の 2 症例の SBR 値は AD-like の症例よりも顕著に低かった(上図)。SBR 低値の症例の病理は皮質基底核変性症であろうと推測され、本研究の結果と一致した。しかし、この 2 症例もパーキンソニズムは明らかではなかった。SD 症例も SBR 値は右より左が優位に低く、視覚的にも結合は低下していた。SD 症例でパーキンソニズムを認めた症例はおらず、これは大脳皮質の萎縮の影響を DAT scan が何らかの理由で反映してしまう可能性が示唆された。

(4) 髄液 AD パターン症例の脳病理

髄液 AD パターンで CBS-AD と診断された症例の剖検例を検索できた。65 歳男性で主訴は物

忘れ、67歳より失語、失書、左優位の失行、無動、固縮、ミオクローヌスを認めた。68歳時にHDS-R12点と低下。Levodopa/carbidopaでパーキンソニズムの治療、ドネペジルで認知機能低下の治療を行うも改善なく、嚥下障害出現し除皮質硬直姿勢をていし73歳で死亡した。脳血流シンチでは右側頭頭頂葉の血流低下を顕著に認めた。神経病理では海馬の萎縮は目立たず前頭葉、頭頂葉中心に大脳皮質に神経原線維変化、老人斑を認めた。同部位に一致してシナプスマーカーの低下および炎症性細胞のミクログリアの増殖を認めた。しかし基底核や黒質の神経細胞脱落やAD病理も認めなかった。黒質線条体系が障害されないことが特徴であり、本症例はDAT scanを撮影していなかったが、DATscanは黒質の細胞密度と相関するといわれており、本症例のDAT scanは正常であったであろうと推測できる。

<結論>

髄液によるADの診断は感度、特異度ともに90%近い。髄液ADパターンでありながらも様々な臨床像を呈することが確認できた。CBS-ADやPA-ADは他の病理によるCBSやPAよりも多くの部位が障害され、画一的な病像を呈しにくい。画像での診断は困難であり、正確な診断のためには血液などのバイオロジカルマーカーが必要であろう。

参考文献>

Gorno-Tempini ML et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. *Neurology* 2011;76:1006-1014
Chow T et al. Alzheimer Disease Neuropathologic Changes in Semantic Dementia. *Neurocase* 2010 Fe; 16(1)15

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Yamamoto H, Arimura S, Nakanishi A, Shimo Y, Motoi Y, Ishiguro K, Murakami K, Hattori N, Aoki S. Age-related effects and gender differences in Japanese healthy controls for [123I]FP-CIT SPECT. *Ann Nucl Med.* 2017 Jun;31(5):407

〔学会発表〕(計 5 件)

ドパミントランスポーターシンチグラフィを用いた原発性進行性失語症の臨床解析
中村亮太, 中山茶千子, 本井ゆみ子, 服部信孝 第56回日本神経学会学術大会
2015年5月20日~23日

林田有紗, 中山茶千子, 高梨雅史, 本井ゆみ子, 服部信孝 アルツハイマー病理をもつ皮質基底核症候群と診断された2症例の脳血流分布と神経病理 第56回日本神経学会学術大会2015年5月20日~23日 新潟コンベンションセンター

竹重遥香, 林徹生, 中山 茶千子, 西岡健

弥, 波田野琢, 本井ゆみ子, 服部信孝 ドパミントランスポーターシンチグラフィにて顕著な結合低下を示したN279Kタウ変異をもつ前頭側頭葉変性症の5症例 第57回日本神経学会総会 2016年5月18日~21日

中山茶千子, 本井ゆみ子, 原 裕子, 高梨雅史, 服部信孝 大脳皮質基底核症候群症例の髄液マーカーに基づいた臨床解析 第55回本神経学会学術大会

城 崇之, 中山 茶千子, 西岡 健弥 1, 原 裕子, 本井 ゆみ子, 服部 信孝 進行性失語症のバイオロジカルマーカーに基づいた臨床解析第55回本神経学会学術大会 2014年5月

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕
ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

本井ゆみ子 (MOTOI, Yumiko)
順天堂大学 脳神経内科 准教授
研究者番号: 60338407

(2) 研究分担者 無し

(3) 連携研究者

服部信孝
順天堂大学 (HATTORI, Nobutaka)
脳神経内科 教授
研究者番号: 80218510

西岡健弥 (NISHIOKA Kenya)
順天堂大学脳神経内科 准教授
研究者番号: 40348933

頼高朝子 (YORITAKA Asako)
順天堂大学脳神経内科 准教授
研究者番号：90245720

志村英樹 (SHIMURA Hideki)
順天堂大学脳神経内科 准教授
研究者番号：50286746

町田 裕 (MACHIDA Yu)
順天堂大学脳神経内科 准教授
研究者番号：90317470

中村 真一郎 (Nakamura Shinishiro)
順天堂大学脳神経内科 准教授
研究者番号：80407296

(4)研究協力者 無し

()