

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 29 日現在

機関番号：20101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2015

課題番号：26860937

研究課題名(和文) レビー小体型認知症におけるレム睡眠行動障害の診断・治療法の応用

研究課題名(英文) The application of diagnosis and treatment for REM sleep behavior disorder in dementia with Lewy bodies

研究代表者

小林 清樹 (KOBAYASHI, SEIJIJU)

札幌医科大学・医学部・講師

研究者番号：50569035

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：今回、我々は、核医学検査である「脳血流SPECT」、「MIBGシンチ」、「DAT-SPECT」の3つのモダリティを組み合わせるにより診断感度が上がるか否かを調査した。対象は、probable DLBの34例。MIBGシンチとDAT-SPECTはどちらも79%という高い診断感度を有していたが、脳血流SPECTにおいては50%に留まった。また、サブ解析から、RBDを伴うDLB患者の各モダリティの陽性率は、脳血流SPECTが58.6%、MIBGシンチが100%、DAT-SPECTが96.6%であり、RBDを伴うDLBの診断には、MIBGシンチ、ほぼ同程度にDAT-SPECTの有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the extent with which diagnostic accuracy can be increased using a combination of brain perfusion SPECT (bp-SPECT), MIBG scintigraphy, and DAT-SPECT. Thirty-four patients with probable DLB (75.0 ± 8.3 years old, 14 male: 20 female) underwent bp-SPECT, MIBG myocardial scintigraphy, and DAT-SPECT. Our comparison of three functional imaging techniques indicated that MIBG scintigraphy (79%) or DAT-SPECT (79%) had better sensitivity for characteristic abnormalities in DLB than bp-SPECT (50%). The combination of the three modalities could increase sensitivity for diagnosis of DLB to 100%. We also performed the subanalysis about the sensitivity of three modalities in DLB patients with REM sleep behavior disorder (RBD). The sensitivity of bp-SPECT, MIBG scintigraphy, and DAT-SPECT was 58.6%, 100%, and 96.6%, respectively. Even stand-alone diagnostic means had high sensitivity in DLB with RBD.

研究分野：老年精神医学

キーワード：老年精神医学 レビー小体型認知症 レム睡眠行動障害

1. 研究開始当初の背景

レム睡眠行動障害(RBD)は、夜間睡眠中に鮮明な夢体験に一致した異常行動を呈する疾患であり、1990年から、睡眠障害国際分類では睡眠随伴症の一つに掲げられるようになった。まだ比較的、新しい概念であり、医療関係者のなかでも睡眠専門医以外では十分その概念が浸透していない。RBDは、症候性と特発性に大別される。約40%が症候性RBDであり、DLBもその代表疾患である。DLBは、認知症を呈する神経変性疾患では、アルツハイマー型認知症(AD)について2番目に多いと言われている。しかしながら、多くのDLBが他の認知症性疾患と誤診されている。誤診されたまま精神症状に対し安易に抗精神病薬を投与すると、急速に臨床症状を悪化させ、ときに生命に影響を及ぼすような重篤な副作用が出現する。よって正確な診断をすることは、治療、介護、予後の点からも大きな臨床的意義がある。最新のDLBの臨床診断基準において、RBDが示唆症状(suggestive features)として認められており、この存在の特定が、probable DLBか否かを左右するほど、重要な項目である。また、RBDの存在が、DLBの予後と関連するとの指摘もあり、臨床の場において看過できない精神症状である。

なお、我々はDLBの診断マーカーについての研究を続けており、MIBG心筋シンチグラフィ、脳血流SPECTに関して様々な視点から報告してきた(業績8,13,14,17)。また、「レビー小体型認知症における診断マーカー」の課題名で、申請者は、2010年~2011年に科学研究費(若手研究B)を取得し、DLBとAPOE4の関係についても報告した(業績3)。そこで今回、DLBでは病早期よりRBDが見られることから、DLBの早期診断におけるバイオマーカーの可能性も指摘されている点に注目し、我々のこれまでの研究をさらに発展させることが可能と考えた。RBDは

診断基準があり、本人やベッドパートナーからの詳しい情報聴取で“最小限基準”は満たせるが、診断を確定させるためには、睡眠ポリグラフ検査(PSG)におけるREM sleep without atoniaの所見は必須項目となる。しかし、PSGが実施可能な専門施設への紹介が必要で、検査自体もかなりの労力を要する仕事であり、とくに活動過剰な患者にPSGを行うのは極めて困難である。また、検査日に行動化を起こすとは限らない。そこで、RBD診断の一助となる、より簡便かつ確実な検査法としてアクティグラフィを用いるという着想に至った。これは、身体活動を定量的に分析して睡眠障害の評価を行うための腕時計型の小型医療機器アクティグラフ(図1)を用いた検査法で、数週間にわたって連続記録が可能である。アクティグラフィを用いてのせん妄等に関する報告はあるが、RBDについては、調べた限り、まとまったstudyはない。さらに診断だけではなく、治療が重要であるのは、すべての疾患に通じることである。RBDの治療には、環境調整と薬物療法がある。前者は、寝室の障害物の除去などがあるが、後者は、クロナゼパムが第一選択薬である。その有効性は80%前後で高いが、副作用としては筋弛緩作用が強いため、夜間のふらつき、転倒に注意が必要である。高齢者とくにDLB患者では、向精神薬に対する過敏性があり、しばしば使用困難となる。その場合、メラトニン投与などが検討されるが、本邦では承認されていない。メラトニン受容体作動薬であるラメルテオンが近年不眠症治療薬として承認されており、作用機序からRBDに対する有効性が予想される。しかし、まだ症例報告レベルであり、十分な症例数を用いてのstudyがない。我々は、既に多くのDLB患者のデータベースを有しており、その半数近くに程度の差はあれRBDがある。また、認知症専門外来を設置していること、世界で初めてDLBを発見した小阪が

執筆した本に申請者の名前も紹介されていること等から、問い合わせも多く、さらに新規の症例も重ねての調査が可能であり、検討対象の確保の点では他の研究者に明らかに先行していると言える。

また、ラメルテオンの他に、特に夜間帯のセロトニンの分泌量を増やすことに貢献するものとして光療法(図 2)も理論的には有効ではないかという着想に至った。が、未だ十分な evidence がいないため、本研究ではラメルテオン及び光療法両者の有効性の検討を行う。DLB 患者は、先に述べたように薬剤過敏性があるので、光療法の有用性も証明できれば、薬剤の副作用回避ならびに治療上の侵襲性軽減の観点からも大変意義がある。

2. 研究の目的

DLB の診断精度を上げるために、最新の臨床診断基準は、画像所見(頭部 MRI、脳 SPECT/PET)に関する記載もある。さらに最新の研究では、MIBG 心筋シンチグラフィや DAT-SPECT の有用性が注目されており後者は、診断基準の suggestive features に含まれている。このたび、脳血流 SPECT、MIBG シンチ、DAT-SPECT の3つの機能画像に関して調査を行うこととした。しかし、これらの検査単独では限界があり、2~3つのモダリティの組み合わせにより、診断精度がどの程度あがるかを調べる。また、サブ解析として、suggestive features の一つであるレム睡眠行動障害(RBD)と上記の検査との関連についても調査する。

(アクティグラフィを用いた研究ではなく、Neuroimaging を絡めた調査報告となりました。)

3. 研究の方法

対象は、改定版臨床診断基準ガイドライン(2005年)で probable DLB の基準を満たす 34例:平均年齢 75.0 ± 8.3 歳、男女比 14:20、平均 MMSE 16.4 ± 6.7 (Table 1)。これらの

患者に、脳血流 ECD-SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィ、DAT-SPECT を施行し、それぞれの診断感度を求めるとともに、3つのモダリティを組み合わせることにより診断感度があがるか否かを調査した。また、サブ解析から、レム睡眠行動障害(RBD)を伴う DLB 患者の各モダリティの陽性率についても検討した。

Table 1: Basic demographic data of subjects.

n	M:F	Age	MMSE
34	14:20	75.0 ± 8.3	16.4 ± 6.7

4. 研究成果

<各種検査単独の場合>

- ・定性解析 eZIS で陽性所見(後頭葉の相対的血流低下): 34例中 17例。感度 50%。
- ・MIBG シンチで陽性所見(心臓集積低下): 34例中 27例。感度 79%。
- ・DAT-SPECT で陽性所見(大脳基底核におけるドーパミントランスポーターの取り込み低下): 34例中 27例。感度 79%。

<各モダリティの組み合わせの場合: Fig1>

- ・3種類全てが陽性所見: 34例中 11例(32.4%)。
- ・脳血流 SPECT と MIBG シンチの両方が陽性所見: 34例中 13例(38.2%)。
- ・脳血流 SPECT と DAT-SPECT の両方が陽性所見: 34例中 13例(38.2%)。
- ・MIBG シンチと DAT-SPECT の両方が陽性所見: 34例中 22例(64.7%)。
- ・脳血流 SPECT か MIBG シンチのどちらか一方が陽性所見: 34例中 31例(91.2%)。
- ・脳血流 SPECT か DAT-SPECT のどちらか一方が陽性所見: 34例中 31例(91.2%)。
- ・MIBG シンチか DAT-SPECT どちらか一方が陽性所見: 34例中 32例(94.1%)。
- ・3つのモダリティのいずれか1つが陽性所見: 34例中 34例(100%)。

<RBD に関するサブ解析>

RBD を伴う DLB 患者の各モダリティの陽性率は、脳血流 SPECT が 58.6%、MIBG シンチが 100%、DAT-SPECT が 96.6%であった。

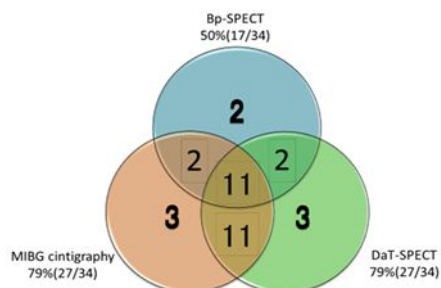


Fig. 1

<考察>

DLB を他のタイプの認知症と臨床的に区別することは、しばしば困難なことがある。特に各臨床症状が出揃わない早期の段階においては、なお一層難しい。そこで、最新の臨床診断基準においては、画像検査を示唆的特徴・支持的特徴として推奨している。このたび、3つの機能画像検査(脳血流 SPECT、MIBG シンチ、DAT-SPECT)を比較し、それらの組み合わせによる診断感度についても検証した。各種検査を単独で用いた場合、MIBG シンチと DAT-SPECT は感度が 79%であり、脳血流 SPECT(50%)よりも優れているという結果であった。さらに、上記のうち2つのモダリティを組み合わせればいずれかが陽性所見とした場合、診断感度は 90%以上にまで上がり、3つのモダリティの場合は 100%にまで診断精度を上げることができた。核医学検査はコスト負担の懸念もあるが、正確に診断することの重要性は、研究背景のところでも述べたところである。つまり、DLB を他の疾患と誤診されたまま精神症状に対し安易に抗精神病薬を投与すると、急速に臨床症状を悪化させ、ときに生命に影響を及ぼすような重篤な副作用が出現する。よって正確な診断をすることは、治療、介護、予後の点からも大き

な臨床的意義がある。しかし、3つの検査を全て施行できない場合、優先順位を考えなければいけない。パーキンソニズムを伴うケースでは、まず MIBG シンチをするのがよいと考える。DAT-SPECT は、パーキンソン病とその他のパーキンソン症候群(多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症)との鑑別において特異性が低いからである。一方、心臓疾患や糖尿病の合併がある場合には、DAT-SPECT が推奨される。さらに、臨床診断基準において画像情報がない段階で possible DLB のケースにおいては、suggestive features の 1 つである DAT-SPECT が陽性所見であれば、probable DLB の診断とできる。

また、各種臨床症状と画像所見との関連についてもサブ解析を行ったが、中でも今回の研究テーマである RBD に注目した。これも suggestive features の 1 つであり、この存在の特定が、probable DLB か否かを左右するほど、重要な項目である。また、RBD のみ示していた症例が、経時的に追跡すると DLB へ移行する報告もある。今回の調査結果から、RBD を伴う DLB 患者の各モダリティの陽性率は、MIBG シンチが 100%、DAT-SPECT が 96.6%であり、単独でも高感度であった。DLB 全体の解析と比較して、RBD を伴う症例に絞ると、より脳機能画像検査が鋭敏な結果であった。また、我々の別の調査で RBD のみを認める 5 症例が全例 MIBG シンチで陽性所見であったことから、RBD は DLB の前駆症状の一つであり、DLB の移行について慎重に経過観察を要すると考える。

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 0 件)

[学会発表](計 7 件)

Kobayashi S (他4名1番目). A long-ter

m care community network to support people with dementia. (Symposium) WPA regional congress. June 4-6, 2015. Osaka, Japan

Ukai W, **Kobayashi S** (他8名9番目). Amelioration of treatment-refractory depression with intravenous stem cells. (Symposium). The International College of Neuropsychopharmacology Thematic Meeting on Stress, inflammation and depression: focus on novel antidepressant targets. June 4-6, 2015. Dublin, Ireland.

Ukai W, **Kobayashi S** (他10名10番目). Stem cell therapy: a regenerative approach for refractory psychiatric diseases. (Symposium) Alcohol and Disease: Mechanism and Control. In: Korean Society for Biochemistry and Molecular Biology (KSBMB). May 12-14, 2015. Seoul, Korea.

Kobayashi S (他5名1番目). **The usefulness of a blood flow analyzing program eZIS in the differential diagnosis between idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus and Alzheimer's disease. Alzheimer's Disease International (ADI).** Nov 18-21, 2015. Manila, Philippines.

Kobayashi S (他7名1番目). The effect of Apolipoprotein E 4 allele on the morphological and functional neuroimaging in late onset Alzheimer's disease. World Molecular Imaging Congress. Sep 1-6, 2015. Honolulu, USA.

Kobayashi S (他4名1番目). A community network to support people with dementia. 12th World Congress of the World Association for Psychosocial Rehabilitation. Nov 2-5, 2015. Seoul, Korea.

小林清樹: 認知症における性差の影響. 第9回日本性差医学会(招待講演). 2016年1月30-31日. 札幌

〔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
小林清樹 (Kobayashi Seiju)
札幌医科大学・医学部・講師
研究者番号：50569035

(2)研究分担者
なし ()
研究者番号：

(3)連携研究者
なし ()
研究者番号：