



第6回レビー小体型認知症研究会
レビー小体発見100周年記念大会

2012年11月10日[土]

新横浜プリンスホテル

ご挨拶

P r e f a c e

1912年にFH Lewyがミュンヘン大学精神医学教室でAlzheimerらの指導の下で神経病理学を学んでいた時にパーキンソン病の脳幹でレビー小体を初めて報告した。今年はレビー小体発見100周年目に当たるので、今回の第6回研究会をレビー小体発見100周年記念大会と称して、レビー小体に関連する話題を中心にプログラムに組んだ。

ランチョンセミナーでは、昨年に続いて岩田誠先生にJames Parkinsonとパーキンソン病の話をお願いした。岩田先生ならではの話を聞けるものと期待したい。

今回のシンポジウムは、レビー小体発見100周年記念シンポジウムと称して、私からFH Lewyの経歴とレビー小体発見の論文を紹介し、パーキンソン病やレビー小体型認知症を含む「レビー小体病」の概念を紹介する。次いで、村山繁雄先生にレビー小体の神経病理を最新の知見も含めてお話ししていただき、長谷川成人先生にはレビー小体の主成分である α -シヌクレインについての基礎的なお話と最近の知見をわかりやすく説明していただく。さらに、山田正仁先生にはDLBの診断に重視されているMIBG心筋シンチグラフィについて、井関栄三先生には欧米ではDLBの診断において重視されているドパミントランスポータイメージングについてお話しいただくが、これらの検査はわが国で健康保険適応になったこともあり、今後はレビー小体病の臨床診断にさらに重視されることが予想される。

最近、レビー小体型認知症は「第二の認知症」として医療のみならず福祉・介護領域でも注目され、知名度が高くなりつつあるが、まだまだ誤診されたり、誤った対応がなされていることが多く、今後さらなる啓蒙活動が大切である。

代表世話人◆小阪憲司

プログラム

P r o g r a m

9:30~11:45

レビー小体型認知症家族を支える会総会

11:00~11:45

レビー小体型認知症研究会世話人会 [40F・羽衣]

12:00~12:15

レビー小体型認知症研究会総会

小坂憲司 [代表世話人]

12:20~13:10

ランチョンセミナー

ジェームズ・パーキンソンとパーキンソン病

座長♦池田学 [熊本大学]

演者♦岩田誠 [メディカルクリニック柿の木坂]

13:15~16:50

レビー小体発見 100 周年記念シンポジウム

座長♦岩坪威 [東京大学] 朝田隆 [筑波大学]

13:20~13:50

講演 1♦レビー小体発見からレビー小体病まで

小坂憲司 [メディカルケアコートクリニック]

13:55~14:25

講演 2♦レビー小体の神経病理

村山繁雄 [東京都健康長寿医療センター]

14:30~15:00

講演 3♦レビー小体と α -シヌクレイン

長谷川成人 [東京都医学総合研究所]

15:00~15:15

コーヒーブレイク

15:15~15:45

講演 4♦DLB 診断のための MIBG 心筋シンチグラフィ

山田正仁 [金沢大学]

15:50~16:20

講演 5♦DLB 診断のためのドパミントランスポーターイメージング

井関栄三 [順天堂大学]

16:25~16:50

総合討論

16:50

閉会の挨拶

葛原茂樹 [鈴鹿医療科学大学]

ランチオン
セミナー

座長

池田学

[熊本大学]

演者

岩田誠

[メディカルクリニック柿の木坂]

ランチオン
セミナー**ジェームズ・パーキンソンとパーキンソン病**
岩田誠 [メディカルクリニック柿の木坂]

1755年、当時はLondonの郊外であったShoreditchに生まれたJames Parkinsonの父John Parkinsonは、外科医であった。父から医術を学んだJamesは、29歳で父の跡を継ぎ、Hoxton Square 1番地で開業した。彼が外科医として活躍したのは、政治的には、彼が21歳の時にアメリカ合衆国が独立し、34歳の時にはフランス革命が勃発するという激動の時代であった。これらの出来事によって、伝統や権威といったものが絶対的なものではないとする自由思想が芽生えてきた。もっと重要なことは、科学・技術の進歩である。プリーストリーによる酸素の発見とラヴォアジエによる燃焼理論の発表をはじめとする科学的思考の確立、そしてワットによる蒸気機関の発明と、カートライトの自動織機の発明に端を発した産業革命は、当時の西欧知識人たちの思考過程に大きな影響を与えた。このような社会背景の下で、ジェームズ・パーキンソンが、彼の名を冠されることになった病気を記載したのは、1817年、彼が62歳の時である。それは、ワーテルローの戦いでナポレオンが破れ、混沌とした西欧社会に古い秩序が戻ってから2年後のことであった。

本講演では、そのような時代に発表されたパーキンソン病の原著の意義を、その後の神経学の歩みと合わせて考察してみたい。

レビー小体発見
100周年記念
シンポジウム

座長

岩坪威

[東京大学]

朝田隆

[筑波大学]

講演

1

レビー小体発見からレビー小体病まで 小阪憲司 [メディカルケアコートクリニック]

今年はレビー小体発見 100 周年目に当たる。

まず FH Lewy について簡単に紹介した後、パーキンソン病 (PD) の歴史を簡単に話すなかで、1912 年に発表された論文において PD 脳で「レビー小体」を Lewy が初めて記載したことから始まり、1919 年に Tretiakoff により「レビー小体」と名づけられ、その後 1950 年代になって PD の病理診断におけるレビー小体の重要性が明らかにされたことを解説する。その後、PD における認知症が話題になる中で、1976 年以降の演者らの一連の論文で大脳皮質におけるレビー小体と認知症の関係の重要性を指摘し、さらに自験例に基づいて 1980 年に「レビー小体病 (Lewy body disease)」を、さらに 1984 年には「びまん性レビー小体病 (diffuse Lewy body disease; DLBD)」を提唱し、国際ワークショップにおいて「レビー小体型認知 (dementia with Lewy bodies; DLB)」(1995/6) と呼称される基礎を築いたこと、さらに 1980 年以降主張してきた「レビー小体病」の概念が 2005 年の DLB 診断基準改訂版で、また 2007 年の DLB/PDD ワーキンググループの報告で、PD、PDD、DLB を含めてレビー小体病と総称するという演者の主張が国際的に承認されたことを解説するが、これらの研究報告はすべて 1912 年の Lewy の報告が源になっていることを強調して、彼の業績の重要性を指摘して講演を終える。

講演 2

レビー小体の神経病理 村山繁雄 [東京都健康長寿医療センター]

レビー小体病は、レビー小体の出現を伴う疾患の総称である。レビー小体は、他の老化性変性蛋白と異なり、中枢神経系だけでなく末梢自律神経系にも広汎に出現する特徴を有する。レビー小体型認知症 (DLB) は、レビー小体病の中で認知症を病態の中核とする群を指す。

パーキンソン病 (PD) は、パーキンソン症状を中核とする群をさし、病変の首座は黒質ドーパミン作働性ニューロンである。したがって、ドーパミン SPECT (FP-CIT) が診断上有用であり、ドーパミン補充療法の有用性が確立している。一方、純粹自律神経不全症 (PAF) は、自律神経症状を症状の中核とする群を指し、末梢交感神経系が病変の首座である。診断には MIBG 心筋シンチグラフィが有用であり、我々は皮膚生検を併用している。DLB、PD、PAF は、細胞病理学的には同じ変化の障害部位のアクセントによる違いであり、すべてがおかされる場合、びまん性レビー小体病 (DLBD) の名称が用いられる。

PD、PAF の症状・病理対応は確立しているのに対し、DLB における認知症の責任病巣は明瞭でない。PD の場合、進行期に認知症を伴うことは一般的で、認知症を伴う PD (PDD) と分類される。DLB と PDD については、前者がもの忘れ外来 (本邦では精神科が主要診療科)、後者が運動障害外来 (神経内科が主要診療科) が主要診療科であり、パーキンソン症状の発症から認知症の出現までの時間経過が 1 年以上である場合を PDD とする、いわゆる一年ルールが操作的に用いられているが、剖検時に両者の差を見いだすことは困難である。

認知症を伴うレビー小体病と伴わないものとの差分からは、新皮質・辺縁系のレビー小体病理が抽出される。辺縁系、特に扁桃核のレビー小体病理は、梨状葉・嗅球のレビー小体病理と強い関連を持つ。一方、新皮質のレビー小体病理はアミロイド β 蛋白より構成される老人班の出現と、強い関連を持つ。

PD については、Braak の脳幹上行仮説が提出されているが、DLB における嗅球・扁桃核系進展経路

は Braak 仮説とは独立している。末梢自律神経系の進展は、PD 型進展の前提となるが、嗅球・扁桃核進展経路は、末梢自律神経系進展を前提としない。DLB においては、MIBG 心筋シンチグラフィ・FP-CIT が診断に用いられているが、認知症発症病変の首座を検出しているわけでないので、特異度・感度は 100% にはなりえない。

我々は現在高齢者連続剖検例で、全身におけるレビー小体病理の出現の網羅的検索と、臨床・画像連関により、この問題への解答を目指している。

講演 3

レビー小体と α -シヌクレイン 長谷川成人 [東京都医学総合研究所]

α シヌクレインは、140 アミノ酸からなる比較的低分子の蛋白質で、シナプス (synapse) と核 (nuclei) に局在する分子という意味で synuclein の名前が付けられた。その後、配列がよく似た相同分子の存在が明らかとなり、他の二つと区別する必要から α - がついて α -シヌクレインとなった。

1997年、家族性パーキンソン病の患者に α シヌクレインの遺伝子変異が発見され、直後に α シヌクレイン抗体がパーキンソン病の特徴的病理構造物、レビー小体を強く染めることが報告されて、 α シヌクレインがレビー小体の構成成分であることが判明した。その後、多系統萎縮症に出現するグリア細胞内封入体も α シヌクレインが成分であることが判明し、現在では α シヌクレインの異常蓄積を認める疾患を α シヌクレインopathy と総称する。健常者およびレビー小体病患者剖検脳の α シヌクレインの生化学解析から、患者脳に蓄積する α シヌクレインは異常にリン酸化され、線維化して高度の不溶性を獲得していることが明らかとなった。 α シヌクレインの線維化、蓄積と神経変性の関係は不明な点も多いが、少なくとも蓄積病変の広がりや症状の強い相関が認められることから、その異常病変の拡大のメカニズムを解明し、それを抑えることができれば治療につながる可能性が考えられる。我々は、患者脳における α シヌクレインの異常を再現する、試験管、細胞、動物モデルの構築を行い、その異常蓄積を抑える薬剤や治療法の開発を行っている。これまで長い間、患者脳の病理を再現するモデルはなかったが、最近、細胞、線維化した α シヌクレインを細胞内に導入するというまったく新しい方法により、動物モデルにおいても α シヌクレインの異常を再現することに成功した。これらの結果は、ある細胞内で形成された異常 α シヌクレインが正常 α シヌクレインを異常に変換しながら広がって、神経細胞を変性させることで病気が進行することを強く示唆する。今後、これらのモデルを用いて、病気の進行を抑えるような治療薬や治療法の開発を行いたい。

講演

4

DLB 診断のための MIBG 心筋シンチグラフィー 山田正仁 [金沢大学]

レビー小体型認知症 (DLB) では心臓交感神経の変性が生じ、メタヨードベンジルグアニジン (MIBG) の心筋への集積が低下する。心臓交感神経の病理所見については、神経病理学的に limbic あるいは diffuse neocortical type と診断された DLB 33 例全例で心臓交感神経の変性が認められたこと、その中で経過が短くアルツハイマー病 (AD) 病理が高度であった 3 例では心臓交感神経の変性が軽度であったことが最近報告された (織茂他 *Neuropathology (Suppl.)* 2012)。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィーの DLB 診断における有用性については、演者らを含む主にわが国の研究グループから、AD との鑑別診断における高い感度・特異度を示すデータが多数報告されてきた (Yoshita et al. *JNNP* 2001; Watanabe et al. *JNNP* 2001; Yoshita et al. *Neurology* 2006 他)。演者らは、DLB/PDD 国際ワークショップ (第 3 回 New Castle upon Type 2003; 第 4 回 Yokohama 2006) など MIBG 心筋シンチグラフィーの有用性を主張してきたが、欧米では MIBG 心筋シンチグラフィーの有用性がよく認識されていないこと、多施設による大規模な前向き研究がないことなどから、国際ワークショップ診断基準改訂版 (McKeith et al. *Neurology* 2005) では MIBG 心筋シンチグラフィーにおける取り込み低下は“支持的特徴”にとどまっている。そこで、MIBG 心筋シンチグラフィーの診断的有用性を確立するため、演者らは全国多施設による DLB 診断研究プロジェクトを計画した。この前方視的全国多施設共同研究プロジェクトは『DLB と AD における心臓交感神経機能評価の診断的意義に関する研究』(精神・神経科学振興財団) として採択され、2009 年 11 月にスタートした。研究に先立ち、参加 10 施設間で MIBG の撮像機器や検査法が異なっていることが明らかになった。そのため、MIBG 標準化委員会がキャリブレーション用ファントムを用いて H/M 比の標準化を行い、多施設間の H/M 比の比較を可能にした (Nakajima et al. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012)。Probable DLB、probable AD、possible DLB の 3 群を含む 134 例を前向きに登録し、MIBG によ

る probable DLB と probable AD の鑑別能について解析を進めている。また、possible DLB 群を今後 3 年間フォローすることによって、DLB の特徴がそろっていない、より早期の段階における MIBG 心筋シンチグラフィの診断的有用性を明らかにする。2012 年 3 月 16 日、社会保険診療報酬支払い基金および厚生労働省より「 ^{123}I -MIBG をパーキンソン病またはレビー小体型認知症の診断のための心筋シンチグラムに用いた場合、当該使用事例を審査上認める」ことが発信され、全国どこでも本検査が利用可能となったが、こうした多施設研究を通じて診断的意義が確立し標準化された検査法や評価法が普及することが期待される。

講演

5

DLB 診断のためのドパミントランスポータイメージング 井関栄三 [順天堂大学]

ドパミントランスポータ (DAT) は、黒質線条体ドパミン神経終末の細胞膜に発現し、シナプス間隙に放出されたドパミンの再取り込みを行う。それを可視化する方法として、SPECT では ^{123}I -FP-CIT(N-(3-fluoropropyl)-2-carbomethoxy-3 β -4(iodophenyl) nortropane が欧米ではすでに臨床応用されているが、本邦でも『医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議』の決定を受け臨床治験が行われ、近い将来の上市が期待されている。

DAT-SPECT は、黒質線条体ドパミンニューロンが障害される疾患と障害されない疾患の鑑別に有用であり、障害の程度に応じて集積が低下する。まず、パーキンソニズムにおいては黒質線条体が障害されるパーキンソン病 (PD) や多系統萎縮症・進行性核上性麻痺・大脳皮質基底核変性症などと、障害されない本態性振戦や薬剤性パーキンソニズムなどとの鑑別があげられる。さらに、認知症においてはレビー小体型認知症 (DLB) の国際臨床診断基準 (2005 年改訂版) の中で示唆症状の一つにあげられている。DLB では PD と同様に線条体で DAT の集積低下がみられるため、DLB と鑑別が困難で DAT の機能が正常であるアルツハイマー病 (AD) との鑑別に有用である。DAT-SPECT は黒質線条体ドパミン神経の変化を直接可視化できることから、SPECT や FDG-PET、MIBG 心筋シンチグラフィなど他の機能画像とは異なる DLB の病態の一端を明らかにできると期待されている。

本講演では、DLB における DAT-SPECT の有用性を海外でのデータを中心に紹介する。

世話人会

代表世話人

小阪憲司

副代表世話人

水野美邦 岩坪威

世話人

朝田隆	天野直二	新井平伊	池田学	井関栄三	岩田誠
内海久美子	小田原俊成	織茂智之	木之下徹	葛原茂樹	篠遠仁
東海林幹夫	城間清剛	田北昌史	中島健二	長濱康弘	布村明彦
羽生春夫	福井俊哉	堀口淳	前田潔	水上勝義	三村将
村山繁雄	森悦朗	森秀生	山口晴保	山田正仁	吉岩あおい

監事

鵜飼克行 都甲崇

賛助会員

エーザイ株式会社ジャパン / アジアクリニカルリサーチ創薬ユニット推進部

エーザイ株式会社ジャパン / アジアクリニカルリサーチ PCU 臨床開発ニューロサイエンス室

エーザイ株式会社エーザイ・ジャパンアリセプト部

株式会社ツムラ医薬営業部

株式会社ツムラ医薬企画部

ヤンセンファーマ株式会社 CNS 事業本部レミニールマーケティング部

ノバルティスファーマ株式会社中枢神経ビジネスフランチャイズ部イクセロンパッチマーケティング部

MeijiSeika ファルマ株式会社

エフピー株式会社医薬情報部

富士フイルム RI ファーマ株式会社学術企画部

日本メジフィジックス株式会社製品企画第一部中枢領域グループ

グラクソスミスクライン株式会社開発本部

小野薬品工業株式会社

第一三共株式会社

大日本住友製薬株式会社

寄付

エーザイ株式会社

株式会社ツムラ

小野薬品工業株式会社

ノバルティスファーマ株式会社

富士フイルム RI ファーマ株式会社

日本メジフィジックス株式会社

ファイザー株式会社

2012年11月10日発行

レビー小体型認知症研究会
神奈川県横浜市青葉区荏田西3-23-25
メディカルケアコートクリニック内
TEL045-914-7111
FAX045-914-7010
office@d-lewy.com
<http://www.d-lewy.com>
