



第8回レビー小体型認知症研究会

2014年11月1日[土]

新横浜プリンスホテル

第8回レビー小体型認知症研究会 開催にあたって

今年には DLB に関して大きなニュースが二つありました。

一つは、今年 2 月に、DLB 診断基準改訂版の示唆的特徴の一つとして挙げられている DAT スキャンが日本でも正式に使用できるようになったことです。DAT スキャンはもともとパーキンソン病の診断に欧米で使用されていた画像検査ですが、最近では DLB の診断にも適用され、欧米では約 10 年来使用されてきました。ようやくわが国でも使用されるようになり、この半年ほどで多くの病院で検査が可能になってきています。これが DLB の初期診断にどの程度有効かをこれから検討することが課題になるかと思えます。

もう一つのトピックは、私たちが何年も前から提案し、「日本で発見された DLB を日本で開発されたアリセプトで治療する」というモットーを掲げて続けてきた臨床治験が終了し、国に申請していたところ、やっとこの 9 月 17 日に公的にアリセプトが DLB の認知障害の治療薬として承認されたことです。これで世界初の DLB 治療薬として承認されたことになります。

あえてもう一つ挙げさせていただくと、私事で恐縮ですが、今年の 1 月末に私が「DLB の発見とその後啓発活動」によって「朝日賞」を受賞したことです。これは精神科医としても認知症関係者としても初めてのことであり、この部門ではこれまで基礎研究領域の人の受賞がほとんどだったため、私のような一介の臨床医が受賞したことは珍しくありがたいことであると素直に喜んでおります。

2014 年 11 月 1 日

代表世話人◆小阪憲司

PROGRAM

9:30～12:00

レビー小体型認知症家族を支える会総会

11:00～11:50

レビー小体型認知症研究会世話人会 [40F・羽衣]

12:10～12:25

レビー小体型認知症研究会総会

12:30～13:15

ランチョンセミナー「DLBにおけるアリセプト治療をめぐって」

池田学 [熊本大学大学院生命科学研究部]

13:20～

シンポジウム「DLBの biological diagnostic markers をめぐって」

座長◆天野直二 [信州大学] / 東海林幹夫 [弘前大学大学院医学研究科]

13:20～13:50

演題1「CT/MRI/SPECT/PET」

井関栄三 [順天堂東京江東高齢者医療センター]

13:50～14:20

演題2「DLBのDaTscan」

眞鍋雄太 [横浜新都市脳神経外科病院内科認知症診断センター／藤田保健衛生大学救急総合内科]

14:20～14:50

演題3「DLBにおけるMIBG心筋シンチについて」

山田正仁 [金沢大学神経内科学]

14:50～15:05

コーヒーブレイク

15:05～15:35

演題4「脳波(EEG)でみるDLB」

田中美枝子 [株式会社脳機能研究所]

15:35～16:05

演題5「DLBにおける高炭酸換気応答」

水上勝義 [筑波大学大学院人間総合科学研究科]

16:05～16:35

演題6「髄液・血液中の α -synuclein」

徳田隆彦 [京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学・神経内科]

16:40～17:00

総合討論

17:00

閉会の挨拶

水野美邦 [順天堂大学]



ランチオン セミナー

共催◆エーザイ株式会社

座長◆

小阪憲司 [クリニック医庵]

演者◆

池田学

[熊本大学大学院生命科学研究部]

ランチオン セミナー

DLBにおけるアリセプト治療をめぐって

池田学 [熊本大学大学院生命科学研究部神経精神医学分野]

本年9月にアリセプト(ドネペジル塩酸塩)が、世界で初めてレビー小体型認知症(DLB)に関する効能・効果の承認を取得した。本講演では、DLBの主要症状を概説するとともに、探索的試験である臨床第II相試験とその結果を受けて実施された臨床第III相試験の結果を振り返りながら、今後のDLBにおけるアリセプト治療をめぐり期待と課題をまとめてみたい。

シンポジウム

DLBのbiological
diagnostic markers

をめぐって

座長◆

天野直二 [信州大学]

東海林幹夫

[弘前大学大学院医学研究科]

演題

1

CT/MRI/SPECT/PET

井関栄三 [順天堂東京江東高齢者医療センター]

DLB の画像所見は、改訂臨床診断基準ガイドライン（2005 年）において、示唆的所見として「機能画像（DATscan）で基底核のドーパミン取り込みの低下」、支持的所見として「形態画像（CT/MRI）で内側側頭葉が比較的保たれる」「機能画像（SPECT/PET）で後頭葉のびまん性の取り込み低下」「MIBG 心筋シンチグラフィーの取り込みの低下」が挙げられている。ここでは、「形態画像（CT/MRI）で内側側頭葉が比較的保たれる」と「機能画像（SPECT/PET）で後頭葉のびまん性の取り込み低下」について解説する。CT/MRI では、DLB は AD と比較して海馬、海馬傍回、扁桃核など内側側頭葉の萎縮が軽度とされている。脳萎縮は神経細胞脱落の反映であることから、これは DLB の海馬領域の神経細胞脱落が AD に比べて軽度であることを示している。ただし、DLB の背景病理はレビー病理であるが、アルツハイマー病理が多くの場合に合併している。内側側頭葉の萎縮が軽度であるのはレビー病理が主体である病初期にいえることであって、アルツハイマー病理が加わった進行期には AD と同様の萎縮を示す。すなわち、内側側頭葉の萎縮が高度であることは DLB を否定するものではなく、この所見は特異性に乏しい。一方、SPECT/PET における後頭葉のびまん性の取り込み低下は DLB に特異的な所見とされる。とくに、後頭葉一次視覚野の取り込み低下は特異性が高く、DLB を強く示唆する所見である。ただし、これは同部の神経細胞脱落を意味しているものではなく、線維路障害による機能的な所見と考えられている。したがって、病期による違いだけでなく、幻視やレム睡眠行動障害など臨床症状の有無によっても異なることが予想される。また、この所見は DLB の全てにみられるものではなく、DLB 例の 3 割程度では後頭葉のびまん性の取り込み低下はみられない。すなわち、この所見は DLB に特異性が高いが、これがなくとも DLB を否定するものではないことは強調されてよい。

演題

2

DLBのDaT scan

眞鍋雄太 [横浜新都市脳神経外科病院内科認知症診断センター／藤田保健衛生大学救急総合内科]

Kosaka らによる一連の研究から、今や第二の認知症として認知されるに至った DLB。精緻な診断の一助として、2014年1月より基底核領域の dopamine transporter の取り込み低下を ^{123}I -ioflupane を用いて SPECT 検査することが可能となった。これは、consortium on dementia with Lewy bodies (CDLB) 臨床診断ガイドラインの示唆的特徴にも記載されている検査であり、我が国で先行する MIBG 心筋シンチグラフィとあわせることで、DLB のより精緻な診断が期待されるよう。一方、dopamine transporter imaging の我が国での活用はまだ日が浅く、示唆的特徴として唐突に改訂版に挙げられた経緯もあり、今後治験を増す必要のある検査でもある。

今回は、Walker らによる示唆に富む先行論文を下敷きとし、自験例を紹介しつつ DaT scan の意義と読影の課題に関して述べたく思う。Walker らによる報告はいくつかあるが、DLB の臨床像と dopamine transporter imaging、神経病理学的診断を系統だって検討した 2007 年の *Journal Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* の一報が興味深い。FP-CIT SPECT 撮像から診断、剖検まで行った 20 症例で、臨床診断が DLB とされた 13 例のうち、6 症例は神経病理学的診断が AD (CAA や SVD を伴うもの含む) で、1 例は臨床診断が皮質基底核変性症で神経病理学的診断が DLB という結果であった。ここに DLB の診断そのものの難しさと、同疾患における DaT scan の課題をみることが出来よう。MIBG の心臓集積欠損は認めないものの DaT scan は陽性を示す症例や Parkinson 病の運動症状を欠いているにも関わらず DaT scan は陽性を示す症例などなど、背景にある病態生理との関連を考えるとなかなか一筋縄では行かない検査との印象を持つ。当日は自験症例を提示しつつ、この辺の解釈に関し discussion 出来れば幸いである。

演題

3

DLBにおけるMIBG心筋シンチについて

山田正仁 [金沢大学神経内科学]

Lewy 小体型認知症 (DLB) では α シヌクレインの蓄積に伴う心臓交感神経の変性により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ことから、 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィ (MIBG シンチ) が DLB の診断に使われている。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチの DLB 診断における有用性については、演者らを含むわが国の研究者を中心にいくつかの報告があり、それらのメタ解析では感度 98%、特異度 94% という高い鑑別診断能が示されている (Treglia et al. J Neuroimaging 2012)。しかし、これらは、いずれも単施設における研究報告であり、多施設による大規模な前向き研究の報告はない。国際ワークショップ診断基準改訂版 (McKeith et al. Neurology 2005) において、MIBG 心筋シンチ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前方視的全国多施設共同研究プロジェクト『DLB と Alzheimer 病 (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』(略称: DLB 診断研究プロジェクト) (精神・神経科学振興財団・研究補助金による) を実施した。本プロジェクトは、probable DLB と probable AD を対象に MIBG シンチが両者の鑑別に有用であることを検証することを主目的とし、さらに possible DLB 群を 3 年間フォローすることによって、DLB の特徴が揃っていない、より早期の段階における MIBG 心筋シンチの診断的有用性を明らかにすることを副目的とした。2010 年 7 月から 2011 年 12 月の間に、全国 10 か所の参加施設において DLB あるいは AD 139 例を登録した。臨床診断および MIBG 検査は臨床評価委員会および画像読影委員会がそれぞれ独立して評価した。評価後、最終的に 133 例 (probable DLB 61 例、possible DLB 26 例、probable AD 46 例) が解析対象となった。MIBG シンチは読影委員による視覚判定と早期像・後期像における心臓/縦隔比 (H/M ratio) で評価した。参加施設間で MIBG シンチのカメラ-コリメータのシステムが異なっていたため、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、施設間における H/M 比の比較を可能にした (Nakajima et al. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2012)。さらにシステム間の較正法を発展させ、国際的に共通の標準化 H/M 比を利用可能にした (Nakajima et al. J Nucl Cardiol 2014)。現在、MIBG による probable DLB と probable AD の鑑別能について解析した全国研究の結果を論文投稿中である。多施設研究により MIBG シンチの DLB 診断における意義が確立し、標準化された検査法が世界的に普及することが期待される。

演題

4

脳波(EEG)でみるDLB

田中美枝子 [株式会社脳機能研究所]

はじめに

レビー小体型認知症 (DLB) の臨床診断基準改訂版 (2005) の中で、脳波については、第 4 項目「支持的特徴 (通常存在するが診断的特異性は証明されていない)」の中の最後、第 j (10) 番目に「脳波で徐波化および側頭葉の一過性鋭波」と書かれている。しかし、脳波の目視判読では、アルツハイマー型認知症 (AD) やそのほかの認知症においても徐波化が見られるケースが多いため、脳波で DLB を識別しようとする試みは従来あまり行われてこなかった。

NAT (Neuronal Activity Topography) 技術の開発

脳機能研究所 (武者利光所長) では、AD の早期発見をめざし、脳波データを用いた解析システムの開発を行ってきた。脳波に着目した理由は、設備投資が安価で済み、放射線被ばくなどの侵襲性がなく、禁忌も特になく、手軽に繰り返し検査できるメリットがあるからである。筑波大学・朝田隆教授をはじめ多くの臨床の先生方の協力を得て、健常者と認知症疾患群の脳波データを得ることができ、脳活動画像化装置 NAT を社会実装する段階にこぎつけたところである。

NAT は、覚醒安静閉眼時の脳活動のわずかな違いを、脳電位の周波数解析から得られる 2 つの指標 (sNAT、vNAT) のマーカー群を用いて表し、どの疾患の状態に近いかを示すものである。座位・覚醒安静閉眼状態での脳電位を国際 10-20 法に従う 21 電極で 5 分間記録してもらい、インターネットを介して脳電位データをアップロードして解析結果を得る、という方式でユーザに提供する。

NATパターンで見るDLBの様子

これまでに、AD と健常者（Normal; NL）の識別感度は、NLらしさよりもADらしさが勝っている度合いを示す「AD-NL 差分類似度」指標を用いると、複数の医療機関のデータに於いて、感度・特異度ともに80%程度で鑑別可能であることが確認できている。

そこで、関東中央病院・織茂智之先生のご協力を得て、DLB に関しても同様の検討を試みた。その結果、DLBらしさがNLらしさよりも勝っている度合いの「DLB-NL 差分類似度」指標を用いると、感度・特異度ともに90%以上で鑑別ができた。また、DLB とAD との鑑別については、「DLB-AD 差分類似度」指標を用いると感度・特異度ともにおよそ75%程度で鑑別可能であった。

この結果からは、DLB とAD は脳波の状態が似ている部分があると同時に、一方で異なる状態も内包しており、それをNAT が数値指標で捉えることができたものと考えられる。実際、DLB 群の平均NAT 画像（NL 群基準のZスコア）で観察すると、AD 群のそれとは、徐波化が発生していると考えられる部位が後頭部の側頭葉から頭頂葉にかけて見られる傾向にあるという点で酷似している。しかし、その度合いがAD 群よりもDLB 群のほうがはっきりしている。これは、判読医の「DLB のほうがAD よりも徐波化傾向がはっきりしている」という一般的な所見と傾向が一致している。加えて、周波数帯域によっては傾向の異なる点も観察された。その総計が、感度・特異度75%程度の識別になったものと考えられる。

今後は、DLB の症例数を増やし、診断補助ツールとしての有用性の検証を続ける予定である。

演題

5

DLBにおける高炭酸換気応答

水上勝義 [筑波大学大学院人間総合科学研究科]

高炭酸換気応答とは、血中の二酸化炭素の上昇を感知し、換気量を増加させる生体反応のことである。われわれは、DLBで高炭酸換気応答が障害されていることを明らかにした。

通常の呼吸機能検査で異常を認めない Probable DLB 患者 14 例 (68.1 ± 7.1 歳)、認知機能正常の 12 例 (69.3 ± 4.7 歳)、アルツハイマー型認知症 7 例 (76.1 ± 8.6 歳) に対して、二重制御法 (チェスト社製デュオグラフ KAY-100) を用いて高炭酸換気応答検査を実施した。二重制御法とは呼気終末酸素分圧 (PETO₂) を 180 torr に保ち、呼気終末炭酸ガス分圧 (PETCO₂) を一分間に 5 torr ずつ連続的に上昇させ、分時換気量 (VE) の変化を追跡する方法である。その結果、MMSE が比較的高得点を示す初期例をふくめ DLB 全例で高炭酸換気応答の異常低値 (0.16 ± 0.1 L /min/torr/m²) を示し、AD 例 (0.43 ± 0.0 L /min/torr/m²)、正常群 (0.47 ± 0.1 L /min/torr/m²) は全例正常値を示した (Mizukami et al, Ann Neurol, 2009)。

DLB では認知機能障害出現前から自律神経障害がみられることが知られている。そこで DLB のリスクが高いと考えられている高齢発症のうつ病患者を対象に換気応答検査を実施した。その結果、DLB と診断される前から高炭酸換気応答の以上を示す例が存在することが明らかとなり、それらを追跡するとその後高率に DLB に移行することを見いだした (高橋ら、老年精神医学雑誌、2011)。

このように高炭酸換気応答検査は、DLB の早期診断、あるいは前駆状態の診断に有用と考えられる。また DLB は血中の二酸化炭素濃度の上昇を感知できないため、呼吸状態の悪化を来す病態には注意が必要である。DLB は認知症疾患の中で睡眠呼吸障害の頻度が最も高率と報告されているが、ベンゾジアゼピン系睡眠薬の投与によりさらに呼吸障害が悪化するリスクがある。また呼吸器系感染症の併発は換気応答が正常の AD より予後不良となる可能性が考えられる。とくに DLB は誤嚥性肺炎を来しやすいため注意が必要である。

演題

6

髄液・血液中の α -synuclein

徳田隆彦 [京都府立医科大学大学院医学研究科分子脳病態解析学・神経内科]

本講演では、「血液・髄液などの biological fluid 中に存在する定量可能な分子」という生化学的バイオマーカーについて概説する。Lewy 小体型認知症 (DLB) および認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) の生化学的バイオマーカーとしては、バイオマーカーが「疾患に特有の脳病理の特徴を検出する」ものであるとの観点から、血漿あるいは髄液中の α -シヌクレイン濃度を検討した報告がある。新潟大学の春日らは演者との共同研究で、34 例の DLB 患者、31 例の AD 患者、21 例のその他の認知症患者を対象に、髄液中のバイオマーカー候補を ELISA 法によって定量し、t-tau、p-tau181 A β 40/42 比、t-tau/A β 42 比がアルツハイマー病 (AD) 群で有意に高値であり、 α -シヌクレインが DLB 群で有意に低値であったことを報告した¹⁾。ただ、これら 3 群での髄液中 α -シヌクレイン値は相互に overlap が大きく、その後の報告と併せて、髄液中 α -シヌクレイン値は単独で DLB の診断バイオマーカーとして使用するには不十分である²⁾。また、AD と DLB の診断は臨床所見のみではしばしば困難であるが、Mollenhauer らは、剖検で確認した AD 患者 (21 名) と DLB 患者 (13 名) を対象とした報告で、髄液中 α -シヌクレインにより両群の鑑別が可能であった ($p=0.0190$; $AUC=0.687$) としている³⁾。 α -シヌクレインノパチーに特異的で、かつ他疾患との鑑別に有用なバイオマーカーが求められているが、そのようなバイオマーカー候補として、AD におけるアミロイド β 蛋白 (A β) オリゴマーと同様に α -シヌクレイン・オリゴマーが注目されている。ランカスター大学のグループは α -シヌクレインのオリゴマー特異抗体を用いて ELISA 系を開発し、DLB 脳由来の脳抽出液では AD 脳由来の脳抽出液と比較して、 α -シヌクレイン・オリゴマーが著明に高値であった ($p<0.0001$) ことを報告しているが⁴⁾、この ELISA 系を髄液・血漿中の α -シヌクレイン・オリゴマー測定に用いた報告はなされていない。演者はヒトの髄液中に極少量存在する α -シヌクレイン・オリゴマーを検出・定量することが可能な ELISA 系

を開発して、PD 患者における髄液中 α -シヌクレイン・オリゴマーの有意な増加を報告したが、DLB については今後の検討課題である。

α -シヌクレイン関連蛋白以外では、DLB/PDD で A β あるいは tau 関連蛋白質を体液中で検討した多くの報告があり、認知症のない健常者と比較して、DLB/PDD では髄液中の A β 42 が低値、tau が高値になるとされている^{5,6)}。また PDD と DLB は髄液中に存在する特殊な A β 分子種である酸化型 A β 1-40 によって鑑別できるとする報告もある (DLB ではこれが特異的に上昇)⁵⁾。また、Pennsylvania 大学グループは、70 例の PD 患者の血漿を Human Discovery MAPTM panel によって解析して 102 種類の血漿蛋白濃度を定量し、中央値で 21 ヶ月間その認知機能をフォローした結果を報告している。それによると、解析した血漿蛋白の中で、血漿 EGF (epidermal growth factor) が最も良好なバイオマーカー候補として同定され、その研究スタート時の血漿レベルの低下は、その時点の認知機能障害の程度と相関しただけでなく、スタート時点で認知機能が正常だった患者の観察期間中の認知機能障害発症を 8 倍のリスクで予想できた。この結果は、血漿 EGF が PD 患者における認知機能障害の診断マーカーおよび予後判定マーカーとして有用である可能性を示している⁷⁾。

2011 年に発表された NIH および米国アルツハイマー病協会による改訂 AD 診断基準では、AD 病理を有してはいるが認知機能障害を発症していない段階である「preclinical AD」という病態を提示し、これは臨床症状からではなく、生化学的バイオマーカーおよび画像診断マーカーに基づいて診断されたとしている。認知症の生化学的バイオマーカーが実際の AD 診療において、診断・経過観察あるいは発症リスクの指標として、広く日常臨床に用いられるようになる日はすぐそこまで来ている。DLB/PDD の診断においても、画像診断バイオマーカーの開発・臨床応用は着実に進められており、すでに DaT scan/MIBG などの日常臨床における有用性が確立しつつある。DLB/PDD の生化学的診断バイオマーカーの探索・応用研究は、現時点では画像診断バイオマーカーに後れを取っているが、簡便性・検査処理能力 (throughput) およびそれらの結果としての医療コストの観点からは画像診断マーカーよりも生化学的バイオマーカーは有利であると考えられ、今後の発展が望まれる。

【文献】

- 1) Kasuga K, et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 81: 608-610, 2010.
- 2) Lim X, et al. Parkinsonism Relat Disord, 19: 851-858, 2013.
- 3) Mollenhauer B, et al. Lancet Neurol, 10: 230-240, 2011.
- 4) Paleologou KE, et al. Brain, 132: 1093-1101, 2009.
- 5) Bibl M, et al. Brain, 129: 1177-1187, 2006.
- 6) Compta Y et al. Mov Disord, 24: 2203-2210, 2009.
- 7) Chen-Plotkin AS, et al. Ann Neurol, 69: 655-663, 2011.

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	川口哲	木之下徹	葛原茂樹
篠遠仁	東海林幹夫	城間清剛	田北昌史	坪井義夫	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	梁正淵			

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 PCU 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 臨床開発部ニューロサイエンスグループ

エーザイ株式会社ジャパン・ジャパンアリセプト部

株式会社ツムラ製品戦略本部

株式会社ツムラ育薬企画部

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

Meiji Seika 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推進本部

小野薬品工業株式会社

第一三共株式会社開発計画部

大日本住友製薬株式会社

協和発酵キリン株式会社

大塚製薬株式会社

クラシエ薬品株式会社

寄附

エーザイ株式会社 [ランチョンセミナー共催]

株式会社ツムラ

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

ヤンセンファーマ株式会社

大日本住友製薬株式会社

第一三共株式会社

大塚製薬株式会社



2014年11月1日発行

レビー小体型認知症研究会

〒214-0021 神奈川県川崎市多摩区宿河原6-19-26-405 株式会社 harunosora 内

FAX044-330-1744

office@d-lewy.com

<http://www.d-lewy.com>
