

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 4 月 24 日現在

機関番号：34419

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591804

研究課題名(和文) レビー小体型認知症におけるアミロイド沈着、糖代謝病態解明

研究課題名(英文) Regional glucose metabolic reduction in dementia with Lewy bodies is independent of amyloid deposition

研究代表者

石井 一成 (ISHII, Kazunari)

近畿大学・医学部附属病院・教授

研究者番号：50534103

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,200,000円、(間接経費) 1,260,000円

研究成果の概要(和文)：アミロイドイメージングと糖代謝画像を用いてアルツハイマー病(AD)について多いレビー小体型認知症(DLB)の病態につき検討した。DLB群では半数がアミロイド沈着陽性、残り半数が陰性であったが、糖代謝はアミロイド沈着に依存せずAD群と比較して後頭葉、頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部で有意に低いことを確認した

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to clarify whether regional hypometabolism is related to amyloid deposits in the dementia with Lewy bodies (DLB) brain. Methods: Ten consecutive subjects with DLB and 10 Alzheimer disease (AD) patients who underwent both PiB-PET and FDG-PET were included in this study. Regional standardized uptake value ratio (SUVr)s normalised to cerebellar cortices were calculated in the FDG and PiB PET images. Results: All AD patients and five DLB patients showed amyloid deposits (PiB positive). The parietotemporal and occipital metabolism in the DLB group were significantly lower than those in the AD group. In DLB patients, there were no differences in regional glucose metabolism between PiB positive and negative patients. Conclusions: In the DLB brain, decreased regional glucose metabolism is unrelated to amyloid deposits, although the hypometabolic area overlaps with the AD hypometabolic area.

研究分野：臨床

科研費の分科・細目：核医学

キーワード：認知症 レビー小体型認知症 PET アミロイド 糖代謝 脳 アルツハイマー病 パーキンソン病

1. 研究開始当初の背景

我が国は未曾有の勢いで高齢化社会に突入し、認知症患者の増加は医学的のみならず社会的に大きな問題となりつつあり、その対策は社会的要請でもある。認知症の大半がアルツハイマー病(AD)であり、ADの原因はアミロイド 蛋白の蓄積であるとする考えが支持されるようになった。このアミロイド 蛋白の蓄積を生体で画像化する試み、すなわちアミロイドイメージングの研究が盛んにおこなわれるようになり、現在¹¹C-PIBを用いたPETによるアミロイドイメージングが主役を担うようになっている。¹¹C-PIBを用いてADでは症状が発症する何年も前から脳にアミロイドが蓄積していることがわかってきた。一方、認知症の原因はアルツハイマー病だけではなく他の変性性認知症の原因はまだ解明されておらず、アミロイド蛋白との因果関係も不明のままである。ADについて多いレビー小体型認知症(DLB)はパーキンソン症候、幻視、認知機能の変動を主な症状に持つ認知症であるが、脳内の糖代謝低下の分布がADとよく似ているがアミロイド沈着の病態はよくわかっていない。

2. 研究の目的

これまでADにおいては症状の発現する以前よりアミロイドが沈着することが認められており¹¹C-PIBの方がFDG-PETで糖代謝低下を示すよりも診断能がよいことがいわれているが、個々の症例で局所脳部位について詳細に検討されていない。DLBではアミロイド沈着のある症例とない症例が報告されておりまた¹¹C-PIBでアミロイド沈着をみるだけではADとDLBの鑑別は不可能とされている。またDLBにおけるアミロイド沈着と糖代謝の関連性は評価されていない。本研究によりレビー小体型認知症のアミロイド沈着と糖代謝の関連性を解明し、臨床応用における¹¹C-PIB-PETとFDG-PETの意義を確認する。これにより症状出現以前にDLBの発症予想ならびにADとの鑑別が可能となることに意義がある。

3. 研究の方法

(1) 対象

DLB患者：DLB consortium 2005 診断基準に基づく probable DLB 患者 10名

AD患者：NINCDS-ADRDA 診断基準に基づく probable AD 患者で上記DLB患者と年齢、MMSEスコアをマッチした10名

(2) 方法

それぞれの患者においてFDG-PETによる糖代謝画像、¹¹C-PIB-PETによるアミロイドイメージング断層画像を得て、それぞれの画像をStatistical parametric mapping

(SPM)解析ソフトを使用して糖代謝、アミロイド沈着をDLB群とAD群とでボクセル毎に比較する。

4. 研究成果

(1) DLB患者10名は平均年齢75.4±7.5歳、平均MMSEスコア23.7±3.8、AD患者群10名は平均年齢73.3±5.3歳、平均MMSEスコア21.5±2.5であった。

(2) AD患者全例でアミロイド沈着陽性で、DLB患者10名中5名がアミロイド沈着陽性であった。表1にDLB患者の内訳を示す。

表1

症例	年齢	性	MMSE	3徴	アミロイド
					沈着
1	77	女	23	P,F	+
2	93	女	22	H,F	+
3	70	男	22	P,F	+
4	71	女	27	P,F,H	+
5	65	女	26	P,H	+
6	75	男	20	P,F	±
7	79	男	28	P,H	-
8	77	女	29	H,F	-
9	71	男	23	P,F	-
10	76	男	17	P,F	-

注：P=パーキンソン症候、F=認知機能の変動、H=幻視
糖代謝画像ではDLB群ではAD群と同様の低下パターンを呈し、尚且つAD群では低下していない後頭葉においても糖代謝は有意に低下していた(表2)。

表2 各群の平均糖代謝、PiB集積度(いずれも対小脳比)

		頭頂・側頭葉	前頭葉	後部帯状回・楔前部	後頭葉
FDG	DLB	0.77* (0.06)	0.89 (.009)	1.04 (0.10)	0.96* (0.13)
	AD	0.85 (0.10)	0.94 (0.08)	1.06 (0.13)	1.13 (0.11)
PiB	DLB	1.5 (0.70)	1.71 (0.83)	2.04 (0.99)	1.57 (0.58)
	AD	1.79 (0.20)	2.02 (0.30)	2.41 (0.41)	1.62 (0.19)

注：()内は標準偏差

DLB群内ではアミロイド沈着陽性群と陰性群の間では局所脳糖代謝低下部位に有意な差はみられなかった(表3)。

表3 各群の平均糖代謝、PiB集積度(いずれも対小脳比)

	頭頂・側頭葉	前頭葉	後部帯状回・楔前部	後頭葉	
FDG	陽	0.77	0.94	1.05	0.94
	性	(0.05)	(.007)	(0.09)	(0.16)
	陰	0.77	0.86	1.04	0.97
	性	(0.06)	(0.10)	(0.11)	(0.11)
PiB	陽	2.08	2.51	2.91	1.93
	性	(0.62)	(0.46)	(0.75)	(0.74)
	陰	1.01*	1.04*	1.32*	1.28*
	性	(0.20)	(0.20)	(0.33)	(0.10)

注：()内は標準偏差

(3)考察

これまでの報告ではDLB患者がパーキンソン病(PD)および認知症を伴ったPD (PDD)より高いアミロイド沈着を有し、アミロイド沈着がDLB/PDD患者の中でADのような萎縮に関係していると考えられている。

アミロイド沈着はDLBにおいて認知機能障害にリンクしており、Lewy小体病における認知症発症に寄与しているのではないかと考えられていた。

しかし、我々はアミロイド沈着の有無にかかわらず、DLBでは糖代謝がびまん性に低下していることを示した。DLBにおけるAD様の局所糖代謝低下および後頭葉での糖代謝低下はAD病変(アミロイド沈着による)と無関係であり、DLB独自の病変として特徴づけられると考えられる。

今回の研究では、AD群のMMSEスコアはDLB群より低かったが、後部帯状回・楔前部の糖代謝低下に有意な差はなかった。これはDLB群ではAD群と比較して認知機能障害が軽いにもかかわらず、糖代謝低下が強いことを示し、興味深い。

これはアルファシヌクレイン病理のようなアミロイド以外の神経病理学的特徴がDLB脳の認知機能低下および局所脳代謝低下に寄与する可能性が考えられる。

アルファシヌクレイン沈着を示すことができる新しい画像技術の開発とその臨床応用が望まれる。

(4)結論

AD脳と比較してDLB脳の局所脳代謝低下は似通っているにもかかわらず、認知力低下はADより軽症で、アミロイド沈着と頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部の糖代謝低下は無関係である。糖代謝低下の程度は頭頂側頭連合野でかなり大きい。アミロイド沈着はDLB病理には寄与しない。

(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11件)

高橋竜一、石井一成. アルツハイマー病の画像診断 脳血流SPECTによる診断.

Pharma Medica、査読無し、2014; 32: 29-32.

Yamane T, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Ishii K, Kato T, Ito K, Silverman DH, Senda M, Asada T, Arai H, Sugishita M, Iwatsubo T; the J-ADNI Study Group.

Visual-Statistical Interpretation of 18F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. AJNR Am J Neuroradiol、査読有、2014; 35: 244-249.

Ishii K, Soma T, Shimada K, Oda H, Terashima A, Kawasaki R. Automatic volumetry of the cerebrospinal fluid space in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Dement Geriatr Cogn Dis Extra、査読有、2013; 3:489-496.

Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with ¹²³I-IMP-CBF SPECT: a multicenter.

prospective cohort study. Ann Nucl Med、査読有、2013; 27:898-906.

Takahashi H, Ishii K, Hosokawa C, Hyodo T, Kashiwagi N, Matsuki M, Ashikaga R, Murakami T. Clinical Application of 3D Arterial Spin-Labeled Brain Perfusion Imaging for Alzheimer Disease: Comparison with Brain Perfusion SPECT. AJNR Am J Neuroradiol、査読有、2013 Nov 21. [Epub ahead of print]

Ishii K. PET Approaches for Diagnosis of Dementia. AJNR Am J Neuroradiol、査読有、2013 Aug 14. [Epub ahead of print]

Mori E, Ishikawa M, Kato T, Kazui H, Miyake H, Miyajima M, Nakajima M, Hashimoto M, Kuriyama N, Tokuda T, Ishii K, Kaijima M, Hirata Y, Saito M, Arai H. Guidelines for management of idiopathic normal pressure hydrocephalus: second edition. Neurol Med Chir (Tokyo)、査読有、2012; 52:775-809.

Sakakibara R, Uchida Y, Ishii K, Kazui H, Hashimoto M, Ishikawa M, Yuasa T, Kishi M, Ogawa E, Tateno F, Uchiyama T, Yamamoto T, Yamanishi T, Terada H, the members of SINPHONI (Study of Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus On Neurological Improvement). Correlation of right

frontal hypoperfusion and urinary dysfunction in iNPH: A SPECT study. *Neurourol Urodyn*, 査読有, 2012;31:50-55.
Ishii K, Hanaoka K, Okada M, Kumano S, Komeya Y, Tsuchiya N, Hosono M, Murakami T. Impact of CT attenuation correction by SPECT/CT in brain perfusion images. *Ann Nucl Med*, 査読有, 2012; 26: 241-247.
Ishii K, Hashimoto M, Hayashida K, Hashikawa K, Chang CC, Nakagawara J, Nakayama T, Mori S, Sakakibara R. A multicenter brain perfusion SPECT study evaluating idiopathic normal-pressure hydrocephalus on neurological improvement. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 査読有, 2011; 32: 1-10.
Ishii K, Uemura T, Miyamoto N, Yoshikawa T, Yamaguchi T, Ashihara T, Ohtani Y. Regional cerebral blood flow in healthy volunteers measured by the graph plot method with iodoamphetamine SPECT. *Ann Nucl Med*, 査読有, 2011; 25: 255-260.

[学会発表](計 10 件)

細川知紗、石井一成、兵頭朋子、山田穰、柏木伸夫、鶴崎正勝、今岡いずみ、松木充、細野眞、村上卓道. PIB PET 陽性の集積分布の検討:FDG PET 集積分布・臨床所見との対比. 第 73 回日本医学放射線学会総会 2014 年 4 月 10 日 (横浜)

Kazunari Ishii. Symposium II Brain perfusion SPECT images for strategy of dementia treatment. 第 43 回日本神経放射線学会 2014 年 3 月 22 日 (米子)

Takahashi H, Ishii K, Kashiwagi N, Miyagoshi K, Matsuki M, Murakami T. Aging effect on cerebral blood flow measurements in brain perfusion imaging with 3D arterial spin labeling. 2013 RSNA 2013 年 12 月 1-6 日 (Chicago)

細川知紗、石井一成、木村祐一、兵頭朋子、細野眞、坂口健太、宇佐美公男、村上卓道.¹¹C-PIB PET の SUVR 画像と BP 画像の対比. 第 53 回日本核医学会学術総会 2013 年 11 月 8 日 (福岡)

Ishii K, Takahashi R, Matsuda H, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Kuwano R, Sugishita M, Asada T, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Effects of APOE epsilon 4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET-confirmed amyloid pathology: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2013 2013 年 7 月 15 日 (Boston)

Kazunari Ishii, Haruhiko Oda,

Kennichi Shimada, Akira Terashima, Ryota Kawasaki, Takamichi Murakami. Comparative value of brain perfusion SPECT and I-123 MIBG myocardial scintigraphy for prediction of conversion to probable DLB in possible DLB subjects. 2013 Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging 2013 年 6 月 11 日 (Vancouver)

Ishii K, Hyodo T, Yamada Y, Takahashi H, Okada M, Murakami T, Hosono M, Kashiwagi N, Ashikaga R. Distinguishing Neurodegenerative Dementia with MRI, FDG-PET, and PiB-PET. 2012 RSNA 2012 年 11 月 25-30 日 (Chicago)

K. Ishii, K. Ishii, T. Kato, M. Senda, K. Ito, S. SEAD-J Study Group. Combination of FDG-PET and hippocampal volumetry for prediction of conversion to Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairments: Study on diagnosis of early Alzheimer disease-Japan (SEAD-J) Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine '12 2012 年 10 月 28 日 (Milan)

Ishii K, Takahashi R, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Sugishita M, Iwatsubo T. Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2012 2012 年 7 月 18 日 (Vancouver)

K. Ishii, K. Ito, M. Senda, K. Ishii, T. Kato, H. Fukuyama, Y. Ouchi, K. Meguro, A. Okumura, Y. Mitsuyama, SEAD-J Group. FDG-PET and automatic diagnosis systems for prediction of conversion to Alzheimer disease in subjects with mild cognitive impairments: Study on diagnosis of early Alzheimer disease-Japan (SEAD-J). Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine '11 2011 年 10 月 16 日 (Birmingham)

[図書](計 5 件)

石井一成. 秀潤社 よくわかる脳 MRI 第 3 版. 2012 592-593, 608-609.

石井一成. 金芳堂. 放射線医学 脳画像診断 2012 31-45.

石井一成. 放射線医学 核医学・PET・SPECT. 2012 1-15

様式 C - 19、F - 19、Z - 19 (共通)

石井一成. 最新脳 SPECT/PET の臨床
第3版. 2012 43-49, 88-89
石井一成. 医歯薬出版株式会社 認知
症-臨床の最前線. 2012 112-123

6. 研究組織

(1) 研究代表者

石井一成 (ISHII, Kazunari)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 50534103

(2) 研究分担者

村上卓道 (MURAKAMI, Takamichi)
近畿大学・医学部・教授
研究者番号: 20252653

岡田真広 (OKADA, Masahiro)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号: 20296700

熊野正士 (KUMANO, Seishi)
近畿大学・医学部・講師
研究者番号: 70335339