



レビー小体型認知症の画像診断

石井一成

近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門

Diagnostic Imaging for Dementia with Lewy Bodies

Kazunari Ishii

Department of Radiology Kindai University Faculty of Medicine

はじめに

レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) は Kosaka ら¹ が病理学的に提唱したびまん性レビー小体病を元に, 1996年に臨床上の診断基準²が提唱され2005年2回目の改訂³を経て2017年に3回目の改訂⁴がなされた. DLBはアルツハイマー病 (Alzheimer disease; AD) に次いで多い変性性認知症であるにも関わらず, 本邦ではまだ一般臨床においてあまり認識されていないことが多く, ADや他の変性性認知症, 或いは早期の段階ではうつとして誤診されている可能性がある. 最近, 認知症の診断過程において画像検査がバイオマーカーとして有用性が認知され, 大いに利用されるようになってきた. また, DLBの診断基準における画像検査の必要性が謳われている^{3,4}のでここではDLBの画像診断について解説する.

1. 疾患の概説

DLBは変性性認知症の中では一番多いADに次ぐ変性型認知症であり, 認知症の約20%の頻度があるとされる.

症状として緩徐進行性の認知機能の低下を示すが, 初期には記憶障害は前面に出ないことが多く, 注意・遂行力・視空間認識能の低下が強い特徴がある.

病理学的特徴としてはパーキンソン病 (Parkinson disease; PD) と同じスペクトラムの疾患で, α シヌクレイン蛋白から構成されるレビー小体がPDのように脳幹だけにとどまらず大脳皮質・皮質下構造・中枢及び末梢自律神経の神経細胞内に存在することである.

2017年改訂された診断基準を表1に示す.

DLBでは画像所見が診断基準の中に大いに採用されているのが特徴と言える.

2. 形態画像診断—脳CT・MRI

DLBでは脳全体のびまん性萎縮があるが加齢性萎縮より少し強い程度でADほどではない. ADでは海馬を含む内側側頭葉の萎縮が著名であるが, DLBではADと比較して軽度である. しかし萎縮の程度はADと重なっている症例も多々有り, 内側側頭葉の顕著な萎縮だけをもってDLBではなくADと診断できない.

3. 脳血流SPECT, FDG-PET

DLBは萎縮が目立たない早期の段階から特徴的な脳代謝・血流低下パターンを呈するため, 脳血流SPECT, 脳FDG-PETがDLBの早期診断に有用である.

脳血流SPECT検査は現在保険適応になっている放射性薬剤は¹²³I-IMP, ^{99m}Tc-HMPAO, ^{99m}Tc-ECDで, このいずれかを使用することになるが, ^{99m}Tc-ECDでは後頭葉で他の大脳皮質と比較して高い集積を示すため注意が必要で, DLBの診断には向いていないと考える. 著者はDLBだけでなくADを含む変性性認知症の診断には¹²³I-IMPが適していると考え, 日常診療で使用している.

一方, 脳代謝は¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) PETにより検索できる. DLBにおいてPETはSPECTと比して空間分解能, 放射能の感度とも数倍以上優れ, さらに変性疾患では脳血流低下より早く脳代謝低下がはじまるので糖代謝を観るFDG-PETの方が脳血流を観るSPECTよりも優位であり, DLBの診断においても優位である⁵.

表1

DLB 臨床診断基準	
中核的臨床特徴と指標的バイオマーカー	
<u>必須</u> : 進行性の認知機能低下として定義される認知症	
記憶障害は初期には必ずしもおこらないが、注意、遂行機能、視覚能力低下は顕著で早期からみられるかもしれない。	
<u>中核的臨床特徴</u> (最初の3つは典型的には早期から、経過を通じて存在する)	
<ul style="list-style-type: none"> • 顕著な変化を伴った注意と覚醒の認知機能の変動 • 繰り返す形があって具体的な幻視 • 認知機能低下に先行することもある REM 睡眠行動異常症 • 寡動、静止時振戦、筋強剛が1つ以上みられる特発性パーキンソニズム 	
<u>指標的バイオマーカー</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • PET あるいは SPECT で示される大脳基底核のドパミントランスポータ取り込み低下 • MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下 • 睡眠ポリグラフ検査で筋活動低下を伴わないレム睡眠の確認 	
支持的臨床特徴・バイオマーカー	
<u>支持的臨床特徴</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • 抗精神病薬に対する重度の過敏性、姿勢不安定、繰り返す転倒、失神または一過性無反応のエピソード、便秘・起立性低血圧・尿失禁などの重度の自律神経機能障害、過眠、嗅覚低下、幻視以外の幻覚、体系的な妄想、無関心、不安、抑うつ 	
<u>支持的バイオマーカー</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • CT または MRI による比較的保存された内側頭葉構造 • SPECT または PET による血流/代謝画像で後頭葉機能低下を伴う全般的取り込み低下。FDG-PET で cingulate island sign を伴うこともある • 脳波による後頭葉での顕著なプレアルファ/シータ帯域における周期的に変動する除波 	
診断基準	
<u>probable DLB</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • 2つ以上の中核的臨床的特徴 • 1つの中核的臨床的特徴+1つの指標的バイオマーカー 	
<u>possible DLB</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • 1つの中核的臨床的特徴 • 1つ以上の指標的バイオマーカー 	
<u>DLB の可能性は低い</u>	
<ul style="list-style-type: none"> • 臨床像の一部または全てを説明できる他の身体疾患や脳血管障害を含む脳疾患が存在 • パーキンソニズム以外の限局性神経学的徴候 • 重度認知症の段階で初めてパーキンソニズムが出現し、それが唯一の中核的臨床特徴であるとき 	
* : DLB は、認知症かがパーキンソニズムの前、或いは同時に起こったときに診断されるべきである。認知症を伴うパーキンソン病 (PDD) という用語は、十分に確立されたパーキンソン病の上に生じた認知症を表現するために使用されるべきである。実際の状況では、臨床状況に最も適した用語を使用し、レビー小体病のような包括的な表現を用いることが有用。DLB と PDD の区別が必要な研究では、認知症とパーキンソニズムの発症の間に従来よりある1年ルールが引き続き推奨される。	

DLB の特徴的な所見はアルツハイマー病で低下する頭頂側頭連合野、後部帯状回、楔前部の低下に加えて後頭葉の代謝低下・血流低下である^{6,7} (図1)。AD との鑑別ポイントは、後頭葉の血流低下が DLB で見られることであり、また内側側頭葉の血流低下

は DLB の方が AD と比較して弱い。後頭葉の血流低下は画像統計解析法を用いると過小評価される可能性があるため、元画像である軸位横断像にて観察することが重要である (図2 a.b)。

DLB では線条体の代謝・血流増加を認めることがある。これは線条体の糖代謝量、血流量の絶対量が増加しているのではなく、周囲の他の灰白質の代謝・血流低下により、相対的に線条体が高くなっているためである⁷。

cingulate island sign: FDG-PET にて頭頂連合野や楔前部の糖代謝低下と比較して、中部～後部帯状回の代謝低下が少ないため、そこだけが島状に代謝が残っているように見える所見を言う。DLB の機能画像所見として注目されだした⁸が、この所見はもともと Imamura らが DLB で後頭葉の代謝低下を報告した論文の中でも報告していた⁶。当時は後頭葉に注目されていたので、中後部帯状回の代謝が AD 群のそれと比較して高いことには注目されていなかった。FDG-PET でも高い頻度でみられる所見ではなく診断基準にはあってもなくてもよいとされる。SPECT でも同様の所見が得られる可能性が高いとの報告があるが⁹、この所見よりも後頭葉の低下の方が感度は高い。

4. ¹²³I-MIBG 心臓交感神経シンチグラフィ

¹²³I-MIBG は心不全などの心疾患における心臓交感神経機能の検査薬として開発された。しかしパーキンソン病 (PD) など神経変性疾患の自律神経障害を有する症例で集積低下がみられることが判明し、PD, DLB を含めた Lewy body disease (LBD) に特異的であることが分かり¹⁰、LBD の判定に大いに利用されている (図 3)。¹²³I-MIBG の集積低下は罹病期間や重症度に関係なく認められることが多いため早期診断に有用といえる。早期相 (15分後)、後期相 (3 時間後) と撮像し、心臓/縦隔比や洗い出し率を算出する。現在、装置間ごとの差を標準化した手法が用いられるようになり、正常閾値は 2.2 以上が使用されている。DLB では washout rate は亢進する (正常: 15~30%)。これは病理所見としても心臓神経叢の交感神経の選択的障害とレビー小体の沈着がみられるとされている。

possible DLB において将来 probable DLB への進展予測は脳血流 SPECT よりも¹²³I-MIBG 心臓交感神経シンチの方が有用であるとされる¹¹。

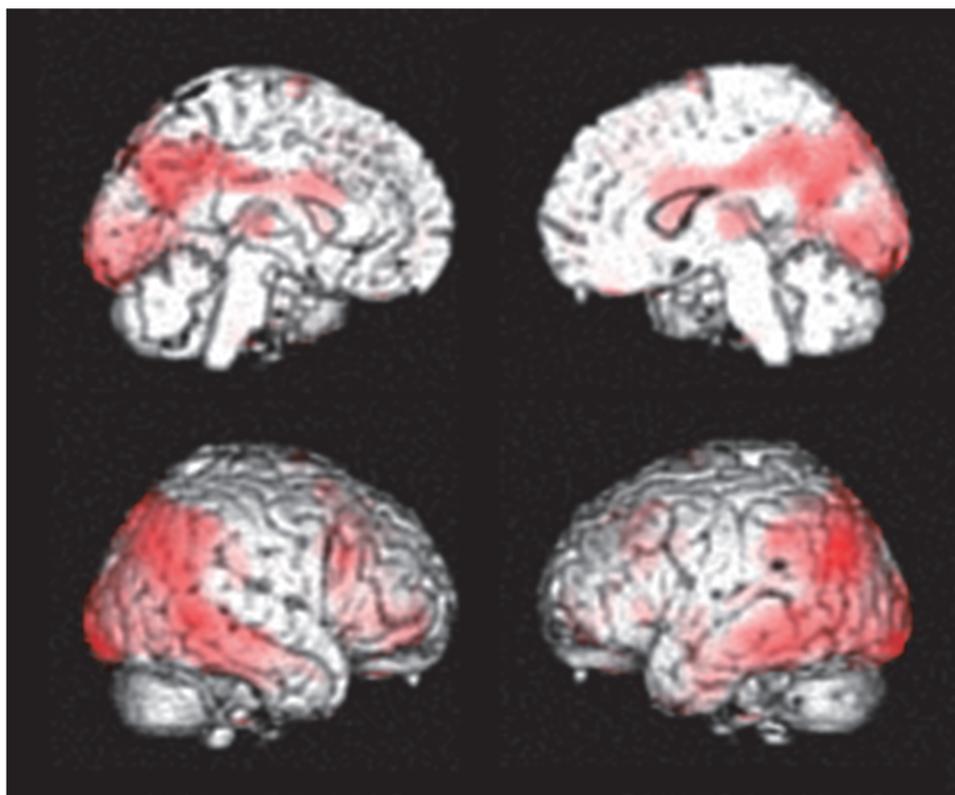


図 1 DLB で糖代謝が低下する部位

DLB 群と健常高齢者群とで脳糖代謝を比較して DLB 群で有意に糖代謝が低下している部位を MRI レンダリング画像に重ねて表示。AD でみられる頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部の糖代謝低下に加えて AD では低下しない後頭葉で糖代謝低下がみられる。

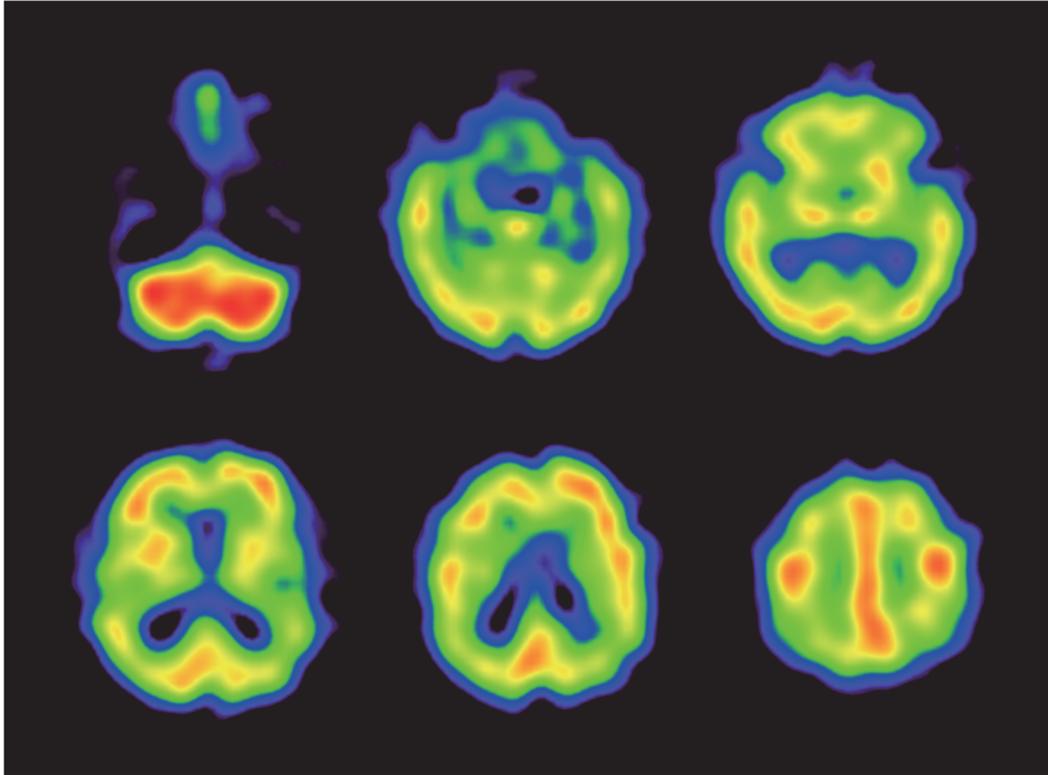


図 2 a

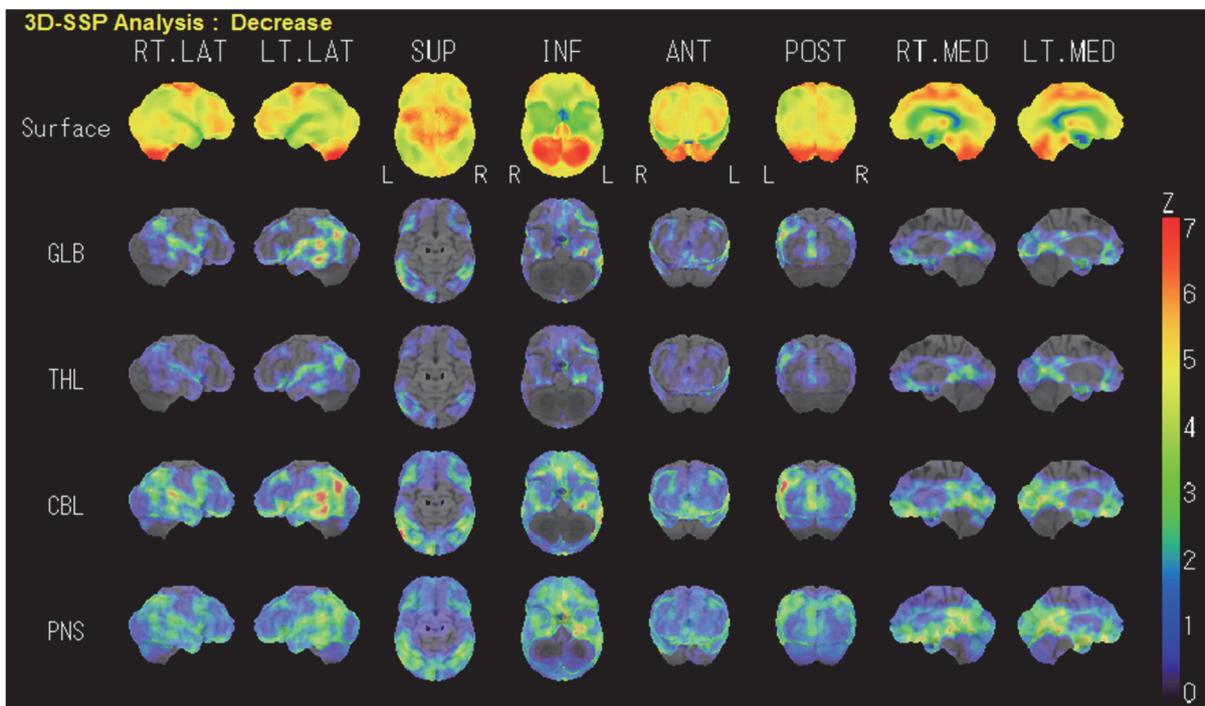


図 2 b

図 2 DLB 患者の脳血流画像

- a. IMP 脳血流 SPECT 軸位像. 大脳血流はびまん性に低下みられ, その中でも一次感覚運動野をはさみ両側頭頂側頭連合野, 前頭連合野の血流低下に加え後頭葉の血流低下が目立つ.
- b. 3D-SSP による画像統計画像. a でみられた所見がより鮮明に描出されている.

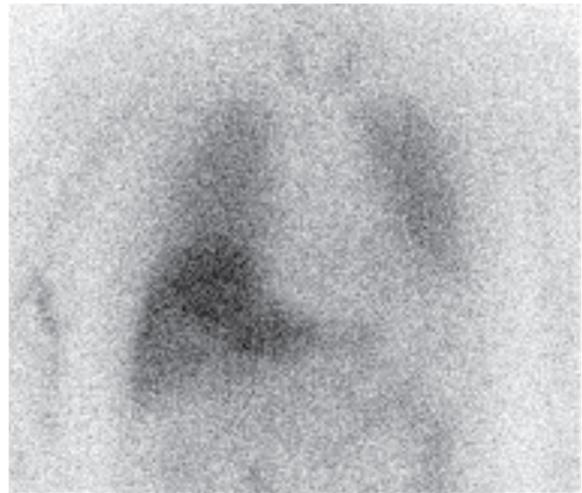
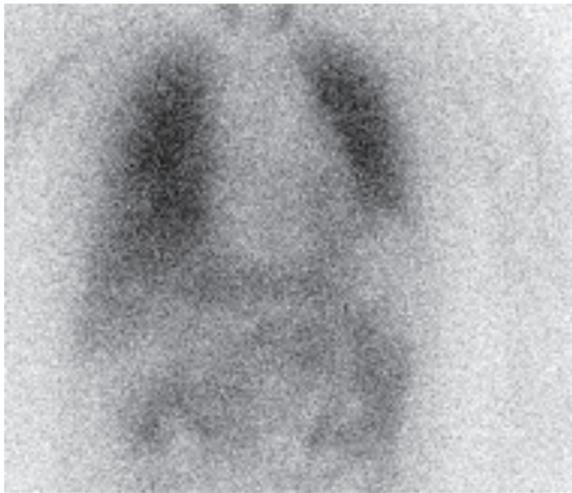


図3 a

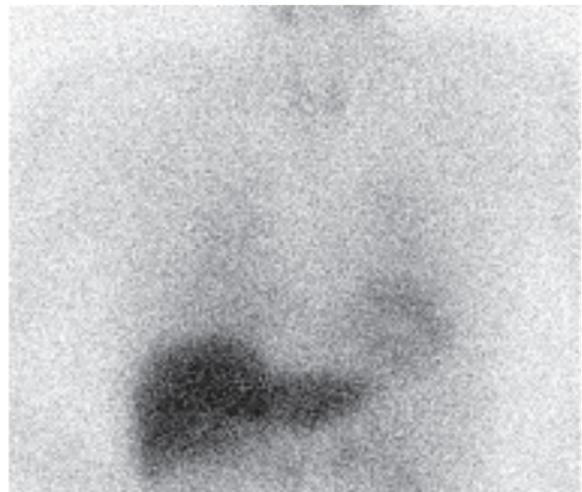
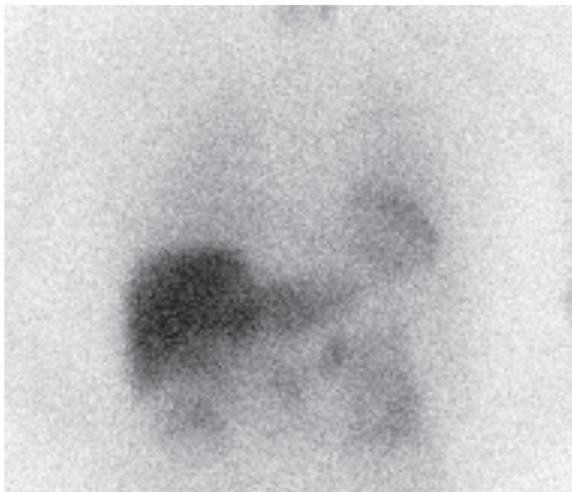


図3 b

図3 ^{123}I -MIBG 心臓交感神経シンチ

- a. DLB: MIBG の心筋への集積はほとんど認めない。
 b. AD: 心筋に MIBG の正常集積が認められる。

5. ドパミントランスポーターSPECT

DLB ではパーキンソン病と同様、いわゆる LBD では黒質線条体ドパミンニューロンの変性に伴い線条体節前部端末に存在するドパミントランスポーターの密度が低下する (図4)。よって ^{123}I -FP-CIT (DaTscan[®]) によるドパミントランスポーターイメージングは LBD の発症前に線条体の集積低下が示される¹²。

6. 脳アミロイドPET

脳内のアミロイドベータ ($\text{A}\beta$) 蛋白の沈着を生

体で PET を使用して可視化することが可能になった。

研究用として2004年より開発されてきたのが、 ^{11}C -PiB (Pittsburgh Compound-B)¹³ であり、現在もアミロイド PET のゴールドスタンダードとして研究目的に使用されている。 ^{11}C は半減期が20分しかなく、その ^{11}C を製造するサイクロトロンを有する施設でしか実施できないので半減期110分の ^{18}F 標識のアミロイド PET 薬剤が開発され、現在3種類の薬剤が薬事承認されている。

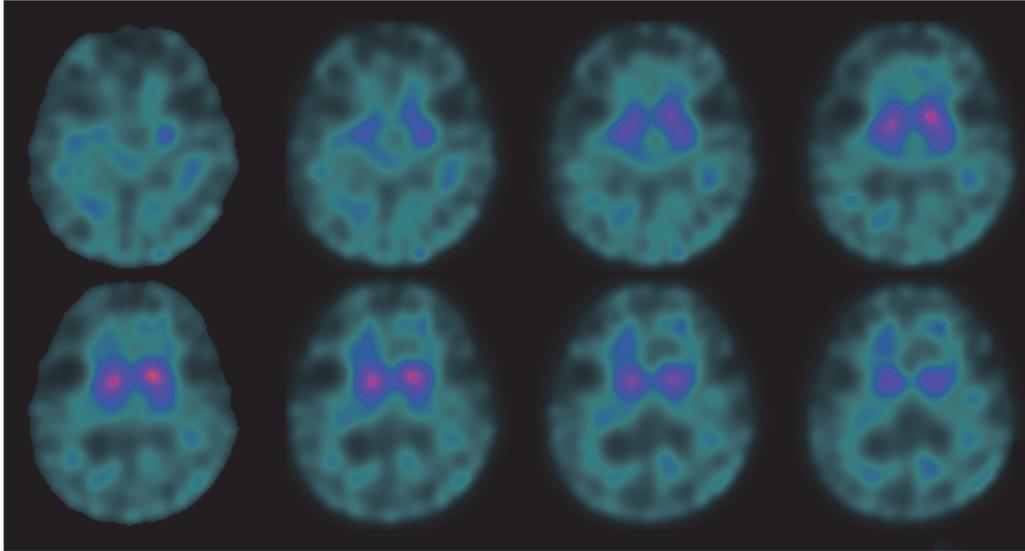


図 4 a

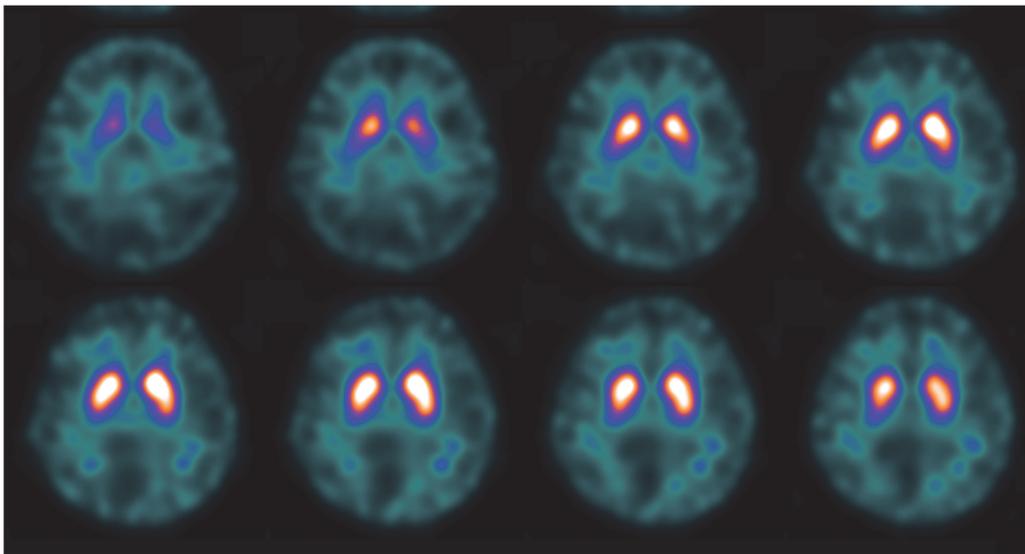


図 4 a

図 4 ^{123}I -FP-CIT ドパミントランスポータイメージング

- a. DLB: 両側線条体への集積低下が著明.
- b. AD: 両側線条体に正常集積がみられ、いわゆる comma sign を呈している.

AD では $A\beta$ が沈着しているため、アミロイド PET により白質への非特異的集積に加えて大脳皮質への強い集積(陽性所見)描出することができる。DLB においては病理学的に $A\beta$ 沈着を示す common form と示さない pure form に分類されるため DLB にアミロイド PET を施行すると大脳皮質に集積がある症例とない症例がみられる¹⁴。よってアミロイド PET は DLB と AD との鑑別には有用ではないといえる。

7. 画像検査フローチャート

認知症の診断は画像診断で行うものではなく、問診、身体的診察、神経心理検査、そして画像検査により統合的になされる。画像診断はあくまでも補助的な位置を占めるが、DLB の診断においては前述したように画像の果たす役割が大きいため画像検査のフローを図 5 に示す。



図5 DLB 画像検査のフローチャート

認知症が疑われた患者はまず、形態画像検査である MRI を実施する (MRI が禁忌の場合は X 線 CT で代用)。MRI の方が X 線 CT と比較して圧倒的に得られる情報が多いため、通常は MRI を用いるべきである。これにより脳血管性認知症、慢性硬膜下血腫、正常圧水頭症等の MRI で診断可能な疾患をまず判定する。また変性性認知症に特異的な萎縮がないかをみて、鑑別疾患の可能性を考える。次に AD を含む変性性認知症の鑑別のため、脳血流 SPECT または脳 FDG-PET を行い疾患に特徴的な血流・代謝低下パターンの有無を確認する。

AD 血流低下パターン+後頭葉の血流低下があれば DLB である可能性が高い。

後頭葉の血流低下がみられなくても認知機能障害が軽いにも関わらずびまん性の大脳血流低下がある場合や、中等度以上の AD 血流低下パターン (前頭連合野の血流低下を伴う) の場合は DLB の可能性がある。脳血流 SPECT で判定困難な場合は MIBG 心臓交感神経シンチまたはドパミントランスポーターイメージングのいずれかを行うことになるが、どちらを選択するか、現在のところエビデンスはまだ確立していない。それぞれの DLB の診断能はほぼ同等との報告がある^{9,15,16}。著者の印象としてパーキンソニズムがある症例ではドパミントランスポーターイメージングが、パーキンソニズムがはっきりせず、幻視や認知機能の変動が主な症例では MIBG 心臓交感神経シンチの方が鋭敏であると思われる。

それぞれの各検査単独での DLB 診断正診率を表 2 に示す^{5,15,17,18}。MRI 単独では当然 DLB と AD の鑑別は不可能で核医学検査をうまく利用していく必要がある。

表 2 各種画像診断の正診率

MRI	<60%
血流 SPECT	60-80%
FDG-PET	80-90%
MIBG 心臓交感神経シンチ	90%前後
DAT イメージング	90%前後

8. まとめ

DLB の臨床診断における画像検査の有用性は上述したように非常に高く、診断基準にも取り込まれている。それぞれの画像検査の意義を理解し、できるだけ患者負担、医療経済の面も考慮して有効に使用していくのが重要である。

文 献

1. Kosaka K, et al. (1984) Diffuse type of Lewy body disease: progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree--a new disease? Clin Neuropathol. 3:185-192
2. McKeith IG, et al. (1996) Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. Neurology. 47:1113-1124
3. McKeith IG, et al. (2005) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 65:1863-1872
4. McKeith IG, et al. (2017) Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium. Neurology. 89:88-100
5. Ishii K, et al. (2004) Comparison of FDG-PET and IMP-SPECT in patients with dementia with Lewy bodies. Ann Nucl Med. 18:447-451
6. Imamura T, et al. (1997) Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease: a comparative study using positron emission tomography. Neurosci Lett. 235(1-2):49-52
7. Ishii K, et al. (1999) Regional cerebral blood flow difference between dementia with Lewy bodies and AD. Neurology. 53:413-416
8. Lim SM, et al. (2009) The ¹⁸F-FDG PET cingulate island sign and comparison to ¹²³I-beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. J Nucl Med. 50:1638-1645
9. Imabayashi E, et al. (2017) Validation of the cingulate island sign with optimized ratios for discriminating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. Ann Nucl Med. 31:536-543
10. Watanabe H, et al. (2001) Cardiac (123I)-metaiodobenzylguanidine (MIBG) uptake in dementia with Lewy bodies: comparison with Alzheimer's disease. J

- Neurol Neurosurg Psychiatry. 70: 781-783
11. Oda H, et al. (2013) Myocardial scintigraphy may predict the conversion to probable dementia with Lewy bodies. *Neurology*. 81:1741-1745
 12. Walker Z, et al. (2002) Differentiation of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using a dopaminergic presynaptic ligand. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 73:134-140
 13. Klunk WE, et al. (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 55:306-319
 14. Ishii K (2014) PET approaches for diagnosis of dementia. *AJNR Am J Neuroradiol*. 35: 2030-2038
 15. Treglia G, et al. (2014) Iodine-123 meta-iodobenzylguanidine scintigraphy and iodine-123 ioflupane single photon emission computed tomography in Lewy body diseases: complementary or alternative techniques? *J Neuroimaging*. 24:149-154
 16. Shimizu S, et al. (2016) Utility of the combination of DAT SPECT and MIBG myocardial scintigraphy in differentiating dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 43:184-192
 17. Tateno M, et al. (2009) Imaging improves diagnosis of dementia with lewy bodies. *Psychiatry Investig*. 6: 233-240
 18. Goto H, et al. (2010) Differential diagnosis of dementia with Lewy Bodies and Alzheimer Disease using combined MR imaging and brain perfusion single-photon emission tomography. *AJNR Am J Neuroradiol*. 31: 720-725