

## 第三回レビー小体型認知症研究会

平成 21 年 11 月 7 日に第三回 DLB 研究会を新横浜プリンスホテルにて開催しました。

今回も昨年同様に、午前中に家族を支える会の総会が行われ、家族の交流の場ももたれ、活発な意見の交流が行われました。

午後には研究会が開催され、そこには家族会会員も参加することができ、熱心な方は最後まで研究会の発表に聞き入ってみえました。

今年は、金沢大の山田正仁先生が全国的に MIBG 心筋シンチに関する多施設での研究組織をたちあげられ、研究会の後にその関係者の会が開催されたこともあり、今回のシンポジウムでは MIBG 心筋シンチを中心とした画像に焦点が当てられ、活発な討論が行われました。いつもよりシンポジウムに長い時間をとりましたので、一般演題は 3 題のみでしたが、いずれも興味深い演題でした。

代表世話人 小阪憲司

## 第2回レビー小体型認知症家族を支える会

会長挨拶 宮田真由美

DLB 研究会代表世話人挨拶 小阪憲司

一年間の活動報告 宮田真由美会長

毎月の交流会の報告 長澤かほる副会長

北海道支部の活動状況 武田純子副会長

症例報告「レビー小体型認知症患者の睡眠障害を伴

った1症例」横浜福祉研究所認知症高齢研究室

家族の集い

## 第3回レビー小体型認知症研究会

開会の挨拶と会計報告

代表世話人 小阪憲司

ランチオン・セミナー： 座長 朝田崇(筑波大精神科)

「DLB の診断と治療についての最近の話題 - 高炭酸換気応答の有用性について-」

水上勝義(筑波大精神科)

DLB は現在本邦において2番目に多い変性性認知症である。DLBdでは、行動・心理症状(BPSD)が目立つ一方で、抗精神病薬の副作用が強く発現する。また、うつ状態などの精神症状が認知障害に先行する場合もある。このようにDLBの診断や治療は困難な場合も少なくない。DLBの有用な診断技術や安全で効果的な治療の開発は重要な課題である。ここでは最近の知見について我々の検討結果を含めて紹介したい。

#### 1) 検査について

SPECTにおける後頭葉の血流低下やMIBG心筋シンチでの取り込み低下などの画像診断がDLB診断に有用なことが報告され、診断基準にも採用されている。また、DLBでは起立性低血圧など心循環系の自律神経症状がめだつことも知られており、これも診断基準に含まれている。呼吸調節系については明らかではなかったが、我々の検討から、DLBでは一般の呼吸機能検査には異常を認めないが、高炭酸換気応答検査で異常反応を認めた。通常炭酸ガス濃度が上昇すると換気量が増加するが、DLB

ではこの反応が異常低値を示した。この結果から、高炭酸換気応答検査が DLB の診断に有用なこと、DLB では循環器系のみならず呼吸調節機能にも異常が存在するため、呼吸器合併症に特に注意が必要なが示唆された。さらに我々は、高炭酸換気応答検査が、うつ病から DLB への進行予測にも有用なことを見いだした。

## 2) 治療について

DLB の治療については、現在塩酸ドネペジルが第一選択薬である。現在 DLB に対するドネペジルの臨床試験が継続中であり、その結果が待たれるところである。一方、BPSD については、副作用の少なさから抑肝散やクエチアピンなどが選択されることが多い。しかし、薬剤に難治性の場合も少なくない。難治性の DLB の精神症状に対しては、修正型電気けいれん療法や経頭蓋磁気療法の有効性を示唆する報告が散見される。

## シンポジウム:「DLB の診断をめぐって—MIBG 心筋シンチを中心とした画像診断」

座長: 小阪憲司(横浜ほうゆう病院)

山田正仁(金沢大神経内科)

### 1:MIBG 心筋シンチの核医学的基礎

中嶋憲一(金沢大学核医学)

I-123-MIBG は世界に先駆けて国内で保険適用と臨床応用が進んだ交感神経イメージングとしてユニークな放射性医薬品である。循環器領域では日本循環器学会ガイドラインにも示されているように、虚血性心疾患に関連した除神経の評価や、心不全の重症度と予後を推定できる放射性医薬品として知られている。一方、神経学領域でも、Lewy body に関連する一連の疾患群で有用性が確認され、その利用も広がってきている。

そこで、この「核医学的基礎」では以下のような点について整理したいと考えている。

metaiodobenzylguanidine の基本的な特徴

MIBG の取り込みが低下する疾患と病態 : MIBG 集積が低下する疾患は DLB だけではない。高齢者、虚血性心疾患、心筋症等の合併はどのように関連するだろうか。

MIBG 定量の問題点は何か : 定量方法は心縦比 (H/M) だけではないが簡便なためによく用いられている。planar 像および SPECT での定量に影響するさまざまな因子を考える。

施設間の MIBG 定量の差を克服する : 「施設 A と施設 B の正常値は違う」「カメラ A とカメラ B の H/M は値が違う」「技師 A と技師 B では精度が異なる」などということがあるだろうか。例えば心臓の駆出分画にも差があるが、その測定方法がわかれば、およその正常範囲は臨床に受け入れられている (因みに gated SPECT による EF の精度は 5%以内)。同様に、MIBG の定量の施設間の差をどのように理解するか、そしてそれを克服するいくつかの方法を考える。

多施設研究に関連しての提案 : 複数の施設が異なる撮像法と定量を行うとしたら多施設研究の障害となることは言うまでもない。しかし、実際にさまざまな方法が用いられている現状で、信頼できる多施設研究を行うために核医学の立場から提言したい。

## 文献

- 1) Nakajima K, Yoshita M, et al. I-123 MIBG sympathetic imaging in Lewy-body diseases and related movement disorders. [Review] Q J Nucl Med 2008;52: 378-87
- 2) Nakajima K, Taki J, et al. Decreased <sup>123</sup>I-MIBG uptake and increased clearance in various cardiac diseases. Nucl Med Commun 1994; 15: 317-23.
- 3) Nakajima K, Nishimura T. Inter-institution preference-based variability of ejection fraction and volumes using quantitative gated SPECT with <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin: a multicentre study involving 106 hospitals. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2006; 33:127-133
- 4) Nakajima K, Matsubara K, et al. Correction of I-123-labeled meta-iodobenzylguanidine uptake with multi-window methods for standardization of the heart to mediastinum ratio. J Nucl Cardiol 2007; 14:843-851

## 2:Lewy 小体病における MIBG 心筋シンチの病理学的背景

織茂智之(関東中央病院神経内科)

【背景】パーキンソン病(PD)や DLB などの Lewy 小体病では病早期から心臓の MIBG 集積が低下し、この所見は他のパーキンソニズムやアルツハイマー病(AD)との鑑別に有用である。

【目的】Lewy 小体病における、病早期から認められる心臓の MIBG 集積低下の病理形態学的根拠を明らかにすることを目的に、剖検時に得られた Lewy 小体病および類縁疾患の心臓を検索した。

【対象】PD, DLB, ILBD(incidental Lewy body disease:生前パーキンソニズムがなく、剖検時に偶然神経系内に Lewy 小体が認められる病態で、発症前の PD と考えられる), AD, 多系統萎縮症(MSA), 進行性核上性麻痺(PSP), 大脳基底核変性症(CBD)とコントロールである。

【方法】MIBG は主に左室に集積されること、交感神経線維の割合は左室前壁で高いことより、左室前壁の心筋を採取、抗 tyrosine hydroxylase(TH)(交感神経のマーカー)抗体、抗リン酸化 neurofilament(NF)(軸索のマーカー)抗体、抗リン酸化  $\alpha$ -synuclein 抗体で免疫染色し光顕あるいは蛍光顕微鏡で観察した。心外膜神経束は比較的大きく評価しやすいことより、主に心外膜神経束について評価した。



【結果】1)PD, DLB 患者では心外膜神経束の TH 陽性線維, NF 陽性線維ともに非常に減少しており, また  $\alpha$ -synuclein 凝集物が少数認められた。一方で PSP, CBD, AD, MSA(一部の例外あり)では, コントロールと同様に, 心外膜神経束の TH 陽性線維, NF 陽性線維が多数認められ,  $\alpha$ -synuclein 凝集物はみられなかった。

2)ILBD 患者 20 例中 10 例にさまざまな程度の TH, NF 陽性線維の脱落が, 18 例に  $\alpha$ -synuclein 凝集物が少数から多数みられた。

【考察と結論】Lewy 小体病では, 他の神経変性パーキンソニズムや AD と異なり, 心臓交感神経の変性・脱落が特異的に認められ, これが MIBG 集積低下の病理形態学的根拠と考えられた。また, 発症前 PD と考えられる ILBD においても既に半数例において心臓交感神経の変性の認められる例が存在することより, Lewy 小体病の心臓交感神経変性は病早期より始まり, これが Lewy 小体病早期にみられる MIBG 集積低下の病理形態学的根拠であると推定された。

### 3:DLB 診断における MIBG 心筋シンチと他の画像検査との比較

羽生春夫(東京医科大学老年科)

DLB は変性型認知症の中ではアルツハイマー病(AD)に次いで多く、物忘れ外来では比較的高頻度にみられる疾患である。本病は、ドネペジルが効果的である一方、抗精神病薬により副作用が出現しやすいという特徴を有し、転倒から骨折、誤嚥から肺炎を併発し臨床経過が短いことから、AD とは異なる治療やケアが求められる。しかし、臨床的には AD との鑑別が容易ではない場合もあり、この点で補助検査としての画像診断の役割が期待されている。DLB では、脳血流 SPECT による後頭葉の血流低下所見や心筋 MIBG による心臓への集積低下が特徴的な画像所見として知られている。そこで本講演では、初めに DLB の診断における脳血流 SPECT と心筋 MIBG シンチ検査の診断率の相違について述べ、次いで、DLB と関連の深い特発性 REM 睡眠行動異常 (iRBD) における上記画像所見について我々の成績を示す。

#### 1) DLB における SPECT と MIBG シンチ検査の比較

DLB19 例と AD39 例について、IMP-SPECT と心筋 MIBG シンチをほぼ同時期に施行し、両検査所見について比較した。SPECT は 3D-SSP にて解析し、後頭葉内側の z-score 値を自動的に算出した。DLB 群は AD 群

と比べて、後頭葉内側の z-score は有意に高く、MIBG シンチによる H/M 比は有意に低かった。特に MIBG シンチでは、H/M 比は DLB 群の全例で健常者の平均-2SD となる cut-off 値(1.76)より低下していたのに対して、AD 群では 36 例が cut-off 値より高くなった。ROC にて解析すると、心筋 MIBG シンチの方が感度および特異性とも有意に高く、少なくとも AD との鑑別においては SPECT よりも MIBG シンチが有用と考えられた。

## 2) iRBD における SPECT と MIBG シンチ検査の比較

ポリソムノグラフィーにて確認され、他の神経精神症状を認めない iRBD24 例について検討した。SPECT では後頭葉の血流低下所見が 11 例(46%)に、深部灰白質の血流上昇が 9 例(38%)にみられた(深部灰白質の相対的な血流上昇はパーキンソン病や DLB で比較的高頻度にみられ、ドーパミン欠乏の代償性変化と考えられている)。一方、MIBG シンチでは、16 例中 15 例(94%)で H/M 比の有意な低下が認められた。

以上より、MIBG シンチは、DLB の他にその前段階と考えられる iRBD でも高率に異常を捉えることが示された。また、我々は Charles-Bonnet 症候群と診断され、後に DLB へ発展した患者でも MIBG シンチで異常を捉えることができた症例を経験しており、本検査から DLB と診断される以前の早期異常が検出可能と考えられた。

脳画像検査としての SPECT は認知症の臨床においてすでに広く利用されているが、さらに心筋 MIBG シンチは DLB の特異的かつ早期診断法として活用できる。

< 指定発言 >

小林清樹(札幌医大精神科)

DLBの臨床診断基準は、改定版になり診断感度が上がり、見逃しが少なくなった。しかしながら、診断基準は満たさないが、DLBと考えられる症例が存在する。また、縦断的にfollowしていると後から症状がそろい、probabl  
e DLBの診断がつくこともある。そのような症例を振り返ると、「機能画像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(以下MIBGシンチ)の取り込みの低下」に注目すれば、見逃さずに診断できることが確認できた。また、SPECTで後頭葉の血流低下はなくても、MIBGシンチで心臓集積低下を示す症例も多々経験し、特にMIBGシンチは、臨床診断基準のsupportive featuresからsuggestive featuresにレベルアップすべきほど、優れたものとする。

我々の以前の報告でも、DLBの診断感度は、脳血流SPECTでは67～81%と高いものの、MIBGシンチではさらに高く後期像(dH/M)で92%であった。また、「これらの機能画像のうち、少なくともどちらか一方が陽性所見」を満

たすものは100%であった。これら2つのモダリティを組み合わせれば、さらに診断精度が上がると思われる。

DLBを見逃して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。このように、治療、介護、予後の点からも少しでも見逃しを少なく診断感度を上げることは大きな臨床的意義がある。

当日は、臨床診断基準ではprobable もしくはpossible DLBの基準を満たすが、脳血流 SPECT で後頭葉の血流低下はなく、MIBG シンチで集積低下を示す症例、また軽度認知障害(MCI)レベルで、再現性客観性のある幻視やパーキンソニズムもないが、脳血流 SPECT で後頭葉の血流低下・MIBG シンチで集積低下を示した症例(後から、認知障害、顕著なパーキンソニズム等が出現)などを提示しながら、機能画像(脳血流 SPECT、特にMIBGシンチ)の有用性、より早期からの診断の可能性について述べる予定である。

## 4 DLB における MIBG 心筋シンチの診断的価値の確立に向けて

吉田光宏・山田正仁(金沢大学神経内科)

DLB の名称は、1995年の第1回 DLB 国際ワークショップで提唱されたものであり、Kosaka が報告したパーキンソニズムを主症状として、神経病理学的にレビー小体が脳幹のほか大脳皮質や扁桃体にも多数出現するびまん性レビー小体病(DLBD)を基本型とする。当初は、まれな疾患と考えられていたが、現在では、Alzheimer 病(AD)に次ぐ変性型認知症と考えられている。DLB の臨床診断基準は、第1回の国際ワークショップで作成されたものが用いられてきたが、この診断基準では特異度は高いが、感度が低い点が問題となっていた。我々は、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィが DLB と AD の鑑別に有用であることを以前報告し、2003年9月に英国で開催された第3回 DLB/PDD 国際ワークショップにおいて MIBG の有用性を発表した。その結果、DLB の臨床診断の補助に $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィが有用であることが再認識され、2005年に発表された DLB 国際ワークショップ診断基準改定版において、 $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィ検査における心臓への集積低下所見が“supportive features”に含まれるようになった。

既報告の $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィ検査の AD から DLB を鑑別する感度、特異度の高さから判断すると、“suggestive features”に位置づけられてもよいと思われる。しかし、いずれも単施設の研究結果であり、DLB 診断における $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチグラフィの有用性のエビデンスレベルを高めるには、標準化されたプロトコールを用いた多施設における検討が望まれる。

そこで我々は、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ検査による心臓交感神経機能評価が DLB と AD の鑑別に有用であることを検討する全国多施設共同研究を計画し、現在スタート段階に至った。

## 一般演題

座長 山口晴保(群馬大)

### 1 レム睡眠行動障害患者における 18F-FDG PET の後頭

#### 葉糖代謝低下は DLB の前駆状態を意味するか？

藤城弘樹<sup>1,2)</sup>、井関栄三<sup>1,2)</sup>、村山憲男<sup>1)</sup>、山本涼子<sup>1,2)</sup>、

東晋二<sup>1)</sup>、笠貫浩史<sup>1,2)</sup>、鈴木賢<sup>1)</sup>、新井平伊<sup>2)</sup>、佐藤潔<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup>順天堂東京江東高齢者医療センター・PET-CT 認知症研究センター <sup>2)</sup>順天堂大学精神医学)

〔背景と目的〕アルツハイマー型認知症の前駆状態としての amnesic Mild cognitive impairment(aMCI)の神経画像、神経心理学的所見の特徴は数多く報告されているが、2 番目に頻度が高い神経変性型認知症である DLB の前駆状態は明らかでない。DLB の発症前にレム睡眠行動障害(RBD)が先行することから、我々は DLB の前駆状態として RBD に注目した。本研究の目的は、物忘れドッグを受診した RBD 患者に対し、神経画像、神経心理学的検査を行い、DLB を示唆する所見の有無を検討することである。

〔方法〕順天堂東京江東高齢者医療センター・PET/CT 認知症研究センターの物忘れドックを受診し、レム睡眠行動異常症を認めた 9 例を対象とした(年齢  $71 \pm 6$  歳、男性 7 名、女性 2 名)。全症例で DSM- の認知症の基準は満たさず(MMSE  $27 \pm 3$ 、WAIS-  $104 \pm 21$ )、DLB の中核症状であるパーキンソニズム(UPDRS  $4 \pm 3$ )、幻視、認知機能の変動は認めなかった。検査の意義を説明し文書で同意を得た上で、全症例に対し、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET を含む神経画像、各種神経心理検査を施行し、その結果を分析した。

〔結果〕WMS-R  $97 \pm 10$ 、ADAS-Jcog  $5 \pm 3$  であり、軽度記憶障害を示唆する症例を認めた。ベンダーゲシュタルトテスト(BGT)では  $51 \pm 26$  点と様々な得点を示したが、106 点と DLB 患者と同等の障害を示す症例を認めた。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET では、DLB の支持項目である後頭葉のびまん性糖代謝低下が 4 例で認められた。

〔考察〕本研究では、probable DLB の臨床診断基準を満たさないものの、DLB を示唆する視覚認知機能障害、軽度の記憶障害、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET における後頭葉代謝低下を示す症例を認め、DLB の前駆状態である可能性が疑われた。



## 2 DLB における臨床経験から - 視覚認知障害について

田端 一基, 森川 文淑, 直江 寿一郎(旭川圭泉会病院)

### [背景]

DLB の診断においてアルツハイマー型認知症(AD)との鑑別は重要である。神経心理検査で検出できる DLB と AD の認知の違いを両者の鑑別に利用できる可能性について検討した。

### [目的]

視覚の障害として、DLB 症例では視覚認知障害を、AD 症例では視空間失認を認める。この特徴より透視立体図、非透視立体図における認知の違いにより DLB と AD を鑑別できる可能性を考え本検討を行った。

### [方法]

対象は CDR=1 の DLB 9 症例(CDLB の診断基準による)、AD 9 症例(ICD-10)。

DLB 症例は平均年齢 78.3 歳(男性 1 名, 女性 8 名), AD 症例は平均年齢 80 歳(男性 2 名, 女性 7 名)であった。DLB 症例は 9 症例中 8 症例に MIBG 心筋シンチグラフィ, AD 症例は 9 症例中 8 症例に脳血流 SPECT を施行した。

透視立体図、非透視立体図における認知の違いの検出は浜松方式高次

脳機能評価スケールの図形模写課題 (figure copy) を使用し、検査は当院臨床心理士が施行した。

判定は透視立体図については提示される透視立方体を構成する12本の線が描画されていること、立方体の構成がきちんと描画されていることを満たすものを正解とすること、非透視立体図については提示されている非透視の家屋図を構成する線が描画されていること、家屋の立体構成を理解した上で描画されていることを満たすものを正解とした。

#### [結果]

DLB 症例では透視立体図の認知は障害されるが、非透視立体図の認知は障害されない傾向を認め、AD 症例では透視立体図の認知、非透視立体図の認知ともに障害される傾向を認めた。DLB 症例において透視立体図の不正確な描画の理由を質問したところ9例全症例から提示された透視立方体を注視した際に線が錯綜して見えるためとの回答が得られた。また、DLB 症例は認知症の重症度が強まるほど、AD 症例は認知症の重症度が軽度になるほど上記傾向は認められなくなった。

#### [考察]

CDR=1 相当の DLB 症例および AD 症例における透視立体図、非透視立体図の認知では非透視立体図の認知に差があることが示唆された。本検

討の DLB9 症例では、1 症例で錯視を、3 症例で明瞭な幻視を認め、5 症例では幻視を認めなかった。錯視を認めた 1 症例以外は診察からは視覚認知機能障害は明らかではなかった。本検討において DLB 症例における透視立体図の認知障害は視覚認知障害を反映しているものと考えられた。

CDR=1 相当の DLB 症例および AD 症例において透視立体図の認知の差は両疾患を鑑別するツールのひとつとして利用できることが示唆された。

### 3 DLB のドパミン補充療法

江原 嵩<sup>1,2)</sup>, 長岡研太郎<sup>1)</sup>, 近藤典子<sup>1)</sup>

(<sup>1)</sup> 仁明会病院、<sup>2)</sup> 有馬温泉病院)

DLB に伴う行動と心理症状 BPSD は家族や介護者を困らせる症状であり、精神科病院を訪れる症例も多い。DLB の治療においては、記憶障害と認知障害の改善が最終目標であるが、現在の医療技術では不可能である。それゆえ、興奮性の BPSD を改善し、自宅や介護保険施設で共同生活ができるようにすることが治療目標と考えられる。一方、DLB では、既にパーキンソン症状を発症している症例や、抗精神病薬治療中にパーキンソン症状を発症する症例がきわめて多い。すなわち、生命予後に悪影

響を与えるパーキンソン症状を発症させない治療法の確立が期待されている。加えて、中核症状である認知機能障害や認知機能の動揺性を増悪させない治療法や、BPSD を悪化させない治療法も合わせて考慮しなければならない。一方、DLB および認知症を伴うパーキンソン病 PDD における PET や SPECT 研究では、全脳的な血流量の低下、グルコース代謝率の低下、酸素消費量の低下などが知られており、生理学的研究では脳波基礎律動の著しい徐波化などより、脳機能の低下が知られている。すなわち、ノルアドレナリン賦活作用、ドパミン遮断作用、コリン賦活作用などによってパーキンソン症状を誘発せず、また、抗コリン作用などによって脳機能を低下をさせない薬剤の選択が必要である。このような条件を満たす治療としてドパミン補充療法を選択した。

レボドパレ 200～800mg とドパミン賦活薬によるドパミン補充療法(非盲検比較試験)を probable DLB 15 人に行った結果、幻視(錯視)・特発性パーキンソニスム・睡眠障害・感情不安定・焦燥・徘徊・興奮・暴力・拒絶などの BPSD が全症例で改善された。一方、記憶障害・認知障害・認知機能の動揺性の中核症状は全症例で改善されなかった。なお、ドパミン補充療法の治療効果が見られるまで、抗精神病薬の少量を短期間に併用した(5人)。