

氏 名	いいだ ひとし 飯田 仁志		
学 位 の 種 類	博士（医学）		
報 告 番 号	甲第 1819 号		
学位授与の日付	令和 2 年 3 月 16 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当（課程博士）		
学 位 論 文 題 目	Relationship Between Changes in Cerebral Blood Flow and Neuropsychiatric Symptoms in Dementia with Lewy Bodies （レビー小体型認知症における脳血流変化と神経精神症状との関連）		
論 文 審 査 委 員	（主 査）	福岡大学	教授 川 寄 弘 詔
	（副 査）	福岡大学	教授 坪 井 義 夫
		福岡大学	教授 井 上 亨
		福岡大学	准教授 大久保 久美子

## 内 容 の 要 旨

### 【目的】

レビー小体型認知症(DLB)は、Kosaka らにより 1976 年に初めて報告された神経変性疾患であり、アルツハイマー型認知症に次いで 2 番目に多い認知症性疾患である。進行性の認知機能低下を主徴とし、幻視、パーキンソニズム、認知機能の変動、レム睡眠行動異常症(RBD)などの主症状に加え、自律神経症状、抗精神病薬への過敏性などを呈する。その臨床診断は国際診断基準によって行われるが、DLB では前駆症状として抑うつ症状があることは広く知れ渡っており、それ以外にも、幻視、妄想、興奮など多彩な精神症状を呈するため、種々の生活機能障害が多くみられ、QOL を低下させ、介護者の介護負担を増大させる。また、転倒・骨折や誤嚥・肺炎を合併しやすいため、老年医学的ケア、管理が求められる。しかし、精神症状の出現に一貫性はなく、その発現の予測は困難である。また、特に病初期においては臨床的および病理学的特徴が重複するため、DLB 患者と AD 患者を臨床的に区別することは困難である。

DLB の鑑別を行うために、認知症の中で最も多くみられる AD との差異を明らかにすることは重要であり、さらに DLB の神経精神症状の発現を予測することは、疾患に対する心理的介入や薬物治療の選択などを早期に決定するために重要である。

DLB の診断基準では神経画像所見が重要視されており、ドパミントランスポーターシンチグラフィ、MIBG 心筋シンチグラフィは診断に直接寄与する指標的バイオマーカーに、脳 MRI/CT、脳血流 SPECT/FDG-PET は支持的バイオマーカーとなっている。しかし、日

本においてはドパミントランスポーターシンチグラフィや、MIBG 心筋シンチグラフィは検査代が高額であり、より安価で簡便な検査が望まれる。SPECT はより安価に施行できる脳機能画像検査であり、脳神経細胞の機能低下部位が SPECT の脳血流 (CBF) 低下部位として描出されるため、認知症疾患の鑑別診断には、各疾患の CBF 低下部位のパターンの違いを用いて行う。DLB では一次視覚野を含む後頭葉の CBF 低下がみられ、AD では後部帯状回、楔前部に始まり、病状の進行に伴って頭頂葉、側頭葉、前頭葉へと CBF 低下が広がっていくのが特徴であるが、DLB と AD の SPECT 画像を直接比較してその差異を検討した報告は少ない。

神経精神症状については、幻視が後頭葉の CBF 低下に関連しているとのシステムティックレビューがあるなど、幻視と CBF との関係を報告した研究は多数みられるが、幻視以外の DLB の神経精神症状と CBF との関係を比較検討した研究はほとんどない。

本研究では DLB と AD の CBF を直接比較してその差異を検討し、さらに DLB の神経精神症状と CBF との関係を比較検討することで、DLB および AD 患者を正確に鑑別し、さらに DLB の神経精神症状発現の画像的な予測因子を明らかにすることを目的とした。

#### 【対象と方法】

2011 年～2017 年の期間に福岡大学病院精神神経科の外来を受診した DLB または AD の患者を採用した。老年精神医学または認知症の専門医の診察により、DLB は国際臨床診断基準で probable DLB を満たす 28 名、AD は NINCDS-ADRDA 診断基準の probable AD を満たす 37 名を対象とした。また、国立精神神経センターより公開されている正常データベースから年齢をマッチさせた 32 名を正常対照 (NC) とした。対象者に対して Tc-99m ECD SPECT により CBF を測定した。その他、患者の年齢、性別、Mini Mental State Examination (MMSE) スコアを、また DLB 患者においては認知機能の変動、幻視、パーキンソニズム、RBD、うつ症状などの神経精神症状を同定した。収集した画像データは神経精神症状の有無で統計画像解析を行った。画像解析は MATLAB R2015a (The MathWorks, Natick, MA, USA) により動作する statistical parametric mapping (SPM) 12 (Functional Imaging Laboratory, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, Institute of Neurology, UCL, UK) を用いた。本研究は福岡大学施設内審査委員会により承認されている (倫理審査番号 2018M028)。

#### 【結果】

DLB 群、AD 群、NC 群の人口統計学的所見を Table. 1 に示す。MMSE スコアは NC 群より DLB 群と AD 群で有意に低かった。次に、DLB 群の人口統計学的所見および神経精神症状を Table. 2 に示す。DLB 群の発症年齢は  $70.9 \pm 6.1$  歳 (range 60～81)、平均教育期間は  $12.3 \pm 3.2$  歳 (range 1-20) であった。DLB 群の神経精神症状の割合は認知機能の変動 67.9%、幻視 60.7%、パーキンソニズム 82.1%、RBD 35.7%、うつ症状 64.3% であった。DLB 群の 25.0% は認知機能の変動、幻視、パーキンソニズムの 3 症状を有していた。

SPECT 画像解析では、NC 群に比べ、DLB 群において大脳皮質の広範囲に有意な CBF 低下を認めた (Fig. 1)。AD 群と DLB 群との比較では、AD 群に比し DLB 群で後頭葉内側に有意な CBF 低下がみられた (Fig. 2a)。また、DLB 群に比し AD 群で海馬周囲、後部帯状回、楔前部に有意な CBF 低下がみられた (Fig. 2b)。

次に DLB 群の中で認知機能の変動、幻視、パーキンソニズム、RBD、うつ症状の有無で CBF 変化を測定した。幻視の有無では、幻視 (+) 群で右中側頭回に有意な CBF 低下を認めた (Fig. 3)。また抑うつ症状の有無においては、抑うつ症状 (+) 群で右上側頭回に有意な CBF 低下を認めた (Fig. 4)。しかし、認知機能の変動、パーキンソニズム、RBD の有無では CBF に有意な差を認めなかった。

### 【結論】

SPECT 画像と統計画像解析を行うことにより、DLB 患者の神経精神症状に特徴的な CBF 領域を明らかにした。DLB の神経精神症状は脳の特定領域の機能障害に関連することが示唆された。

## 審査の結果の要旨

本論文は、レビー小体型認知症 (Dementia with Lewy bodies; DLB) とアルツハイマー型認知症 (Alzheimer's disease; AD) の脳血流量 (cerebral blood flow; CBF) を直接比較してその差異を検討し、さらに DLB の神経精神症状と CBF との関係を比較検討することで、DLB および AD 患者を正確に鑑別し、そして DLB の神経精神症状発現の画像的な予測因子を評価した臨床研究である。DLB 患者 28 例、AD 患者 37 例に対して Tc-99m ECD SPECT により CBF を測定した。その他、患者の年齢、性別、Mini Mental State Examination (MMSE) スコアを、また DLB 患者においては認知機能の変動、幻視、パーキンソニズム、RBD、うつ症状などの神経精神症状を同定した。収集した画像データは神経精神症状の有無で統計画像解析を行った。本研究結果から、SPECT と統計画像解析を行うことは DLB 患者と AD 患者の鑑別に有用であることが示され、さらに DLB 患者の神経精神症状に特徴的な CBF 領域が明らかとなり、DLB の神経精神症状は脳の特定領域の機能障害に関連することが示唆された。

以下に本論文の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭性、主な質疑応答の内容についてそれぞれ記載する。

### 1. 斬新さ

本論文では、SPECT 検査が DLB 患者と AD 患者の鑑別に有用であるという既知の知見を

確認した上で、DLB 患者の神経精神症状と脳機能障害について SPECT 検査による CBF 変化を画像統計解析することにより、その関連を明らかにした。これまで SPECT 検査は DLB とほかの認知症性疾患との鑑別のために行われてきたが、CBF の変化を DLB の個々の症状について検討した報告はなく、斬新な内容である。

## 2. 重要性

SPECT 検査で CBF を評価することにより、DLB の神経精神症状のうち、幻視は右中側頭回の CBF 低下が関連し、抑うつ症状は右上側頭回の CBF 低下が関連することを明らかにした。DLB では様々な神経精神症状が生じるが、本検査を用いることにより症状発現が予測できる可能性がある。以上が本研究のこれまでにない重要な知見である。

## 3. 研究方法の正確性

本研究の対象は福岡大学病院の DLB 患者 28 例、AD 患者 37 例で、さらに正常対照は国立精神神経センターより公開されている正常データベースから年齢をマッチさせた 32 名であり、十分に蓄積された臨床データを用いている。臨床データについては同院のカルテから客観性のあるデータのみを使用した。画像評価は過去の報告に準じた方法を用いていることから十分な正確性があり、症例数も統計解析に十分な症例数である。すべての患者に対して老年精神医学または認知症専門医による問診、神経心理学的検査が行われ、診断は精神科医、神経科医、放射線科医からなる委員会で検討した上で決定されていた。以上から本研究は十分な正確性があると考えられる。

## 4. 表現の明瞭性

目的、方法、結果については明確かつ詳細に記載されている。また結果の考察に当たっては適切な統計学的手法を用いて評価している。以上から、本研究は明瞭性が十分に担保されている。

## 5. 主な質疑応答

以上の研究内容の説明に対して、審査員により、研究方法、結果の解釈、臨床的な意義に関する質疑が行われた。下記のような多数の質問があり、活発な討議が行われた。

Q: 初期は診断しにくいということだが、診断後の薬物療法はどうなるのか。

A: DLB に対して現在承認されている薬は塩酸ドネペジルのみで、診断後に開始することを検討する。

Q: それで血流は改善するのか？

A: DLB や AD を含め、塩酸ドネペジルを投与すると血流が改善する部分があることが知られている。

Q: 今回報告した場所が改善するわけではない？

A:そのような報告は知る限りない。

Q:薬で血流が改善したり、幻視が消えるのであれば、その効果を見るような研究に発展させると良いのでは。

A:今回の結果をもとにさらに症例数を増やしたり、薬物療法の前後を比較することも検討したい。

Q:症状としてうつ、幻視を挙げているが、DLB の場合、病期によって症状が変化することがある。この解析では罹病期間について示しているが、どの病期なのかがはっきりしない。

A:概ね同じくらいの罹病期間、MMSE の群を集めているため、病期に大きな違いはないと思われるが、症状の出現時期による違いについては検討していないため、今後の課題としたい。

Q:対象となった DLB 群で Cingulate Island Sign(CIS)があったかどうかを知りたい。

A:詳細に確認したわけではないが、9 割くらいで CIS を認めた。

Q:この結論から臨床的にフィードバックできることはあるか？

A:うつ症状に関しては、DLB で起こっているうつ症状には何か違う機序があると考えていたが、今回の報告ではうつ病、AD のうつ状態などと同じ機序で起こっている可能性が示されたことから、うつ症状をターゲットにして DLB を見極めるのは難しそうだということが考えられた。幻視に関しては、後頭葉の機能低下によって幻視が生じるという機序とは違ったもので、幻視ではなく錯視や誤認が起こっている可能性があるのであれば、幻視なのか錯視・誤認なのかを具体的に聴取することが、臨床上意味があるのではないかと思われる。

Q:AD と正常の比較がなかったが、DLB と同じような結果であったのか。

A:AD と正常とも比較し、AD に特異的な血流低下を認めた。

Q:この結論が正しいとして、これを診断に使うとどのくらい正確に診断できるのか。

A:この結果について感度、特異度は調べていない。過去の報告では、AD では側頭葉内側、DLB では後頭葉の血流低下を陽性とした場合に、AD と DLB の感度、特異度は 70%程度となっている。今回報告した血流低下部位についても同様に解析を行うことで感度、特異度を示すことができる。

Q:スクリーニングに使うとしたら DLB に特異的なのか他のうつ病では違うのか、明確な差があるのか。

A:うつ病でうつ症状を持っている方との比較をしていないため、スクリーニングにはまだ使うことができない。Limitation にも言及しているように、他の疾患のうつ症状との比較を今後行うことで、スクリーニングとして使用できる可能性もあるのではないかと考えている。

Q:精神症状について症状の頻度を示しているが、精神症状の重複もあるのではないか。

A:ここに挙げた症状はDLBで多くみられる症状だが、3つ重複しているのは25.0%、2つ重複しているのは21.4%であった。本報告では症状の重複の有無にかかわらず、それぞれの症状が個別に出現しているという仮説の元、うつの有無、幻視の有無のみで解析をしたため、今後重複している場合での比較も検討したい。

Q:うつ症状は異質性が高い症状であるが、症状の質や病期によって結果が変わってくると考えてよいか。

A:血流低下に関して、本報告ではprobable DLBとの比較しか示していないが、possible DLBとの比較もしており、possible DLBからprobable DLBに進行するほど血流はより低下することがわかっている。おそらく症状についてもうつが悪くなるほど血流がより低下する可能性があり、今後症例数を増やして、うつ症状の軽い群と重い群で比較したり、病期による比較も検討したい。

Q:RBDは他の症状と比べて頻度が低かったが。

A:RBDはベッドパートナーしか知りえない症状であり、一緒に寝ていない場合にはわからないため、そもそも知らなかったということや、正確に聴取できなかったことで頻度が低くなっていると思われる。

Q:SPECTは全例でやっているのか。

A:保険適応でほぼ全例行っている。

Q:DLBでは高齢になるほどAD病理を合併しやすく、血流低下の情報が得にくくなると思う。高齢と若年例での比較もしてみると良いのでは。

A:ご指摘のように高齢になればなるほどAD病理を合併し、臨床的にもADなのかDLBなのかわからなくなることがある。今後罹患年数が長い方、短い方、高齢なのかそうでないのかというところで比較してみたい。

Q:脳外科の分野では血流を測る際に負荷をかけたりすることがあるが、認知症ではどうなのか。

A:認知症の診断のために負荷をかけることは通常ない。

Q:DLBはADと比べて受診までの期間や経路の違いはあるのか。

A:DLBは精神疾患として扱われることが初期には多く、病院には行くもののDLBとして診断されるのは遅くなることがある。高齢者であれば、SPECTのような器質的な検査を行っておくことが重要と考えている。

以上の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明瞭性、主な質疑応答の内容の結果を踏まえ、本論文は学位論文に値すると評価された。