

【23】

氏 名	ぬま はた まさう こ 沼 畑 恭 子
学位の種類	博士（医学）
学位記番号	甲第854号
学位授与の日付	令和5年3月3日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項 (先端内科学)
学位論文題目	Brain perfusion single-photon emission computed tomography using an easy Z-score imaging system predicts progression to neurodegenerative dementia in rapid eye movement sleep behavior disorder (レム睡眠行動異常症におけるe-ZIS解析を用いた脳血流SPECTによる認知症性神経変性疾患への進展予測)
論文審査委員	(主査) 教授 久保田 一 徳 (副査) 教授 井 原 裕 教授 神 作 憲 司

論 文 内 容 の 要 旨

【背 景】

特発性レム睡眠行動異常症 (idiopathic REM sleep behavior disorder, IRBD) は、近年の報告からパーキンソン病やレビー小体型認知症あるいは多系統萎縮症などの神経変性疾患の前駆病態であることが明らかになった。最近のメタ解析では縦断的観察の推定リスクは3年時33.5%、10.5年時82.4%、14年時96.6%とされる。レム睡眠行動異常症から神経変性疾患への進展予測を、脳血流シンチグラフィ (single photon emission computed tomography: SPECT)、dopamine transporter (DAT) imaging、positron emission tomography (PET)、経頭蓋超音波検査 (transcranial ultrasound: TCS) を用いて検討した報告がある。今回検討した脳血流SPECT検査における過去の横断的研究では、海馬の灌流異常を呈するレム睡眠行動異常症はパーキンソン病やレビー小体型認知症にphenoconversionするリスクが高いと報告されている。本邦においてアルツハイマー型認知症の超早期診断として脳血流SPECT検査が用いられ、疾患特異領域である後部帯状回、楔前部、下頭頂葉の脳血流低下をseverity、extent、ratioの3つの指標で示すeasy Z-score imaging system (eZIS) 解析はアルツハイマー型認知症のmild cognitive impairment (MCI) 段階での診断に有用である。

【目 的】

認知症の早期診断に用いられる^{99m}Tc-ethylene cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD) SPECT検査のeZIS

解析を用いて、IRBDから認知症性神経変性疾患への進展予測を検討した。

【対象と方法】

本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、指針に従って行った。

獨協医科大学埼玉医療センターで、2011年11月から2018年2月までの期間に、^{99m}Tc-ECD SPECT検査を施行したIRBD 30例を対象とし、脳血流SPECTによるeZIS解析の結果と縦断的に観察した認知症性神経変性疾患への進展の有無について、後方視的に調査した。また、疾患対照としてレビー小体型認知症19例に^{99m}Tc-ECD SPECT検査を施行したデータを比較した。eZIS解析での疾患特異領域解析でseverity、extent、ratioの3領域で閾値を超えている群をpositive群、閾値を超えなかった群をnegative群とし、IRBDから神経変性型認知症性疾患への移行の有無を検討し、Kaplan-Meier法（ログランク検定）にて比較した。レビー小体型認知症の臨床診断基準（2017）の支持的バイオマーカーのcingulate island sign（CIS）について、脳血流SPECT検査による同等の評価法としてeZIS解析によるCIScoreを算出し、CIScoreと年齢との関連も評価した。グループ間の比較にはFisherの正確検定、Mann-WhitneyのU検定を用いた。

【結 果】

Severity (>1.19)、extent (>14.2)、ratio (>2.22) で閾値を超えた例はそれぞれ、レビー小体型認知症では16例（88.9%）、14例（77.8%）、14例（77.8%）、IRBDでは13例（43.3%）、11例（38.7%）、18例（60.0%）であった。IRBDとレビー小体型認知症とを群間比較した場合、severityで有意差を認めたが、extent、ratioでは有意差はなかった。脳全体の平均脳血流量はIRBDと比べてレビー小体型認知症で有意に低下していた。IRBDで、severity、extent、ratioの3領域の閾値を超えたpositive群はnegative群よりもより短期間で認知症性神経変性疾患に移行していた。観察期間平均6.4年間でIRBD全30例のうち、認知症性神経変性疾患へ移行した症例は9例（30.0%）であり、その内訳はレビー小体型認知症8例（88.9%）、認知症を伴うパーキンソン病1例（11.1%）であった。CIScoreに関しては、レビー小体型認知症で年齢との相関がみられたのに対し、IRBDでは年齢との相関は認められなかった。

【考 察】

IRBDにおけるeZIS解析での疾患特異領域の異常を呈する症例では、認知症性神経変性疾患へ移行する確率が平均観察期間6.4年で30%であった。今回の解析は、認知症性神経変性疾患へ進展する過程の超早期の段階での脳血流異常を捉えた可能性が示唆された。IRBDは α シヌクレイノパチーだけでなく、MCI発症の危険因子である。過去のMCIに対するeZISの検討で、severity、extent、ratioの3つの項目で異常値を示す症例は β -amyloid（ $A\beta$ ）病変が存在する可能性が高いという報告がある。レビー小体型関連疾患の病理所見は基本的に α シヌクレインの沈着が特徴だが、アルツハイマー型認知症病理を合併することが知られている。神経活動の高い領域はアミロイドが沈着しやすいとされており、楔前部、後部帯状回、内側前頭前野、内側・外側頭頂葉、下頭頂葉、海馬体、脳梁膨大後部などで構成されるデフォルトモードネットワークの障害は、アルツハイマー型認知症で低下を認めるとともに、アミロイド沈着パターンとオーバーラップしている領域である。eZISの疾患特異領域はデ

フォルトモードネットワーク領域の一部分でもあり、脳血流SPECTでの血流低下部位とも一致している。つまり、eZISの疾患特異領域での異常はアミロイドの沈着、すなわちアルツハイマー型認知症病理の合併が示唆され、IRBDにおけるeZIS解析は、アルツハイマー型認知症病理を合併する神経変性疾患への進展予測を可能とすると考えられた。一方、CIScoreはレビー小体型認知症の補助的バイオマーカーとして採用されている。CIScoreは0.281未満でレビー小体型認知症の可能性が高いとされ、アルツハイマー型認知症との鑑別が可能であるが、年齢による影響を考慮する必要がある。本研究は単一施設での結果であり、今後大規模での前向き研究が必要であるとともに、病理学的背景を確認できていない点が今回の解析の限界であり、今後さらなる検討が必要である。

【結 論】

IRBDにおけるeZIS解析で、疾患特異領域の異常を認める症例では短期間で認知症性神経変性疾患へ移行するリスクが高く、IRBDから認知症性神経変性疾患への進展予測にeZISは有用であることが示唆された。この異常をとらえることは認知症性神経変性疾患へ移行するIRBDのサブタイプを選別することができ、今後、疾患修飾薬の最適な症例選択に役立つことが期待される。

論 文 審 査 の 結 果 の 要 旨

【論文概要】

特発性レム睡眠行動異常症 (idiopathic REM sleep behavior disorder: IRBD) は、近年の報告からパーキンソン病やレビー小体型認知症あるいは多系統萎縮症などの神経変性疾患の前駆病態であることが明らかになった。IRBDから神経変性疾患への進展予測に関しては過去にも様々な方法が試みられている。申請論文では、認知症の超早期診断として用いられる脳血流シンチグラフィ (single photon emission computed tomography: SPECT) のeasy Z-score imaging system (eZIS) 解析を用いて、IRBD 30例を対象とし、IRBDから認知症性神経変性疾患への進展予測、さらにCIScoreを算出し、CIScoreと年齢との関連を検討している。結果、IRBDで、eZIS解析での疾患特異領域の異常を呈する症例では、認知症性神経変性疾患へ移行する確率が平均観察期間6.4年で30%であり、CIScoreに関しては、レビー小体型認知症で年齢との相関がみられたのに対し、IRBDでは年齢との相関は認められなかったとしている。今回の解析は、認知症性神経変性疾患へ進展する過程の超早期の段階での脳血流異常を捉えた可能性が示されている。eZISの疾患特異領域での異常はアミロイドの沈着、すなわちアルツハイマー型認知症病理の合併が推察され、IRBDにおけるeZIS解析は、アルツハイマー型認知症病理を合併する神経変性疾患への進展予測を可能とすることを示した。以上の結果より、IRBDにおけるeZIS解析で、疾患特異領域の異常を認める症例では短期間で認知症性神経変性疾患へ移行するリスクが高く、IRBDから認知症性神経変性疾患への進展予測にeZISは有用であることを示し、この異常をとらえることは認知症性神経変性疾患へ移行するIRBDのサブタイプを選別することができ、今後、疾患修飾薬の最適な症例選択に役立つことが期待されると結論づけている。

【研究方法の妥当性】

申請論文において、本研究は獨協医科大学埼玉医療センター生命倫理委員会の承認を得て、指針

に従い施行されている。対象としたIRBD患者30例は、睡眠障害国際分類第2版に基づき確定診断され、レム睡眠行動異常以外の症状がない症例を選択している。^{99m}Tc-ethylene cysteinyl dimer (^{99m}Tc-ECD) SPECT検査でのeZIS解析を用い、IRBDから神経変性型認知症性疾患への移行検討を、Kaplan-Meier法（ログランク検定）、グループ間の比較にはFisherの正確検定、Mann-WhitneyのU検定を用い、適切な対象群の設定と客観的な統計解析を行っており、本研究方法は妥当なものである。

【研究結果の新奇性・独創性】

IRBDは、近年の報告からパーキンソン病やレビー小体型認知症あるいは多系統萎縮症などの神経変性疾患の前駆病態であることが明らかになっているが、その予測因子としてまだ明確な指標はない。申請論文ではIRBDから認知症性変性疾患への進展予測に、過去に報告のないeZIS解析を用いた検討を試みている。レム睡眠行動異常以外の症状がない、いわば正常例のIRBDの中で、eZIS解析で疾患特異領域での血流異常を呈する症例が存在し、より短期間で認知症性神経変性疾患へ移行することを示し、進展予測としてeZIS解析の有用性を明らかにした。さらに認知症性神経変性疾患へ進展する過程の超早期の段階での脳血流異常を捉え、脳血流異常から病理学的背景としてアミロイド沈着の存在が推察されることを示した。この点において本研究は新奇性・独創性に優れた研究と評価できる。

【結論の妥当性】

申請論文では確定診断されたIRBDに対し、後方視的にデータ収集を行い、適切な対象群の設定の下、適切な統計処理を用い、IRBDから認知症性変性疾患へ移行する予測因子としてeZIS解析の有用性を検討している。本研究による結論は、論理的に矛盾するものではなく、かつ先行研究と照らし合わせても矛盾するものではない。また、背景にある病理学的知見をふまえた上で結論を導き出しており、本研究の結論は妥当なものである。

【当該分野における位置付け】

申請論文では過去の報告になかった^{99m}Tc-ECD SPECT検査のeZIS解析を用いて、IRBDから認知症性神経変性疾患への進展予測の検討が行われ、結果、IRBDで疾患特異領域の異常を認める症例が存在し、その症例では短期間で認知症性神経変性疾患へ移行するリスクが高く、IRBDから認知症性神経変性疾患への進展予測にeZISは有用であることが示された。eZISは、早期の段階で認知症性神経変性疾患へ移行するIRBD症例を選別することを可能にする点で有用であり、今後、疾患修飾薬の最適な症例選択に役立つことが期待される、大変意義深い研究と評価できる。

【申請者の研究能力】

申請者は、脳神経内科臨床現場で研鑽をつみ、研究計画を立案した。そして適切な方法により本研究を遂行し、貴重な知見を得ている。その研究成果は国際誌に受理されており、研究遂行に必要な知識や能力は十分に獲得していると判断する。

【学位授与の可否】

本論文は独創的で質の高い研究内容を有しており、当該分野における貢献度も高い。よって博士

(医学) の学位授与に相応しいと判定した。

(主論文公表誌)

Dementia and Geriatric Cognitive Disorders

(50 : 577-584, 2021)