

Mild Cognitive Impairment (MCI)の診断における 脳血流 SPECT の有用性について

分担研究員：中野 正剛（国立精神・神経センター武蔵病院・精神科）

〔研究要旨〕

本研究では、国内の主要な医療機関に多く設置されている脳核医学検査装置である脳血流 SPECT を用いて MCI の診断における有用性について検討した。本研究は、後方視的及び前方視的検討の二つの方法によって行われる。後方視的検討では、AD に移行した MCI 患者を後方視的に選択し、その脳血流 SPECT 画像を、同年代の正常例の SPECT 画像と統計学的に比較することによって、客観的な痴呆発症前画像診断法を確立する。MCI 患者の早期診断には、部分容積効果を補正した上で、帯状回後部～楔前部の相対的血流低下を eZIS により検出し、その統計解析結果を、自動 ROI 設定法を用いて評価する方法が客観的診断法として期待される。前方視的検討では、後方視的検討により得られた知見より、SPECT データに対しで画像統計解析を行い、帯状回後部～楔前部に注目することで、同部位の血流低下の認められた MCI 患者を追跡調査し、AD へ進行するか否かを検証する。MCI と診断されている症例で、帯状回後部～楔前部の相対的血流低下が認められているのは 36 例である。今後、一年毎に脳血流 SPECT 検査を施行し、経時的に観察して行く。

Investigation into the utility of SPECT on diagnosing Mild Cognitive Impairment

Seigo Nakano M.D. Ph.D.

Department of Psychiatry, National Center Hospital for Mental, Nervous, and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

Abstract

In this study, we evaluated the usefulness of brain perfusion SPECT on diagnosing MCI subjects. Two different approaches were examined in this study. In retrospective study, the aim was to establish an automatic method for diagnosing very early Alzheimer's disease (AD) at the stage of mild cognitive impairment and before the onset of dementia using brain perfusion SPECT. Reduced relative cerebral blood flow of the posterior cingulate gyrus as identified by statistical parametric mapping using PVE corrected brain perfusion SPECT can be useful for distinguishing subjects with progressive MCI before the patients progress to a clinical diagnosis of AD. In prospective study, we investigate whether the MCI subject who has reduced cerebral blood flow of the posterior cingulate gyrus will develop AD. This is the first year of investigation. Thirty-eight patients have reduced cerebral blood flow of the posterior cingulate gyrus. In the event that reduced cerebral blood flow of the posterior cingulate gyrus is detected, the subject will receive follow-ups to determine the probability of AD occurrence.

〔はじめに〕

Mild Cognitive Impairment (MCI)は、近年注目されるようになった疫学調査に基づく疾患概念であり、種々の痴呆性疾患にいたる可能性の高い前段階とされる。とりわけアルツハイマー病 (AD) を発症する危険性が高く、Petersen らによると、MCI と診断された患者の追跡調査では年間 10～12%が、4 年後には約半数

が AD へ進行するという¹⁾。この様に MCI は、AD へ進行する高リスクグループであるが、今日、日常診療において的確に AD へ進行するかどうかを判断することは極めて難しい。その理由として、正常加齢変化との境界が極めて不明瞭であることがあげられる。これまで一般的に AD の早期診断で用いられてきた長谷川式簡易知能評価スケールや Mini-Mental State Examination などの心理検査では判別不能であり、CT、MRI などといった形態画像を用いた視察法では正常加齢に伴う脳萎縮との違いを指摘することが困難な場合も多いのが主な理由であると考えられる。本研究では、国内の主要な医療機関に多く設置されている脳核医学検査装置である脳血流 SPECT を用いて MCI の診断における有用性について検討した。

本研究は、後方視的及び前方視的検討の二つの方法によって行われる。

①後方視的検討

〔目的〕

AD に移行した MCI 患者を後方視的に選択し、その脳血流 SPECT 画像を、同年代の正常例の SPECT 画像と統計学的に比較することによって、客観的な痴呆発症前画像診断法を確立する。

〔対象と方法〕

対象：初診時に MMSE 24 点以上で臨床的にアルツハイマー型痴呆 (AD) の確定診断がなされなかった 61 例(男性 32 名、女性 29 名)、平均年齢 70.6±8.4 歳、MMSE 平均 26.0±2.0。最短 2 年間の経過観察にて、DSM-IV、NINCDS-ADRDA 等にて、臨床的に probable AD と診断された。健常群は、69 名(男性 32 名、女性 37 名)、年齢 69.8±7.7 歳、MMSE 平均 28.5±1.9、WMS, WAIS-R 正常である。

方法：脳血流 SPECT の施行にあたっては、トレーサーとして ^{99m}Tc-ECD を、SPECT 装置は、SIMENS 社製 MULTISPECT3 を用いた。同時期に施行した MRI を用い、SPECT 画像を MRI 画像で除することにより部分容積効果を補正した SPECT 画像を得た。まず、SPM99 を用い、部分容積効果の補正あり、無しの画像を用いた AD 群と健常群との群間比較を経時的に行った。さらに、容積部分効果の補正無しとありの両方の画像に対し、健常者を Control として eZIS による解析を行った。eZIS によって得られた Z-score image の各関心領域に対して、今回、独自に作成した ROI template を使用して Z-score の平均値と最高値を測定した。

〔結果〕

群間比較において、部分容積効果の補正を行った場合、経時変化を捉えやすかった。eZIS で得られた Z スコアの ROC 解析の結果、帯状回後部～楔前部の曲線下面積 (Az) は海馬よりも高かった。また、部分容積効果の補正後はさらに面積が拡大した。また、海馬の血流に関して、部分容積効果補正前後を比較すると補正後の曲線下面積が小さかった。客観的な診断を行う場合、ROI における Z スコアの平均値よりも最大値が有用であった。(図 1)

〔考察〕

MCI の早期診断に関する最近の脳核医学分野での報告として、後部帯状回に注目した報告が既に幾つか知られている²⁻⁴⁾。中でも Herholz らの大規模多施設研究では、¹⁸FDG PET を用いて敏感度 84%、特異度 93% という高い診断率が報告される様になっている²⁾。今回の我々が行った脳血流 SPECT による検討でも、後部帯状回に注目した場合に最も高い正診率が得られた。さらに、部分容積効果の補正を行うことで、正診率は高まることも明らかとなった。以上より、MCI 患者の早期診断には、部分容積効果を補正した上で、帯状回後部～楔前部の相対的血流低下を eZIS により検出し、その統計解析結果を自動 ROI 設定法を用いて評価する方法が客観的診断法として期待される。

②前方視的検討

〔目的〕

平成 14 年 4 月以降、もの忘れを主訴に国立精神・神経センター武蔵病院『もの忘れ外来』を受診した患

者の内 MCI と診断された症例について、後方視的検討により得られた知見より、1 年毎に ^{99m}Tc -ECD を用いた脳血流 SPECT 検査を施行して画像統計解析を行い、帯状回後部～楔前部に注目することで、同部位の血流低下の認められた MCI 患者を追跡調査し、AD へ進行するか否かを検証する。

〔対象と方法〕

対象：MCI と診断された 55 例(男性 21 名、女性 34 名)、平均年齢 70.2 ± 810.3 歳、MMSE 平均 26.3 ± 2.4 。同年代の健常群 69 名(男性 32 名、女性 37 名、年齢 69.8 ± 7.7 歳、MMSE 平均 28.5 ± 1.9 、WMS, WAIS-R 正常)をノーマルデータベースとする。

方法：撮像された SPECT 画像に対し、eZIS を用いた画像統計解析を行う。解析結果より、帯状回後部～楔前部の血流が低下しているか否かを判定し、低下のある群で今後 AD に進行する症例がどの程度含まれるかを検討する。

〔結果〕

MCI と診断されている症例で、帯状回後部～楔前部の相対的血流低下が認められているのは 36 例である。図 2 に代表的な症例を呈示する。また、図 3 に後部帯状回以外の領域でも血流低下が認められた症例を呈示する。

今後、一年毎に脳血流 SPECT 検査を施行し、経時的に観察して行く。

〔考察〕

本年度は研究初年度であり、患者の選択のみとなっている。Petersen らの報告¹⁾に比して AD へ進行すると予測される症例数が多いが、対象を『もの忘れ外来』の受診者としているため、母集団の分布に偏りが生じてしまう傾向がある。来年度以降も MCI の基準を満たす新規症例についても脳血流 SPECT を施行し、経時的検討を行って行く予定である。

〔参考文献〕

1. Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999 Mar;56(3):303-8
2. Herhol K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage 2002 Sep;17(1):302-16
3. Huang C, Wahlund LO, Svensson L, Winblad B, Julin P. Cingulate cortex hypoperfusion predicts Alzheimer's disease in mild cognitive impairment. BMC Neurol 2002 Sep 12;2(1):9
4. Tanaka M, Fukuyama H, Yamauchi H, Narita M, Nabatame H, Yokode M, Fujimoto N, Kita T, Murakami M. Regional cerebral blood flow abnormalities in nondemented patients with memory impairment. J Neuroimaging 2002 Apr;12(2):112-8

図 1

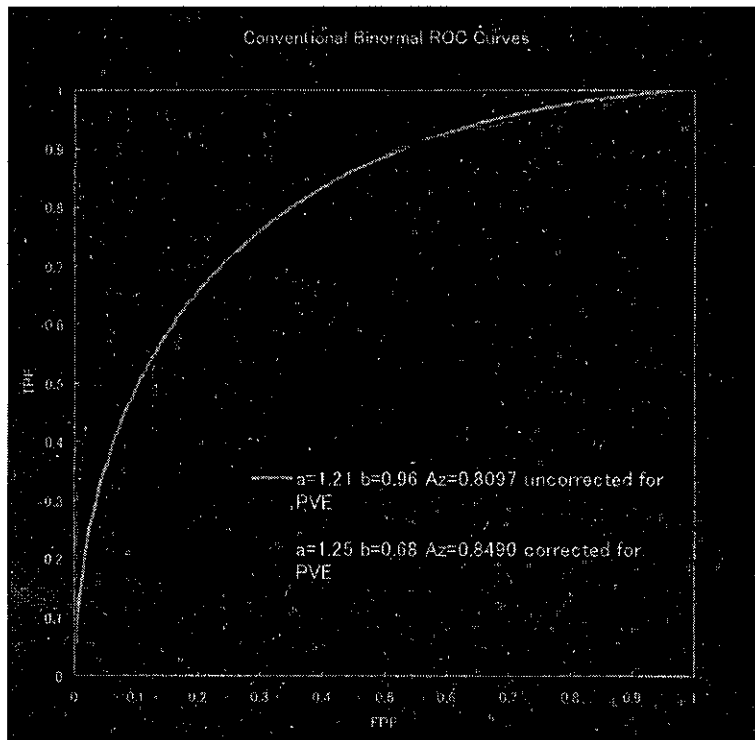


図 2

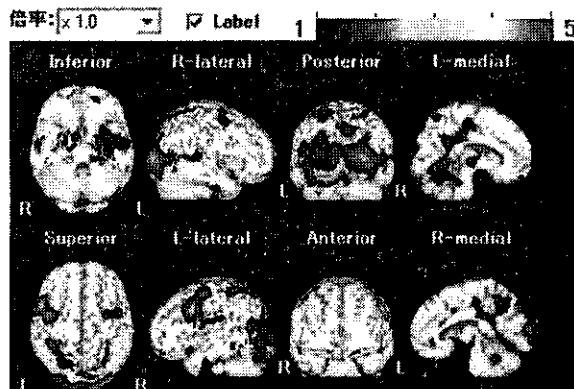


図 3

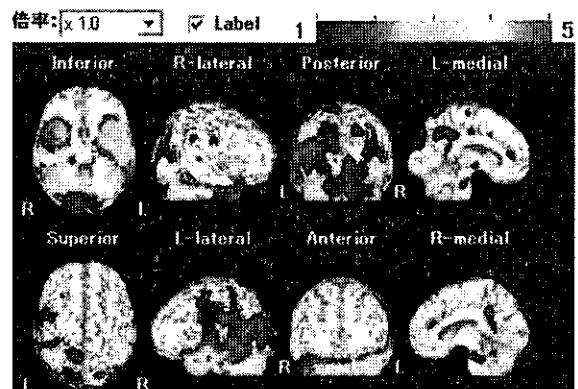


図 1. 帯状回後部～楔前部について検討した ROC 曲線。部分容積効果の補正を行った場合、特異度 87%、感度 68.5%であった。

図 2. 典型的な帯状回後部～楔前部の相対的血流低下を示す例。70 歳女性。主訴は、もの忘れ。
HDS-R 29/30, MMSE 30/30, RCPM 31/36、数唱： 順唱 5 桁、逆唱 4 桁、10 単語記銘検査 30 分後 6/10、
物語再生 30 分後 4/15、Rey の図 模写 35/36、30 分後再生 14.5/36

図 3. 帯状回後部～楔前部以外の領域でも強く血流低下を認める例。55 歳女性。もの忘れが主訴だが、人の話を理解しにくくなった様だ、と家族の訴えあり。HDS-R 25/30, MMSE 26/30, RCPM 36/36、数唱： 順唱 5 桁、逆唱 4 桁、10 単語記銘検査 30 分後 10/10、物語再生 30 分後 8/15、Rey の図 模写 36/36、30 分後再生 24/36

高齢者記憶障害例の軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) の診断におけるリバーミード行動記憶検査による評価

班 員：加藤貴行 (東京都老人医療センター・リハビリテーション診療科)

〔研究要旨〕

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment : MCI) の診断における記憶障害検査法として適当と考えられるリバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test: RBMT) を使用して、記憶について問題を訴える高齢者の記憶障害の評価を施行した。RBMTは臨床的な記憶障害の有無の判断に役立ち、また記憶障害の自覚症状に乏しいがRBMTで異常を認め、MCIで認められる特徴的な脳血流SPECTでの後部帯状回の血流低下所見を示す症例があり、MCI候補となる記憶障害例の抽出に際してRBMTが有用であると考えられた。

Evaluation of memory disturbance for diagnosis of Mild Cognitive Impairment (MCI) with Rivermead Behavioural Memory test

Takayuki Kato M.D.

Department of Rehabilitation Medicine, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

Abstract

Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT) is a short, reliable, and a valid test of everyday memory problems. It was administered to elderly people aged over 65 years. It showed severe memory problems of patients who had little complaint of memory disturbance and had findings of MCI with SPECT. Our results suggest that the RBMT is a useful test for screening candidates for the MCI from elderly people.

〔はじめに〕

MCIは認知機能は正常範囲に保たれ、記憶障害のみを呈する群である。MCIは正常群と痴呆群の中間にあたり、痴呆群へある程度の比率で進行することが示されたことから正常群と区別すべきと考えられている²⁾。またアルツハイマー病 (AD) 初期の治療にドネペジルが使用され始めたことで、ADの早期診断が重要となっている。いずれも記憶障害の評価が診断に必須であるため、高齢者で標準化が行われ、高齢者でも施行可能な短時間・簡便を特徴とする記憶検査が望ましい。この条件で適当と思われるリバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test: RBMT) を、高齢記憶障害例に施行して有用性を検討した。

〔対象と方法〕

RBMTは実際の日常生活場面で必要とされる記憶についての障害を評価することを目的とする記憶検査バッテリーである¹⁾。RBMTはこれまでの包括的な記憶検査 (WMS-Rなど) よりも短時間で施行でき、かつ指示・手順も簡単なので高齢者や比較的重症例にも施行可能である。下位検査には並行バッテリーが用意されているため、繰り返し施行しても練習効果なしに縦断的評価が可能で

ある⁴⁾。また他の検査バッテリーでは評価されにくい展望記憶（約束などの未来の記憶）の評価が可能である。

65歳以上の高齢者で、何らかの記憶の問題を自覚、あるいは家族が認め、リハビリテーション科、神経内科の外来または入院中に記憶の障害を訴えた症例を対象とした。RBMT（Rivermead Behavioural Memory Test）日本語版、MMSE（Mini Mental State Examination）、頭部CTまたはMRI、神経学的診察を施行した。症例によってはWAIS-R（Wechsler Adult Intelligence Scale- Revised）、WMS-R（Wechsler Memory Scale- Revised）、脳血流SPECT（single photon emission computed tomography, ¹²³I-IMP, 3D-SSP）、PET（Positron Emission Tomography, ¹⁸F-FDG, SPM）を追加して施行した。

（倫理面への配慮）記憶検査等の施行に際しては被検者及び介護者に研究の内容を説明した上で口頭または書面で同意を得た。検査結果については被検者が特定できる情報と分離して扱い、個人情報特定できることのないように管理した。

〔結 果〕

症例9例（男性3例、女性6例、平均年齢75.9±6.2歳、65～82歳）を対象とした（表1）。MMSE（満点30）は平均23.7±3.7（16～27）。3語再生（近時再生課題）の得点（満点3）は平均0.67±0.87（0～3）。RBMT標準プロフィール点（SPS：満点24）は平均10.7±2.1（1～18）。RBMT下位検査のうち展望記憶の評価を含む持ち物、約束、用件の課題のSPS合計得点を展望記憶スコアとした。展望記憶スコア（満点6）は平均1.7±1.3（0～3）であった。

PetersenらによるMCIの定義³⁾によれば、標準化された記憶スケールで1.5SD以上の偏位を有する記憶障害とされていることから、日本語版RBMTにこれを適用すると60歳以上の群では、標準プロフィール点（SPS）でのカットオフ得点15/16点に一致する。

RBMT標準プロフィール点（RBMT-SPS）の16点以上と16点未満で群別すると、高得点群（n=3）ではRBMT-SPS；16.7±1.2（16～18）、RBMT展望記憶スコア；3、MMSE；24.0±3（21～27）、MMSEの3語再生得点（満点3）；1.7±0.6（1～2）。低得点群（n=6）ではRBMT-SPS；7.8±5.7（1～15）、RBMT展望記憶スコア；1±1（0～3）、MMSE；23.5±4.3（16～26）、3語再生得点；0.17±0.4（0～1）であった。RBMT-SPSとRBMT展望記憶スコアでは高得点群と低得点群で有意差を認めた（p<0.05）。MMSEは高得点群と低得点群で有意差を認めなかったが、3語再生得点では有意差を認めた（p<0.05）。

背景疾患の診断名はRBMT-SPS高得点群が陳旧性脳梗塞2例、前頭側頭型痴呆1例、低得点群は陳旧性脳梗塞1例、アルツハイマー病2例、MCIは3例であった。尚、MCIはMMSE24以上と定義した³⁾。

RBMT-SPS高得点群は、家族への詳しい聴取と本人の症状の観察により明らかな記憶障害は認められないと判断でき、治療的介入は結果として不要であった。低得点群は日常生活での記憶障害による問題が認められ、薬物治療の試行や、生活指導と継続的followが望ましいと判断された。

特に低得点群の症例No. 8（図1）では、記憶障害の自覚症状に乏しく、家の中の整理ができなくなったことを家族が訴えていたため、検索を行った。MMSEでは27点と保たれているが3語再生が0点であった。頭部MRIでは血管性痴呆と診断できるような病変は認められず、大脳萎縮も軽度から中等度であった。しかし脳血流SPECTでは、左優位両側の後部帯状回の特異的な血流低下を呈しており、この変化はMCIまたは早期アルツハイマー病で認められる所見に近似するものと判断された。

〔考 察〕

臨床的に治療的介入を必要とする記憶障害の存在を判断する際に、RBMTのカットオフ得点（-

1.5SDに相当)での群別は有用であった。またRBMTは臨床的に見過ごされそうな軽度の記憶障害を検出し、MCIの可能性のある症例を抽出しうると考えられた。

RBMTの高得点群と低得点群では、RBMT(展望記憶)やMMSE(3語再生)の下位検査で有意差が見られたが、対象症例数が少ないことと、展望記憶に関連する下位検査得点は健常高齢者でも低下することが示されている⁴⁾ので、MCIのスクリーニング目的で下位検査だけを使用することは現段階では適当でない。健常高齢者のデータを蓄積することで記憶の各要素(ないし下位検査)の標準値を示すことができれば、MCIやADで早期から低下する項目を抽出できる可能性もあり、臨床的に有用であろう。今後、高齢者について健常者と記憶障害例のデータを蓄積していく予定である。

〔参考文献〕

- 1) Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiorns R: The Development and Validation of a Test Battery for Detecting and Monitoring Everyday Memory Problems. J Clin Exp Neuropsychol. 11: 855-870, 1989
- 2) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive Impairment, Clinical Characterization and Outcome. Arch Neurol. 56: 303-308, 1999
- 3) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST: Practice parameter: Early detection of dementia: Mild cognitive impairment (an evidence-based review), Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology. 56; 1133-1142, 2001
- 4) 数井裕光, 綿森淑子, 本多留美, 時政昭次, 博野信次, 森悦朗: 日本版リバーミード行動記憶検査(RBMT)の有用性の検討. 神経進歩. 46: 307-317, 2002

表1・結果							
No	age	sex	MMSE (30点)	3語再生 (3点)	RBMT-SPS (24点)	展望記憶 (6点)	診断
1	78	F	21	1	16	3	old infarct
2	75	M	24	2	18	3	old infarct
3	67	F	27	2	16	3	FTD
4	81	M	26	1	15	3	old infarct
5	77	F	24	0	9	1	MCI
6	76	F	16	0	1	0	AD
7	82	F	21	0	1	0	AD
8	82	M	27	0	11	1	MCI
9	65	F	27	0	10	1	MCI

FTD: fronto-temporal dementia, AD: Alzheimer disease

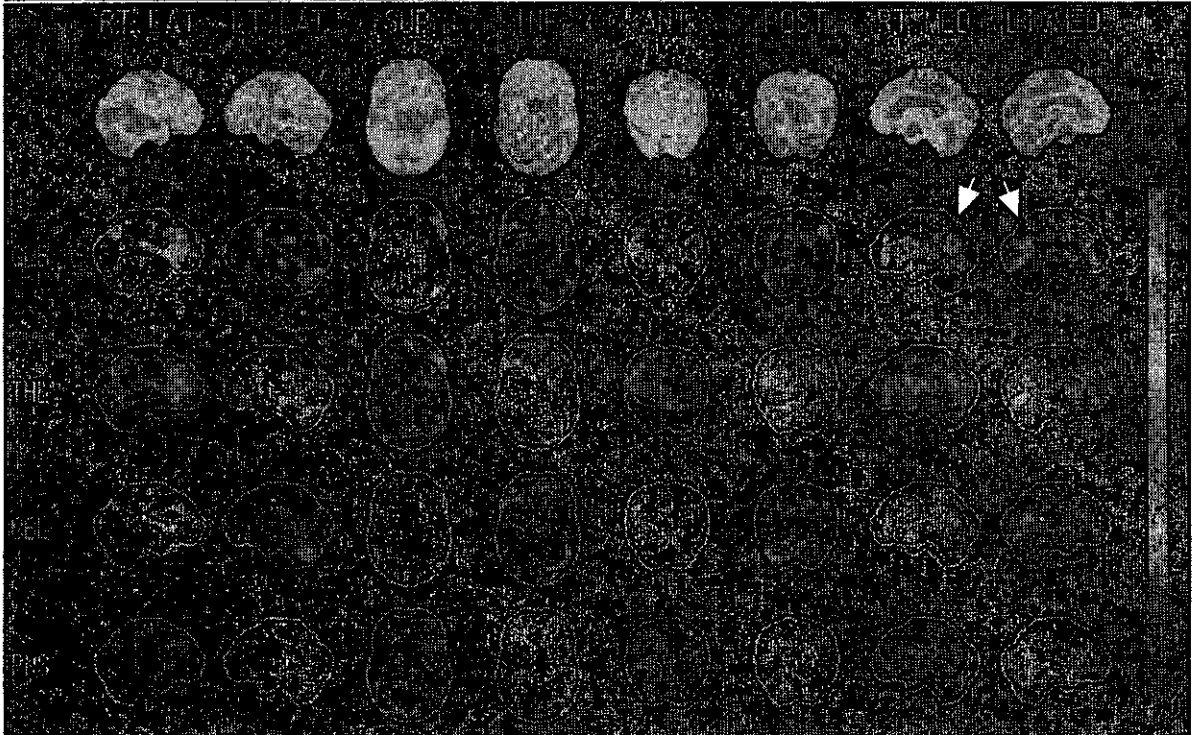
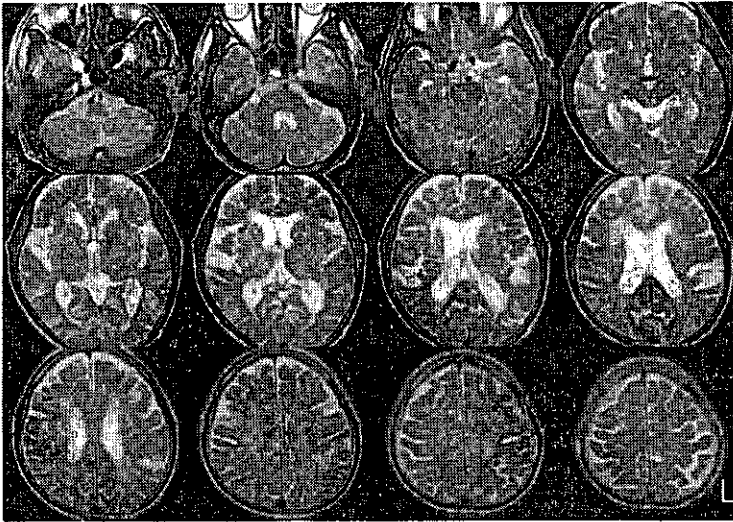
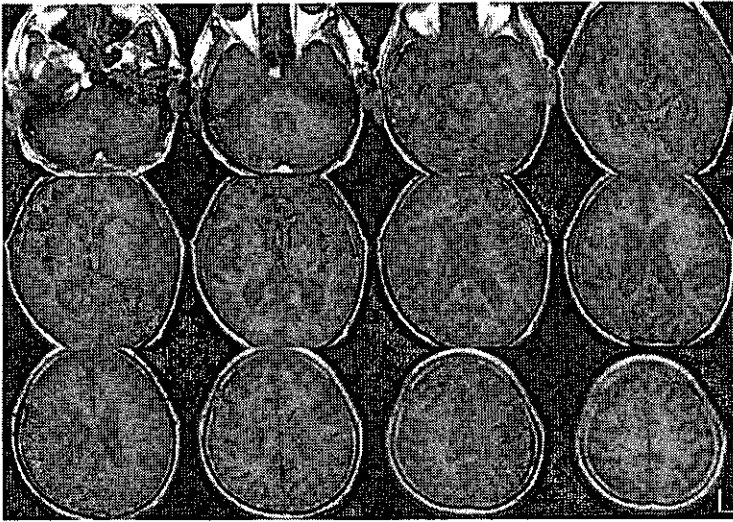


図1
症例 No.8 の頭部MRIと脳血流
SPECT (3D-SSP 処理画像)

上：頭部MRI, T1 強調画像.
Sylvian fissure周辺を中心とする大脳
皮質萎縮と, 軽度の側脳室拡大を認
める.

中：頭部MRI, T2 強調画像. 大脳
白質中心に高信号域が散在する.

下：脳血流SPECT (^{123}I -IMP, 3D-
SSP 処理画像).
左優位両側後部帯状回の血流低下所
見を認める (矢印). 頭頂葉皮質の
血流低下所見は明らかではない.

MCI としての神経原線維変化痴呆

共同研究者：坂田 増弘（東京大学・医学系大学院・精神科）

〔研究要旨〕

神経原線維変化痴呆(NFT-predominant form of senile dementia: NFTD)の形態学的特徴である、神経原線維優位型老人性変化 (tangle-predominant senile change: TSC) を呈する症例を、老人病院における多数の剖検例より抽出し、後方視的研究を行った。全症例 1088 例中、TSC 症例は 71 例 (6.5%) であり、母集団に占める TSC の割合は年齢層が上がるにつれ増加する傾向にあった。Clinical Dementia Rating Scale (CDR) で生前の認知機能が評価可能であった 60 例の TSC 症例中、CDR=0.5 であった症例は 15 例であった。これは母集団における全 CDR=0.5 症例の 9.1% に相当し、この割合も、年齢層が上がるにつれ増加すると考えられた。一方、痴呆を呈した TSC 症例の検討から、血管性病変や嗜銀性顆粒病変の合併が、その認知機能低下に関与する可能性が示唆された。以上より、超高齢者 (oldest-old) における MCI 症例の 10% 程度においては、その形態学的背景として TSC が関与している可能性が示されたとともに、痴呆の責任病巣としての TSC の重要性の評価にはさらなる検索が必要であると考えられた。

NFT-predominant form of senile dementia as the cause of mild cognitive impairment

Masuhiko SAKATA M.D.

Department of Neuropsychiatry, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

ABSTRACT

Retrospective study was performed on pathologically-selected cases with tangle-predominant senile change (TSC), the morphological feature of NFT-predominant form of dementia (NFTD). 1088 postmortem brains from consecutive autopsy cases at geriatric hospital were examined, and TSC was found in 71 cases (6.5%). The proportion of TSC cases seemed to increase according to age. Among 60 TSC cases which could be evaluated their mental status before suffering from the last fatal illness with the clinical dementia rating scale (CDR), 15 cases were CDR=0.5, which were 9.1% of the total CDR=0.5 cases. The proportion of TSC cases in the CDR=0.5 cases also seemed to increase according to age. On the other hand, investigation on the demented TSC cases suggests that cognitive decline in TSC may be affected not only by severity of NFT pathology but also by coexisting vascular lesions and/or argyrophilic grains. These results suggest that about 10% of the oldest-old subjects with mild cognitive impairment are supposed to have TSC as morphological background, but further investigation is needed to elucidate the significance of TSC as the cause of cognitive decline and dementia in the elderly.

〔はじめに〕

神経原線維変化痴呆 (NFT-predominant form of senile dementia(1)あるいは senile dementia with tangles(2): NFTD) は、Ulrich ら(3)により初めて報告された、辺縁系にほぼ限局性に多数の神経原線維変 (NFT) の出現を認めるが、老人班 (SP) に極めて乏しいといった形態学的特徴をもつ老人性痴呆の一群であり、他にも複数の機関より、senile dementia of NFT type(4)、limbic neurofibrillary tangle dementia などの呼称で報告が

ある。頻度としては、老年期痴呆症例の 1.7~5.6%(1,3~6)と報告されており、特に高齢になるほど頻度が増すとされる(4)。臨床的には、記憶障害主体で緩徐進行性の痴呆であるとされている(1,4,6)ことから、軽度認知障害(MCI)の背景として想定されるべき病理所見の一つではあるが、実際はアルツハイマー病(AD)との臨床的鑑別が困難であり、病理学的にも AD から独立した一疾患単位としての位置づけや診断基準が明確にされているとは言い難い(2)。

本研究では、NFTD の形態学的特徴である、NFT 優位型老人性変化(tangle-predominant senile change: TSC)を呈する症例を、多数の剖検例より明確な基準により病理学的に抽出し、それらにつき後方視的研究を行うことにより、老人における認知機能低下の形態学的責任病巣としての TSC の意義につき考察した。

【対象と方法】

東京都老人医療センターにおける、1995年1月より、2002年2月までに得られた剖検脳 1088 例(男性 596 例、女性 492 例、死亡時 60-104 歳、平均 80.8±8.4 歳)を対象とした。臨床病理学的に進行性核上麻痺、あるいは皮質基底核変性症と診断された例は除外されている。対象症例の臨床的痴呆症状の評価は、診療記録に基づき、Clinical Dementia Rating Scale (CDR) (7)を用いて行った。病理組織標本の作製については、当該施設の標準的プロトコルに従い、染色は HE 染色、KB 染色に加え、選択された部位に対して適宜 Gallyas-Braak (GB) 染色(9)やメセナミン銀染色を含む銀染色、コンゴレッド染色、抗タウ蛋白抗体、抗ベータアミロイド蛋白抗体、抗ユビキチン抗体、抗 α -synuclein 抗体などによる免疫組織染色を行った。また、対象症例については、剖検時に凍結保存された腎組織から抽出された DNA より、PCR 法(8)によりアポリポ蛋白 E (ApoE) 遺伝子型の同定が行われている。

対象全症例につき Braak らによる NFT と SP のステージング(10)を行い、表 1 に示す基準により以下の 5 群に症例を分類し検討した：1) mild senile change (MSC) 群、2) plaque-predominant senile change (PSC) 群、3) TSC 群、4) pathological early AD (EAD) 群、5) pathological AD (pAD) 群。

なお本研究における対象症例については、死亡時当該施設において剖検および神経病理学的検索に対する遺族の承諾が文書および口頭にて得られているものであり、また研究成果の公表に際しても個人の同定あるいは個人情報漏洩が無いよう配慮されている。また後方視的研究であるため、研究方法による対象者への不利益や危険性はないと考えられる。

【結果】

対象症例の Braak 分類によるステージングと、本研究における分類による各群の比較を、それぞれ表 2・表 3 に示す。TSC 症例の割合は年齢層が上がるにつれ増加し(図 1)、90 歳代の症例の 16.9%が TSC 症例であった。TSC 症例の中に、Braak V あるいは VI (isocortical stage)と判定されたものは存在しなかった。死亡時年齢の平均において、TSC 群(86.8±7.9 yr)と pAD 群(86.1±7.3 yr)のあいだに有意差はなかった。TSC 群の ApoE 多型に関して、e2、e3、e4 の各アリルの出現頻度は、MSC 群とは有意差はなかったが EAD 群 pAD 群とは有意に異なっていた ($p<0.01$)。CDR により生前の認知機能が評価可能であった 60 例の TSC 症例のうち、15 例が CDR=0、15 例が CDR=0.5、13 例が CDR=1、6 例が CDR=2、11 例が CDR=3 であった。母集団における CDR=0.5 全 164 症例のうち TSC 症例は 9.1%を占め 90 歳以上の症例では CDR=0.5 症例の 18.2%が TSC 症例であった。TSC 症例で Braak IV と判定された 16 例は、すべて CDR において 0.5 以上であった。痴呆を呈した (CDR=1~3) TSC (D-TSC) 症例 30 例のうち、2 例に広範な外傷性脳損傷を認め、16 例に陳旧性血管病変が合併しており、そのうち 9 例は血管性痴呆と診断されていた。認知障害の無い TSC (CG-TSC) 症例 15 例中、嗜銀性顆粒の合併を認めたのは 3 例であったが、CDR=0.5 の TSC (MCI-TSC) 症例 15 例中 6 例、D-TSC 症例 30 例中では 22 例に嗜銀性顆粒の合併を認めた。レビー小体は、CG-TSC 例中 2 例、MCI-TSC 例中 2 例、D-TSC 例中 6 例に観察されたが、レビー小体型痴呆と診断されたものは無かった。

【考察】

本研究での分類による TSC 群は、母集団における頻度、超高齢者に多いという特徴、辺縁系を中心とした限局性の NFT の出現、また ApoE 遺伝子多型における特徴 (e4 が少ない) といった点において、これまで NFTD について報告されている特徴(1~5)に矛盾しない。特に、死亡時平均年齢や ApoE 多型の比較によれば、TSC 群が EAD あるいは pAD 群の前段階であるとは考えにくい。よって TSC における老人性変化には、AD とは異なる病原論的背景を想定すべきだと考える。

CG-TSC 例はすべて Braak III であり、Braak IV の TSC は全例認知障害を認めたことから、TSC における認知障害の出現において、NFT 病理の程度、とくに海馬における NFT の集積が重要な意味を持つことが予想される。これは、oldest-old における痴呆の発現においては Braak IV がクリティカルなステージとなるとする Gold らの報告(11)と一致する所見である。一方、海馬傍回における NFT の集積は、エピソード記憶の障害に相関するが、全体的な認知機能低下とは相関しないという報告(12)もある。この点においては、本研究では、TSC における痴呆発現に関し、血管性病変や嗜銀性顆粒病変の合併が関与している可能性が示唆された。

NFTD の変性痴呆としての明確な位置づけのためには、病理学的に、辺縁系における NFT の集積のみで、痴呆の発現に十分であるのかどうかという点についてより明確にする必要があり、そのためには、脳血管性痴呆や嗜銀顆粒性痴呆に関するさらなる知見の集積も期待される。また NFTD の生前診断が難しい現状では後方視的研究では限界があり、oldest-old の MCI の 10%程度は TSC 病理を有するとの仮定の下に臨床経過を注意深く追うことが必要であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Baner C., Jellinger KA: Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type: a rare subtype in very old subjects. *Acta Neuropathol.* 88: 565, 1994
- 2) Jellinger KA., Baner C: Senile dementia with tangles (tangle predominant form of senile dementia). *Brain Pathol.* 8: 367, 1998
- 3) Ulrich J., Spillantini MG., Goedert M. et al: Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia. *Neurodegeneration.* 1: 257, 1992
- 4) Yamada M., Itoh Y., Otomo E. et al: Dementia of Alzheimer type and related dementia in the aged: DAT subgroups and senile dementia of the neurofibrillary tangle type. *Neuropathology.* 16: 89, 1996
- 5) Baner C., Egensperger R., Kosel S. et al: Low prevalence of apolipoprotein E ϵ 4 allele in the neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia. *Acta Neuropathol.* 94: 403, 1997
- 6) Ikeda K., Akiyama H., Arai T. et al: A subset of senile dementia with high incidence of apolipoprotein E ϵ 2 allele. *Ann Neurol.* 41: 693, 1997
- 7) Hughes CP, Berg L., Danziger WL. et al: A new clinical scale for the staging of dementia. *Br J Psychiatry.* 140: 566, 1982
- 8) Wenham PR., Price WH., Blandell G. Apolipoprotein E genotyping by one-stage PCR. *Lancet.* 337: 1158, 1991
- 9) Braak H., Braak E. Ohm T. et al: Silver impregnation of Alzheimer's neurofibrillary changes counterstained for basophilic material and lipofuscin pigment. *Stain Technol.* 63: 197, 1988
- 10) Braak H., Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 82: 239, 1991
- 11) Gold G., Bouras C., Kövari E. et al: Clinical validity of Braak neuropathological staging in the oldest-old. *Acta Neuropathol.* 99: 579, 2000
- 12) Mitchell TW, Mufson EJ., Schneider JA. et al: Parahippocampal tau pathology in healthy aging, mild cognitive impairment, and early Alzheimer's disease. *Ann Neurol.* 51: 182, 2002

表1 老人性変化各群の分類基準

		NFT staging						
		0	I	II	III	IV	V	VI
SP staging	0	MSC			TSC			
	A							
	B	PSC			EAD			
	C						pAD	

表2 対象症例の Braak 分類別症例数

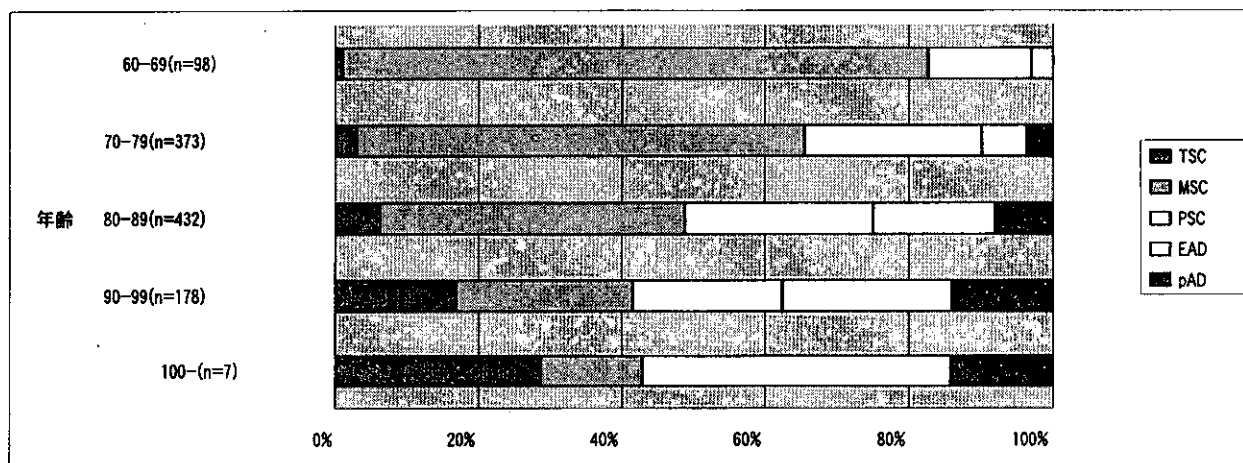
		NFT staging						
		0	I	II	III	IV	V	VI
SP staging	0	8	213	60	30	9	0	0
	A	9	196	56	25	7	0	0
	B	3	121	59	41	4	0	0
	C	1	48	34	55	44	64	11

赤字が TSC 群

表3

	n	男	女	平均死亡時年齢	ApoE		
					e2	e3	e4
TSC	71(6.5%)	26	45	86.6±7.9	6.6%	91.4%	2.0%
MSC	542(49.8%)	332	210	78.0±8.0	4.3%	91.3%	4.4%
PSC	256(23.5%)	154	102	81.1±7.6	3.3%	83.4%	13.3%
EAD	144(13.2%)	60	84	85.2±7.3	3.6%	79.3%	17.1%
pAD	75(6.9%)	24	51	86.1±7.3	2.7%	74.6%	22.7%

図1 老人性変化各群の年齢層別割合



田舎の民間市中病院における「物忘れ外来」の創設と MMSE の国際比較

研究協力者：西野 洋（亀田総合病院・クリニック 神経内科）

〔研究要旨〕

MCI を含め、痴呆研究、特に疫学調査においては、地域性を考慮する必要がある。大都会における痴呆患者の発症率、受診動向などが、田舎における発症率、受診動向が同じであるとは限らない。従って、MCI 研究でも、都会での施設と田舎での施設と多様性を持たせることが理想的であろう。

Memory Clinic in a Rural Japanese Community – Difficulties with International Comparisons of MMSE Scores

Hiroshi Nishino, MD

Department of Neurology, Kameda Medical Center, Kamogawa, Japan

Regional differences or specificities should be taken into consideration in the studies on the epidemiological aspects of dementia including MCI (mild cognitive impairment). The incidence and the referral pattern of dementia patients in the urban city may differ from those in the rural town. It is thus ideal to include an institution in the rural area in this national study on MCI.

In an attempt to establish an Alzheimer Disease research center in the rural Japan, memory clinic was established at Kameda Medical Center. Kameda is located in Kamogawa City, which is at the southern end of Boso Peninsula and is populated by approximately 30,000 people. The clinic is open once a week. During the first 6 weeks, 12 patients visited the clinic. As the initial screening test of mental status, Hasegawa's dementia screening test was used in the first 2 patients, and Japanese version of MMSE (J-MMSE) in the subsequent 10 patients. J-MMSE score ranged from 20 to 30, with an average score of 24.3. Clinical diagnoses based on the history, neurological examination, and brain imaging (CT or MRI) included 8 AD, one FTD, one vascular dementia and one pseudodementia patients. It is expected that approximately 100 patients will visit the clinic in the following one-year period. Of 100 patients, 20 to 30 patients will qualify as MCI, based on other studies and the preliminary distribution of MMSE scores at the clinic.

By continuing this project, MCI registry will be established in a rural Japanese community. A long-term follow-up of these patients including some autopsy cases will shed light on the epidemiology and natural course of MCI in Japan.

The author (HN) was trained as a neurologist at Mayo Clinic Rochester where Dr Ronald Petersen proposed the concept of MCI. The Mayo residents used Kokmen MMSE which is different from MMSE widely used in the US. In light of the unique experience, the author discussed difficulties with international comparison with MMSE due to the difference in the language, history and culture.

亀田メディカルセンターのある鴨川市は、千葉県房総半島南端に位置し、人口は3万人に満たない小さな町である。地域の主たる産業は農業、漁業そして観光であり、年齢65才以上の割合は26.7%に達する高齢化地域でもある。田舎におけるMCI研究の拠点を築く第一歩として、亀田メディカルセンターにおいて「物忘れ外来」を開設した。亀田メディカルセンターは亀田総合病院と亀田クリニックからなり、今回の「物忘れ外来」は亀田クリニックにおいて、02年11月末から、毎週土曜日の午前に開設した。一般への案内は、2週間ごとに発行される患者向けニュースレターにて最初に紹介し、また、ホームページ上に紹介記事を書いた。田舎における受診状況をみる目的もあり、予約制により、初診患者のみの受け付けとし、神経内科外来からの紹介は受け付けなかった。最初の6週間間に受診した患者は12名であった。内訳は、男性4名、女性8名、平均年齢は75.1歳であった。最初の2名は長谷川式を施行し、以後の10名はMMSEを使用した。Scoreは20から30に分布し、平均は24.3であった。仮に、単純にMMSE24~27をMCI群とすると半数(6例)が該当した。各種検査に同意した患者数は、頭部画像検査12名(全員)、脳血流シンチ4名、神経心理検査1名、脳波検査1名であった。髄液検査に同意した患者は無かった。初診時診断は、AD8名、FTD1名、血管性痴呆1名、鬱病1名であった。まだ「物忘れ外来」を創設したばかりであるが、これまでの受診動向から推測すると、年間に100名前後の初診患者が予想され、うち40名前後がMCI近傍に位置すると思われる。MCI群に焦点を当て、積極的な説明を行うことにより、より多くの患者から同意が得られるものと期待しているが、髄液検査に協力を得られる患者数は予測できない。今後、症例数を蓄積して、鴨川市における痴呆患者、特にMCI患者の特徴を明らかにしてゆきたい。

さて、MCIの概念を非常に有名にしたのは、メイヨークリニックのDr Ronald Petersenであり、筆者はメイヨークリニックにて神経内科臨床研修を受けた時、Dr Ronald Petersenと一緒に仕事をした。メイヨークリニック神経内科臨床の現場では、Dr Kokmenによって開発された独自のMMSEを使用しており、私自身もこれを使用していたが、このMMSEはアメリカの中でも特異である。アメリカで広く使用される通常のMMSEでは満点が30であるが、Kokmen MMSEは満点が38点である。このようにMMSEはアメリカの中でも複数存在し、MMSEの内容には各国の歴史、文化、言語が、ある程度関係しており、単純な翻訳では使用できず、それぞれの国のMMSEに「正常値」を設定することが望まれる。

海馬の視覚的評価および体積測定可能な MRI 三次元撮像法

班 員：青木 茂樹（東京大学・大学院医・放射線医学）

〔研究要旨〕

認知障害の MRI による評価法の標準化，簡易化を目的として，三次元撮像法の最適化を検討した。現在のところ施設の異なる場合に体積計測を行うことは難しく，冠状断を視覚的に検討する方法を検討した。

3D MRI for both volumetry and visual assessment

Shigeki AOKI

Department of Radiology, Graduate school of Medicine, University of Tokyo

ABSTRACT

Optimization of MR imaging sequences for evaluation of cognitive disorders was performed. At this time, volumetric evaluation in different institute was difficult to perform and coronal reconstructed images appeared to be suitable.

〔はじめに〕

認知障害の研究には MRI の三次元撮像法がリファレンスとして必須であるが，その撮像の最適化は十分とは言えない。また，脳の体積測定が重要であることも周知であるが，解析ソフトによる違いや，手間などでまだ広く用いられるに至っていない。

〔目的〕

現状では MRI 画像を用いた海馬などの体積測定を各施設で統一して行うことは困難と考え，三次元画像からの冠状断再構成像で評価することを提案し，その撮像法の最適化，と研究班内での統一をはかる。三次元画像からの再構成とするのは，正確な冠状断が得られること，データを保存することにより，任意の部位の体積測定が将来可能であることによる。

〔方法〕

文献検索によりスタンダードの撮像法を検討した。装置の進歩もあるため，実際に正常ボランティアで種々の三次元撮像 MRI を行い，画質を検討した。MRI は被曝がなく，造影剤も用いないためボランティアへの侵襲はない。研究班の撮像装置の違いも考慮してプロトコールを作成した。

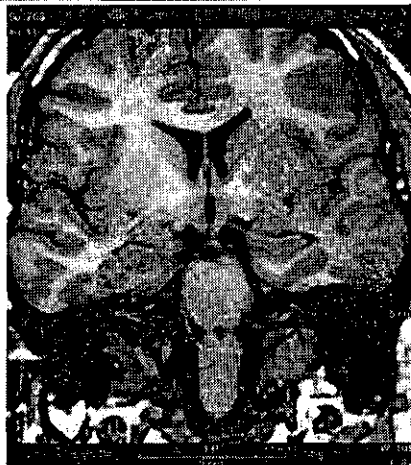
〔結果〕

文献的には、グラディエントエコー系の T1 強調三次元撮像法を用いるものがスタンダードと考えられた。volumetry だけでなく、視覚的評価を行うためには、空間分解能、コントラスト分解能の高い撮像を行う必要があると考えられた。1.5T では 5 分から 10 分程度の長めの撮像時間が必要と考えられた。GE 社製 MRI では TR 20ms, TE 3ms 程度の 3D SPGR(fast の option なし)で、1 voxel を 1.0x1.0x1.3mm 程度の size で 7 分ほど掛けて行う必要があった。Siemens 社製 MRI では MPrage に相当する。冠状断の標準化では、得られたデータから MPR(multiplanar reconstruction)を行う。正確な正中矢状断に直行し、かつ海馬の平面(側脳室下角)に垂直な冠状断を作成する。MPR は FOV16cm 程度、スライス厚 3mm, 間隔 3mm 程度がよいと考えられた。

【結語】

認知障害の評価のための MRI 撮像法、とくに三次元撮像法について検討した。

SPGR vs fast SPGR



SPGR 8.5min



Fast SPGR 3.5min

横浜労災病院神経内科における物忘れ患者のプロファイルとアプローチ

研究協力者：今福一郎（横浜労災病院神経内科）

[研究要旨]

軽度認知機能障害（mild cognitive impairment MCI）は本来 Alzheimer 病等の変性痴呆への進展を前提とする概念であるが、血管障害を基盤とする MCI（vascular MCI）の概念が最近呈示されている。その中で、回復可能な脳循環予備能低下による記銘力障害により、amnesic MCI に類似した病態を呈する患者を報告し、注意を喚起したい。

Proposal of the recognition of treatable hemodynamic mild cognitive impairment (MCI), a subtype of vascular MCI

Ichiro IMAFUKU

Director, Department of Neurology, Yokohama Rosai Hospital

ABSTRACT

We experienced nine patients presenting with mild cognitive impairment (MCI) in our clinics and two of them were interpreted as early Alzheimer's disease. Three other cases with severe stenosis or occlusion of internal carotid artery mimicked Alzheimer's disease or MCI. Two of them with severe stenosis or occlusion of unilateral internal carotid artery presented clinical features similar to MCI. Hemodynamic cerebral ischemia was confirmed by dynamic SPECT study. Carotid endarterectomy of the stenotic artery improved cognitive function of one of these patients. We propose the term "hemodynamic MCI" as a subtype of vascular MCI, that is potentially treatable and should not be confused with MCI with degenerative background.

[目 的]

内頸動脈の頸部から頭蓋内への移行部位頭部主幹動脈高度狭窄により、高次機能障害を呈することがあり、記銘力障害等が主体となる場合は、機械的に軽度認知障害（MCI）に分類される場合があり、変性型 MCI との鑑別が難しい場合が存在する。横浜労災病院神経内科では、「物忘れ」を呈する病態の中で、内頸動脈血栓内膜剥離術等により回復が期待できる、循環障害を基盤とする認知障害の存在にこれまで注目してきた。

今回「物忘れ」を主訴として来院する患者の中に、内頸動脈や中大脳動脈といった頸～頭部主幹動脈の高度狭窄に伴う高次機能障害を呈する症例があることを示すことで、治療可能な症例の存在を喚起するのが本研究の目的である。

[方 法] 「物忘れ」を主訴に横浜労災病院神経内科を受診する患者に、巣症状検出を含む慎重な神経内科学的検索の上、頸動脈エコー、頸から頭部 MRA による血管評価を行い、主幹動脈に高度狭窄を認めた症例について ^{99m}Tc -ECD SPECT と Diamox® 負荷 ^{99m}Tc -ECD SPECT を施行し、認知障害への関与、並びに内頸動脈血栓内膜剥離術による回復の可能性について検討した。

〔倫理面への配慮〕以上の検査は、脳血管障害の患者に対して、保険診療のもとで日常行われている検査であり、倫理上問題ないとする。

〔結 果〕当科外来通院中の MCI 患者数は 9 名、うち 2 名は早期の AD と診断され、SPECT 画像による頭頂葉の血流低下が診断上有用であった。MCI 9 名以外に内頸動脈の高度狭窄や閉塞により MCI または記憶力障害主体の痴呆様症状を呈した症例が 2 名おり、左側頭葉内側面を含む脳循環予備能が低下していた。その他、頭蓋内内頸動脈の狭窄により痴呆を呈したと考えられる症例が 1 名いた。脳循環予備能が低下していた 2 名は、そのために記憶力障害等の高次機能障害を呈したと考えられ、MCI とは診断しなかったが、MCI 類似の所見を呈しており、以下に注意を喚起するため示す。

症例 1. 79 歳男性。ものの置き場所をすぐ忘れるという主訴で受診。旅行中右にある他人の器の食べ物を食べたり、出口がわからなくなったりするような、無視あるいは半盲を示唆する病歴が存在した(図 6)。CT scan 上は左頭頂葉皮質に小梗塞を認めた(図 7)。^{99m}Tc-ECD SPECT では、Diamox®負荷前にも側頭、頭頂、後頭葉の顕著な血流低下を認めたが、Diamox®負荷 ^{99m}Tc-ECD SPECT により、半球間差はより明瞭となり、同部位の脳循環予備能が示唆された(図 8)。脳血管造影検査にて左内頸動脈は閉塞し、左中大脳から後大脳動脈は側副血行路によりかろうじて血流が保たれていることが明らかになった。現在も軽度の同様な臨床症状は残っているが、自然軽快しており、左内頸動脈閉塞時に一過性に症状が増悪可能性があると考えた。注意深い病歴聴取と神経学的所見をとらなければ MCI と誤ってしまう症例である。

症例 2. 73 歳男性。一過性右片麻痺(TIA)の既往あり。記憶力障害を主訴に来院。TIA 発症後 1 ヶ月後の CT scan では、右尾状核頭部等に小梗塞を認めたが、左大脳半球の梗塞は目立たず、左大脳半球皮質は萎縮していると判断した。頸動脈エコーでは、左内頸動脈起始部の閉塞が疑われたが、脳血管造影検査では左内頸動脈起始部高度狭窄が確認された(図 9)。術前には失語症や生活記憶と記憶力障害等の高次機能障害を認めたが、内頸動脈血栓内膜剥離術後は、失語症状としての話し言葉の理解、物品呼称、読み・書字、計算の障害が著明改善した。また、生活記憶も改善したが、記憶力障害の後遺症が残った(図 10)。内頸動脈血栓内膜剥離術後の脳循環予備能は回復している(図 11)。本例は TIA を生じる数年前から記憶力障害が徐々に進行していたようで、当時は MCI と誤る可能性がある。また、術後の現在は記憶力障害も徐々に改善しており、このような背景を知らないと現在でも MCI と間違えやすい症例である。

〔考 察〕脳循環予備能低下を示す症例は、一過性の症状増悪や記憶力障害以外の神経症状を呈すれば MCI と鑑別しやすい。しかし、主幹動脈狭窄により「物忘れ」のみが緩徐進行する例も存在すると思われ、このような症例の鑑別には、頸動脈エコー、Diamox®負荷 ^{99m}Tc-ECD SPECT が有用である。MCI に関しては、血管障害性の病態だけでなく、主幹動脈狭窄による低灌流に伴うものについても配慮する必要がある。これらの症例の特徴は、画像上脳梗塞を伴っていても程度が軽く、そのみで認知障害を説明するのが困難で、神経学的所見を正確にとらないと、変性型 MCI に安易に分類される可能性がある。また、剖検で脳のみを検索していると、原因が分からない可能性があり、内頸動脈の閉塞の有無についても、慎重な検索が必要である。

〔結 論〕脳循環予備能低下により高次機能障害を呈してくる症例は、変性型 MCI との鑑別上無視できない点を強調したい。

〔参考文献〕

Eric J, Heyer, et al. : Neuropsychometric Changes in Patients After Carotid Endarterectomy. Stroke. 29 : 1110-1115, 1998

Ⅲ．研究成果の刊行に関する一覧表

〔研究成果の一覧〕

1. Saito Y, Geyer A, Sasaki R, Kuzuhara S, Nanba E, Miyasaka T, Suzuki K & Murayama S: Early onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation *Neurology* 2002; 58:811-813
2. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S: Severe Involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* 2002; 61: 789-796
3. Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Murayama S: Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with ApoE e4 homozygosity. *Ann Neurol.* 2002; 52: 351-355
4. Kaneko K, Yoshida K, Arima K, Ohara S, Miyajima H, Kato T, Ohta M, Ikeda S: Astrocytic deformity and globular structures are characteristic of the brains of patients with aceruloplasminemia. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61:1069-1077
5. Takanashi M, Mori H, Arima K, Mizuno Y, Hattori N Expression patterns of tau mRNA isoforms correlate with susceptible lesions in progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration. *Molecular Brain Research* 2002;104:210-219
6. Okeda R, Arima K, Mawai M Relationship between diffuse myelin loss in the cerebral white matter and arterial changes in cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL): examination of cerebral medullary arteries by reconstruction of serial sections from an autopsy case. *Stroke* 2002;33:2565-2569
7. Kanemaru K, Yamanouchi H: Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. *J Neurol* 2002; 249-1125-1126
8. Kazama H, Hosoi T, Nakahara K, Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Toba K, Yamanouchi H, Orimo H: Association between a promoter polymorphism of the paraoxonase PON1 gene and pathologically verified idiopathic Parkinson's disease. *Geriatrics and Gerontology International* 2002; 2: 91-96
9. 栗崎博司, 四茂野はるみ, 村山繁雄, 蛇沢晶: 無/低セルロプラスミン血症を伴った多系統萎縮症 - 2 剖検例での脳内鉄沈着の検討 *臨床神経* 2002; 42: 293-298
10. Ishiwata, K., Nariai, T., Kimura, Y., Oda, K., Kawamura, K., Ishii, K., Senda, M., Wakabayashi, S. and Shimada, J.: Preclinical studies on [11C]MPDX for mapping adenosine A1 receptors by positron emission tomography. *Ann Nucl Med.* 2002; 16:377-382
11. Xu, B., Grafman, J., Gaillard, W. D., Spanaki, M., Ishii, K., Balsamo, L., Makale, M. and Theodore, W. H.: Neuroimaging reveals automatic speech coding during perception of written word meaning. *NeuroImage.* 2002; 17:859-870