

図1. 症例1の初診時の脳画像所見

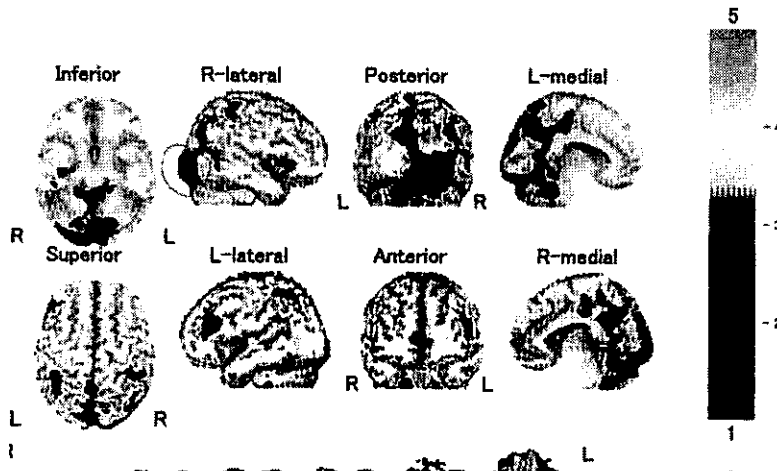


日付: 2002/07/18 名前:

年齢: 67 性別: M eZIS

MEMO:

相対的血流低下部位表示
Extent n >= 300 voxels



初診時 MRI では脳溝のびまん性開大があり、両側海馬（やや右優位）の中等度萎縮が認められる（上）。初診時の脳血流 SPECT の eZIS 画像（下）では右海馬と両側帯状回後部-楔前部の血流低下が認められる。

表 8. MCI に関連する精神・神経疾患

| 記憶障害 | なし | -1.5SD 未満 | -1.5SD 以上 |
|----------|--|---|-----------------------------|
| | (自覚的愁訴のみ) 21 人 AD の SPECT パターンあり | 前 MCI 状態 複数検査 3 人 1 回検査 7 名 | MCI 1. MCI を維持 2. 痴呆化 |
| 明瞭な神経疾患 | PD | PDD MSA | PDD |
| 先行する精神障害 | | 老年期幻覚妄想状態・ 初老期躁うつ病からの移行 遅延再生障害, AD の SPECT パターン | |

軽度認知障害患者における神経心理検査得点の検討

研究協力者：児玉 千稲（国立精神・神経センター武蔵病院・臨床検査部）

分担研究者：有馬 邦正（国立精神・神経センター武蔵病院・臨床検査部）

〔研究要旨〕

国立精神・神経センター武蔵病院物忘れ外来を特定の期間に受診した患者のうち、初診時に暫定的に mild cognitive impairment (MCI) と診断された患者 10 例の神経心理検査得点を分析した。全例 MMSE は 24 点以上であり、何らかの記憶障害を自覚している患者であった。これらの患者を対象に、神経心理検査として、MMSE、レーヴン色彩マトリシス、時計描画、WMS-R、RBMT を施行した。WMS-R の指標によって患者を遅延再生低下群と遅延再生保持群とに分け、各神経心理検査得点を比較検討した結果、知能、見当識、構成機能においては群間差は認められず、記憶機能のみで有意差が認められた。また、遅延再生低下群では、記憶機能のなかでも特に展望記憶が低下しており、2 群を分ける指標として展望記憶得点が有効である可能性が示唆された。来年度の課題として、これらの 2 群の経過を追い、遅延再生低下群と遅延再生保持群における神経心理検査得点の変化を検討することを考えている。また、さらに例数を増やしていくことも目標である。

Investigation of cognitive test performance of patients with mild cognitive impairment

Chiine Kodama
Kunimasa Arima

Departments of Laboratory Medicine,
National Center Hospital for Mental, Nervous and Muscular Disorders,
National Center of Neurology and Psychiatry

Abstract

The purpose of this study was to investigate the cognitive dysfunction characteristic in patients with mild cognitive impairment (MCI) who had subjective memory complaints and scored 24 or higher with Mini-Mental State Examination (MMSE) in the memory clinic. We assessed ten patients by five cognitive tests: MMSE, Raven's Coloured Progressive Matrices, Clock Drawing Test, the Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R), and Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT). Patients were categorized into the memory deficit group and normal memory one based on their delayed recall index of WMS-R. We analyzed the performance on each cognitive test except for WMS-R, and found significant differences only in the RBMT scores, especially in the prospective memory subscore, between the two groups. Our result indicates that the lower prospective memory score discriminates between groups with or without objective memory deficit.

〔はじめに〕

武蔵病院では、今年度 8 月より神経心理検査として、Mini-Mental State Examination (MMSE)、レーヴン色彩マトリシス、ウェクスラーメモリースケール (WMS-R)、時計描画を施行し、知能、見当識、記憶、構成面から認知機能の評価を行っている。その上で、MMSE が 24 点以上の場合には、患者の記憶機

能をより詳細に検討するため、日本版リバーミード行動記憶検査 (RBMT) を施行している。

初診時に、暫定的に軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI) と診断された患者の神経心理検査得点を観察すると、MMSE 得点が 24 点以上である患者のなかに、標準化された記憶検査において障害が認められる群と障害が認められない群とがある。Petersen¹ は、MCI の中でも、記憶機能にのみ障害が認められる amnesic MCI がアルツハイマー病に移行する率が高いと述べており、このような記憶検査で障害が認められる群と認められない群間での神経心理検査得点の特徴を検討することは有用であると考えられる。

〔目的〕

WMS-R の遅延再生指標によって、記憶障害が認められる群と障害が認められない群とにわけ、群間で MMSE、レーヴン色彩マトリクス、時計描画、RBMT の各得点を比較検討する。

〔対象と方法〕

対象：初診時に暫定的に MCI として診断された患者 10 例 (男性 3 例、女性 7 例)。全例 MMSE24 点以上で、何らかの記憶障害を自覚していた。平均年齢 67±11.1 歳 (45-82 歳)、平均教育年数 12.3±1.5 年 (11-14 年)。

方法：神経心理検査として、対象例全例に MMSE、レーヴン色彩マトリクス、WMS-R、時計描画、RBMT を施行した。その後、対象例を WMS-R の遅延再生指標により群別した。WMS-R の指標の標準化は 74 歳までであるが、75 歳以上の 2 名に関しては 74 歳の基準を用いて指標を算出した。遅延再生指標が健常平均-1.5SD 以下 (指標 77 以下) を遅延再生低下群、それ以外を遅延再生保持群とした。そして、MMSE、レーヴン色彩マトリクス、時計描画の得点、RBMT の標準プロフィール点、スクリーニング点、下位項目得点を、t 検定により 2 群間で比較した。

〔倫理面への配慮〕

神経心理学検査については、検査の方法と意義を患者に説明して同意を得て施行した。また、結果の検討の際には、患者の生年月日、教育歴以外の患者の個人情報削除した。

〔結果〕

遅延再生低下群は 6 例 (男性 2 例、女性 4 例) で、MMSE 平均 26.0±1.5 点、遅延再生指標平均は 61.7±9.9 であった。また、遅延再生保持群は 4 例 (男性 1 例、女性 3 例) で、MMSE 平均 27.8±2.6 点、遅延再生指標平均 108.3±8.6 だった。

各神経心理検査得点を 2 群間で比較した結果、MMSE、レーヴン色彩マトリクス、時計描画の得点においては、遅延再生低下群、遅延再生保持群間に有意な差は認められなかった。また、その得点はどちらの群においても健常範囲内であった。一方、RBMT の標準プロフィール点、スクリーニング点においては、両得点ともに遅延再生低下群の方が有意に低くなっていた ($p<0.01$)。

さらに、RBMT で測定している記憶機能のうち、どのような種類の記憶機能が遅延再生低下群において低下しているのかを検討するために、RBMT 下位項目の標準プロフィール点を展望記憶、直後再生、遅延再生、再認の 4 つのカテゴリーにまとめて各得点を群間で比較した。その結果、遅延再生低下群では、遅延再生保持群に比して有意に展望記憶得点が低かった ($p<0.01$) 一方で、直後再生、遅延再生、再認得点では有意差は認められなかった。

〔考察〕

遅延再生低下群と遅延再生保持群間では、RBMT の標準プロフィール点、スクリーニング点に差が認められた一方で、MMSE、レーヴン色彩マトリクス、時計描画の得点には差が認められなかった。つまり、2 群は記憶機能にのみ差が認められており、知能、見当識、構成機能は両群ともに健常範囲で有意な差はなかったと考えられる。さらに、遅延再生低下群において特徴的に低下している記憶機能を検討した結

果、展望記憶、直後再生、遅延再生、再認の4つのカテゴリーの中で、特に展望記憶で群間差が認められた。これより、何らかの記憶障害を自覚している患者群において、標準化された記憶検査の遅延再生で障害が認められる群と認められない群とを分ける指標の1つに展望記憶の得点が有効である可能性が示唆された。

今年度は遅延再生保持群と遅延再生低下群の神経心理検査得点の特徴を横断的に検討した。来年度の課題としては、2群の経過を追い、遅延再生低下群と遅延再生保持群における神経心理検査得点の変化を検討することがあげられる。amnesic MCI はアルツハイマー病に移行する率が高いと仮定されていることから、本研究における遅延再生低下群の経過観察は非常に重要であると考えられる。遅延再生低下群において今後の記憶検査得点の変化を追跡するとともに、現在正常範囲に保たれているその他の認知機能検査得点の変化を追跡することも必要となるだろう。また、今年度はまだ症例数が少ないため、来年度はさらに例数を増やしていくことも目標である。

〔文献〕

1. Petersen, R.C. Conceptual Overview. In Mild Cognitive Impairment, edited by Petersen, R.C. ed, pp.1-14. Oxford University Press. New York, 2003.

表1 症例一覧

| Sub. | sex | age | edu | MMSE | WMS-R 遅延再生 指標 |
|------|-----|------|------|------|---------------------|
| 1 | F | 69 | 12 | 27 | 50 |
| 2 | M | 59 | 12 | 27 | 52 |
| 3 | F | 82 | 11 | 24 | 62 |
| 4 | F | 69 | 12 | 25 | 63 |
| 5 | F | 74 | 11 | 25 | 66 |
| 6 | M | 80 | 14 | 28 | 77 |
| 7 | F | 64 | 12 | 26 | 96 |
| 8 | F | 54 | 16 | 30 | 110 |
| 9 | F | 45 | 12 | 30 | 111 |
| 10 | M | 74 | 11 | 25 | 116 |
| 平均 | | 67.0 | 12.3 | 26.7 | 80.3 |
| SD | | 11.1 | 1.5 | 2.0 | 24.3 |

表2 MMSE、レーヴン、時計描画結果

| 検査 | | 平均得点群 | 記憶低下群 |
|--------------|----|-------|-------|
| MMSE (30点満点) | 平均 | 27.8 | 26.0 |
| | SD | 2.3 | 1.4 |
| レーヴン (36点満点) | 平均 | 31.0 | 29.8 |
| | SD | 3.4 | 4.5 |
| 時計描画 (5点満点) | 平均 | 4.8 | 4.3 |
| | SD | 0.4 | 0.7 |

表3 RBMT標準プロフィール点、スクリーニング点結果

| 検査 | | 平均得点群 | 記憶低下群 |
|----------------------|----|-------|-------|
| 標準プロフィール点 (24点満点) | 平均 | 21.5 | 10.8 |
| | SD | 1.8 | 4.4 |
| スクリーニング点 (12点満点) | 平均 | 10.3 | 3.7 |
| | SD | 1.5 | 2.5 |

表4 RBMTカテゴリー別標準プロフィール点結果

| 検査 | | 平均得点群 | 記憶低下群 |
|-------------|----|-------|-------|
| 展望記憶 (2点満点) | 平均 | 1.6 | 0.5 |
| | SD | 0.4 | 0.3 |
| 直後再生 (2点満点) | 平均 | 2.0 | 1.3 |
| | SD | 0.0 | 0.6 |
| 遅延再生 (2点満点) | 平均 | 1.9 | 0.8 |
| | SD | 0.1 | 0.8 |
| 再認 (2点満点) | 平均 | 1.5 | 0.8 |
| | SD | 0.5 | 0.4 |

脳脊髄液バイオマーカーと剖検所見との対応

—および、脳脊髄液追跡結果について

班 員：金丸 和富（東京都老人医療センター・神経内科）

【研究要旨】

脳脊髄液バイオマーカーの意義を明らかにするため、CSF tau, ptau, A β 42 の値と病理所見（神経原線維変化：NFT, 老人斑：SP, アミロイド・アンギオパチー：AA）とを対比して検討した。対象は40例（男26例, 女14例, 平均77.5 \pm 7.1歳。アルツハイマー病：AD 5例, レヴィー小体型痴呆：DLB 4例, 進行性核上性麻痺：PSP 6例, 皮質基底核変性症：CBD 3例, クロイツフェルト・ヤコブ病：CJD 2例など）。CSF tau, ptau (ptau-181), A β 42 はELISA (Innogenetics) によって測定した。NFT, SP, AAの出現量は、鍍銀染色, コンゴールレッド染色に、抗A β および抗tau抗体を用いた免疫組織染色を加え、NFT (Braak 1-6), SP(0-3), AA(0-3)に分類して判定した。CSF tauは、NFT, SP, AAのいずれとも相関しなかった。CSF ptauは、NFT^{**}, SP^{**}と、また、CSF A β 42は、NFT^{*}, SP^{**}, AA^{**}のいずれとも有意な相関が認められた(* p <0.05, ** p <0.01)。CSF tauではなく、ptauが、ADの脳病理像を反映している。CSF A β 42は β -amyloidの沈着(SP, AA)と強く関連していた。これまでの、CSF追跡結果と合わせると、CSF ptauがADの早期診断に有用であると考えられる。その他、脳脊髄液バイオマーカーの追跡結果では、CSF A β 42が経過とともに徐々に低下した。

Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology

Kazutomi KANEMARU

Department of Neurology, Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital

ABSTRACT

Measurement of CSF biomarkers such as tau, ptau and Abeta42 is useful to diagnose Alzheimer's disease (AD). However, it is still controversial whether the levels of CSF biomarkers actually reflect the Alzheimer pathology. We investigated the correlation of antemortem CSF levels of tau, phosphorylated tau-181 (ptau), and Abeta42 with neuropathological findings in 40 autopsy proven cases. The subjects include 5 patients with AD, 4 patients with dementia with Lewy bodies, 6 patients with progressive supranuclear palsy, 3 patients with corticobasal degeneration, and 2 patients with Creutzfeldt-Jacob disease. The levels of CSF tau, ptau and Abeta42 were measured by ELISA (Innogenetics) according to the manufacturer's protocol. The density of neurofibrillary tangles (NFT), senile plaques (SP) or cerebral amyloid angiopathy (CAA) was classified as Braak stage 1-6, SP stage 0-3 or CAA stage 0-3, respectively. The levels of CSF tau were not correlated with the density of NFT, whereas the levels of CSF ptau were significantly correlated with the density of NFT ($r=0.534$, $p=0.003$). The levels of CSF Abeta42 were significantly correlated with the density of SP ($r=-0.525$, $p=0.002$) and CAA ($r=-0.448$, $p=0.009$). These results indicate that CSF ptau, but not tau reflects neurofibrillary pathology and CSF Abeta42 reflects amyloid beta pathology.

【はじめに】

アルツハイマー病(AD)においてCSF tauやptauの濃度が上昇し、CSF Abeta42が低下することがわかっており、脳脊髄液バイオマーカーの測定はADの診断に有用である。しかしながら、CSF tauやAbeta42の値が、脳病理に

おける神経原線維や、 β アミロイドの沈着と関連しているかについては、まだはっきりしていない。今回、脳脊髄液バイオマーカーの測定後、死亡し剖検を施行した症例において脳脊髄液の検査結果と脳病理像（アルツハイマー神経原線維変化や老人斑、アミロイド・アンギオパチー）を対比して検討したので報告する。また、脳脊髄液バイオマーカーを2回以上測定した症例について、脳脊髄所見の追跡結果についても合わせて報告する。

【目的】

脳脊髄液バイオマーカーの検査結果(CSF tau, ptau, Abeta42)と脳病理所見とを対応させた。また、繰り返し、脳脊髄液バイオマーカーを測定した症例について、その所見の推移についても検討した。

【対象と方法】

脳脊髄液バイオマーカーと剖検所見を対応できた症例は40例(男26例,女14例,平均77.5 \pm 7.1歳,AD5例,DLB4例,PSP6例,CBD3例,CJD2例など)。CSF tau, ptau (phosphorylated tau-181), A β 42はELISA(Innogenetics)によって測定した。アルツハイマー神経原線維変化(NFT),老人斑(SP),アミロイド・アンギオパチー(AA)の出現量は、鍍銀染色,コンゴレッド染色に,抗A β および抗tau抗体を用いた免疫組織染色を加え,NFT(Braak 1-6),SP(0-3),AA(0-3)に分類して判定した。いずれもscoreが大きいほど,病理変化の程度は大きい。

脳脊髄液所見の追跡:患者を追跡し,髄液を反復して測定できた症例は53例であった。エントリー時の平均年齢は72.3 \pm 8.4歳(男25例,女28例)。一度目の測定とその後の追跡測定の期間は,平均595日(46~1686日)だった。承諾を得た後,脳脊髄液を腰椎穿刺により採取し,tau,ptau,Abeta42の測定をELISA(Innogenetics)を用いて行った。一回目の脳脊髄液の所見を,1型:正常型(CSF tau<300 pg/ml,かつ,CSF A β 42 \geq 500pg/ml),2型:A β 42低値型(CSF tau<300 pg/ml,かつ,CSF A β 42<500pg/ml),3型:Tau高値型(CSF tau \geq 300 pg/ml,かつ,CSF A β 42 \geq 500pg/ml),4型:AD型(CSF tau \geq 300 pg/ml,かつ,CSF A β 42<500pg/ml)の4型に分類し追跡した。

(倫理面への配慮)本研究は当院の倫理委員会にて承認された。脳脊髄液の検査は,研究の主旨の説明の後,informed consentを取得した症例について施行した。

【結果】

それぞれの疾患(病理診断)におけるCSF tau, ptau, A β 42の結果は,表1に示した通りである。やはり,ADでは,CSF tau 523.6 \pm 284.1 pg/ml,ptau 64.8 \pm 26.0 pg/mlと高値,A β 42は219.3 \pm 119.9 pg/mlと低値であった。DLBでは,tau 124.2 \pm 61.5 pg/ml,ptau 42.5 \pm 11.2 pg/mlと正常,A β 42は300.9 \pm 82.0と低値であった。CJDの1例では,CSF tau 5179.5 pg/mlと異常高値を示した。

CSF biomarkerと病理所見との対比では,CSF tauは,NFT,SP,AAのいずれとも相関しなかった。CSF ptauは,NFT** (図1, r=0.534),SP**と,また,CSF A β 42は,NFT*,SP** (図2, r=-0.525),AA** (r=-0.448)のいずれとも有意な相関が認められた(*p<0.05,**p<0.01。表2)。

脳脊髄液の追跡結果のまとめを表3に示した。全53例。Tau1,A β 42-1は一回目の測定値をTau2,A β 42-2は,追跡後の測定値(平均 \pm 標準偏差,pg/ml)を示す。CSF1,2,3,4は,それぞれCSF1型,2型,3型,4型を示している。Paired t検定では,A β 42-2が,A β 42-1に比して有意に低下していた(表3,total)。A β 42は,CSF型にかかわらず,経過を追うことで低下することが明らかとなった。一方CSF tauは有意な変化はなかった。それぞれのCSF型における追跡結果は以下の通りである。

1)1型の追跡結果

1型(正常型)は,17例。その後,追跡後も1型であった症例は10例。臨床診断はパーキンソン病(PD),薬剤性パーキンソン症候群,進行性核上性麻痺(PSP),軽度認知障害(MCI)が含まれている。このMCIの症例は,2年後もMCIのまま痴呆に移行していない。2型に移行した症例が,5例。臨床診断は,レヴィー小体型痴呆(DLB)1例,その他,PSP,CBD,パーキンソン症候群が含まれている。DLBの症例は,1回目の測定でも,A β 42は502.1pg/mlと境界域であり,それがさらに低下して2型になった。その他,PSP,CBDが疑われる症例でも,経過とと

もに A β 42 が低下していた。当初 MCI の診断の 2 例で、その後 AD に移行したと考えられる症例が 2 例あった。この 2 例では、追跡後の CSF tau が高値となっている。また、A β 42 が低下した。なお、このうちの 1 例では、ptau も測定したが、ptau は、当初より高値であった(70.5 pg/ml。基準値 50 pg/ml 以下)。Total tau より、ptau の方が、早期診断に有用である可能性がある。

2) 2 型の追跡結果

2 型は、18 例。その後の追跡では、17 例で同様に 2 型だった。臨床診断としては、AD、DLB、MCI、PD などが含まれている。追跡後 4 型に移行した症例が 1 例あった。CSF tau が高値となり、AD と考えられる。この症例においても当初の ptau は、すでに高値であり(62.1 pg/ml)、やはり CSF ptau が早期診断に有用であった。

3) 3 型の追跡結果

3 型は、6 例。このうち、追跡後も 3 型であった症例は、前頭側頭葉型痴呆(FTD)が考えられる 1 例のみであった。1 型に移行した症例が 4 例。神経ベーチェット病、髄膜炎が各 1 例で一時的な tau の上昇が想定された。また、病理所見で確認された grain dementia の症例が含まれていた。その他、4 型(AD 型)に移行した症例が 1 例あった。

4) 4 型の追跡結果

4 型を呈し当初より AD が考えられた症例は 12 例あり、その後の追跡でも 7 例は、4 型であった。経過とともに CSF tau が低値となり、2 型に移行した症例が 5 例あった。なお、tau が低下した症例は、初回測定時の MMSE はいずれも < 20 であった。当初 MCI の 1 例は、痴呆が進行し AD に移行した。

【考察】

CSF tau は、mechanical な脳障害によっても増加することより、CSF ptau の方が、より AD の病理像(NFT, SP)を反映している。CSF A β 42 は β -amyloid の沈着(SP, AA)と有意に関連していたことより、基本的には β pathology を反映していると考えられる。しかし、 β -amyloid の沈着がほとんど認められない症例でも、CSF A β 42 の低値を示した症例があり、それ以外の機序(神経細胞の機能低下など)も想定される。以前、臨床例を対象に、DLB においては、CSF tau は正常、A β 42 は低下することを報告した(Kanemaru K et al. Neurology 54, 1875-1876, 2000)。今回の追跡・剖検例での検討で、その結果が確認できた。

A β 42 は、AD や DLB で特に低値をとったが(Amyloid β pathology と関連していると考えられる)、いずれの CSF 型にかかわらず、追跡後の値は低下していた。このことは、全般的な脳の機能の低下も A β 42 の低下に関連している可能性が示唆された。以前の AD の検討(横断的検討)でも、発症早期の軽症例では A β 42 の低下は、それほど顕著でなく、痴呆が高度な症例ほど A β 42 は低下していた。一方、CSF tau は、変化の無い症例、増加する症例、低下する症例と様々であった。神経ベーチェット病の増悪期、髄膜炎など一時的な脳障害で CSF tau が高値をとった症例は、追跡後正常値に戻っていた。当初から CSF が AD 型をとった MCI の症例は、痴呆が進行し AD に移行した。なお、当初は CSF tau は正常で、その後の追跡の結果、tau は増加し AD が明らかとなった MCI の症例があった。これらの症例では、CSF ptau は、当初より高値をとっており、total tau より ptau が AD の早期診断に有用である可能性が示唆された。

【結論】

今回の結果より、AD pathology を反映する CSF ptau が、AD の早期診断に有用であることが示唆された。今後、さらに MCI の症例を追加することにより検討していきたい。また、CSF A β 42 は、A β pathology と関連しているとともに、臨床経過を示すマーカーとなり得(経過とともに低下)、CSF tau は、その時の脳の変性の進行度やアルツハイマーに限らず脳の破壊的変化のマーカーとして使えそうである。今後、新たな薬物の治験・有効性の判定のために、それぞれのマーカーが有用であると考えられる。

【参考文献】

- 1) Sjogren M, Davidsson P, Tullberg M, et al. : Both total and phosphorylated tau are increased in Alzheimer's disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 70 : 624-630, 2001
- 2) Hesse C, Rosengren L, Andreasen N, et al. : Transient increase in total tau but not phospho-tau in human

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Kanemaru K, Yamanouchi H. : Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. J Neurol. 249 : 1125-1126, 2002
- 2) Kanemaru A, Kanemaru K, Kuwajima I. : The effects of short-term blood pressure variability and nighttime blood pressure levels on cognitive function. Hypertens Res. 24 : 19-24, 2001
- 3) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H. : Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. Neurology. 54 : 1875-1876, 2000
- 4) 金丸和富.: 予後予測因子としての脈圧. 脳卒中と脈圧. 血圧 9 : 1282-1284, 2002

2. 学会発表

- 1) 金丸和富, 山之内 博. アルツハイマー病初期における脳脊髄液 amyloid β 42 と tau. 第 43 回日本神経学会総会. 札幌. 2002
- 2) 金丸和富, 山之内 博, 玉岡 晃, 松野佐好子, 村山繁雄. A β 42 と tau の CSF gradient. 第 44 回日本神経学会総会. 横浜. 2003
- 3) 金丸和富, 山之内 博, 村山繁雄. アルツハイマー病や軽度認知障害における脳脊髄液リン酸化タウの検討. 第 45 回日本老年医学会学術集会, 名古屋, 2003

表1
剖検例における
CSF tau, ptau, A β 42 (pg/ml)

| | tau | ptau-181 | A β 42 |
|------|---------------|-------------|---------------|
| AD | 523.6 ± 284.1 | 64.8 ± 26.0 | 219.3 ± 119.9 |
| DLB | 124.2 ± 61.5 | 42.5 ± 11.2 | 300.0 ± 82.0 |
| PSP | 135.2 ± 131.3 | 35.0 ± 13.5 | 565.9 ± 178.8 |
| CBD | 156.3 ± 76.3 | 36.6 ± 4.0 | 483.1 ± 439.4 |
| cont | 40.3 ± 13.9 | 23.5 ± 0.8 | 743.7 ± 106.1 |

図1

CSF ptau vs NFT

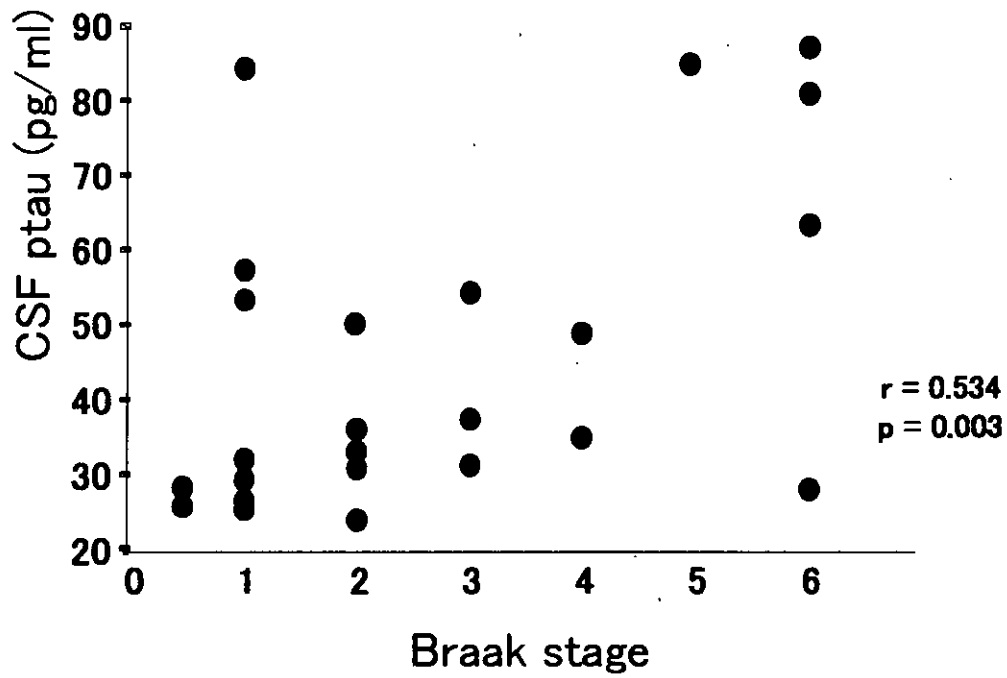


図2

CSF A β 42 vs SP

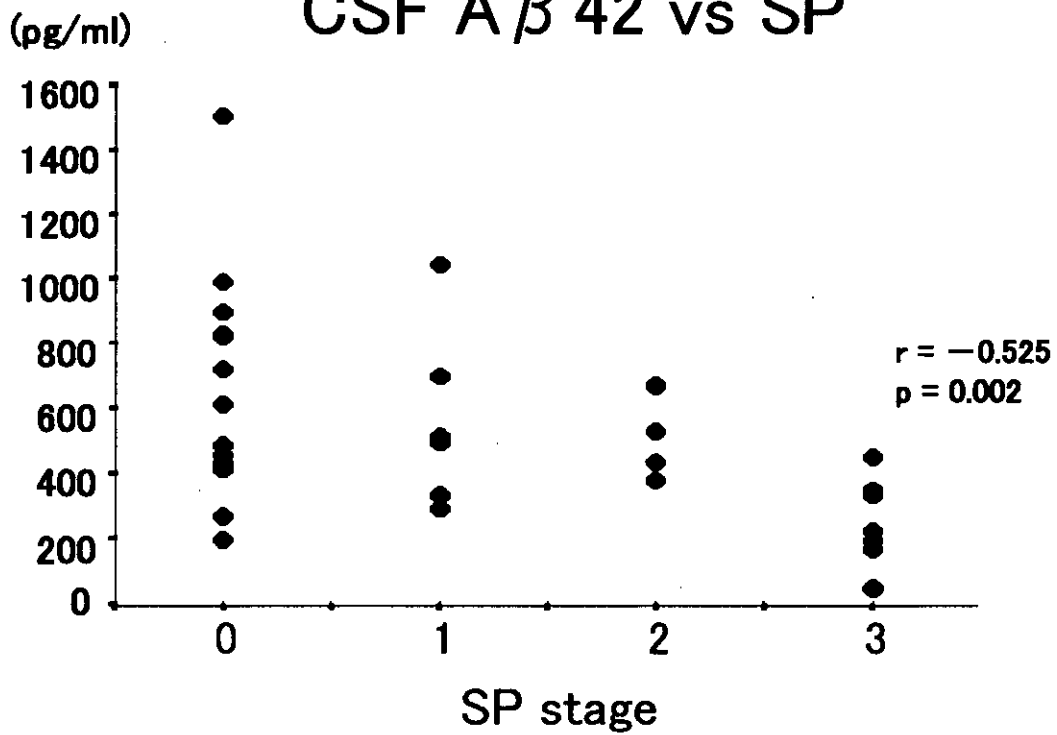


表2

結果

| | | NFT | SP | AA |
|--------------|---|---------|----------|----------|
| tau | r | -0.005 | 0.081 | -0.032 |
| | p | 0.976 | 0.618 | 0.848 |
| ptau | r | 0.534** | 0.598** | 0.374* |
| | p | 0.003 | 0.000 | 0.042 |
| A β 42 | r | -0.390* | -0.525** | -0.448** |
| | p | 0.030 | 0.002 | 0.009 |

表3

CSFの追跡結果

| | Total (n 53) | CSF1 (n 17) | CSF2 (n 18) | CSF3 (n 6) | CSF4 (n 12) |
|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| Tau1 | 275.3 ±227.5 | 130.3 ±55.8 | 145.1 ±93.9 | 520.0 ±137.7 | 553.6 ±201.4 |
| Tau2 | 255.3 ±230.3 | 185.4 ±168.5 | 165.5 ±115.1 | 262.7 ±186.1 | 485.4 ±307.6 |
| A β 42-1 | 557.8 ±413.1 | 900.9 ±384.3 | 235.1 ±122.1 | 962.8 ±388.2 | 353.0 ±113.1 |
| A β 42-2 | 432.9 ±342.7 | 678.9 ±421.4 | 207.5 ±94.5 | 724.7 ±225.1 | 276.5 ±101.4 |

MCI の PET 所見：加齢変化の推定と髄液バイオマーカーとの相関

班 員：石井 賢二（東京都老人総合研究所・ポジトロン医学）

〔研究要旨〕

ごく軽度の病的変化を感度よく検出するためには、正常加齢変化を厳密に評価し除去する必要がある。そのために、健常者 50 例（21-81 歳）に対し FDG-PET と MRI volumetric study を施行し、脳ブドウ糖代謝と灰白質分布の加齢変化を検討した。FDG-PET 画像の加齢変化は直線的ではなく、初老期にまず側頭葉先端部の糖代謝が低下し、老年期に入り前頭葉の糖代謝低下が進行することが明らかになった。これは概ね萎縮を反映していたが、灰白質分布画像で萎縮の影響を補正しても、前頭葉の糖代謝は加齢とともに低下することが分かった。神経内科外来を受診した軽度認知障害 28 例の FDG-PET について、この正常加齢変化を加味した統計画像法(SPM)による診断を行ったところ、9 割は変性型痴呆症と診断できることがわかった。約半数はアルツハイマー型、2 割が後部帯状回代謝低下型（初期アルツハイマー病疑い）であるが、2 割は前頭側頭型痴呆のパターンを呈していた。また、後部帯状回代謝低下型を経時観察すると、一部はアルツハイマー病に移行したが、非アルツハイマー型痴呆症が強く疑われる症例も存在する。痴呆の早期診断の精度を向上させるためには、前向きフォローアップの症例を蓄積し、解析することにより、アルツハイマー病以外の痴呆性疾患の初期像を明らかにしてゆくことが重要であると考えられる。萎縮補正をした画像での検出力についても検討したが、アルツハイマー病の検出精度はやや改善する傾向にある一方、前頭側頭型痴呆の検出精度は逆に低下した。萎縮不相応に代謝が低下するアルツハイマー病の場合は良いが、萎縮相応の代謝低下が初期から見られる前頭側頭型痴呆のような疾患の診断には適さない。PET で痴呆疾患の早期鑑別診断を目的とする場合、萎縮補正は必ずしも有効なストラテジーではないと考えられた。

次に、髄液バイオマーカーの測定意義を明らかにする目的で、物忘れや痴呆症状を主訴とする症例 38 例について、FDG-PET 画像と同時期に測定した髄液バイオマーカー（tau、A β 42）との相関について検討した。髄液 tau が高い症例ほど、脳室周辺の糖代謝が高く、逆に一次運動感覚野や前帯状回の糖代謝は低かった。脳室拡大が軽く、しかも広範な代謝低下のある症例ほど tau が高いことを意味し、tau は神経細胞破壊のスピードと相関し、初期によいマーカーであることを裏付ける所見と考えられた。一方 A β 42 と糖代謝が正相関する脳領域は認められなかったが、前頭側頭領域では逆相関が認められた。A β 42 が高い症例で前頭側頭領域の代謝が低い傾向が見られたことから、対象とした症例群には前頭側頭型痴呆症が混入しており、その影響を示していると考えられた。このことから、A β 42 は後方低下型痴呆（AD、DLB）と前方低下型痴呆（FTD）の鑑別には有用であると考えられた。しかし、局所脳機能との関連については、明らかな傾向を認めなかった。

Diagnostic Approach for MCI by PET: Estimation of Aging Effect and Correlation with CSF Biomarkers

Kenji ISHII

Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

ABSTRACT

In order to detect a very mild sign of early dementias with neuroimaging studies, it is essential to estimate

and exclude a normal age-related change. We studied fifty healthy volunteers (ages 21-81 years) with FDG-PET and 3D volumetric MRI. Aging effect on both regional cerebral glucose metabolism and regional gray matter distribution were evaluated. The age-related decline in regional cerebral glucose metabolism was not a linear phenomenon taking place through the adult age. The metabolic reduction started at bilateral temporal tips in pre-senile age; then extended to frontal lobe in senile period. These change, when compared with age-related change in gray matter distribution, revealed to reflect the cortical atrophy mainly. However, the glucose metabolism in the frontal lobe declined in aging even after the atrophy was corrected. We developed a diagnostic tool with SPM taking the aging effect into account as confounding factor. This system was applied to the FDG-PET diagnosis for 28 patients of mild cognitive impairment who previously visited neurology clinic. Ninety percent of them showed patterns of degenerative disorders. A half of them showed typical biparieto-temporal hypometabolism suggesting Alzheimer's disease (AD). Twenty percent of them showed hypometabolism in the posterior cingulate region suggesting early stage of Alzheimer's disease. Another twenty percent of them revealed to be front-temporal type dementia. The follow-up study of the patients with posterior cingulate hypometabolism revealed that some of them developed not only to typical hypometabolic pattern of AD, but also to non-Alzheimer type dementia such as frontotemporal dementia (FTD). Therefore, characteristics of functional neuroimaging findings in early stage of non-Alzheimer type dementias need to be clarified based on the follow-up study in order to improve the accuracy of the differential diagnosis of dementia in very early stage.

We compared the accuracy of the diagnosis of MCI in atrophy corrected FDG image and atrophy non-corrected FDG image. To detect AD, atrophy corrected images give better results. However, in FTD hypometabolism almost disappeared after atrophy correction presumably because the hypometabolism in FTD is atrophy equivalent but not in AD. Therefore, to differentiate the heterogeneous source of MCI, atrophy correction may not be an effective strategy.

Then, to evaluate the pathophysiological and diagnostic significance of cerebral spinal fluid biomarkers such as tau and A β 42, we examine the correlation between regional cerebral glucose metabolism and biomarkers in 38 patients who were clinically suspected AD. Positive correlation with tau and glucose metabolism was found in peri-ventricular region, and negative correlation in primary sensorymotor area and anterior cingulate region. The CSF tau seemed to be high in such a patient as early stage without ventricular enlargement and with extensive hypometabolism. These results agree with the hypothesis that the CSF tau correlate the speed of integral amount of neurodegeneration in the brain and it is a good marker at the early stage of the disease. The CSF A β 42 was negatively correlated with regional glucose metabolism in the frontal and temporal regions, but there found no regions showing significant positive correlation. These results suggested that FTD might be included among the 38 patients evaluated. A β 42 may be useful to differentiate FTD from AD. However, the significance of A β 42 in regional brain function remains unclear. To clarify the diagnostic significance of biomarkers, further study is needed in other types of degenerative disease that develop dementia such as dementia with Lewy bodies, progressive supranuclear palsy, corticobasal degeneration.

研究 1 : FDG-PET と MRI 画像における正常加齢変化の推定と痴呆早期診断

〔はじめに〕

痴呆症の早期診断精度を向上させるためには、加齢変化と病的変化をきちんと区別する必要がある。そのためには、多数の健常者から加齢変化を推定し、統計解析モデルに組み込むことが望ましい。また、加齢により脳が萎縮することはよく知られているが、PET の画像解像度では萎縮の影響を避けて通ることはできない。脳萎縮を厳密に補正する方法自体まだ確立されていないが、PET で痴呆症早期の病的変化を検出するために萎縮の影響をどのように取り扱うべきかについても一定の見解は得

られていない。そこで、PET と三次元収集による MRI を同一被検者で施行したデータを用いて携帯と機能の加齢変化を調べ、痴呆診断における取り扱いを検討した。

〔目的〕

健常者における正常加齢変化を脳糖代謝の面と脳灰白質分布の両面から検討し、加齢変化を考慮した痴呆診断システムを構築する。また、糖代謝画像において萎縮を補正した場合としない場合とで、早期所見の検出力がどのように異なるのかを、代表的な症例で検討する。

〔対象と方法〕

病歴と問診、内科および神経内科学的診察、頭部 MRI、簡易認知機能検査 (MMSE) によってスクリーニングを行って得た健常者 50 例 (21~81 歳) に対し、3 次元収集 MRI と FDG-PET を施行した。FDG-PET は約 150MBq の FDG を静脈内に投与した後 45 分後から 6 分間、局所脳放射能濃度を PET カメラ HEADTOME-V SET2400W (島津製作所) を用い、3D モードで撮影した。トランスミッションスキャンにより吸収補正を行い、3.125mm 間隔 50 スライス of 体軸断層画像を作成した。FDG 投与後 45~60 分の脳内放射能は定常状態に達しており、局所脳放射能濃度は局所脳ブドウ糖代謝率と正相関していることが知られているので、局所脳放射能濃度画像を脳ブドウ糖代謝の指標としてそのまま用いた。また、MRI は 1.5T MR 撮影装置 SIGNA HORIZON (GE 横川) を用いて 3DSPGR (TE/TR/matrix size / voxel size = 9.2 ms / 2.0 ms / 256 x 256 x 124 / 0.9375 x 0.9375 x 1.3 mm) により全脳の T1 コントラストの画像を得た。まず MRI と FDG-PET を 3 次元的に重ね合わせた後、MRI に対してセグメンテーション処理を行って、灰白質の存在確率マップを抽出し、これを萎縮の評価に用いた。MRI に重ね合わせた FDG 画像を自作の FDG テンプレートを用いて解剖学的標準化し、灰白質画像もこのパラメータを使って標準化した。更に、灰白質画像で除した FDG 画像 (萎縮補正代謝画像) を作成し、これも同じパラメータで標準脳に重ね合わせた。SPM を用いてこれらの加齢変化を比較対照した。健常者を a) 50 歳未満の若壮年、b) 50~64 歳の壮年から初老期、c) 65 歳以上の老年期、の 3 群に分けて加齢変化を検討した。

次に、上記で推定した加齢変化を組み込んだ共分散分析モデルを用いて、MCI として PET 検査を施行した 28 例について診断した。このうち三次元収集 MRI データのある 8 症例については FDG 画像単独と萎縮補正代謝画像のいずれが痴呆性変化の検出力が高いかを比較検討した。

〔倫理面への配慮〕

ポジトロン CT 検査を施行するに当たり、全ての患者および健常人ボランティアの被検者から、検査の内容を説明の上、文書で承諾を得た。また、本研究のプロトコールは、東京都老人総合研究所倫理委員会の承認を得たものである。

〔結果と考察〕

第一に、糖代謝で見た加齢変化は直線的ではなく、壮年期から初老期にかけてまず側頭葉前方部の代謝が低下し、初老期から老年期にかけては、前頭葉内側部の代謝低下が出現する (図 1)。第二に、これを灰白質分布の加齢変化と比較すると、これらの変化は概ね萎縮相応と言えるが、前頭葉内側部の代謝低下は萎縮で補正してもなおかつ低下が見られ、この部分では加齢に伴って純粋に機能的な低下があることがわかった (図 2)。第三に、アルツハイマー病特有の機能低下が見られる頭頂葉の内側部では、明らかな加齢による機能低下は認められなかった。すなわち、画像診断の見地から見ると、アルツハイマー病で見られる代謝低下は、その分布という面で正常加齢プロセスとは明らかに異なるものである。一方、前頭側頭型痴呆で見られる代謝低下部位は加齢変化の見られる部位とオーバーラップする。すなわち、正常加齢変化と量的な違いを見分ける必要がある。

若壮年者群である 20-49 歳のグループ内では加齢変化はほとんど認められなかった。一方 50 歳以

上の年齢では、脳局所によってスロープに差はあるが、加齢変化はほぼ直線で回帰できることが分かった。以上のような知見に基づいて、共分散分析法によって加齢変化を除去したのち、個々の症例を健常群と比較して有意な代謝低下の有無を判定する方法を、痴呆候補者の診断方法として用いることにした。

脳糖代謝の加齢変化は直線的ではない

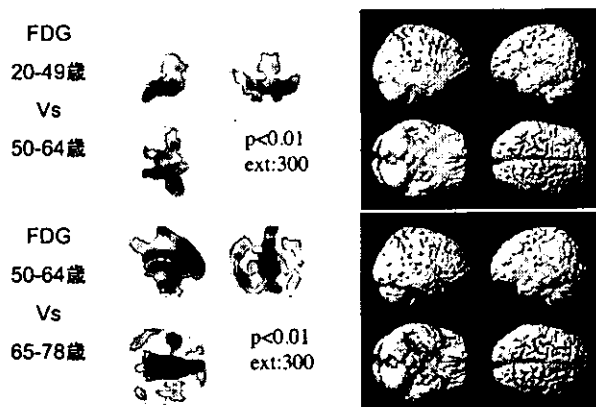


図1 加齢により有意な糖代謝低下の見られる脳部位を表示。青壮年(20-49歳)から初老期(50-64歳)には側頭葉先端部の代謝が低下し(上段)、初老期から老年期(65-78歳)にかけて前頭葉の代謝が低下する(下段)。

加齢に伴う萎縮不相応な代謝低下

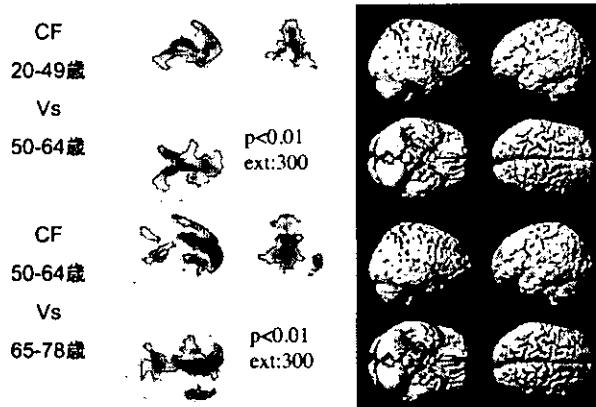


図2 萎縮の影響を補整した画像における加齢変化。加齢とともに前頭葉の代謝が一貫して低下していることが分かる。図1で見られた側頭葉の代謝低下はみられず、萎縮の影響であったことがわかる。

脳の萎縮が診断に与える影響を評価するため、三次元収集 MRI を行っている MCI 患者 8 例で萎縮を補正していない FDG 画像、灰白質分布画像、萎縮を補正した FDG 画像それぞれを健常対象群と比較した。その結果、アルツハイマー病の症例では、萎縮を補正した方がより疾患特異的なパターンに近づくことが多かった(図3)。一方前頭側頭型痴呆の場合は、萎縮を補正するとかえって代謝低下がマスクされてしまい、病的変化がとらえにくくなった(図4)。前頭側頭型痴呆における糖代謝低下はほぼ萎縮を反映しているためと考えられる。他方、前頭側頭型痴呆でも萎縮不相応な代謝低下部位は存在し、これは遠隔効果(diaschisis)と考えられ、病態を考える上では興味深い所見である。早期痴呆の鑑別診断目的には萎縮補正をしない方が検出力が向上すると考えられた。

糖代謝低下と萎縮の関係：AD

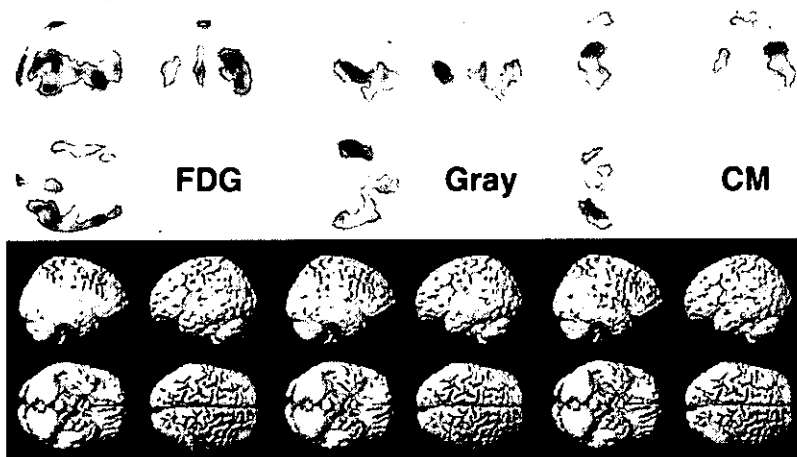


図3 アルツハイマー病(AD)と診断された軽度認知障害患者(68歳男性、MMSE 28)の脳ブドウ糖代謝画像(FDG)、灰白質分布画像(Gray)、萎縮補正代謝画像(CM)をそれぞれ健常群と共分散分析法により加齢変化を除去した上で比較し、有意な低下($p < 0.01$)のある部位を表示した。シルビウス裂の開大が糖代謝画像の所見に影響しているが、これを補正するとADに特徴的なパターンとなる。

糖代謝低下と萎縮の関係：FTD

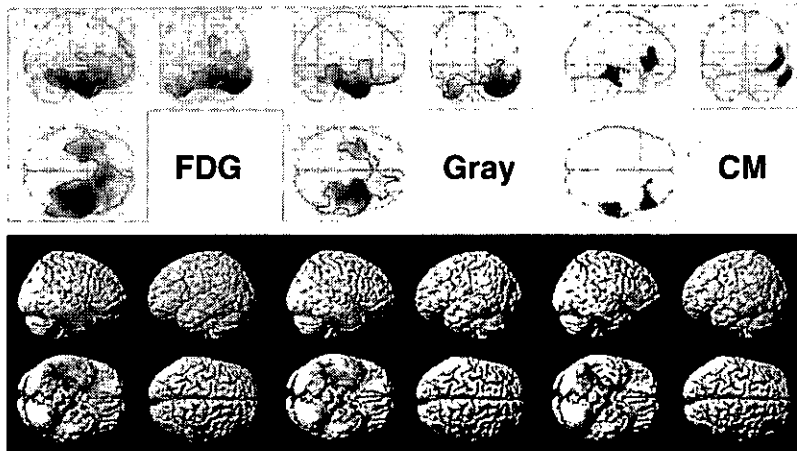


図4 前頭側頭型痴呆 (FTD) と診断された軽度認知障害患者 (67歳女性、MMSE 27) で図3と同様の比較を行った。萎縮を補正すると有意な代謝低下部位がほとんど消失してしまう。すなわち、FTDで見られる糖代謝低下はほとんど萎縮相応であると考えられる。

そこで、萎縮補正を行わない FDG 画像を用いて、28 例の軽度認知障害患者の SPM による診断を試みた。その結果を図5に示す。症例の 9 割え変性型痴呆症のパターンを検出した。うち半数は典型的なアルツハイマー病の所見、2 割は初期のアルツハイマー病が疑われる後部帯状回の代謝低下所見を呈していたが、2 割は前頭側頭型痴呆と診断された。また、アルツハイマー病の初期所見として 90% 異常の特異性があるといわれている後部帯状回の代謝低下を呈した症例について経時的に観察を行ったところ、アルツハイマー病の典型的所見に移行する例が多いが、一部は側頭葉内側部の限局性代謝低下の所見に留まり、ここにも非アルツハイマー型痴呆が含まれていることが示唆された。この結果は MCI の中には非アルツハイマー型痴呆がかなり含まれていることを示しており、これらを早期にどのように鑑別してゆくかが今後の課題である。

統計画像法によるFDG-PET自動診断 軽度認知障害者28例

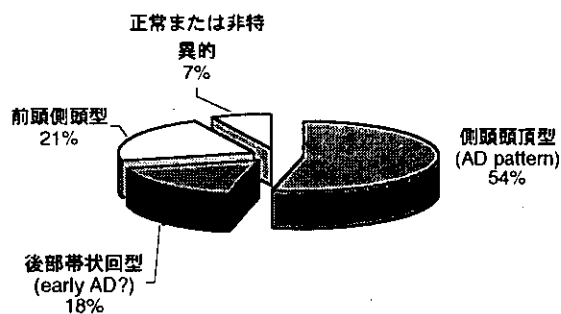


図5 統計画像法 (SPM) による MCI 患者 28 例の FDG-PET 診断結果。9 割以上が変性型痴呆症であるが、全てアルツハイマー病ではなく、2 割程度が前頭側頭型痴呆症である。

〔結論〕

FDG-PET と加齢変化を厳密に考慮した統計画像法により痴呆の早期診断を行うシステムを構築し、神経内科外来ベースの MCI 患者の 9 割で変性型痴呆症の所見を検出しえた。これらの中には非アルツハイマー型痴呆が含まれており、診断精度を向上させるためには、前向きフォローアップ研究のデータを蓄積することにより、各痴呆疾患の初期画像の特徴を抽出してゆく必要がある。

後部帯状回の代謝低下はアルツハイマー病の初期に特異的な変化ではない！

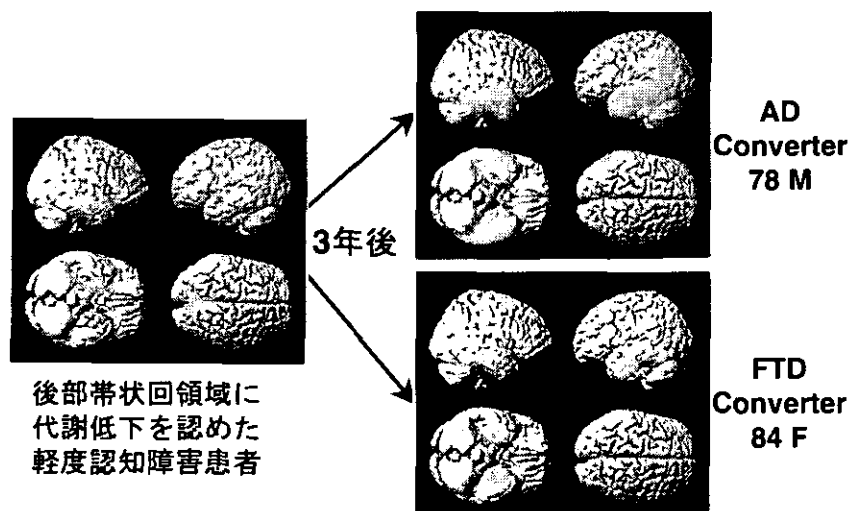


図6 後部帯状回の代謝低下を認めた MCI の3年後の代謝低下パターン。上段は側頭頭頂領域の代謝低下があり、典型的なアルツハイマー病の所見を呈している。下段の症例は進行が遅く代謝低下は側頭葉内側部に限局している。髄液バイオマーカーの tau は経度上昇、 $A\beta 42$ は正常で FTD が疑われている。

研究2：髄液バイオマーカーと FDG-PET 画像の相関について

この項目の研究協力者：東京都老人医療センター神経内科 金丸和富（班員）

〔はじめに〕

髄液バイオマーカーは痴呆症の早期診断、鑑別診断に有用な指標として注目されているが、その診断的意義や病態生理学的意義は必ずしも明らかではない。痴呆症の早期診断にやはり有用と考えられている PET 所見との対比はこれまでほとんどされていないが、両者を比較することは、それぞれの有用性を明確にし、診断プロセスにおける位置づけを明確にする上で重要である。

〔目的〕

髄液バイオマーカー測定の意義を明らかにする目的で、髄液中 tau および $A\beta 42$ の測定値と局所脳ブドウ糖代謝との相関について検討した。

〔対象と方法〕

2001年1月から2003年8月までの間に東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設において変性疾患の診断目的で頭部 FDG-PET 検査を 3D 収集条件で施行し、かつ PET と同時期に東京都老人医療センターにおいて髄液中 tau および $A\beta 42$ 測定を施行していた症例が 107 例存在した。この中から、痴呆が主症状で、パーキンソニズムなど随伴神経症状を伴わない症例を選び、脳血管障害など中枢神経合併症のある症例や、うつや幻覚妄想などの精神症状が前面にでてくる症例を除外したところ、36 例が抽出された。このうち 16 例は検査時 MMSE が 24 点以上である（図 7）。これらの症例は臨床的にはアルツハイマー病またはその疑いと診断されていた。以下この 36 例を対象として検討した。

FDG-PET の撮影条件は、約 150Mbq の FDG を静脈内投与し、45 分後から 6 分間の撮影を PET カメラ HEADTOME-V SET 2400（島津製作所）を用いて 3D 収集モードで行った。吸収補正は同時収集によるトランスミッションスキャンを用いた。再構成後の画像に対して自作の FDG テンプレートをを用いて解剖学的標準化を行った後、16 mm FWHM の Gauss フィルターで平滑化を行い、SPM99 の multiple regression モデルを用いて髄液中 tau と $A\beta 42$ 測定値および年齢を covariate として、局所脳糖代謝との相関を調べた。この際小脳を参照領域に設定した。Covariate 間の interaction については

症例数が少ないため今回は検討しなかった。

(倫理面への配慮)

ポジトロンCT検査および髄液バイオマーカー測定を施行するに当たり、全ての患者および健常人ボランティアの被検者から、研究、検査方法の内容を説明の上、文書で承諾を得た。また、本研究のプロトコールは、東京都老人総合研究所倫理委員会の承認を得たものである。

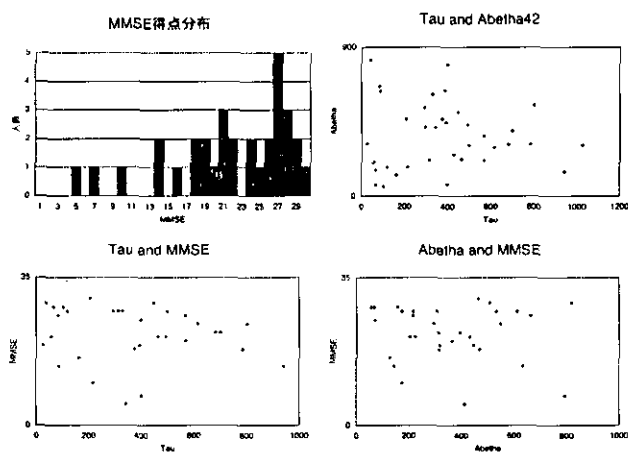


図7 対象36例のMMSEスコアの分布と髄液バイオマーカーとの相関。比較的軽症例が多い。MMSE、tau、Ab42相互間の有意な相関は認めなかった。

MMSE & FDG: Positive AD s/o (n=36)

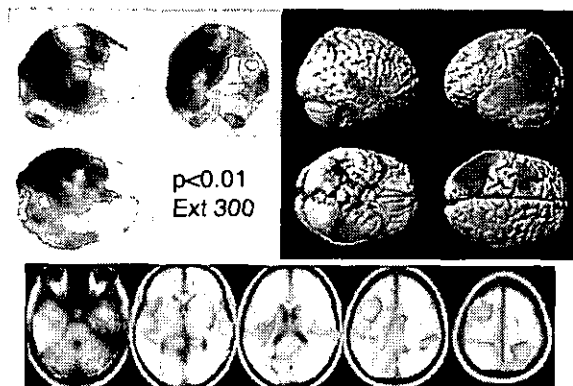


図8 対象36例のMMSEスコアと局所脳糖代謝との相関。頭頂側頭領域(左優位)の糖代謝と有意な相関があり、アルツハイマー病の症例が主であることを示唆する。

[結果と考察]

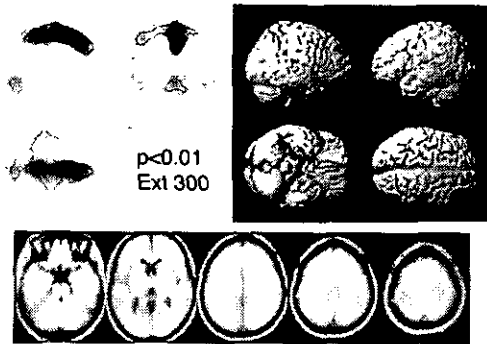
髄液中 tau と局所脳糖代謝の有意な逆相関 (tau が高いほど代謝が低い傾向) が見られた領域 ($p < 0.01$) は中央部から前部の帯状回、上前頭回内側面、中心溝領域皮質の上部で、アルツハイマー病では通常代謝低下の見られにくい部位である。一方髄液中 tau と正相関 ($p < 0.01$) がみられた領域は脳室周辺であった (図9)。これは、脳室拡大の影響を反映していると考えられ、tau の低い症例は脳室が大きい傾向にあったことを示唆する。以上を考慮すると、髄液中 tau 濃度は既に生じてしまった変化よりも現在進行中の神経細胞変性の速度を反映している可能性があると考えられた。

髄液中 $A\beta 42$ と局所脳糖代謝の有意な逆相関 ($A\beta 42$ が高いほど代謝が低い傾向) が見られた脳領域 ($p < 0.05$) は、両側前頭葉と側頭葉前部であった。一方、有意な正相関を示す領域は認めなかった (図10)。髄液中 $A\beta 42$ が高い症例の方が前頭側頭領域の代謝が低い傾向があるのは、今回検討した症例群の中に前頭側頭型痴呆が混入している可能性が考えられた。そこで、PET 所見上前頭側頭優位の低下を示しFTDが否定できない症例9例を除外した27例について同様の検討を行ったところ、 $A\beta 42$ と脳糖代謝の有意な逆相関も認められなくなった。従って $A\beta 42$ のアルツハイマー病における脳局所的意義ははっきりしなかった。

[結論]

以上のFDG-PETと髄液バイオマーカーの相関の検討から、tauは現在進行している変性プロセスの量あるいは速度的な指標である可能性が考えられた。また、 $A\beta 42$ はアルツハイマー病と前頭側頭型痴呆との鑑別上有用であることが画像の面からも確認され、機能画像と合わせて判定すれば診断の

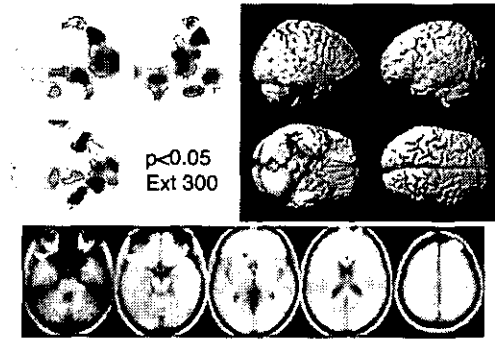
Tau & FDG: Negative
AD s/o (n=36)



Tau & FDG: Positive
AD s/o (n=36)



Aβ42 & FDG: Negative
AD s/o (n=36)



Aβ42 & FDG: Positive
AD s/o (n=36)



図9 髄液 tau と局所脳ブドウ糖代謝との相関。上段：逆相関、下段：正相関を示す。髄液 tau が高値の症例ほど一次運動知覚野や前帯状回の代謝が低く、一方脳室周囲の代謝は高い傾向がある。アルツハイマー病においては代謝低下が広範で、脳室拡大が少ない早期の例で tau が高いことを示唆する。

図10 髄液 Aβ42 と局所脳ブドウ糖代謝との相関。上段：逆相関、下段：正相関を示す。髄液 Aβ42 が高値の症例ほど前頭葉、側頭葉の代謝が低い傾向にある。これは MCI の中に前頭側頭型痴呆が含まれていることを示唆する。正相関を示す脳部位はなく、脳局所機能との関連ははっきりしない。

信頼性がより高まると考えられた。今後 MCI の症例に絞って同様の検討を行うほか、フォローアップデータで画像の経時的変化との相関も検討する必要がある。更に DLB や PSP などの疾患についても検討を行い、バイオマーカー測定値の意義を更に明らかにしてゆきたい。

[参考文献]

- 1) Friston KJ, Holmes AP, Worsley KJ, et al: Statistical parametric maps in functional imaging: A general linear approach. *Human Brain Mapping* 2: 189-210, 1995
- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotaxic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 36: 1238-1248, 1995
- 3) Ardekani BA, Braun M, Hutton BF, et al: A fully automatic multimodality image registration algorithm. *J Comput Assist Tomogr* 19: 615-23, 1995
- 4) Talairach J and Tournoux P: Co-planar stereotaxic atlas of the human brain. Stuttgart. Thieme, 1988
- 5) Okamura N, Arai H, Iguchi M, et al: Cerebrospinal fluid levels of amyloid beta-peptide 1-42, but not tau have positive correlation with brain glucose metabolism in humans. *Neurosci Lett* 273:203-207, 1999

MCI クリティカルパスによる東京病院ものわすれ外来受診者の検討

ー記憶検査、画像診断とバイオマーカーの有用性と問題点

村山 班 共同研究員：栗崎 博司（国療東京病院・神経内科）

〔研究要旨〕

MCI クリティカルパスをもとに、ものわすれ外来受診者 89 名を検討した。受診者の 2/3 は MMSE24 以上であったが、原因となる疾患は多様であり、アルツハイマー病(AD)に移行する可能性のある群・脳血管性 MCI(VaMCI)を含む MCI が 23 名、パーキンソン病(PD)が 26 名と多かった。この中から客観的な記憶障害群を抽出するため、リバーミード行動記憶検査(RBMT)は全員に施行、約半数にウェクスラー記憶検査法(WMS-R)も施行した。どちらの検査も MMSE24 以上では記憶検査と MMSE との相関は小さく、記憶障害群抽出に有用であったが、RBMT は、1) 検査が簡便で負担が少ない、2) 経過を追える点で利点があると思われた。特に、初診時記憶検査は正常であったが、半年後には記憶障害が進行した症例があったことから、RBMT の経過は、MCI 診断上必要と思われた。画像診断では、MRI と SPECT を施行し、MCI 中 5 名を VaMCI と診断した。SPECT 3D-SSP での後部帯状回病変は、当院ものわすれ外来を受診した AD でも見られ診断上有用であったが、AD 以外でも、1) 前・後大脳動脈の分水嶺領域の虚血性病変、2) 一側頭頂葉皮質下出血で見られた。1) での記憶障害は軽度で進行は遅いか非進行性、2) では記憶障害が高度で、病側海馬(周辺)の萎縮が疑われた。また、一側視床病変では後部帯状回での血流低下が見られないことから、海馬(周辺)から後部帯状回への線維結合があって記憶と関与している可能性があり、従来の AD の画像所見とも合致するように思われた。この所見は非 AD 痴呆の診断・治療上も有用と思われる。PD に関しては、記憶検査から多くが MCI レベルであることがわかり、MCI 研究の対象とすることが必要と思われた。PD では MCI レベルにとどまることも多い一方で、一部では痴呆が進行することがあり、この群を抽出し進行を防ぐことができれば望ましい。痴呆の進行した PD ではホモシステイン高値例が多かったことから、MCI レベルの PD でホモシステインを検査し、高値例には葉酸・ビタミン B6 を投与し、効果を見ている。

A study on patients who visited memory clinic of National Tokyo Hospital based on the MCI critical path
-Usefulness and problems of memory tests, brain image diagnosis, and examinations of biomarkers

Hiroshi KURISAKI

Department of Neurology, National Tokyo Hospital

ABSTRACT

Since October, 2002, 89 patients visited our memory clinic complaining memory loss, and MMSE score of two thirds of them were above 24. Diseases that caused memory loss were variable, and 23 patients were diagnosed as early AD or vascular MCI or non AD degenerative MCI, and 26 patients had PD. All patients had RBMT, and half of them had WMS-R, and both tests distinguished patients with objective memory loss. Patients, as well as examiner, could perform RBMT easier than WMS-R, also RBMT had a merit that the test can be performed repeatedly within a short period. We experienced a patients who visited complaining memory loss, but memory tests failed to prove