

objective memory loss. MRI and SPECT for neuroimaging revealed 5 vascular MCI in 23 MCI patients. A posterior cingulate lesion shown by 3D-SSP of SPECT had diagnostic value for AD, but had a problem that there were same decrease of blood flow at posterior cingulate in patients with memory loss for vascular lesions. They included two groups, a group with ischemic atrophy at watershed area between ACA and PCA, and progress of them was none or slow. Another group included patients with a parietal subcortical bleeding, who had severe memory loss, and also they seemed to have brain atrophy including a hippocampus of lesion side. This finding suggests fiber connection from hippocampus to posterior cingulate cortex, which agrees with the evidences that medial temporal atrophy shown by morphometry, and dysfunctions of posterior cingulated revealed by functional neuroimaging, but poor pathological changes in AD. As to PD, memory test revealed that many patients with PD had memory loss, but most of them had mild, MCI level memory disturbance. We also examined PD with severe memory loss, and most of them seemed to have a high level of homocysteine compared to PD with less severe memory loss. We plan to examine memory test after give folate and vitamin B6 to PD with hyperhomocysteinemia to determine whether this treatment is effective to prevent progression of memory loss.

#### 〔目的〕

東京病院ものわすれ外来では、ものわすれを主訴とした受診者に対して MCI クリティカルパスに基づき記憶評価・検査を行い、経過観察あるいは加療した。その結果を示し、1) 受診者の特徴、2) RBMT の有用性に関する評価、3) 後部帯状回病変の検討、4) PD での記憶検査結果について検討した。

#### 〔対象と方法〕

2002 年 10 月から 2003 年 12 月までに東京病院ものわすれ外来受診（ものわすれを主訴とした入院患者を含む）を受診した中で、89 名（男 49 名、女 40 名、平均年齢  $69.3 \pm 11.3$ ）に対して RBMT を施行した。このうち、63 名が MMSE24 点以上で、7 名に 2 回 RBMT を施行した（全員で 1 回目は A、2 回目は B を使用した）。さらに、この中の 15 名に WMS-R を施行した。一方、MMSE23 点以下の 10 名が AD 疑い、6 名が PD であった。また、脳血管障害/外傷 6 例（MMSE 19-29）が含まれる。

一般検査は、全例でおこなった。甲状腺機能検査は出来る限りおこなったが、VB1、VB12、葉酸を検査した症例はなかった。脳液はてんかんや代謝性脳症の可能性がない場合は施行していないこともあった。PD では、さらに、ホモシステインを測定した。

画像検査に関して、MRI は、心ペースメーカー埋め込みなどの理由により 2 例で施行していない。SPECT は 9 例で未施行である。X 線 CT は、硬膜下血腫などが疑われ至急検査として必要と考えた場合以に施行した。髄液は 12 名で検査した。さらに 2 名で同意が得られたが、腰椎ヘルニア術後などの理由で髄液が採取できなかった。アポリポ蛋白 E 多形表現形(Apo E phenotype)は 18 名で検査した。

さらに、RBMT の評価のために MCI 診断が困難であった症例と、後部帯状回病変を検討するため頭頂葉皮質下出血で後部帯状回病変を有したもののわすれ外来受診者を提示する。

#### （倫理面への配慮）

tau 蛋白などの髄液検査と Apo E phenotype を検査した全員に説明を行い文書で同意を得た。

#### 〔結果〕

(1) MMSE 24 点以上の（初診時）臨床診断は、MCI 23 名（男 11、女 12、平均年齢  $68.4 \pm 14.4$ 、MMSE 平均  $27.8 \pm 1.8$ ）、パーキンソン病 26 名（男 17、女 9、平均年齢  $73.7 \pm 7.7$ 、MMSE 平均  $26.5 \pm 1.9$ ）で、それ例外はうつ 3 名、TGA 2 名、AIDS 2 名、SCD 2 名、頭部外傷後遺症 2 名、PSP 1 名などであった。

(2) 記憶検査に関して（初診時）MCI では、MMSE  $27.8 \pm 1.8$ 、RBMT SPS  $16.9 \pm 4.7$ 、SS  $7.1 \pm 2.5$ （粗点  $576. \pm 9.0$ 、展望記憶  $6 \pm 2.4$ ）で、SPS は 9-23、SS は 3-11 の範囲で分布し、SPS cut off point 以上は 14 名、SS は 13 名であった（図 1）。一方、PD では MMSE  $26.5 \pm 1.9$ 、SPS  $13.6 \pm 5.7$ 、SS  $5.6 \pm 2.9$ （粗点  $52.2 \pm 10.5$ 、展望記憶 4.6

±2.4)であった。

(3) 画像検査に関して、MCIでは23名全例でMRIを施行し、12名(8例はcut off point以上)では異常所見が見られなかった。異常所見は、虚血性病変(基底核2, 白質4)、大脳皮質萎縮(前頭葉6, 頭頂葉2, 海馬1, びまん性1)、脳室拡大3であった。SPECTは16名で施行、8例(6例がcut off以上)は異常を認めなかったが、前頭葉6, 後部帯状回4, 分水嶺領域1で血流低下を認めた。PDでは26名中24名全例でMRIを施行し、異常所見が見られなかったのは4名であった。異常所見は、虚血性病変(基底核7, 白質4)、大脳皮質萎縮(前頭葉11, 頭頂葉4)、脳室拡大5であった。SPECTは22名で施行、異常を認めなかったのは2名で、前頭葉15, 後部帯状回2, 頭頂葉4, 側頭葉1で血流低下を認めた。

(4) 髄液tau蛋白が200以上は、MCI 1/2, PD 1/2であった。さらに髄液検査したAD, PSP, AIDSで200以上の高値であった。Apo E phenotypeはMCIでは施行した5名全例が3/3であったが、PDでは2/3 1, 3/3 4, 4/3 1であった。ADでは3/3 1, 4/3 2, 4/4 1であった。

(5) MCI 4名に2回目のRBMTを施行した。MMSEが低下していたのは1例だけであったが、全例でRBMT SPS, SSは低下していた。ホモシステイン値に関しては、記憶検査したPD20名と、痴呆を伴ったPD10名を比較し、痴呆を伴ったほうが高値である傾向が見られた(異常高値1例を除くとHDS-Rとの相関は、 $r=-0.21$ ,  $n=26$ )。

(6) 初診時ADを疑われた10名は、男女各5名、MMSE  $19.2 \pm 2.4$  (16-23), SPS  $1.9 \pm 1.9$  (0-4), SS  $0.9 \pm 0.7$  (0-2)と全員cut off point以下であった。MRIは全員で施行し、異常なし4名、ラクナ梗塞・白質病変4名、前頭葉萎縮2名であった。SPECTでは、異常を認めなかったのは1名で、5名で後部帯状回/前楔状回、4名で前頭葉に血流低下を認めた。髄液検査は1名で行い、tau蛋白上昇を認めた。検査後、4名がAD、4名がVaDと診断され、甲状腺機能低下症1名、不明1名であった。

#### (7) 症例

症例1 (MCI) 66歳女性 ものわすれを主訴として受診、2003/7の神経心理学的所見では、MMSE 29, HDS-R 28, RCPM 33/36, WAIS-R VIQ 115, PIQ 117, FIQ 117と知能は正常で、記憶に関してもRBMT SPS 17, SS 7とcut off point以上で、WMS-R ver 99, vis 117, gen 106, atte 103, delay 105、髄液ではtau蛋白210と軽度上昇、ApoE phenotype E3/3、画像所見ではMRI異常なく、SPECTは後部帯状回で軽度低下が疑われた(図2)。また、HTLV-1陽性であった。知能・記憶は正常で髄液・SPECTは境界であり、AD以外の非進行性MCIと考えフォローしていた。しかし、半年後の2004/1、記憶障害進行を訴え受診、RBMTでMMSE 27, RBMT SPS 13, SS 5と低下、現在は、AD疑いで経過を見ている。

症例2 (頭頂葉皮質下病変) 60歳男性(左手利き) 脳出血(2000年1月発症)、MMSE 22, RBMT SPS 6, SS 2, WMS-R ver 66, vis 52, gen 55, atte 50, delay 50。画像では、左頭頂葉皮質下白質を中心に陳旧性脳出血による病変があり、SPECTで左後部帯状回にも血流低下、病側で海馬萎縮も疑われる(図3)。

#### 【考察】

(1) 東京病院ものわすれ外来受診者のうちMMSE24以上が2/3以上であったことから、ものわすれ外来はMCIの診断・経過観察・治療をおこなう場として適切である。

(2) 「ものわすれ」を主訴とする中からMCIを診断する上で、RBMTはMMSE24以上ではばらつきが大きく、この中の記憶障害を主とする群をとらえる上で有用である。RBMTはWMS-Rの遅延再生と相関するようで、記憶障害の有無の診断に関しては大きな差はないように思われるが、さらに今後の検討が必要である。WMS-Rと比較したRBMTの利点として、1) 短時間で施行でき患者に対する負担が少ない、2) 異なる4つの版があり経過を見るうえでも適している点と考えた。症例1のように、「ものわすれ」を主訴としてもどちらの記憶検査でも記憶障害なしと診断されたが、その後MCIに進行する症例があったことから、記憶の経過を見るのが重要であると思われる。記憶経過を見る観点からは、2回目検査した症例でMMSEでは変化がなくRBMTで低下が見られた点、RBMTが適していると思われ、さらに、治療的介入の効果判定でもMCIではRBMTが有用と思われる。

(3) 画像診断では、従来言われているようにSPECT統計処理での後部帯状回病変がADで見られ、診断上

有用であった。MCI 群では、後部帯状回病変が AD に移行する可能性のある症例だけではなく、この部位の萎縮を伴う症例でも見られた (図 2)。後部帯状回は前大脳動脈と後大脳動脈の分水嶺領域で<sup>1)</sup>、頭頂葉中大脳動脈との分水嶺領域にも萎縮を伴う症例もあったことから、分水嶺領域の虚血による大脳皮質萎縮と考えた<sup>2)</sup>。このような病変を有し長期経過観察している症例では進行はないかあっても緩徐であり、脳虚血による後部帯状回萎縮では長期間 MCI にとどまる可能性が大きいと思われる。さらに、SPECT での後部帯状回血流低下は頭頂葉皮質下出血でも見られた (症例 2)。この病変での記憶障害は重度で、後部帯状回病変は主に皮質下に見られ、病側の海馬萎縮が疑われた。一方、ものわすれ外来を受診した視床病変での記憶障害例では後部帯状かいでの血流低下は見られなかった。これらの所見から、海馬 (周辺) と後部帯状回の連結は、Papez 回路で考えられている視床を介する連結ではなく<sup>3)</sup>、頭頂葉皮質下を経由する海馬→後部帯状回の線維結合の存在が考えられる。このような線維結合の想定は、初期 AD の画像所見と合致し、非 AD 痴呆の診断上も有用と考えられる。

(4) PD での記憶検査では、成績が広く分布し、正常から痴呆へと連続的に分布しているように思われ (図 1)、PD の中には徐々に痴呆の進行する一群があることが疑われる。このような中にはびまん性レビー小体病が含まれると考えられるが、臨床的には診断困難であった。一方、当院の痴呆を伴った PD を検討したところ、高ホモシステイン血症を伴っていることが多かった。ホモシステインは L-DOPA 服薬で上昇するが、PD での認知機能との関連は不明とされている<sup>4)</sup>。ものわすれ外来で記憶検査した PD でホモシステインに関してはまだ半数程度しか測定していないため部分的な結果であるが、逆相関の傾向はありそうである。非常に高値でも記憶障害は軽度のこともあり、ホモシステイン血症と PD の認知機能に関しては今後検討を続ける必要があるが、現在、高値例には葉酸・ビタミン B6 を投与を開始し、今後認知機能の経過を検討する予定である。

#### 【参考文献】

- 1) 高山吉弘: 分水嶺. 脳卒中と神経心理学, 平山恵造, 田川皓一 編, 医学書院, 東京, 1995, pp108-112
- 2) Suter, O-C, Sunthorn, T et al: Cerebral hypoperfusion generates cortical watershed microinfarcts in Alzheimer disease. *Stroke*. 33:1986-1992, 2002
- 3) Bauer, RM, Grande, L et al: Amnesic disorders. *Clinical Neuropsychology* 4th ed, Heilman, KM, Valenstein E ed, Oxford University Press, New York, 2003, pp495-573
- 4) Miller JW, Selhub J et al: Effect of L-dopa on plasma homocysteine in PD patients. Relationship to B-vitamin status. *Neurology*. 60:1125-1129, 2003

#### 【研究発表】

##### 1. 論文発表

- 1) 四茂野はるみ, 栗崎博司ほか: セルロプラスミン遺伝子変異をヘテロでもなった多系統萎縮症の 1 剖検例. *臨床神経学*. 43:398-402, 2003

##### 2. 学会発表

- 1) 板東充明, 林秀明, 栗崎博司ほか: 肢節運動失行と感覚障害の関係に関する検討. 第 44 回日本神経学会総会. 横浜, 2003
- 2) 尾野精一, 栗崎博司ほか: 筋緊張製ジストロフィーにおける延髄弓状核の神経病理学的研究. 第 44 回日本神経病理学会総会学術研究会. 名古屋, 2003
- 3) 板東充明, 栗崎博司ほか: Broca 領の保たれた Broca 失語の 3 例. 第 27 回日本神経心理学学会総会. 愛媛, 2003

図1 RBMT と MMSE

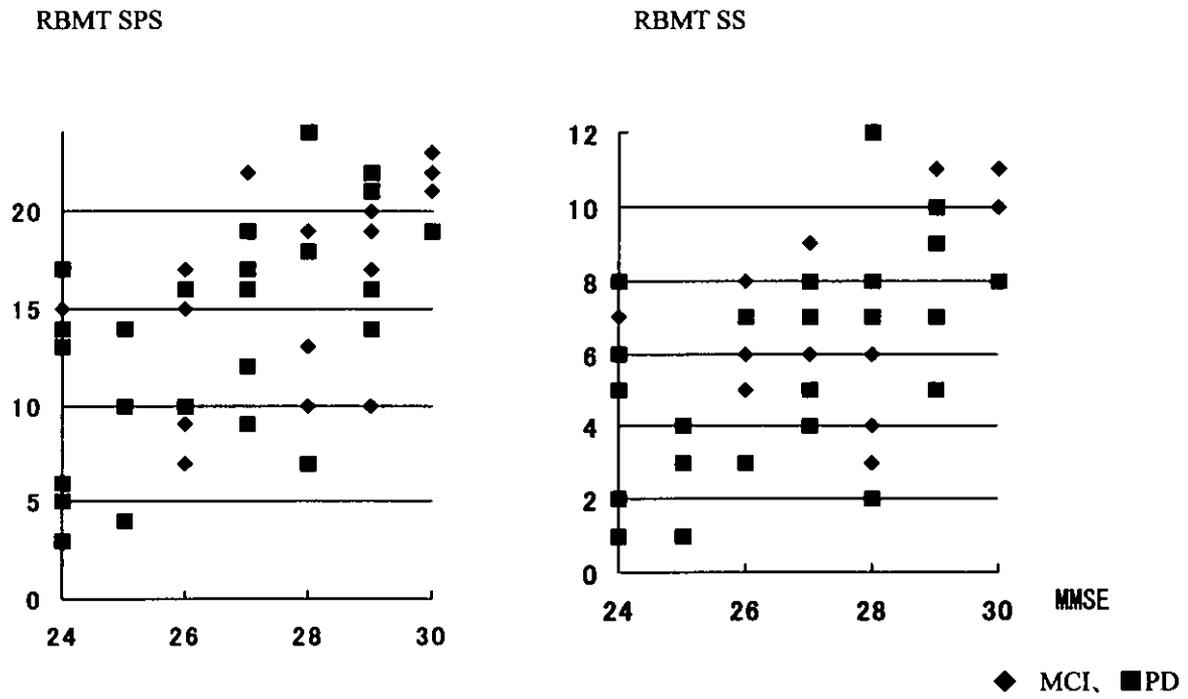
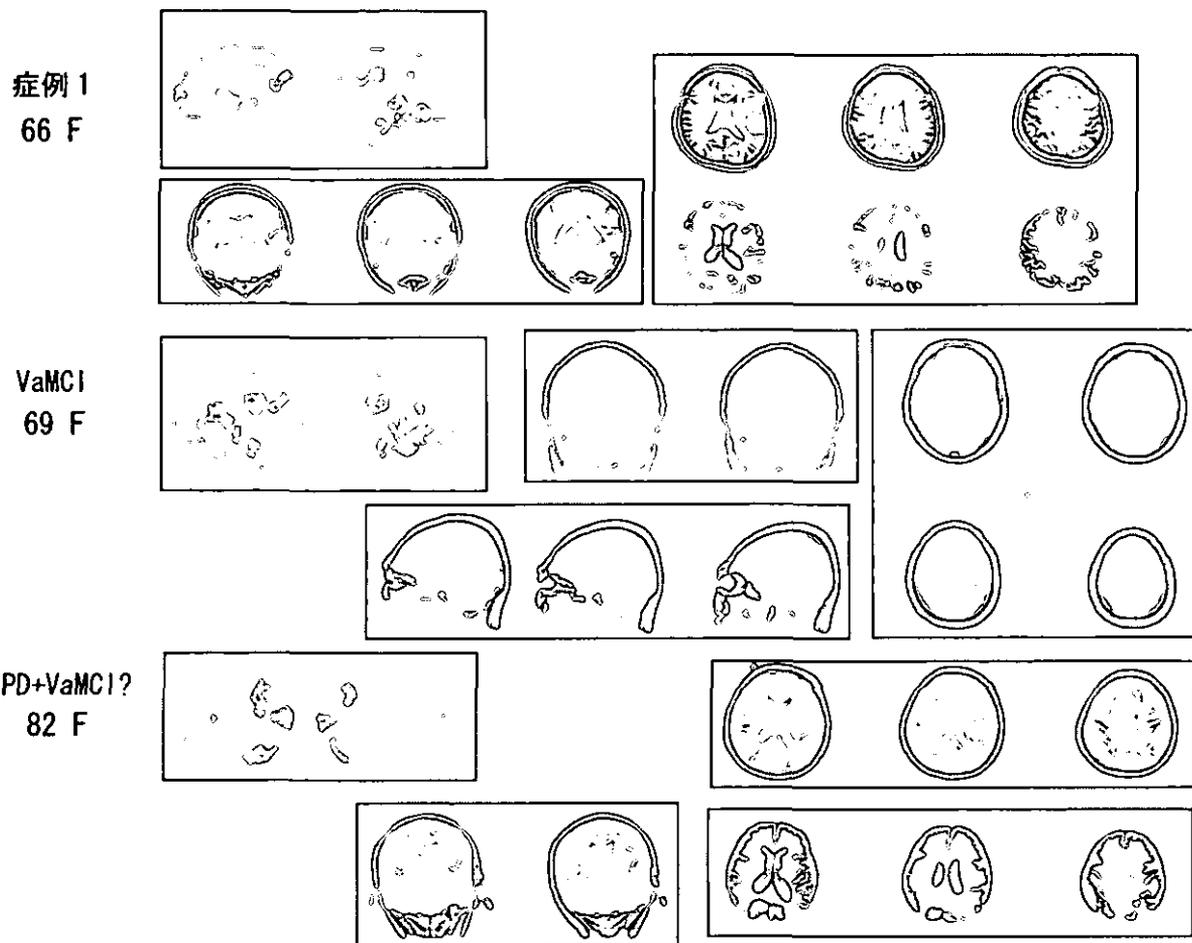
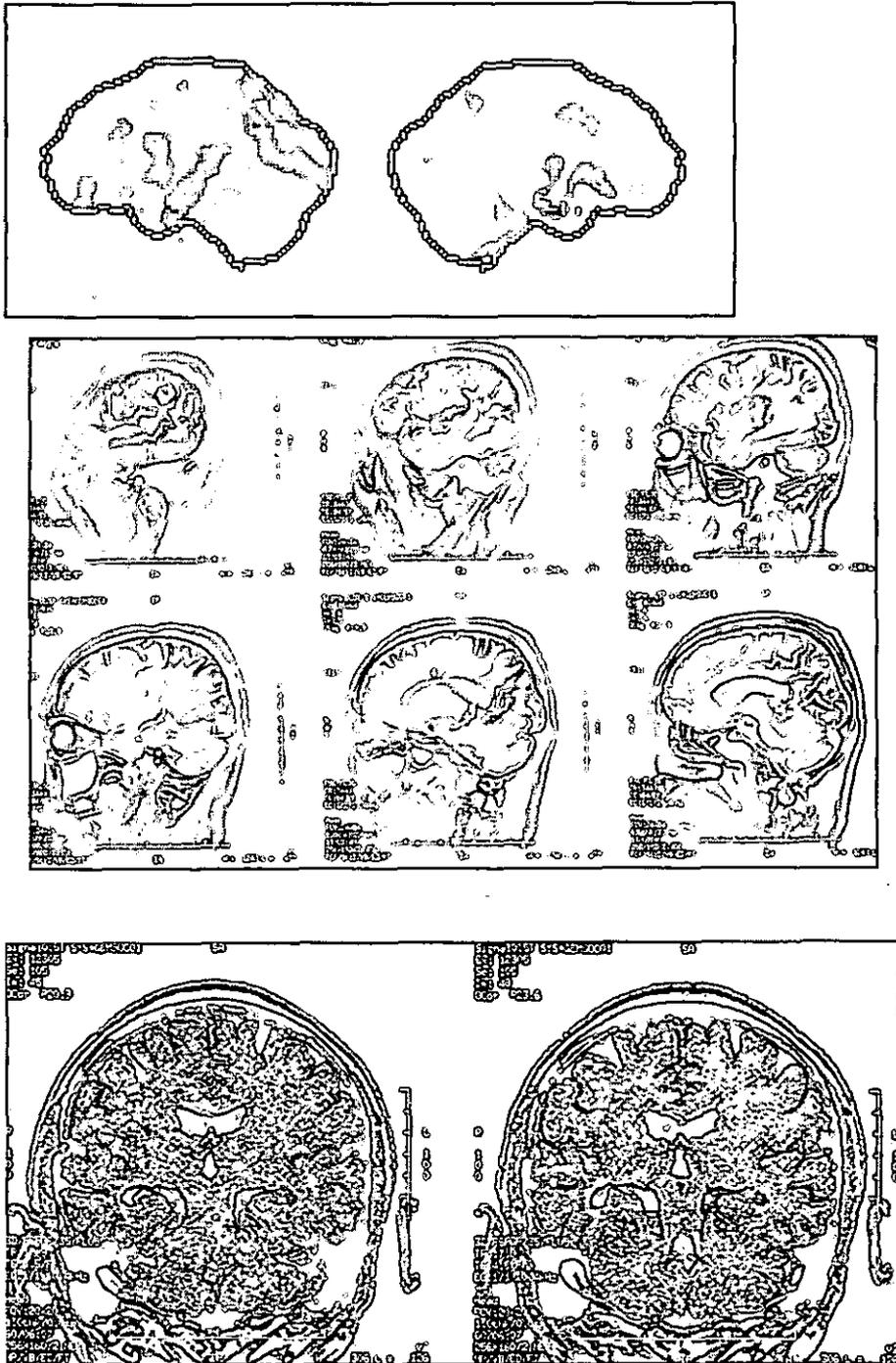


図2 後部帯状回病変と虚血性変化



		MMSE	RBMT SPS	RBMT SS
症例 1	66 歳女性	29	17	7
VaMCI	69 歳女性	27	19	7
PD+VaMCI?	82 歳女性	24	13	5

図3 頭頂葉皮質下出血後の後部帯状回病変と記憶障害



筋強直性ジストロフィーの認知機能に関する研究 — 遺伝的背景を持つ  
軽度認知障害 (MCI) の可能性を有する疾患の前方視的・後方視的研究  
第二報

班 員：本吉 慶史 (国立療養所下志津病院・神経内科, リハビリテーション科)  
研究協力者：関谷 智子 (国立療養所下志津病院・リハビリテーション科)

〔研究要旨〕

筋強直性ジストロフィーの患者5名を対象に WAIS-R と MMSE, WMS-R, RBMT を施行した。WAIS-R のスコアに比例して WMS-R が低下し, 視覚性記憶は全例, 遅延再生は5例中4例で標準の-1.5SD 以下であった。RBMT は WAIS-R, WMS-R のスコアと相関がなく, WMS-R で捉えられない記憶の側面を反映している可能性が示唆された。

Prospective study of cognitive function in myotonic dystrophy  
– a candidate of genetically-influenced mild cognitive impairment(MCI).

Yasufumi MOTOYOSHI <sup>1) 2)</sup>  
Tomoko SEKIYA <sup>2)</sup>

Department of Neurology<sup>1)</sup> and Rehabilitation medicine<sup>2)</sup>, National Shimoshizu Hospital

ABSTRACT

Myotonic dystrophy (MyD) is an autosomal dominant multisystem disorder involving muscle, brain, heart, eyes and endocrine organs, and so on. To investigate the intellectual and cognitive impairment in patients with MyD, we psychologically evaluated five patients (three males, two females; age ranging from 40 to 54 years) by Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R), Mini-Mental State examination (MMSE), Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R) and Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT).

While decline of verbal memory was recognized in congenital two cases, all subjects had an visual memory level below the control. However, with RBMT, only two cases showed impairment in screening score. RBMT score showed no correlation either with verbal IQ, performance IQ, or full scale IQ of WAIS-R or WMS-R. Our result may indicate that cognitive impairment of MyD is related to memory impairment only in the older subgroup and other factors may contribute to cognitive decline in the younger subgrup of this disorder.

〔背 景〕

筋強直性ジストロフィーは, 成人の遺伝性筋疾患のうち最も頻度が高く, 有病率は人口10万あたり5前後とされている。本疾患は知能低下や病識の欠如, 無気力など中枢神経症状を呈することが知られている<sup>1) 2)</sup>。我々の施設剖検例においても, 加齢早期より, 海馬・海馬傍回, 帯状回, 島皮質, マイネルト核, 扁桃核, 黒質, 青斑核などの諸核に神経原線維変化(NFT)が認められ, 文献的記載<sup>3) -5)</sup>と一致する。しかしNFTの構成成分であるリン酸化タウのアイソフォームはアルツハイマー病(AD)と異なっており<sup>6)</sup>, 老人斑は認められない。

筋強直性ジストロフィーではまた, 種々の早発老化を示唆する所見が報告されており, 近年側頭極

皮質直下白質に MRI T<sub>2</sub> 強調画像で高輝度を呈することが特徴的所見として注目されてきた。しかし神経病理学的には髄鞘染色による淡明化を認めるものの、変性の性質は不明で、対応する精神・神経学的所見についてもよくわかっていない。

一方、筋緊張性ジストロフィーにおいては、主治医の発言をいつまでも覚えており、特に失言については許さない傾向があり、臨床の場面では悩まされることが多い。また、いわゆる展望記憶に関しては、高齢者でもの忘れを訴え始めるまでは、他の認知機能とは解離をもって、保たれる印象がある。この点で、筋緊張性ジストロフィーと記憶との関係は、極めて興味深い。

以上、筋強直性ジストロフィーは、遺伝性 MCI のひとつのモデルとして、前方視的・後方視的研究の重要な対象となると考えられる。

#### 〔本研究の目的〕

筋強直性ジストロフィーは、筋症状以外に多彩な全身性病変を合併し、知能障害、性格変化、自発性低下などの中樞神経症状、脳室拡大、大脳白質病変など画像上の変化を伴うことが知られているが記憶障害の報告は少ない。昨年度、我々は 10 名の患者で WAIS, MMSE, RBMT を施行し、年長の成人型で RBMT の低下が認められる一方、知能低下の著しい先天性や若年発症者で保たれる傾向を認めており、今年度はさらに本症における高次脳機能の特徴を明らかにするため WMS-R を含めて検討した

#### 〔対象と方法〕

当院に入院、或は外来通院中の筋強直性ジストロフィー患者 5 名（男性 3 名、女性 2 名、年齢 40～54 歳）を対象に、簡易知能検査として Mini-Mental State examination(MMSE)、知能検査として Wechsler Adult Intelligence Scale Revised(WAIS-R)、記憶検査として日本語版 Rivermead Behavioural Memory Test (RBMT)と Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)を施行した。WAIS-R は verbal IQ(VIQ), performance IQ(PIQ), full scale IQ(FIQ)を算出し、FIQ 90～109 を正常、80～89 を普通の下、70～79 を境界域、69 以下を精神薄弱とした。RBMT は素点よりスクリーニング点(Screening Score: SS), 標準プロフィール点(Standard Profile Score: SPS)を算出した。WMS-R は、言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、注意/集中力、遅延再生の各スコアを算出し、年齢ならびに最終学歴を勘案して標準より 1.5SD 以上低いものを低下とした。

患者の背景は以下の通りである。

症例 1. 48 歳男性. 高校中退.

症例 2. 54 歳男性. 大学卒業 (夜学).

症例 3. 47 歳男性. 大学卒業. 学校の事務職で、最近仕事の間違いが多くなり休職。歩行可能であるが、兄が同疾患であるため、当院を受診し筋強直性ジストロフィーと診断された。

症例 4. 51 歳女性. 中学卒業. 小学 6 年から特殊学級で、46 歳頃白内障を指摘された。

症例 5. 40 歳女性. 中学卒業. 幼少時から知的障害があり、34 歳で白内障手術。

#### 〔倫理面への配慮〕

神経心理学的検査の方法と意義を患者に説明して同意を得た上で施行し、結果の検討の際には個人を特定できる情報は削除した。

#### 〔結 果〕

神経心理学的検査の結果を表 1 に示す。

WMS-R: 最終学歴を勘案すると、視覚性記憶では全例、遅延再生では症例 1 を除く 4 例が標準-1.5SD 以下に低下していたが、注意/集中力の低下は症例 4 と 5、言語性記憶と一般性記憶の低下は症例 5 のみであり、視覚性記憶、遅延再生に比して保たれていた。

WAIS-R: FIQ は症例 4・5 が 70 以下の「精神薄弱」、80～89 の「普通の下」はおらず、症例 1～3 は 93～102 と「普通」に分類された。言語性と動作性の別でみると、VIQ の低下は精神薄弱の 2 例のみで他の 3 例は 100 以上であったが、PIQ は症例 1 を除く 4 例で-1.5SD 以下に低下していた。

MMSE： 全例で cut-off 値以上であつた。

RBMT： 全例が 40～59 歳の年齢群に入るので、スクリーニング点の cut-off 値は 7/8、標準プロフィール点の cut-off 値 16/17 となるが、スクリーニング点は症例 1 と 4 が各々 7 点、標準プロフィール点は症例 1 が 17 点、症例 4 が 16 点と境界域である他は cut-off 値以上であつた。WMS-R・WAIS-R の結果とスクリーニング点、標準プロフィール点には明らかな相関はみられず、RBMT の下位項目である展望記憶、直後再生、遅延再生、再認の標準プロフィール点の合計をみても同様であつた

表 1

症例	年齢	性別	WMS-R					WAIS-R			MSE	RBMT					
			言語性記憶	視覚性記憶	一般的記憶	注意集中力	遅延再生	VIQ	PIQ	FIQ		SS	SPS	展望	直後再生	遅延再生	再認
1	48	M	116	81*	106	103	104	101	102	102	29	7*	17	4	4	4	3
2	54	M	99	73*	90	118	77*	102	83*	93	28	9	20	4	4	6	3
3	47	M	96	62*	83	84	63*	109	74*	93	27	10	20	4	4	4	4
4	51	F	88	52*	74	53*	68*	73*	58*	63*	25	7*	16*	3	3	6	2
5	40	F	64*	<50*	<50*	64*	<50*	58*	50*	49*	24	8	19	4	4	4	4

\* WMS-R, WAIS-R の 1.5SD 以下, RBMT の cut off 値以下

#### 〔考 察〕

筋強直性ジストロフィーは第 19 染色体長腕に遺伝子座をもつミオトニンプロテインキナーゼ遺伝子の非翻訳領域に存在する三塩基 (CTG) 反復配列の延長によってひきおこされ、発症年齢や進行の速さ、重症度はこの反復回数 (以下 CTG 反復回数) によつて大きく規定されている。通常は思春期にミオトニアで発症する「成人型」であるが、CTG 反復回数が著しく延長し 1500 回以上となると出生時から発症して精神発達遅滞を伴う「先天性」がみられる様になる。

本症の知能については、VIQ・PIQ とともに低下を認めたとする報告が多く<sup>7)8)</sup>、特に視空間能と構成能が障害される<sup>9)</sup>。知能低下のある患者はミオトニアや筋力低下の発症時期が早く<sup>10)</sup>、先天性や若年発症者ではその多くに知能低下がみられる<sup>11)</sup>。知能と CTG 反復回数との間には負の相関があり<sup>12)13)</sup>、特に 1000 回以上に延長したものでは強い相関を示す<sup>14)</sup>。

記銘力については短期記憶の低下が報告され<sup>15)16)</sup>、軽症で知能低下のない症例でも記憶低下を認めたとするもの<sup>17)</sup>がある一方、知能正常の成人患者では認知能力に差がないとする報告<sup>18)</sup>、知能低下のみられた成人患者 22 例でも有意な記憶低下はなかつたとする報告<sup>7)</sup>、若年者では知能低下・記銘力低下とともに認めなかつたとする報告<sup>19)</sup>があり、一定の見解が得られていない。

今回の検討では WAIS-R における知能低下に比例して WMS-R スコアの低下を認め、幼少時より知的発達の遅れがあり先天性と考えられる症例 4・5 が最低で、知能低下とともに認知能力低下をきたすことを支持する結果であつた。また成人型の症例 1～3 では言語性記憶が正常範囲であるのに対し、視覚性記憶と遅延再生が低下していた。視覚性記憶の低下については従来報告されていないが、これら成人型の症例には検査の遂行に支障を生ずるほどの白内障はなく、本症の記銘力低下の特徴となる可能性がある。

RBMT では一症例を除いてカットオフ値以上であつたが、RBMT では視覚的要素が少ないため、視覚性記憶低下が反映されなかつたものと考えられる。一方、視覚性記憶以外は保たれた症例 1 で RBMT のスクリーニング点が低下している点については、RBMT が WMS-R で捉えられない記憶の側面を反映している可能性があり、他の認知機能評価と併せて因子分析等の検討が必要である。

症例3は未だに歩行可能であるが、最近仕事の間違ひが多くなり、知能・認知能力の進行性の低下が疑われた。本症の認知能力低下は発達障害によるもので進行せず<sup>20)</sup>、16名の平均12年の経過観察でも変化がみられない<sup>21)</sup>とされているが、運動機能とともに認知機能が徐々に低下した症例報告<sup>22)</sup>もある。本症の原因となるCTG反復配列の延長は体細胞によって異なり(somatic mosaicism)、細胞分裂に伴うスプライシングのため加齢によっても増強されることが知られており、症例3では筋症状が軽く中枢神経症状が前景にたち、かつ加齢に伴って進行したものと考えられる。

昨年度の本研究で我々は若年筋強直性ジストロフィーの認知機能障害は日常行動記憶の障害のかたちをとらないが、加齢が加わると記憶力低下を伴うMCI (amnesic MCI) のかたちをとる可能性を指摘した。今回の検討では成人発症症例でも記憶力、特に視覚性記憶の低下傾向が明らかとなり、先天性・若年発症者と成人発症者の認知能力低下が異なる病態であることが示唆された。今回は少数例の検討であり、今後多数例で確認する必要がある。

#### 【結 論】

筋強直性ジストロフィー患者ではWAIS-Rに比例してWMS-Rが低下し、言語性記憶に比べて視覚性記憶が低下する傾向がみられた。一般に本症の認知機能低下は発達過程に基づくものと理解されるが、加齢に伴って進行しamnesic MCIのかたちをとるものがある。RBMTはWAIS-R、WMS-Rのいづれとも相関せず、これらとは独立した認知能力の側面を反映するものと思われる。

#### 【文 献】

- 1) 飯田光男, 野尻久雄: 筋強直性ジストロフィー患者の知能障害. 厚生省精神神経疾患研究委託費筋ジストロフィー症の療護に関する臨床および心理学的研究. 昭和63年度報告書: 260-263, 1989
- 2) 関谷智子, 稲永光幸: 第6章2. 知能と性格. 筋強直性ジストロフィーの治療とケア. 川井 充責任編集. 医学書院: 2000
- 3) 三竹重久ら: 筋強直性ジストロフィーの2剖検例におけるアルツハイマー神経原線維変化の出現. 臨床神経, 29:488, 1989
- 4) Yoshimura N et al: Topography of Alzheimer's neurofibrillary change distribution in myotonic dystrophy. Clin Neuropathol, 9:234-239, 1990
- 5) Kiuchi A et al: Presenile appearance of abundant Alzheimer's neurofibrillary tangles without senile plaques in the brain in myotonic dystrophy. Acta Neuropathol (Berl), 82:1-5, 1991
- 6) Vermersch P et al: Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. Neurology, 47:711-7, 1996
- 7) Walker GL et al: Psychometric and cranial CT study in myotonic dystrophy. Clin Exp Neurol. 20:161-7, 1984
- 8) Colombo G et al: Cognitive and psychiatric evaluation of 40 patients with myotonic dystrophy. Ital J Neurol Sci. 13:53-8, 1992
- 9) Corsi B et al: Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. Acta Neurol Scand. 90:211-7, 1994
- 10) Huber SJ et al: Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. Arch Neurol. 46:536-40, 1989
- 11) Steyaert J et al: A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital or juvenile myotonic dystrophy. Clin Genet. 52:135-41, 1997
- 12) Turnpenny P et al: Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. J Med Genet. 31:300-5, 1994
- 13) Perini GI et al: Cognitive impairment and (CTG)<sub>n</sub> expansion in myotonic dystrophy patients. Biol Psychiatry. 46:425-31, 1999
- 14) Damian MS et al: Brain disease and molecular analysis in myotonic dystrophy. Neuroreport. 5:2549-52,

1994

- 15) Bird TD et al: Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 46:971-80, 1983
- 16) Marchini C et al: Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet.* 57:74-82, 2000
- 17) Rubinsztein JS et al: Mild myotonic dystrophy is associated with memory impairment in the context of normal general intelligence. *J Med Genet.* 34:229-33, 1997
- 18) Van Spaendonck KP et al: Cognitive function in early adult and adult onset myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 91:456-61, 1995
- 19) Portwood MM et al: Psychometric evaluation in myotonic muscular dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil.* 65:533-6, 1984
- 20) Malloy P et al: Neuropsychological deficits in myotonic muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 53:1011-3, 1990
- 21) Tuikka RA et al: Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. *Eur Neurol.* 33:436-41, 1993
- 22) Wilson BA et al: Myotonic dystrophy and progressive cognitive decline: a common condition or two separate problems?. *Cortex.* 35:113-21, 1999

# 神経心理検査、画像統計解析、髄液バイオマーカーを

## 総合した物忘れ診療システムの有用性

平成15年度厚生労働省研究費補助金 長寿科学総合研究事業「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究」 共同研究者：小尾智一（国立療養所静岡神経医療センター神経内科医長）

### 〔研究要旨〕

痴呆を主症状とするか、または痴呆を伴う神経疾患の診療技術を向上させる目的で開設した当院の「物忘れ外来」は、神経心理検査、easy Z-score Imaging System (eZIS)、MRI、ApoE phenotyping、髄液バイオマーカーを総合した「物忘れ」診療システムに進展した。その結果、一次、二次スクリーニングにより mild cognitive impairment (MCI) 症例を抽出できるようになり、MCI には多様な疾患が含まれることを確認した。中でも Parkinson disease は MCI 症例の中で最も多く、今後重視する必要がある。また、このシステムにより早期の Alzheimer disease の診断が可能になり、物忘れのみの段階で治療を開始することができた。以上のように痴呆をきたす神経変性疾患の診断精度が向上した。この充実した「物忘れ」診療システムについて啓蒙するため、痴呆についての講演会への参加および主催をおこない、地域の医療と保健にも貢献できた。

Memory examination system in Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders.

Tomokazu Obi

Department of Neurology, Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders

### ABSTRACT

"Memory clinic" in Shizuoka Medical Institute of Neurological Disorders (Shizuoka MIND) progressed to the Memory examination system which unified neuropsychological tests, easy Z-score Imaging System (eZIS), MRI, Apo E phenotyping, and assay of biomarkers in cerebrospinal fluid. Primary and secondary screening can extract patients with mild cognitive impairment (MCI) now. This system revealed that Parkinson disease was critical in various neurological disorders diagnosed as MCI. In addition, accurate diagnosis of early Alzheimer disease was made, and the treatment with cholinesterase inhibitor started in early stage. The memory examination system plays an important role for precise diagnosis and treatment of the patients suffering from memory disturbance.

### 「はじめに」

当院の「物忘れ外来」は、痴呆を主症状とするかまたは痴呆を伴う神経疾患を診療する目的で2002年3月に開設し現在に至っている。厚生科学研究費補助金長寿科学総合研究事業により、mini-mental state examination (MMSE)、リバーミード記憶検査 (RBMT)、WAIS-R、WMS-Rからなる神経心理学的検査法、MRI の SPGR 法による海馬の萎縮の検定と SPECT 統計画像 (eZIS) による画像診断、髄液バイオマーカーと ApoE phenotyping の院内での測定を確立し、MCI のクリティカルパスを全て満たす物

忘れ診療体制を構築し診療をおこなっている。このように充実した物忘れ診療体制は、国立療養所としてはじめてである。

また、本年度は地域医療と保健にも貢献するため、講演会を主催または演者として参加した。

#### 「目的」

「物忘れ」を呈する痴呆疾患および痴呆を合併する神経疾患の診断と治療技術を向上させ、同時に地域の啓蒙活動をおこない医療および保健の向上に貢献する。

#### 「方法」

1次スクリーニング：病歴聴取、神経学的診察と MMSE、RBMT、CT、一般血液・尿検査に加え、必要時に梅毒血清反応、甲状腺機能、ビタミン B1、B12、葉酸を測定した。1次スクリーニングで変性型 MCI または痴呆に属する可能性がある群に2次スクリーニングを施行した。2次スクリーニングでは MRI、脳波、eZIS を施行し、加えて髄液バイオマーカー (hTau、phospho-Tau、A $\beta$ 42) および血清 Apo E phenotyping は当院の倫理委員会の承認 (2002年11月28日承認) を得て、本人 (本人に同意能力がない場合には本人および代諾者) への十分な説明と文書による同意のもとに施行した。

また、地域医療の向上を目的として痴呆と MCI についての医療者向け講演会に参加し、また地域保健の向上を目指して一般向けの講演会を開催した。

#### 「結果 1」

一般内科的に異常所見が無く病歴と神経学的所見より神経疾患が疑われる71症例が一次スクリーニングにエントリーした (表1)。一次スクリーニングの結果、MMSE $\geq$ 24/30 かつ RBMT $\leq$ 15/24 の基準を満たす7例と、基準を満たさず正常と判定されたが本人が強く精査を希望した1例が MCI の疑いとして抽出された。表2に一次スクリーニング終了時点での診断と二次スクリーニングの検査結果をまとめた。一次スクリーニングの結果は、MCI 1例、idiopathic Parkinson disease with MCI 3例、familial Parkinson disease with MCI 1例、multiple sclerosis with MCI 1例、striato-nigral degeneration with MCI 1例、Normal 1例であった。二次スクリーニングの検査結果をみると (表2)、MCI と診断された症例1は、A $\beta$ 42 の低値と eZIS にて中脳のみ血流低下を認めており early Alzheimer disease または progressive supranuclear palsy (PSP) を疑い経過観察となった。Idiopathic Parkinson disease with MCI の3例のうち、症例2は髄液バイオマーカーが正常であったが eZIS では前頭葉の血流低下所見に加え、precuneus にも血流低下を認めた事から Idiopathic Parkinson disease with MCI と診断した。しかし、症例3と4は eZIS にて後頭葉の血流低下を認めた事から diffuse Lewy body disease (DLB) の疑いとなった。症例5の Familial parkinson disease with MCI 例は eZIS に特徴的な所見を認めなかったが、phospho-Tau が高値で A $\beta$ 42 が低値であったことから、Alzheimer disease の合併を疑った。Multiple sclerosis with MCI の症例6は髄液バイオマーカーがほぼ正常であったが、eZIS にて前頭葉皮質の血流低下が明らかであった。Striato-nigral degeneration (SND) の症例7では eZIS にて前頭葉底面の血流低下が検出されている。Normal と判定されていた症例8は hTau、phospho-Tau の高値と eZIS において precuneus、頭頂葉上外側面、posterior cingulate gyrus の有意な血流低下所見から early Alzheimer disease と診断された。表3には一次スクリーニングエントリー時診断、一次および二次スクリーニング診断の推移を示した。

#### 「結果 2」

今回の一次および二次スクリーニングにより痴呆を主症状とするか痴呆を合併する神経疾患の髄液バイオマーカーと eZIS 所見の特徴が明らかとなった (表4、5)。髄液バイオマーカーの正常値には金丸和富が当研究班で報告した値を用いた。1) 緩徐進行性の痴呆を主症状とし、Alzheimer disease を疑う9症例では hTau と phospho-Tau が高値で、A $\beta$ 42 が低値であった。検討しえた Apo E phenotype

は  $\epsilon 4$  が5例中3例に認められた。eZISでは頭頂葉上外側面、precuneus、posterior cingulate gyrusのいずれかに血流低下を認めたのは71%、前頭葉に血流低下を認めた症例が86%であった。これに対して、側頭葉に血流低下を認めたのは29%、後頭葉に血流低下を認めたのは14%であった。2) 振戦、固縮、無動を主症状としL-dopaが有効な、idiopathic Parkinson diseaseを疑う18症例ではhTauとphospho-Tauは正常であったが、A $\beta$  42がやや低値であった。Apo E phenotypeで  $\epsilon 4$  を持つ症例は5例中1例であった。16例に施行したeZISで、頭頂葉上外側面、precuneus、posterior cingulate gyrusのいずれかに血流低下を認めたのは65%、前頭葉に血流低下を認めたのは82%、後頭葉に血流低下を認めたのが65%であった。側頭葉に異常を認めたのは12%であった。3) 姿勢反射障害と体幹の固縮を主症状とし、PSPを疑う7症例においてはhTau、phospho-Tau、A $\beta$  42のいずれもが正常であった。Apo E phenotypeの  $\epsilon 4$  は3例中1例に認めた。eZISで前頭葉の血流低下を認めた比率が86%であり、他の部位に比べて高頻度であった。4) 錐体外路症状と自律神経症状を主症状とし、SNDを疑う4症例でもhTau、phospho-Tau、A $\beta$  42のいずれもが正常であった。Apo E phenotypingは適応症例なし。eZISでは特徴的な血流低下部位は見出せなかった。

### 「結果 3」

第10回静岡県パーキンソン病懇話会（平成15年7月4日、ホテルセンチュリー静岡）にて「パーキンソン病と痴呆」について講演し医療関係者40名が出席した。また、国立療養所静岡神経医療センター主催による「あなたの物忘れは痴呆の前触れか？」についての講演会（平成15年10月26日、グランシップ）に62名の一般参加者があった。

### 「考 察」

MCIはclinical dementia rating (CDR)のスコアが0.5にあたり、正常者と痴呆の境界線上に位置する病態である。上記のスクリーニングによる検討では、MCIには多様な疾患が含まれることが確認できた。このように、MCIを呈しうる疾患がAlzheimer diseaseだけでなく多様であることは、神経変性疾患の診療の上で重大な意味を持つ。特に、四肢の運動障害を主訴とする疾患であるParkinson disease症例が多く含まれており、認知機能の障害が合併することで、転倒に結びつくような運動障害をさらに増悪させている可能性がある。リハビリテーションを含めた治療、看護、介護の各場面においてMCIの病態の有無を考慮しなければ、それぞれの手法の可否と効果判定を誤る危険性がある。

次に、一次と二次スクリーニングの組み合わせにより、MCIおよび痴呆症例を的確に抽出できるようになったのに加えて診断の確実性が増した。表3に示したように一次スクリーニングエントリー時の診断がスクリーニングを経るに従って、より正確な診断に近づいているのがわかる。特に、病歴と神経学的所見（一次スクリーニングエントリー時の診断）では診断が極めて困難な超初期のAlzheimer diseaseの診断が可能となり、また痴呆に進展しやすいDLBの疑い症例を早期に把握できた。超初期のAlzheimer disease症例では早期の治療開始にもつながった。これらの事より、今回導入した一次および二次スクリーニングはMCIの抽出だけにとどまらず、痴呆の正確な診断方法を確立する意味で重要な位置を占めるものと考えられる。ここで付け加えなければならないことは、一次スクリーニングでcriteria外と診断された症例8が二次スクリーニングでearly Alzheimer diseaseと診断されたことである。症例8は自身の「物忘れ」と、自分がそれを極度に心配していることを訴えていた。このように神経心理検査で明らかな異常を指摘できなくとも、「物忘れ」に対する強い不安感を訴える場合には、元の知的水準が比較的高い可能性があることから、必ず定期的に経過観察するなどの対応が必要になると考えられる

痴呆をきたす疾患での検討では、緩徐進行性の痴呆を主症状とする例で、hTauとphospho-Tauの高値とA $\beta$  42の低値、そしてApo E  $\epsilon 4$ の頻度が高い傾向があり、さらにeZISでは頭頂葉上外側面、precuneus、posterior cingulate gyrusのいずれかの血流低下と、前頭葉の血流低下を呈する比率高かった。この結果は、Alzheimer diseaseの病態に一致しており、髄液バイオマーカーとeZISの組み合わせに

より早期のAlzheimer diseaseの診断精度を向上させることが可能になりつつある。今後、多数例での検討によりカットオフ値の作成にも取り組みたい。

一次スクリーニングエントリ時の診断がidiopathic Parkinson diseaseの例においては、A $\beta$ 42の値がやや低く、eZISにおいて前頭葉と後頭葉の血流低下を示す比率が高かった。特に後頭葉の血流低下の比率は他の疾患群に比べて明らかに高かった。DLB症例ではA $\beta$ 42が低値を示すことと後頭葉の血流低下を示すことが知られており、病歴と神経学的所見では見逃しやすく、治療経過によって診断をつけざるを得ないDLBがidiopathic Parkinson diseaseと診断された例の中に含まれているものと推察される。今後、さらにスクリーニングで得られた検査所見を詳細に検討することでこの問題を解決したい。

PSPでは、髄液バイオマーカーには著変がなく、eZISによる前頭葉の血流低下が特徴的であった。これは、病歴と神経学的所見による診断とよく一致しており、二次スクリーニングはPSPの診断精度を向上させるとともに、検査所見のみでも臨床診断に至ることができる可能性があることを示唆している。さらに症例を蓄積して検討する必要がある。

SNDでは、髄液バイオマーカーには著変がなく、eZISによる血流低下部位は前頭葉、頭頂葉、後頭葉のいずれにも認められ、特徴的な所見に乏しかった。SNDは髄液バイオマーカーの異常は報告されておらず、eZISよりもCTとMRIの方が特徴的な所見をとらえやすいものと考えられる。

今後、症例の蓄積により一次および二次スクリーニングの確実性を高め、かつこの手法が有用な疾患とそうでない疾患を確定することは費用対効果の点できわめて重要である。早期に精度の高い診断根拠を得て治療方針を決定することで必要にして十分な医療を提供することが可能になると考えられ、この点についても本研究により明らかにしていきたいと考える。

今年度の医療関係者および一般向けの講演会には、地方都市としては比較的多くの参加者があった。再度の講演会開催を求める声が医師会と一般参加者よりあがっており、今後も開催していく予定である。

## 「結 論」

- 1) 神経心理検査、画像統計解析、髄液バイオマーカーを総合した物忘れ診療システムを確立した。
- 2) 一次、二次スクリーニングにより MCI および痴呆例を抽出でき、早期の Alzheimer disease の診断と治療開始が可能となった。
- 3) MCI には多様な疾患が含まれることを確認した。Parkinson disease は MCI 症例の中で最も多かったことから今後重視する必要がある
- 4) 痴呆をきたしうる神経変性疾患の診断精度が向上した。
- 5) 痴呆についての講演会への参加および主催により地域の医療と保健に貢献できた。

## 【参考文献】

- 1) Ronald C. Petersen, Glenn E. Smith, Stephen C. Waring, Robert J. Ivnik, Eric G. Tangalos, Emre Kokmen: Mild Cognitive Impairment. Clinical Characterization and Outcome. Arch Neurol. 56: 303-308, 1999
- 2) Kazutomi Kanemaru, Noriyoshi Kameda, and Hiroshi Yamanouchi: Decreased CSF amyloid  $\beta$ 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. Neurology. 54: 1875-1876, 2000
- 3) Qiu C, Winblad B, Fastbom J et al: Combined effects of APOE genotype, blood pressure, and antihypertensive drug use on incident AD. Neurology. 61: 655-660, 2003
- 4) 松田博史: SPECT. 臨床放射線 47: 875-884, 2002
- 5) Pasquier J, Michel BF, Brenot-Rossi I et al: Value of (99m)Tc-ECD SPET for the diagnosis of dementia with Lewy bodies. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29: 1342-8, 2002

〔研究発表〕

- 1) 富山 弘幸、小西 高志、小尾 智一、溝口 功一：REM 睡眠行動障害を合併したパーキンソン病の一例。第 105 回日本神経学会東海北陸地方会。平成 15 年 3 月 8 日。静岡。
- 2) 小西 高志、黒田 龍、富山 弘幸、山崎公也、小尾 智一、溝口 功一：eZIS (ECD-SPECT) で対側尾状核に一過性の血流低下を同定し得た片側舞踏病の 1 例。第 107 回日本神経学会東海北陸地方会。平成 15 年 10 月 21 日。富山。

〔講演〕

- 1) 小尾智一：「パーキンソン病と痴呆」。第 10 回静岡県パーキンソン病懇話会。平成 15 年 7 月 4 日。ホテルセンチュリー静岡。
- 2) 小尾智一：「ほっておいてはいけない物忘れとは」。国立静岡神経医療センター公開セミナー。平成 15 年 10 月 26 日。グランシップ（静岡市）。

表 1 一次スクリーニングエントリ一時の病歴と神経学的所見による診断名の内訳

alcoholism	1
amyotrophic lateral sclerosis	1
Alzheimer disease	8
cortico-basal degeneration	4
CVD	6
epilepsy	4
multiple sclerosis	2
normal	5
NPH	1
mental retardation	1
idiopathic Parkinson disease	18
familial Parkinson disease	1
primary lateral sclerosis	1
progressive supranuclear palsy	7
psychosis	1
spinocerebellar atrophy	5
slowly progressive aphasia	1
striato-nigral degeneration	4

表2 一次スクリーニング終了時点での診断と二次スクリーニングの検査結果

症例番号	年齢	性	一次スクリーニング終了時診断	CTまたはMRI診断	神経心理検査				二次スクリーニング			eZISでの血流低下部位	脳液バイオマーカー値: 正常
					MNSE	RBMT	htau	Phospho-Tau	Aβ42	Apo E			
1	75	男	MCI	第三脳室拡大	27	11	174	41	293	3 and 4	正常	正常	
2	72	女	Idiopathic PD with MCI	正常	24	10	119	24	664	3 and 4	Precuneus, 前頭葉	htau 109, 2 ± 76.0 pg/m	
3	69	女	Idiopathic PD with MCI	正常	24	14	124	ND	ND	ND	Precuneus, 頭頂葉上外側面, post cingulate gyrus, 後頭葉	1、pTau 31.5 pg/m	
4	70	男	Idiopathic PD with MCI	正常	24	11	ND	ND	ND	ND	Precuneus, 頭頂葉上外側面, post cingulate gyrus, 後頭葉	76.0 pg/m	
5	66	男	Familial PD with MCI	正常	24	12	258	64	227	3 and 4	正常	1、pTau 31.5 pg/m	
6	41	男	MS with MCI	皮質下白質病変	25	14	88	20	457	3 and 3	前頭葉	7.9 pg/m	
7	67	女	SND with MCI	GPeの萎縮	29	14	ND	ND	ND	ND	前頭葉底面	7.9 pg/m	
8	85	女	Normal	正常	25	16	335	85	ND	3 and 4	Precuneus, 頭頂葉上外側面, post cingulate gyrus	1、A	

β42 968.8 ± 261.5 pg/ml (金丸和富による)

表3-一次スクリーニングエントリ一時診断、一次および二次スクリーニング診断の推移

症例番号	年齢	性	一次スクリーニングエントリ一時診断	一次スクリーニング診断	二次スクリーニング診断
1	75	男	Normal	MCI	Early Alzheimer disease?? PSP ??
2	72	女	Idiopathic PD	Idiopathic PD with MCI	Idiopathic PD With MCI
3	69	女	Idiopathic PD	Idiopathic PD with MCI	DLB ?
4	70	男	Idiopathic PD	Idiopathic PD with MCI	DLB ?
5	66	男	Familial PD	Familial PD with MCI	Familial PD and Alzheimer disease ?
6	41	男	MS	MS with MCI	MS with MCI
7	67	女	SND	SND with MCI	SND with MCI
8	85	女	Normal	Normal	Early Alzheimer disease ?

DLB: diffuse Lewy body disease

表4 各疾患の神経心理検査、髄液バイオマーカー、Apo E phenotyping

一次スクリーニング エントリ一時診断	症例数	年齢 (歳)	神経心理検査		髄液バイオマーカー				Apo E phenotyping (例数)				
			MMSE	RBMT	h Tau	phospho-Tau	Aβ42	ε	ε	ε	ε	ε	
Alzheimer disease 疑い	9	75.6±9.6	15.6±9.6	5.2±6.9	620±353 pg/ml (n=6)	61±21 pg/ml (n=6)	277±102 pg/ml (n=3)	0	2	1	0	2	
idiopathic PD 疑い	18	69.2±8.1	22.3±6.8 (n=16)	14.4±6.2 (n=17)	183±107 pg/ml (n=8)	39±24 pg/ml (n=6)	430±154 pg/ml (n=3)	1	2	1	1	0	
PSP 疑い	7	72.9±5.5	22.6±3.9	15.6±6.2	171±54 pg/ml (n=5)	28±6 pg/ml (n=4)	547±26 pg/ml (n=3)	2	0	1	0	0	
SND 疑い	4	60.0±6.8	26.0±2.6	19.8±3.9	239±87 pg/ml (n=3)	28±4 pg/ml (n=3)	536 pg/ml (n=1)					施行せず	