

200400309A

厚生労働科学研究費補助金

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

平成16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成17(2005)年3月

目次

I.	総括研究報告書	
	軽度認知障害の前方視的・後方視的研究	1
	村山 繁雄 (東京都老人総合研究所・老化臨床神経科学研究グループ)	
II.	分担研究報告書	
	1. 武蔵病院もの忘れ外来の MCI 患者の継続的観察	23
	有馬 邦正 (国立精神・神経センター武蔵病院・臨床検査部)	
	2. 軽度認知障害 (MCI) 診療における神経心理検査の有用性の検討	29
	児玉 千稲 (国立精神・神経センター武蔵病院・臨床検査部)	
	3. リバーミード行動記憶検査と脳脊髄液バイオマーカーとの関連	34
	金丸 和富 (東京都老人医療センター・神経内科)	
	4. MCI 診療における FDG-PET の有用性	41
	石井 賢二 (東京都老人総合研究所・ポジトロン医学研究グループ)	
	5. NHO 東京病院の物忘れ外来 MCI 班の貢献	50
	栗崎 博司 (NHO 東京病院・神経内科)	
	6. 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	59
	本吉 慶史	
	7. NHO 静岡てんかん・神経医療センター物忘れ外来における MCI	65
	小尾 智一 (NHO 静岡てんかん・神経医療センター・神経内科)	
	8. アルツハイマー型痴呆の脳血流 SPECT により短期予後予測と MRI を用いた 早期アルツハイマー病の診断ソフトウェアの開発	77
	松田 博史 (埼玉医科大学国際医療センター・核医学)	
	9. 軽度認知障害(MCI)の診療における、リバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test:RBMT)の有用性に関する研究	85
	加藤 貴行 (東京都老人医療センター・リハビリテーション科)	

10. 東京大学高齢者精神科外来におけるうつと軽度認知障害	94
坂田 増弘 (東京大学医学系大学院・精神医学教室)	
11. 「軽度認知機能障害の前方視的・後方視的研究」への神経心理学的立場からの いくつかのコメント	102
山崎 久美子 (早稲田大学・人間科学部・健康福祉科学科・臨床心理学系)	
12. 日本医科大学第2内科物忘れ外来における MCI -MCI クリティカルパスの有用性の検討-	106
山崎 峰雄 (日本医科大学付属病院・第2内科)	
13. 大阪市大もの忘れ外来における MCI:糖尿病患者での検討も含めて	112
嶋田 裕之 (大阪市立大学医学部老年内科・神経内科)	
14. 国立病院機構大竹病院 もの忘れ外来における MCI	115
片山 禎夫 (広島大学医学部附属病院・脳神経内科)	
III 研究成果の刊行に関する一覧表	124

I . 総括研究報告書

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)

総括研究報告書

軽度認知障害の前方視的・後方視的研究

主任研究者:村山繁雄 東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究グループ参事研究員

Prospective and retrospective studies of mild cognitive impairment (MCI): neuropathology of MCI equivalent and critical path for MCI in memory clinic

Shigeo Murayama M.D. Ph.D. and Yuko Saito M.D. Ph.D.

Geriatric Neuroscience Research Group, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

[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長

栗崎博司:独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科医長

本吉慶史:独立行政法人国立病院機構下志津病院神経内科医長

金丸和富:東京都老人医療センター神経内科医長

小尾智一:独立行政法人国立病院機構静岡てんかん・神経医療センター神経内科医長

石井賢二:東京都老人総合研究所附属診療所長

加藤貴行:東京都老人医療センターリハビリテーション科主事

松田博史:国立精神神経センター武蔵病院放射線科部長

坂田増弘:東京大学医学部附属病院精神科助手

[研究協力者]

青木茂樹:東京大学医学部附属病院放射線科助教授

山崎峰雄:日本医科大学第二内科(神経内科)講師

片山禎夫:広島大学第三内科助手

渡辺千種:独立行政法人国立病院機構 原病院 神経内科医長

嶋田 裕之:大阪市立大学医学部老年科・神経内科講師

山崎久美子:早稲田大学人間科学部教授

児玉千稲:国立精神・神経センター武蔵病院臨床心理士

齊藤祐子:東京都老人総合研究所老化臨床神経科学研究員

〔研究要旨〕

軽度認知障害(MCI)とは、正常と痴呆の中間に位置し、適切な介入により、痴呆への進展を防ぐことが重要とされる群と定義されるが、生物学的背景に関する配慮を欠き、概念に混乱がみられる。我々は、オリジナルな MCI の定義に基づき、東京都高齢者ブレインバンク内連続剖検例より後方視的に MCI 該当例を抽出、神経病理学的背景を検討した。変性型では、アルツハイマー病(AD)、高齢者タウオパチー(嗜銀顆粒性痴呆、神経原線維変化優位型痴呆)、レヴィー小体型痴呆(DLB)初期と考えられる症例に加え、血管障害型痴呆初期例も抽出でき、それらは痴呆例の頻度とほぼ一致した。ただ、高齢者タウオパチーは進行が遅いことを反映し、MCI 該当例における相対頻度が高く、DLB は進行が速いため、頻度が相対的に低い傾向が認められた。この結果をもとに、認知機能検査、形態・機能画像、髄液バイオマーカーを用いて、MCI の鑑別診断を試みるクリティカルパスを作製した。その結果、AD、高齢者タウオパチー、DLB 初期例は予想通り検出されたが、血管障害性痴呆初期例としては、内頸動脈閉塞例が含まれることが明らかとなった。AD、DLB、高齢者タウオパチー疑い例を中心に、約 200 例を前方視的に追求、中枢性コリンエステラーゼ阻害剤を投与、リハビリテーションを考案し、痴呆予防が可能かどうか、現在観察中である。

Abstract

Mild cognitive impairment (MCI) is defined as the intermediate state between normal cognition and dementia. MCI has been highlighted as the main target for preventive scheme against cognitive decline in the elderly. However, there are very few studies about neuropathological background of this state. Moreover, many of these studies only reported amnesic MCI as substrate of early Alzheimer disease (AD).

We screened a large number of serial autopsy cases registered in Tokyo Metropolitan Brain Bank for Aging Research, which represented elderly cohorts from Tokyo urban area. The cases equivalent to MCI were retrospectively selected by two professional neurologists. These cases presented with early changes of Alzheimer disease, senile tauopathy (argyrophilic grain disease, neurofibrillary-tangle predominant disease), dementia with Lewy bodies, as well as vascular dementia.

Based upon the results from the retrospective study, we have established the following critical path. A. Diagnosis. 1. The initial screening: 1.1. The presence of memory impairment, confirmed by the caregivers. 1.2. Mini-Mental State Examination (MMSE) for global screening of cognition. 1.3. Full neurological examination. 1.4. Cranial CT scan to rule out chronic subdural hematoma. 2. The detailed examination: 2.1. Volumetric MRI (voxel-based morphometry). 2.2. Statistical SPECT (eZis or SPSS). 2.3. Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT). 3. Advanced study with informed consent: 3.1. Biomarker of cerebrospinal fluid (tau, phosphorylated tau, Abeta). 3.2. apoE phenotyping. 3.3. FDG-PET study. B. Intervention: 1. Administration of anti-choline esterase. 2. Rehabilitation to enhance the patients' artistic skills.

About 200 cases have been recruited to the prospective studies. They include the similar

cases elucidated by the retrospective study. Further prospective studies are now on going.

〔研究目的〕

記憶障害型軽度認知障害(MCI)は、記憶障害の自覚的・他覚的訴えがあり、標準記憶検査で年齢平均より1.5SD以上の低下があり、痴呆はなく、日常生活は障害されておらず、CDR 0.5であることがオリジナルな定義であった(表1)。しかし現在、自覚的訴えは予後と関連しないとして基準からはずされており、また1.5SDという基準も曖昧にされ、CDR0.5という条件もはずされている。一方、multi-domain MCIあるいは記憶障害以外の領域で問題があるsingle domain MCIという概念が呈示され、混乱が生じている。

MCIとは、正常群と痴呆群の中間に属し、痴呆群へ一定の比率で進行する点で、正常群と区別すべき集団という概念である。生理的老化という範疇でなく、病的老化予備群として、医療の対象になるという概念を提出した点が重要と考えられる。記憶のドメインに限定することで、操作的抽出を容易にし、中枢性コリンエステラーゼ剤の出現とマッチして脚光を浴びた。しかし、MCIは進行性でなく、可逆性であることを含め、生物学的背景への配慮を欠いていた点が、問題と考えられる(表2)。

我々は、MCI該当症例を、東京都高齢者ブレインバンク(表3)(1)より抽出し、その病理学的背景を明らかにすることで、医療の対象とする場合の問題点を明らかにすることをまず試みることにした(後方視的研究)。次いで、その事実を根拠に、クリティカルパスを作成、背景病理をもとに症例毎に介入することで、痴呆予防をより効率的に行うことを試みた(前方視的研究)。

〔研究方法〕

1. 後方視的研究

東京都高齢者ブレインバンクリゾースセンター(図1)保存標本と、超低温槽資源庫(図2)内保存DNAリゾース用検体から抽出したDNAを対象とした。1995年以後の剖検例1,468例が該当した。

DNA保存例全例に対し、免疫組織化学を含む、国際標準の技法で、老化構造物の半定量化を行った(表4)。今年度新たにapoE遺伝子多型検索として、免疫組織化学的手法を開発した(図3)(2)。

老化構造物の半定量化として、神経原線維変化のステージは、Braak分類に基づいた(図4)(3)。老人斑のステージもBraakらの分類によった(図5)(3)。パーキンソン病関係としては、Consensus Guidelineで定められたLewy小体スコア(図6)(4)と、臨床症状を組み合わせた我々の分類を用いた(図7)(5)。嗜銀顆粒については、迂回回よりはじまり、前方・後方に広がり、前頭葉に及ぶとする我々の分類を用いた(図8)(6)。

脳血管障害に関して、臨床情報として、脳卒中発作の有無と回数を、病歴より抽出した(表5)。放射線画像はデジタル保存しデータベース化した。大脳白質病変は、画像所見をもとに、病理学的対応を図った。また心臓弁膜症に準じ、臨床症状に寄与、あるいは二次変性を伴っていれば大文字、死戦期のものは括弧内に入れた。

上記神経病理所見の半定量化を、全例にわたり行った。表6に、88歳男性、CDR0.5、死後時間2:39、神経原線維変化ステージ3、老人斑は痕跡、嗜銀顆粒はごく微量、レヴィー小体なし、脳血管障害病変なし、apoE遺伝子多型は3,3で、診断は神経原線維変化優位型MCIとした症例を例に示す。

MCI 該当例の抽出には、既報告の通り(7)、二人の神経内科専門医が独立して病歴より CDR0.5 相応例を抽出、不一致の場合、協議の上決定した。病歴上年齢相応の物忘れあるいは認知障害の記載を重視した。また、明らかな痴呆の記載がないか、医療従事者間で意見が不一致であることを前提とした。また、上記事項に基づく治療上の問題の既往があることを重視した。判断に困る場合、主治医あるいは主治医の同意のもとに介護者にインタビューし、前医がある場合、ご遺族の承諾の上病歴を取り寄せ検討した。死に至る病態による意識障害、及びせん妄は除外した(表 7)。

このようにして抽出した MCI 該当例の病理に関して、痴呆との関連の強さが確立している順に重み付けをおこない、アルツハイマー病変、レヴィー小体型痴呆病変、神経原線維変化優位痴呆病変、嗜銀顆粒性痴呆病変の順とした。血管障害性痴呆については、多発性脳梗塞型、戦略拠点破壊型、Binswanger 型に分類した。変性型病変と血管障害型病変の重複病変については、今回は検討からはずした。

MCI 期の症例の抽出に加え、痴呆例で、MCI 期の症状が正確に評価されている症例の抽出を試みた。

2. 前方視的研究

一次スクリーニングとして、本人と介護者を問診し、記憶障害の訴えが確かであることを確認した。次いで MMSE を行い、24/30 以上の例について、MCI 候補者とした。頭部 CT は、慢性硬膜下血腫の除外を目的とし、緊急検査の範囲で行った(表 8)。

二次スクリーニングとして、リバーミード行動記憶検査(RBMT)、MRI 容量スキャン、脳血流シンチ統計画像検査をおこなった(表 9)。RBMT の有用性の検討のため、国際標準記憶検査とされている、Wechsler Memory Scale Revised (WMS-R)との相関を出来る限りとることとした。

RBMT は、展望記憶項目を持つ唯一の記憶検査とされ、以下の三つの項目からなる(表 10)。1. ハンカチを診察の最初に借り、机の引き出しに隠し、診察終了時に返してくれというよう指示する持ち物課題。2. 目覚ましを用意し、それが鳴ったら次回の診察はいつかさいてもらう、約束課題。3. 歩く道順を示し、封筒を経路の途中の椅子におくよう指示、即時再生、遅延再生時に、ちゃんと封筒がおけるかを見る、道順遅延再生課題。この課題のみでスクリーニングに使えないかを検討した。

MRI については、容量計測スキャンを標準とし、海馬の長軸に垂直な面で冠状断を再構成、コントロールと比較した。施行不能の施設は、冠状断 T1WI を撮像することにした(表 11)。

SPECT については、統計画像として、SPSS、eZis のいずれかを行うこととした(表 12)。

前方視的縦断研究へのエントリーは、二次スクリーニングで MCI を満たす症例に、インフォームドコンセントの上リクルートした

臨床検査としては、髄液バイオマーカーとしてタウ、リン酸化タウ、アミロイドベータ蛋白を測定、東京都老人医療センターでは、HVA、5HIAA も測定した。また ApoE 遺伝子多型を決定した(表 13)。新たに国立精神神経センター武蔵病院、NHO 静岡てんかん神経医療センターに測定システムを構築、また本研究費で SRL と契約を結び、検査会社に依頼すれば全国どこでも測定できるシステムを構築した。

PET に関しては、16fluor-deoxy glucose (FDG) PET を、米国において Medicaid で承認されたことに対応するため、東京都老人医療センター MCI 例には、出来る限り行うこととした(表 14)。同時に撮像した、

MRI 容量測定スキャンと重ね合わせ、SPM 統計処理を行い、萎縮補正を行った場合と、行わない場合の二種類で、年齢平均コントロールと検定比較を行い、有意差のある部位を明示するかたちで、統計解析を行った。また、パーキンソン症状を伴う症例は、厳密には MCI に入らないが、Dopamine 合成能と結合能の PET を行うこととし(表 14)、これらについても、MRI 容量測定スキャンと組合せ、基底核における病変の分布を明らかにすることを試みた。

認知機能検査としては、Wechsler Adult Intelligence Scale Revised (WAIS-R)は出来る限り行うこととした。

介入としては、変性型 MCI が疑われる症例には、アルツハイマー病初期の可能性が否定できないことより、説明の上、中枢性コリンエステラーゼ阻害剤による治療を行い、治療前後で、3-6 ヶ月をめぐりに RBMT と MMSE で効果判定を行い、6-12 ヶ月をめぐりに、形態・機能画像での経過観察を行うこととした。全例に、音楽を中心とする、芸術を用いた記憶のリハビリを試みた。高齢者タウオパチーが疑われる症例には、書字による記憶の増強を試みた。レヴィー小体型 MCI が疑われる症例には、転倒予防訓練を追加した。また、血管障害型 MCI が疑われる症例には、頸動脈病変をエコー、ついで造影 MRA で評価した。さらに、危険因子管理を行うこととした(表 15)。

〔倫理面への配慮〕

後方視的研究中、ApoE 遺伝子多型測定に関しては、剖検承諾書、老人医療センター・老人総合研究所両倫理委員会で承諾を得た。

前方視的研究に関しては、参加施設全部において、本研究班への参加、髄液バイオマーカー測定、ApoE 遺伝子多型決定のそれぞれについて、本人の文書同意を前提とし、参加・不参加で診療上差別をうけないこと、結果を知りたいか知りたくないかは本人が希望して選択できること、いつでも参加同意を撤回できることを条件とし、倫理委員会の承認を得た。

〔研究結果〕

1. 後方視的研究

MCI 該当例は、ApoE 遺伝子多型決定済み 1417 例中 220 例(15.5%)に認められた。昨年度報告した 1,120 連続剖検例中 171 例(14.1%)から、297 例中 49 例(16.5%)が増加分である。CDR0 と CDR1 以上例との比較では、昨年通り、男女比、死亡時年齢、脳重、ApoE 遺伝子多型の全てで、両者の中間に位置した。男女比では、正常が男性優位、痴呆が女性優位だが、MCI は男性優位だった。平均年齢も、MCI 群は、正常と痴呆の間に入った。平均脳重も正常と痴呆群の間に入った。ApoE 遺伝子頻度でも正常と痴呆群の間に入り、痴呆群との間に、群間有意差を認めた。さらに、ε2 allele に関しては、正常、CDR0.5 群と痴呆との間に、ε4 については正常群と痴呆群の間に有意差を認めた。

疾患別にみると、アルツハイマー病型(AC) MCI が 15.5%と最も頻度的に高く、嗜銀顆粒性痴呆型 MCI、レヴィー小体痴呆型 MCI、神経原線維変化優位痴呆型 MCI、及びその組合せの順となった。脳血管障害型 MCI は、27 例、12.3%だった(表 16)。

アルツハイマー病型 MCI(表 16)としては、老人斑ステージ B 以上、神経原線維変化ステージ III 以上を選んだ。純粋型 31 例、重複病変を示すものは、表 8 括弧内に示すごとく、およそ 2 割に存在した。

嗜銀顆粒痴呆型 MCI は、嗜銀顆粒ステージ II で老人斑 A 以下、及び、嗜銀顆粒ステージ III を選

んだ。老人斑が全くない 11 例が純粋型であった。老人斑を伴うと、重複病変のかたちをとることが明らかとなった(表 17)。

レヴィー小体型 MCI 純粋型は 10 例であった。老人斑ステージ C の新皮質型は、全て AD 病変を合併していた(表 18)。

神経原線維変化優位痴呆型 MCI は、老人斑 A 以下、神経原線維変化ステージ III 以上とした。9 例が該当し、老人斑がない 5 例は全て、嗜銀顆粒を伴っていた(表 19)。

脳血管障害型 MCI としては、無症候性で、変性型病変を欠く症例を抽出した(表 20)。そのように限定しても、27 例が抽出された。

これらの症例の総合的特徴として、所見が痴呆例に加え、軽いことがあげられる。アルツハイマー病型 MCI が頻度的に最も高いのは、臨床報告と一致した。嗜銀顆粒性痴呆型 MCI と神経原線維変化優位痴呆型 MCI は、我々が高齢者タウオパチーと総括している群に属するが、両者を足すと、アルツハイマー型 MCI の 2/3 に達した。脳血管障害型 MCI のうち、12 例は塞栓型で、大きさや部位からは、動脈から動脈の塞栓が疑われ、頸動脈病変の重要性が示唆された。なお今回は検討からはずしたが、高齢者の脳には、種々の病的過程が併存していることが一般的であった。

次に、最終的に痴呆に至ったが、MCI 期の症状が正確に評価されている例としては、アルツハイマー病とレヴィー小体型痴呆の合併と考えられる一例、嗜銀顆粒性痴呆の二例が抽出された。いずれもアルツハイマー病と診断されており、国立精神神経センター武蔵病院で MCI 期に詳しく評価され、一般内科的疾患で、東京都老人医療センターで死亡した経過をとった。

アルツハイマー病・レヴィー小体型痴呆合併例は、死亡時 83 歳女性。主訴:もの忘れ。教育歴は高等女学校卒業。家族歴として、母方の祖父が 80 歳を過ぎて徘徊あり。既往歴として、66 歳より関節リウマチで治療。72 歳頃より、白墨で壁にメモをとることが増加した。77 歳時、同じことを繰り返し尋ねるようになった。79 歳時、ものどられ妄想が出現し、武蔵病院初診。MMSE 25/30、長谷川式簡易痴呆スケール改訂版 22/30 だが、記憶障害のパターンよりアルツハイマー病が最も疑われ、精査入院となった。記憶検査で遅延再生が全て低下していた。その後在宅ひとり暮らしを継続。デイサービス週 2 回に加え、長男が時々泊まり込みに行っていたが、その回数が週 4 回まで増加した。83 歳時、大腿骨頸部骨折を機に、病状が悪化、長男を片時も離さない状態となり、83 歳時、杖なし歩行可能状態で、自宅付近で転倒し、右大腿骨頸部骨折、人工骨頭置換となった。食事・排泄は自立、着替えは可だが、安静を守れず、病識なく、入院の自覚もなかった。リハビリ病院に転院後、異常行動、徘徊、失見当識著明、尿失禁状態となり、長男の来訪時のみ安定した。不穏に対し向精神薬投与を投与。2 ヶ月後人工骨頭部感染をおこし抜去。以後寝たきりのまま、在宅医療に移行した。長男がつききりで介護するも、ひとときも離さず、大声でどなるため、老人医療センター救急受診、精神科措置入院となった。意思疎通困難、大声で意味不明の言葉をどなりまくる状況であった。向精神薬投与にてコントロールを試みるも、誤嚥性肺炎を併発し、呼吸器科転科後死亡した。神経病理学的には、アルツハイマー病変に加え、レヴィー小体型痴呆新皮質型の病理を合わせもっていた。武蔵病院で撮像した SPECT を統計的に解析することで、後頭葉の血流低下を明らかにすることができた。

嗜銀顆粒性痴呆例は、死亡時 83 歳女性。主訴:ものわすれ。教育歴は女子師範卒業。家族歴

には類症なし。76歳頃より物忘れ出現し徐々に悪化。81歳時、武蔵病院もの忘れ外来受診。MMSE 29点、心理テストで記銘力に限局した低下、画像で左に強い前頭・側頭・頭頂葉の萎縮と血流低下を認めた(図9)。物忘れは進行し、最終的には、食事をとったのも忘れるレベルとなり、介助が必要となったが、認知障害は記憶のドメインにほぼ限局していた。形態画像では、左右差のある前頭・頭頂・側頭葉の萎縮を認め、海馬を含む側頭葉内側面の前方に強い萎縮を認めた。機能画像で、萎縮部位に一致した、著明な左右差を伴う血流低下を認めた。83歳時心不全で死亡した。神経病理学的に、脳重は990g。側頭葉・扁桃核移行部に強い萎縮(図10)と、同部を中心に多数の嗜銀顆粒、神経細胞脱落を認め、他の老年性変化は軽度で血管障害の所見はなかった。

2. 前方視的研究

2.1. リバーミード行動記憶検査(RBMT)の信頼性の検討

山崎・加藤の報告通り、WMS-RとRBMTを当施設MCI症例45例に施行、相関をみた。RBMTの標準プロフィール点は、WMS-Rの注意集中力以外の検査とは強い相関を示し、特に遅延再生課題と最も高い相関を示した。

また、展望記憶項目のみでも、正常群とMCI、痴呆群ではっきりした有意差が出、この項目のみでスクリーニングに用いる可能性が示された。

2.2. 容量計測MRIスキャン

容量計測MRIについて、迂回回、乳頭体、外側膝状体を通る面で、コントロールと比較するかたちでの検討で、認知機能検査、髄液バイオマーカーよりアルツハイマー病型MCIが疑われる症例では、海馬の全般的萎縮が明らかに認められた(図11)。レヴィー小体型MCIでは、萎縮が軽度であるのに、機能画像での低下が強い傾向があり、高齢者タウオパチーでは、形態画像と機能画像が平行し、解離が認めにくい特徴があった。嗜銀顆粒性痴呆型MCIは、側頭葉内側面前方の萎縮が目立ち、神経原線維変化優位痴呆型MCIは、同部後方の萎縮が目立った。

2.3. SPECT統計画像

松田らの報告でも明らかのように、後部帯状回の血流低下が、アルツハイマー病型MCIには最も信頼性が高いことが確認された。しかし、これらの変化は、レヴィー小体型MCIや、高齢者タウオパチーでも起きることが明らかとなった。さらに、栗崎の検討により、血管障害性病変においても同様の所見をきたす点に注意が必要であることが指摘された。

2.4. 髄液バイオマーカー

金丸らは、髄液バイオマーカーの信頼性の検討のため、最終病理所見との関係を49例で検討した。髄液中アミロイドβ蛋白42は、老人斑・アミロイドアンギオパチーと強い相関を示し、リン酸化タウは神経原線維変化、老人斑のステージと強い相関を示した。レヴィー小体型痴呆通常型と診断された症例は、HVA、SHIAAは一貫して低値であり、タウ、リン酸化タウは正常、アミロイドβ蛋白42は低値をとった。髄液リン酸化タウとMMSEの関係をみたところ、比較的強い正相関を認めた。すなわち症状が軽いほど、高値をとるという意味で、MCI期のマーカーとして、最も有用と考えられた。

これをもとに、前方視的追参加症例に、髄液バイオマーカー測定を試みた。東京都老人医療センター、国立精神神経センター武蔵病院、NPO 静岡てんかん・神経医療センター、東京病院、大阪市立

大学老年科・神経内科では、髄液採取に抵抗はなかったが、日本医科大学附属病院、東京大学医学部附属病院精神科では、患者様の同意がとれず、採取者は0であった。

アルツハイマー型 MCI 症例は、タウ、リン酸化タウ高値、アミロイドβ蛋白 42 低値がほぼ恒常的に認められた。一方高齢者タウオパチーが疑われる症例は、リン酸化タウがわずかに高値をとる例が認められるが、一般的には正常範囲にとどまった。機能画像よりレヴィー小体型 MCI が疑われる例では、HVA、SHIAA とアミロイドβ蛋白 42 低値が一般的だが、タウ、リン酸化タウが高い症例もあり、AD が合併している可能性が考えられた。

2.5. PET 所見

PET については、物忘れ外来受診例については、FDG による糖代謝測定を基本とした。頭頂葉の糖代謝低下がアルツハイマー病型 MCI では最も頻繁にみる所見であった(図 12)。後部帯状回の糖代謝低下は、アルツハイマー病型 MCI 以外にも、レヴィー小体型 MCI、神経原線維変化優位痴呆型 MCI でも認められる点で、特異性の上で問題がある可能性がある。

[考察並びに今後の展望]

現時点までの知見として、後方視的研究では表 21 にまとめたような新知見を得た。すなわち、軽度認知障害はアルツハイマー病だけでなく種々の疾患群を含むこと。レヴィー小体型 MCI の病理を持つ場合は、運動機能障害・末梢自律神経障害の両方で、生命予後への配慮が必要であること。高齢者タウオパチーは、経過が長い点と、遂行機能が比較的保たれる点が重要であること。また、脳血管障害型 MCI では、内頸動脈の評価が重要であることである。

また、前方視的研究では、リバーミード行動記憶検査(RBMT)は、WMSR の遅延再生指標と相関が高いこと。展望記憶の識別性が高いので、MMSE に RBMT の展望記憶を加えるだけで、日常外来臨床で、記憶障害型 MCI を鑑別できる可能性があることが判明した。さらに、髄液バイオマーカーは極めて有用で、その中でもリン酸化タウが早期診断には最も鋭敏である可能性が示された。さらに、FDG-PET を経時的に撮像することによる診断は、最終病理との関係では、最も感度・特異度ともに高いと考えられる(表 22)。

現在進行中の課題としては、表 23 に示すように、RBMT について、東京都老人総合研究所ポジットロン研究施設高齢者正常ボランティア(MMSE 25 以上、MRI 異常なし)の協力を得て、高齢者正常データを蓄積中である。また、髄液バイオマーカーの HVA と SHIAA で低値をとる症例に、心電図 R-R 間隔変動と TILT test で、自律神経障害の存在の可能性を確認した上で、MIBG 心筋シンチを行い、レヴィー小体型 MCI の検出に、どれだけ有用であるかの検討を開始した。また、各施設で総計 200 名に達する前方視的研究参加者の情報交換に、NHO 組織資源ネットワークと同じ構造の secure server を用いることをはじめた。これらの課題が解決されれば、RBMT の高齢者標準値の作成、MIBG 心筋シンチの MCI の鑑別診断における有用性、さらに MCI として介入することの正当性に、一定の結論が得られることが期待される。

今後の予定課題であるが、表 24 に示すように、容量測定 MRI で、嗅内野容積の統計解析・経時変化に関して、自動計測ソフトの開発・導入を行うことを、開始した。また、MRI テンソル画像で白質病変の

検討を行うことを開始し、筋萎縮性側索硬化症の錐体路の評価を、剖検病理との対応を二例について、検討中である。さらに、本研究班クリティカルパスを希望した場合、全国レベルで対応できるよう、大阪、広島に加わっていただいたのに引き続き、九州・四国・北海道の施設に参加いただき、髄液バイオマーカーが測定可能なかたちを維持機構の構築を現在目指している。

参考文献

1. 村山繁雄, 齊藤祐子, 文村優一, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子. 東京都高齢者ブレインバンクの創設. *Dementia Japan* 2004;18:54-63.
2. Saito Y, Ruberu NN, Harada M, et al. In situ detection of apolipoprotein E epsilon 4 in archival human brain. *Neuroreport* 2004;15(7):1113-5.
3. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82(4):239-59.
4. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al. Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB): report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 1996;47(5):1113-24.
5. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(7):742-9.
6. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63(9):911-8.
7. 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜. 軽度認知機能障害の神経病理. *神経研究の進歩* 2004;48:441-9.
8. Saito Y, Kawashima A, Ruberu NN, et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62(6):644-54.
9. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002;61(9):789-96.
10. Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett* 1987;76(1):124-7.

[健康危険情報]

特記すべきことなし

[研究発表]

紙上発表

英文論文

1. Yokota O, Terada S, Ishizu H, Nakashima H, Kugo A, Tsuchiya K, Ikeda K, Hayabara T, Saito Y, Murayama S, Ueda K, Chelcer F, Kuroda S: Increased expression of neuronal cyclooxygenase-2 in the hippocampus in amyotrophic lateral sclerosis both with and without dementia. *Acta Neuropath (Berl)* 2004; 107: 399-405

2. Saito Y, Ruberu NN, Harada M, Arai T, Sawabe M, Nukina N, Murayama S: In-situ detection of apolipoprotein E e4 in archival human brain. *Neuroreport* 2004; 15: 1113-1115
3. Ruberu NN, Saito Y, Honma N, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Granulomatous meningitis as a late complication of iodized oil myelography. *Neuropathology* 2004; 24: 144-148
4. Kazama H, Ruberu NN, Murayama S, Saito Y, Nakahara K, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Yamanouchi H, Orimo H, Hosoi T: Association of estrogen receptor alpha-gene polymorphisms with neurofibrillary tangles. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2004; 18(2):145-150
5. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Kazama H, Hosoi T, Yamanouchi H, Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 742-749
6. Yokota O, Terada S, Ishihara T, Nakashima H, Kugo A, Ujike H, Tsuchiya K, Ikeda K, Saito Y, Murayama S, Ishizu H, Kuroda S: Neuronal expression of cyclooxygenase-2, a pro-inflammatory protein, in the hippocampus of patients with schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2004 Jul;28: 715-21.
7. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Development of a geriatric autopsy database and Internet-based database of Japanese single nucleotide polymorphisms for geriatric research (JG-SNP). *Mechanism of Aging and Development*: 2004; 125: 547-552
8. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, Yamanouchi H, Murayama S: Staging of argyrophilic grains, an age-associated tauopathy. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 911-918
9. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neuropathology* 2004; 24: 254-260
10. Hamaguchi T, Kitamoto T, Sato T, Mizusawa H, Nakamura Y, Noguchi M, Furukawa Y, Ishida C, Kuji I, Mitani K, Murayama S, Kohriyama T, Katayama S, Yamashita M, Yamamoto T, Udaka F, Kawakami A, Ihara Y, Nishinaka T, Kuroda S, Suzuki N, Shiga Y, Arai H, Maruyama M, Yamada M: Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology*; 2004; 64: 643-648
11. Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, Ihara Y: Independent accumulations of tau and amyloid β -protein in the human entorhinal cortex. *Neurology*, 2004; 64: 687-692

英文書物

1. Vanier MT, Saito Y, Murayama S, Suzuki K: Niemann-Pick type C disease. *Pathology and Genetics, Developmental Neuropathology*, ed. by Golden JA, Hardinag BN, ISN Neuropath Press, Basel 2004, p283-295

和文

1. 村山繁雄: パーキンソン病の病理変化、黒質外への進展。 *医学のあゆみ* 2004; 208: 489-492
2. 村山繁雄, 齊藤祐子, 文村優一, 愛敬直雄, 原田三枝子, 直井信子: 東京都高齢者ブレインバンクの創設。 *Dementia Jpn* 2004; 18: 54-63
3. 村山繁雄, 齊藤祐子: リン酸化タンパク質と神経変性疾患。 *Molecular Medicine* 2004; 41: 567-572
4. 村山繁雄, 齊藤祐子: パーキンソン病に伴う痴呆—び慢性レビー小体病の位置付け。 *内科* 2004; 93: 724-726
5. 村山繁雄, 齊藤祐子: 有機溶媒依存症の病理。 *Clinical Neuroscience* 2004; 22: 702-704
6. 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜: 軽度認知機能障害の神経病理。 *神経研究の進歩* 2004; 48: 441-449
7. 村山繁雄, 齊藤祐子: アルツハイマー病は血管因子によるものか、老化・加齢によるものか。 *Cognition & Dementia* 2004; 3: 298-303
8. 村山繁雄, 齊藤祐子: レヴィー小体の意味。 *メジカルプラクティス* 2004; 21: 1081-1083

9. 村山繁雄、齊藤祐子:脳加齢現象における形態・機能診断の最前線、病理。臨床画像 2004; 20: 894-910
10. 村山繁雄: Parkinson 病の病理、「パーキンソン病のすべて」、脳の科学 26 巻増刊、2004、p129-133
11. 村山繁雄、齊藤祐子: 診断への応用と展望、変性疾患、神経。病理診断における分子生物学、病理と臨床、臨時増刊号 Vol. 22、文光堂、2004、P235-239
12. 村山繁雄: 多系統萎縮症(パーキンソン症候群)の病態。神経内科の最新医療、先端医療技術研究所、印刷中
13. 村山繁雄、齊藤祐子: 白質病変の形成機序—アルツハイマー病で見られる白質病変とビンソンガー型痴呆の類似点と相違点。分子脳血管病 2004; 3: 25-30
14. 村山繁雄、齊藤祐子: 有機溶剤依存の神経病理所見。Clinical Neuroscience 2004; 22: 702-704
15. 齊藤祐子、村山繁雄: Niemann-Pick 病とリポ蛋白。The Lipid 2004; 15: 497-501
16. 村山繁雄、齊藤祐子、仲博満、山之内博: 亜急性連合性脊髄症。脊椎脊髄ジャーナル 2004; 17: 1099-1102

和文書物

1. 村山繁雄: 軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment)と痴呆への進展、「老年期痴呆の克服を目指して」、柳沢信夫監修、財団法人長寿科学振興財団、2005、p64-69

口頭発表

英文

1. Saito Y, Motoyoshi Y, Kashima M, Izumiya-Shimomura N, Toda T, Nakano I, Hasegawa M, Murayama S: Abberant phosphorylation of tau in Fukuyama-type congenital muscular dystrophy. 80th Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists. Cleveland, 2004, J Neuropath Exp Neurol 2004; 63: 530
2. Saito Y, Murayama S: Prospective and retrospective studies of mild cognitive impairment. Abstracts of International Conference on Alzheimer's disease and Related disorders. <http://www.abstractsonline.com/Viewer/P1-030>, Neurobiol Aging 2004; 25 (S2) S103
3. Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Yamanouchi H: Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. Neurobiol Aging 2004; 25 (S2) S365
4. Kuzuhara S, Saito Y, Murayama S: Cotton-wool plaques, plaque-like angiopathy, neurofibrillary tangles and leukoencephalopathy in a Japanese man clinically presenting with Binswanger's disease. Neurobiol Aging 2004; 25 (S2) S401
5. Kadoyama K, Mohri I., Sato Y, Kagitani-Shimono K., Saito Y., Oozono K., Murayama S., Taniike M. Urade Y: Prostaglandin D2-mediated inflammation in gial cells associated with senile plaques in Alzheimer's disease. Abst. Jap. Neuosci. Soc, 2004, P2-283
6. Saito Y, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Alzheimer disease and Lewy body dementia in aging cohort- neuropathological study. Abstract of the 34th Annual Meeting of the Society for

Neuroscience, San-Diego, 2004, Soc Neurosci Abstr (in Web)

7. Kimura Y, Umemura K, Yamashita N, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Goto, Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Gene expression in frontal cortices of patients of Alzheimer-type dementia. Abstract of the 34th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA. Oct. 24, 2004, Soc Neurosci Abstr (in press)
8. Urade Y, Kadoyama K, Mohri, I, Satoh Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Oozono K, Murayama S, Taniike M: Evidence of prostaglandin D2-mediated chronic inflammation within senile plaques in Alzheimer disease. Abstract of the 34th Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA. Oct. 24, 2004, Soc Neurosci Abstr (in press)
9. Saito Y, Murayama S, Shimizu J, Hoshino M, Takatsu N, Komatsuzaki Y, Nakano S, Arima K, Sasaki K, Takahashi K, Hara M, Hirayasu Y, Yamada M, Kanazawa I: Familial Creutzfeldt-Jakob disease with five octapeptide repeat inserts. International Symposium on prion disease, Sendai, Japan, 2004. 10.31-11.2
10. Saito Y, Yamanouchi H, Murayama S: Lewy body-related alpha-synucleinopathy in aging. International Symposium on Dopaminergic Mechanism and Neuropharmacology in Parkinson Disease, 2004.12.3-4, Osaka, Japan

和文

1. 齊藤祐子、高山豊、新井富生、山之内博、村山繁雄:長期臨床経過を観察しえた、嗜銀顆粒性痴呆の一剖検例。第 168 回神経学会関東地方会、2004.3.6、東京、臨床神経(印刷中)、地方会推薦
2. 村上喜生、三谷和子、小宮正、山之内博、村山繁雄:CO2 昏睡後に診断された痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症。第 168 回神経学会関東地方会、2004.3.6、東京、臨床神経(印刷中)
3. 金丸和富、村山繁雄、齊藤祐子、山之内博:脳脊髄液 tau, ptau, Aβ42 と病理所見との関連。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p179,2004 年 5 月、東京
4. 加藤貴行、金丸和富、村山繁雄:高齢者 MMSE 正常範囲例の記憶障害についての検討。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p199,2004 年 5 月、東京
5. 久保田暁、齊藤祐子、後藤順、三谷和子、金丸和富、山之内博、村山繁雄:ブルキン工細胞の somtodendritic sprouting を中核病理とする家族性脊髄小脳変性症。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p219,2004 年 5 月、東京
6. 渡辺睦房、三谷和子、金丸和富、山之内博、村山繁雄、石川欽也:超高齢遺伝性脊髄小脳変性症の臨床病理学的検討。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p219,2004 年 5 月、東京
7. 吉野正俊、山之内博、沢辺元司、齊藤祐子、村山繁雄:内頸動脈高度狭窄例の臨床病理学的検討。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p255,2004 年 5 月、東京
8. 村上喜生、小宮正、金丸和富、山之内博、齊藤祐子、村山繁雄:臨床診断が末期まで困難で、典型的湯浅三山型筋萎縮性側索硬化症病理を呈した二症例。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p289,2004 年 5 月、東京

9. 土谷邦秋、村山繁雄、織田辰郎、有馬邦正、三谷和子、三村将、山之内博、池田研二：Corticobasal degeneration(CBD)の菌状核病変：10 剖検例の検討。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p311,2004 年 5 月、東京
10. 齊藤祐子、海野聡子、石井賢二、樋口進、金丸和富、村山繁雄：特異な老人斑と、高度のアミロイドアンギオパチーを伴う、家族性アルツハイマー病。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p329,2004 年 5 月、東京
11. 文村優一、村山繁雄、齊藤祐子、新井富生、沢辺元司、山之内博：Creutzfeldt-Jakob 病剖検は一般剖検室体制でどこまで可能か。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p350,2004 年 5 月、東京
12. 橋本明子、清水潤、岩田信恵、青木茂樹、村山繁雄、齊藤祐子、柴原純二、深山正久、宇川義一、郭伸、辻省次：筋萎縮性側索硬化症(ALS)の錐体路拡散テンソル画像と病理所見との対比。第 45 回日本神経学会総会プログラム抄録集 p357,2004 年 5 月、東京
13. 村山繁雄：CDR0.5 の病理—東京都高齢者ブレインバンクから。Neuropathology 2004; 24S: A2
14. 齊藤祐子、本吉慶史、國本雅也、角田幸雄、佐々木良元、井原泰夫、村山繁雄：高齢発症筋萎縮性側索硬化症と神経原線維優位型痴呆の合併例。Neuropathology 2004;24S:A21
15. 村上喜生、小宮正、吉野正俊、金丸和富、文村優一、齊藤祐子、山之内博、村山繁雄：痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症、72 例歳男性例。Neuropathology 2004;24S:A22
16. 横田修、寺田整司、石津秀樹、石原武士、中島華枝、久郷亜希、土谷邦秋、池田研二、井原雄悦、齊藤祐子、村山繁雄、黒田重利：ALS 及び ALSD の海馬と前頭葉皮質の神経細胞における cyclooxygenase-2 発現の検討。Neuropathology 2004;24S:A28
17. 文村優一、齊藤祐子、村山繁雄、三谷和子、山之内博、笠原一郎、沢辺元司：小脳失調と正常圧水頭症を呈し、著名な大脳白質変性を伴った成人発症核内封入体病。Neuropathology 2004; 24S: A31
18. 原田三枝子、齊藤祐子、愛敬直雄、文村優一、ニオカ ナバルソナ、沢辺元司、新井富生、山之内博、村山繁雄：老化関連中枢神経系異常蛋白蓄積の解析には、酸素抗体自動免疫二重染色と、共焦点レーザー蛍光顕微鏡の併用が有用である。Neuropathology 2004;24S:A32:
19. 広吉祐子、村山繁雄、大竹礼子、柴山秀樹、西野洋、福武敏夫、竹内正美、末永孝生：化学療法後特徴的血管変化を示した、angiotrophic lymphoma の一剖検例。Neuropathology 2004; 24S: A39
20. 山寺みさき、中山貴博、東原真奈、中森知毅、今福一郎、角田幸雄、村山繁雄：點頭てんかんから Lennox-Gastaut 症候群に移行し痙攣重積発作で死亡した一例。Neuropathology 2004;24S:A54
21. 仁科一隆、椎名盟子、齊藤祐子、沢辺元司、山之内博、村山繁雄：海馬硬化を認めた側頭葉てんかん、88 歳男性例。Neuropathology 2004; 24S: A54
22. 沢辺元司、新井富生、笠原一郎、本間尚子、田久保海誉、齊藤祐子、村山繁雄、濱松晶彦、江崎行芳：病理学的に評価した粥状硬化度と疾患関連遺伝子の遺伝子多型。第 93 回日本病理学会総会 p237,2004 年 6 月、札幌

23. 村山繁雄、齊藤祐子、石井賢二、金丸和富、加藤貴行、新井富生、山之内博:軽度認知機能障害の前方視的・後方視的研究。:日本老年医学会雑誌:2004; 41 増: 96
24. 金丸和富、山之内博、村山繁雄、齊藤祐子:髄液バイオマーカーの有用性—剖検所見との対応について。:日本老年医学会雑誌:2004; 41 増: 129
25. 丸山直記、石神昭人、齊藤祐子、村山繁雄:アルツハイマー病における脱イミノ化蛋白質の機能解析。:日本老年医学会雑誌:2004; 41 増: 143
26. 吉野正俊、金丸和富、山之内博、沢辺元司、齊藤祐子、村山繁雄:高齢者内頸動脈高度狭窄例の臨床的検討。:日本老年医学会雑誌:2004; 41 増: 158
27. 村山繁雄:パーキンソン病における痴呆、日本神経学会総会、東京、2004.5.14
28. 村山繁雄:CDR 0.5 の病理。日本神経病理学会総会、前橋、2004.5.26
29. 東原真奈、中山貴博、中森知毅、今福一郎、齊藤祐子、村山繁雄:末梢性髄鞘再生を広範に認めた経過 19 年、再発寛解型多発性硬化症、51 歳女性例。第 78 回関東臨床神経病理懇話会、2004 年 7 月 24 日、東京、www.knp.gr.jp
30. 仁科 一隆、齊藤 祐子、金丸 和富、山之内 博、村山 繁雄:痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症が疑われ、全経過 11 年で死亡した 74 歳男性 Pick 病の剖検例。第 78 回関東臨床神経病理懇話会、2004 年 7 月 24 日、東京、www.knp.gr.jp
31. 梅村賢、山下宣之、有馬邦正、朝田隆、巻淵隆夫、村山繁雄、後藤雄一、高坂新一、金澤一郎、木村英雄:アルツハイマー型痴呆患者の前頭葉皮質における遺伝子発現の解析。第27回日本神経科学大会、第47回日本神経化学学会大会合同大会、大阪国際会議場、大阪、2004 年 9 月 22 日
32. 井原康夫、勝野太郎、森島真帆、齊藤祐子、村山繁雄:ヒト嗅内皮質におけるタウと A β の蓄積—生化学的検討。第 23 会日本痴呆学会、東京 2004. 9.29
33. 原田祐嗣、石井一弘、亀高諭、亀谷富由樹、庄司進一、齊藤祐子、村山繁雄、玉岡晃:ヒト脳における Beta-site APP-cleaving enzyme 1 (BACE-1)抗体の解析—アルツハイマー病脳と対照脳の比較検討—。第 23 会日本痴呆学会、東京 2004. 9.29
34. 小久保康昌、伊藤伸朗、石黒幸一、村山繁雄、葛原茂樹:紀伊半島の ALS/PDC におけるタウ蛋白のリン酸化部位に関する免疫組織化学的検討。第 23 会日本痴呆学会、東京 2004. 9.29
35. 鎌田正紀、柴山秀博、福武敏夫、村山繁雄:海馬硬化を示したアルツハイマー病の1例。第79回関東臨床神経病理懇話会、東京、2004.11.13
36. 黒田龍、寺田達弘、山崎公也、小尾智一、溝口功一、村山繁雄:高 IgM 症候群に合併した進行性多巣性白質脳症の1剖検例 ～経時的 MRI 所見の変化と剖検所見の対応～。第79回関東臨床神経病理懇話会、東京、2004.11.13
37. 加藤貴行、齊藤祐子、笠原一郎、山之内博、村山繁雄:痛みを主訴とした、腹部大動脈瘤置換術後脊髄梗塞。第79回関東臨床神経病理懇話会、東京、2004.11.13
38. 中田均、山之内博、東原真奈、齊藤祐子、村山繁雄:嚥下困難を主徴とし、筋生検にてサルコイド結節を認めた一例。第171回神経学会関東地方会。2004. 11. 27、東京、臨床神経(印刷中)

39. 村上善生、齊藤祐子、三井純、金丸和富、沢辺元司、山之内博、村山繁雄:臨床的に Pick 病と診断され、葉性萎縮を伴った、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症。第 32 回臨床神経病理懇話会、京都、2004.11.27-28
40. 村山繁雄、齊藤祐子:高齢者ブレインバンクの構築。文部科学省特定領域先端脳班会議、2004 年 12 月 23 日、東京
41. 村山繁雄、齊藤祐子:世代内で異なる octa-repeat insert を示した、家族性クロイツフェルトヤコブ病。厚生労働省難病克服事業、プリオン病及び遅発性ウイルス感染に関する調査研究班・班会議、2005 年 1 月 24 日、東京
42. 中田均、山之内博、東原真奈、齊藤祐子、村山繁雄:嚥下障害を主訴とし、たサルコイドミオパチー、病態機序と治療について。第 54 回 Neuromuscular Conference、東京、2004.12.25
43. 出井ふみ、中山貴博、三井純、高橋正午、中森知毅、今福一郎、齊藤祐子、村山繁雄:腓腹神経生検で血管炎の所見を認め、ビタミン補充療法で改善を認めた末梢神経障害の一例。第 54 回 Neuromuscular Conference、東京、2004.12.25
44. 村山繁雄、齊藤祐子:軽度認知機能障害の前方視的・後方視的研究、総括。厚生労働省長寿科学総合研究事業、軽度認知機能障害の前方視的・後方視的研究(主任研究員)、班会議、2005 年 1 月 22 日、東京
45. 仁科 一隆、齊藤 祐子、崎山快夫、金丸 和富、村山 繁雄:痴呆を伴う運動ニューロン疾患が疑われ、全経過 11 年で死亡した Pick 球を伴う Pick 病。第 172 回神経学会関東地方会、2005 年 3 月 5 日、東京
46. 後藤里香、井上慎一郎、小金丸博、稲松孝思、濱崎健、種井良二、前田亜希子、沢辺元司、村山繁雄、齊藤祐子:オカルト小腓癌による高齢者皮膚筋炎の一例。第 41 回日本老年病学会関東甲信越地方会、2005.03.12、新潟
47. 石田和之、三苫 博、和田義明、岡 輝明、柴原純二、齊藤祐子、村山繁雄、水澤英洋:抗 glutamic acid decarboxylase 抗体関連進行性小脳失調症の 1 剖検例。第 50 回関東臨床神経病理懇話会、2005 年 3 月 19 日、東京
48. 濱田 雅、齊藤祐子、山之内 博、村山繁雄:痴呆、歩行障害、自発性低下などを呈した Binswanger 型白質脳症。第 50 回関東臨床神経病理懇話会、2005 年 3 月 19 日、東京
49. 三井純、中山貴博、高橋成和、園生雅弘、村山繁雄、今福一郎:多関節炎と高 CK 血症をきたした 34 歳男性例。第 55 回 Neuromuscular Conference、2005.3.26 東京
50. 阿竹靖浩、齊藤祐子、小宮正、仁科裕史、金丸和富、古和久朋、新井富生、山川通隆、福田覚、村山繁雄:亜急性に進行する感覚・運動障害で発症し、著明な髄鞘・軸索障害を呈し、経過中食道癌が発見された 65 歳男性。第 55 回 Neuromuscular Conference、2005.3.26 東京

講演

1. 村山繁雄:プリオン病剖検指針への提言。クロイツフェルトヤコブ病全国サーベイランス会議、2004.2.27
2. 村山繁雄:パーキンソン病における痴呆、日本神経学会総会シンポジウム、東京、2004.5.14

3. 村山繁雄: CDR 0.5 の病理。日本神経病理学会総会シンポジウム、前橋、2004.5.26
4. 村山繁雄: 軽度認知機能障害の病理。第 25 回静岡県神経病理懇話会、特別講演、浜松、2004. 9. 25、
5. 村山繁雄: 高齢者タウオパチーの動的分子神経病理。第 23 回日本痴呆学会シンポジウム、東京、2004.09.29、
6. 村山繁雄: レヴィー小体病の動的神経病理。Neurodegeneration Forum、名古屋、2004. 11. 18
7. 村山繁雄: 軽度認知障害の前方視的・後方視的研究。長寿科学総合研究事業研究者向け成果発表会、指定発表、2004.12.9
8. 村山繁雄: 痴呆疾患の鑑別診断 – 早期診断のために – 基調講演 – 病理。アルツハイマー病研究会 画像診断サブコミッティー、2005 年 1 月 29 日、東京
9. 村山繁雄: 高齢者タウオパチーの動的神経病理。文部科学省特定領域「先端脳」タウオパチー分科会公開シンポジウム、2004.2.19
10. 村山繁雄: パーキンソン病とその類縁疾患の、動的臨床分子神経病理。東海大学神経セミナー、2004. 3.11

教育活動

1. 東京都都立保健科学大学大学院(客員教授)、神経特論実習(受講者 11 名):ブレインカッティング。2004 年 11 月 30 日、12 月 7 日、14 日、2005 年 1 月 11 日、18 日、18:00~19:30
2. 東京大学大学院医学系研究科(非常勤講師)神経内科専門医研修:神経病理、3 ヶ月単位で 4 人受け入れ
3. 東京大学大学院医学系研究科人体病理ブレインカッティングカンファレンス、隔週月曜、18:30~20:00。ブレインカッティングカンファレンスは、その他、国立国際医療センター、独立行政法人国立療養所機構、東京病院・下志津病院・静岡病院、横浜労災病院、亀田総合病院を担当。

普及活動

1. 東京都庁記者クラブ取材:東京都高齢者ブレインバンク。2004 年 12 月 20 日
2. テレビ出演:NHK サイエンスゼロ「痴呆の早期予防」2005 年 2 月 19 日、NHK 教育テレビ 19:00-19:45