

図1 CSF tau vs MMSE

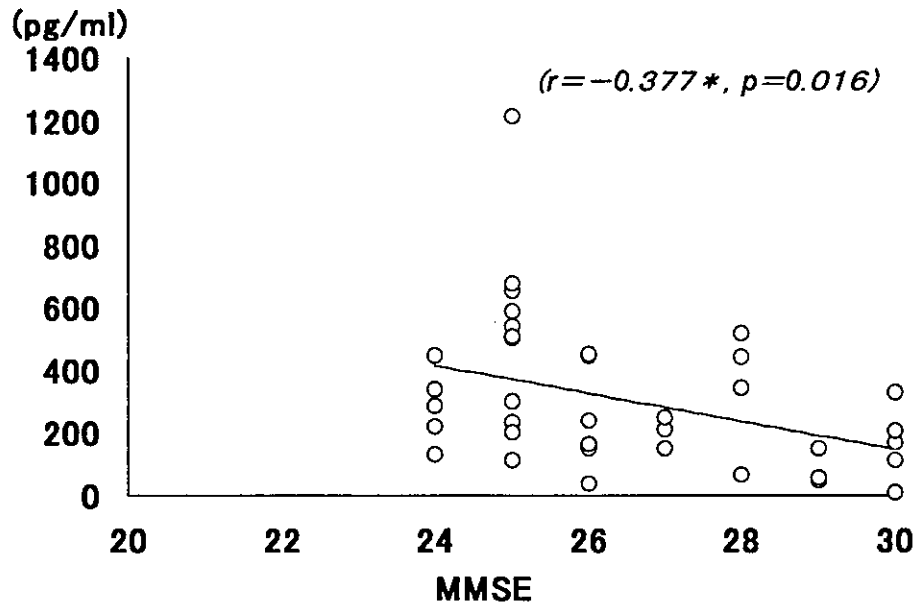


図2 CSF ptau vs MMSE

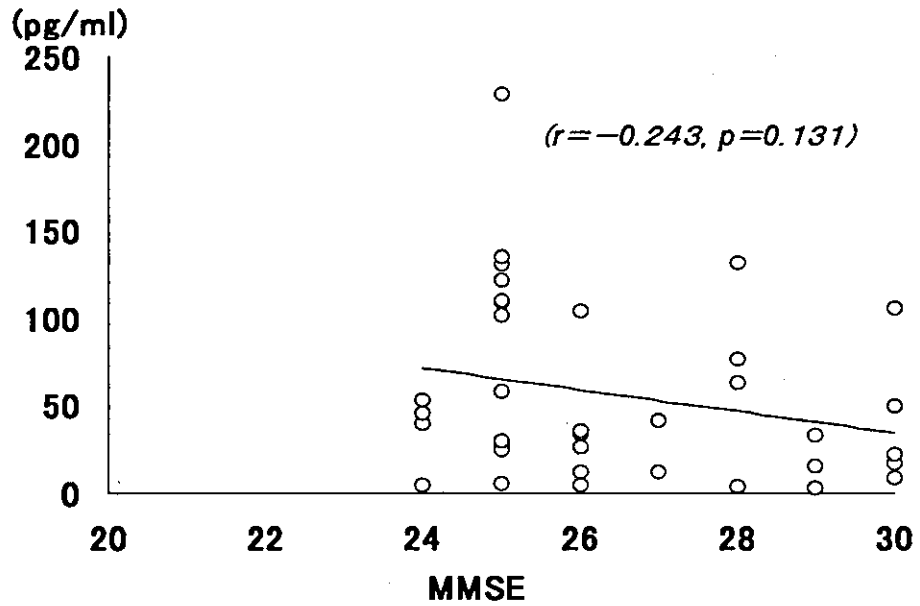


図3 CSF A β 42 vs MMSE

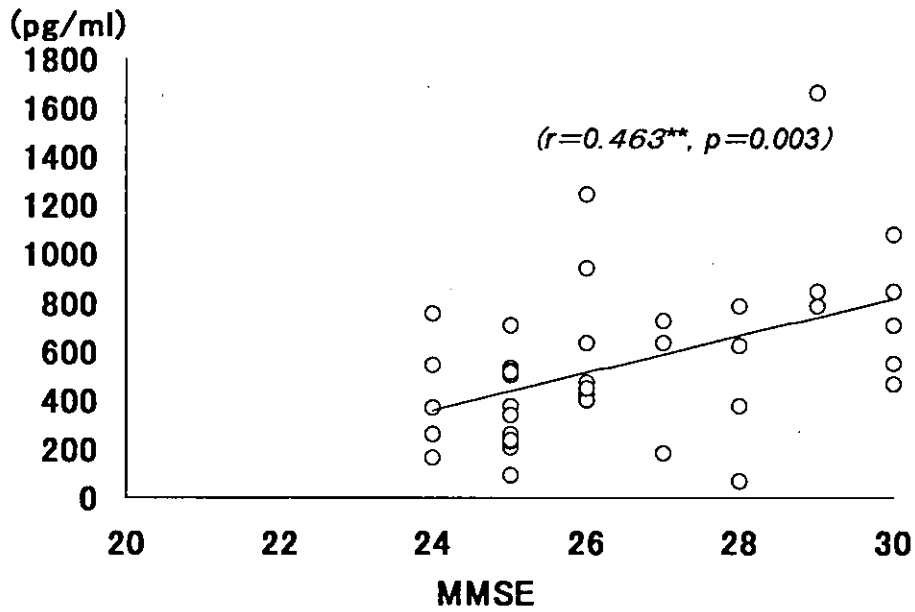
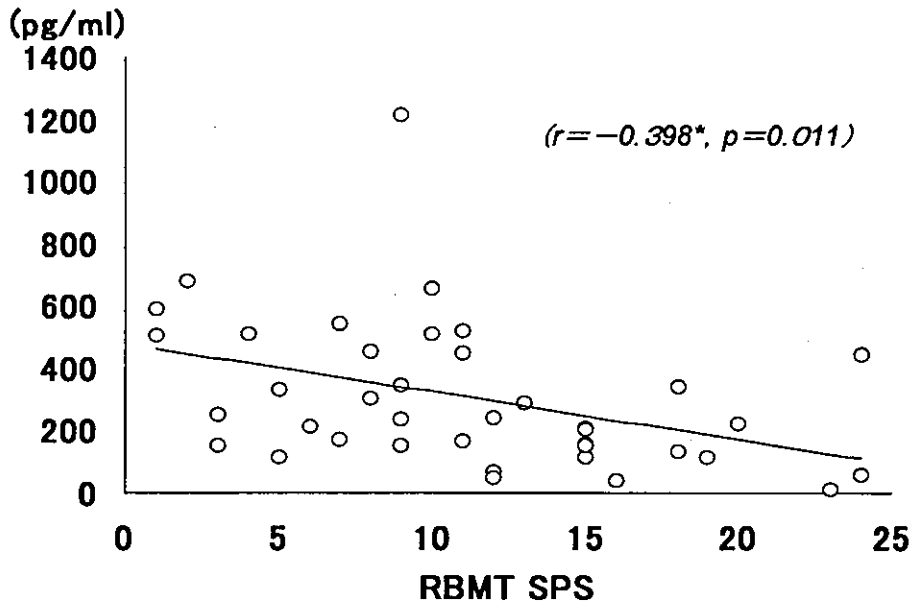
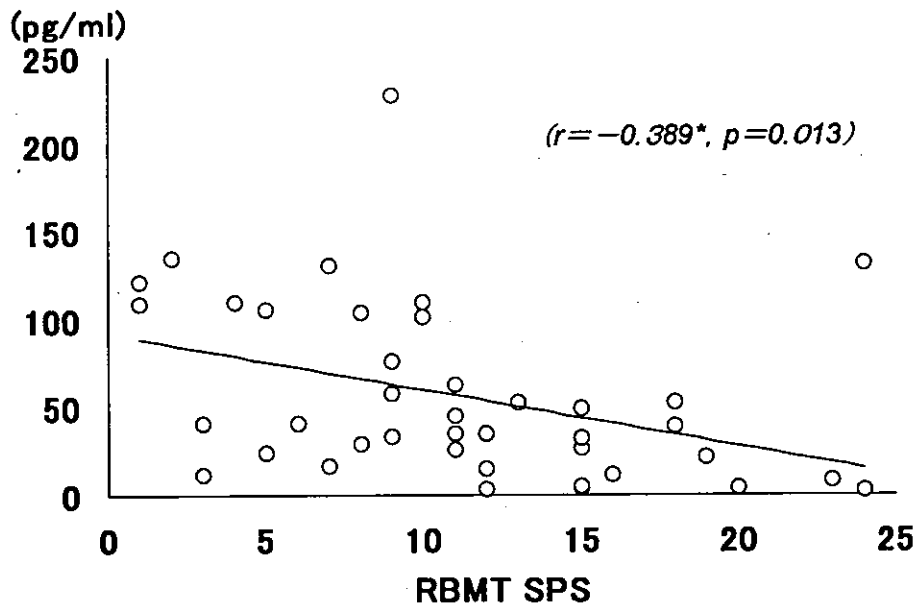


図4 CSF tau vs RBMT SPS



☒5 CSF ptau vs RBMT SPS



☒6 CSF A β 42 vs RBMT SPS

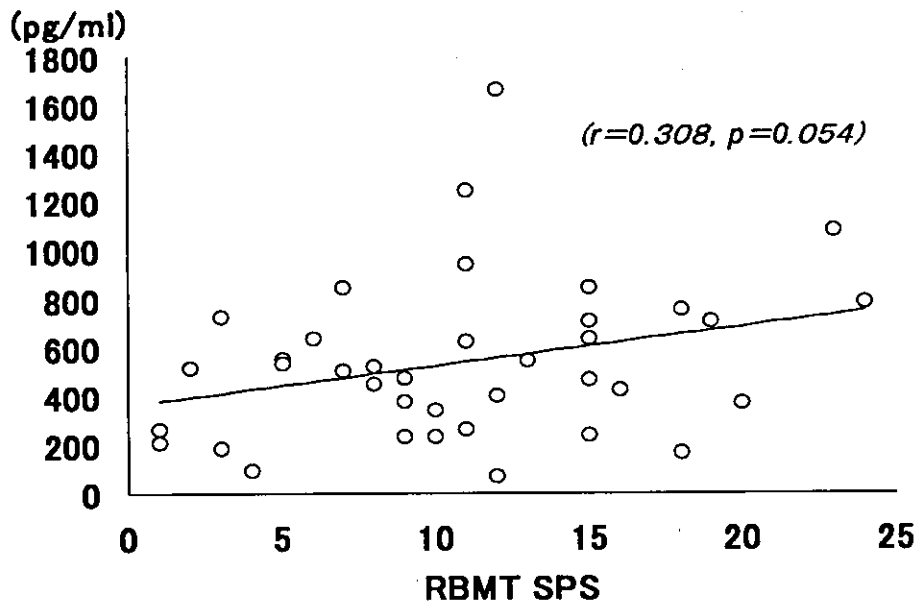


表1 結果

	tau	ptau	Aβ 42
MMSE (24以上)	$r = -0.377$ $p = 0.016^*$	$r = -0.243$ $p = 0.131$	$r = 0.463$ $p = 0.003^{**}$
RBMT- SPS	$r = -0.398$ $p = 0.011^*$	$r = -0.389$ $p = 0.013^*$	$r = 0.308$ $p = 0.054$

図7 CSF tau vs CSF ptau

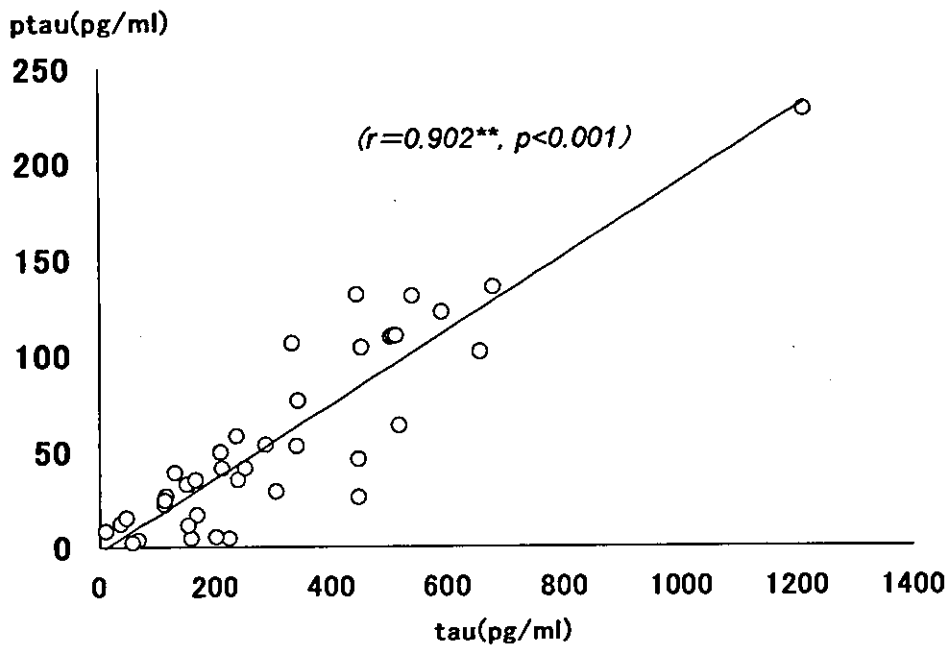


表2 71歲女性 AD

	tau (pg/ml)	ptau	A β 42	MMSE	RBMT -SPS
2002.10.12	95.9	70.5	607.9	24	
2003.10.22	757.2		490.8	18	3

**表3 CSF biomarkers Y8734
PSP + AD**

Date	HVA (ng/ml)	5HIAA (ng/ml)	OMD (ng/ml)	tau (pg/ml)	ptau (pg/ml)	A β 42 (pg/ml)
2000.6.26	20.7	19.6		86.1	56.6	726.1
2001.6.3	24.5	29.2		137.4	45.9	394.1
2002.1.21	57.6	33.1	90.4	293.8		452.7

MCI 診療における FDG-PET の有用性

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グループ）
研究協力者：織田圭一、木村雄一、石渡喜一、河村和紀、川崎敬一、齊藤陽子（同上）
齊藤祐子、村山繁雄（東京都老人総合研究所老化臨床科学研究グループ）
三谷和子、金丸和富、山之内博（東京都老人医療センター神経内科）

〔研究要旨〕

1. FDG-PET による MCI 診療のまとめ

本研究班のクリティカルパスに従い MCI として初期痴呆性疾患疑いで PET 検査を施行した症例は 34 例あった。FDG-PET の判定は視覚的読影と、SPM を用いた統計画像（健常者 50 例を対照とし、加齢効果を共分散分析により除去した後、有意な代謝領域を検出する）により行った。初回 FDG-PET 検査の結果は、26 例(76%)は AD、2 例(6%)は frontotemporal dementia(FTD)、4 例(12%)は非特異パターン、2 例(6%)は正常と診断された。神経内科外来ベースの MCI では 9 割が FDG-PET により変性型痴呆症と診断され、FDG-PET の有用性は非常に高いと考えられる。一部の症例では 3D volumetric MRI による萎縮補正を行い診断の参考としたところ、非特異的パターン 4 例のうち 2 例は AD と診断された。更に、追跡し得た 11 症例について 2-5 回の経時的検査を施行した。その結果初回検査で AD と診断された症例のうち 4 例は健忘症状が主体で進行がきわめて遅く、代謝低下が側頭葉の内側と後部帯状回近傍に限局しており、頭頂葉の代謝低下が出現しないため、非 AD タイプの痴呆症（FTD あるいは嗜銀顆粒性痴呆）が疑われるに至った。また、初回検査で AD と診断された 1 例は、その後特に治療せずに回復し、経過から反応性うつ状態であったと考えられた。非 AD 型の早期痴呆症や回復しうる症例の診断精度をどのように向上させるかが課題である。

2. AD と DLB の鑑別

FDG-PET を施行した 34 症例のうちレビー小体型痴呆症(DLB)と診断された症例はなかった。一方、同時期に DLB 疑いで FDG-PET を施行した症例は 23 例あり、このうち 10 例は MMSE24 点以上であった。FDG-PET を施行する以前の段階で AD と DLB が明確に区別されているのは、MCI の初期評価を神経内科専門医が行っている施設の特徴であろうと考えられるが、一般には MCI の中に DLB が相当数入って来ることが予想される。東京都高齢者ブレインバンクで病理学的に確認され、生前 FDG-PET を施行した AD4 例、DLB5 例について FDG-PET 所見を比較したところ、AD では後頭葉の代謝が相対的に高く、DLB では線条体の代謝が相対的に高いことが明らかとなった。他の検査所見と経過観察から臨床診断が確かと考えられる AD18 例と DLB10 例について、MCI 相当の時期に撮影された FDG-PET 画像の特徴を比較した。MCI-AD 群では MCI-DLB 群に比べ後頭葉の代謝が相対的に高く($p<0.01$)、逆に線条体、海馬の代謝が相対的に低い($p<0.01$)ことがわかった。正常群と比較すると後部帯状回や頭頂葉皮質の代謝低下は両群共に共通であるが、後頭葉と海馬又は線条体の代謝比に注目することによって、初期においても両者を鑑別可能であることが示唆された。

ABSTRACT

1. Summary of FDG-PET diagnosis in the clinical approach for MCI

Since 2001, we performed FDG-PET study in 34 cases who were evaluated as MCI at the outpatient neurological clinic based on the critical path of our study group. The diagnosis was made by

neuroradiologists based on the visual impression of FDG-PET image in reference to the result of voxel-based statistical analysis using SPM. In the statistical evaluation, each patient was compared with 50 healthy subjects taking account of age as a confounding factor using analysis of covariance (ANCOVA) statistics. The results of first FDG-PET evaluation were; 26 cases (76%) were diagnosed as AD, 2 cases (6%) as frontotemporal dementia (FTD), 4 cases (12%) as nonspecific, and 2 cases (6%) as normal. More than 90% of MCI patients were diagnosed as dementia due to degenerative disorders. This result suggests the usefulness of FDG-PET in the diagnosis of MCI screened by neurological clinic. In some cases atrophy corrected FDG-PET image based on 3D volumetric MRI were also evaluated. Consequently, 2 out of 4 cases of nonspecific pattern revealed to be AD. Eleven cases out of 34 MCI patients were followed up and participated in FDG-PET study 2-5 times. It turned out that 4 cases whose initial FDG-PET diagnosis was AD need to be reevaluated, being suspected of non-Alzheimer type dementia such as FTD or dementia with argiophilic grains, because of different time course of clinical symptoms and FDG-PET images. One case who was diagnosed as AD in the initial PET study recovered without any special treatment, turned out to be reactive depression. We need to improve the diagnostic accuracy of FDG-PET in early stage of non-AD type dementia and reversible cases.

2. The differential diagnosis of AD and DLB

Among 34 MCI cases there was not any case diagnosed as dementia with Lewy bodies (DLB). On the other hand we performed FDG-PET study on 23 cases who were suspected of DLB, and roughly a half of them scored above 23 points in MMSE. It is presumably because trained neurologists participated in the initial evaluation of MCI in our case. However, a certain population of DLB is expected to exist among the MCI patients in general. Therefore, the differential diagnosis of AD and DLB is very important. However, there have been only a few reports that described the difference based on a reliable (pathologically confirmed) diagnosis. We picked up 4 AD and 5 DLB cases whose pathological diagnosis were confirmed in Tokyo Metropolitan Brain Bank and who participated in FDG-PET study while they were alive. We examined the difference of FDG-PET image between the two groups and found that the cerebral glucose metabolism in the occipital cortex was significantly higher in AD group, however, that in the striatum were higher in DLB group. We also compared FDG-PET images in clinically diagnosed AD and DLB in early stage with MCI equivalent MMSE score (>23), and found that the same pattern was apparently observed in such an early stage of the disorders. Therefore, the ratio of glucose metabolism in the striatum (or hippocampus) over the occipital lobe will be a good marker to differentiate AD and DLB in MCI stage.

1. FDG-PETによるMCI診療のまとめ

【はじめに】

FDG-PETがAlzheimer's disease(AD)の初期診断にきわめて感度の高い検査であることは既によく知られているが、痴呆早期診断を目的とする一連の臨床的アプローチの中で、どのような位置で用いるのが最も有用であるかは必ずしも明らかではなく、今後十分に証拠を集積して検討する必要がある⁽¹⁾。今回我々の施設でFDG-PETを施行した34例のMCI患者の結果について報告する。FDG-PET検査は保険適応がなく、施行できる施設が限られているため、本研究班のクリティカルパスの中では後方に位置している。このため今回の検討ではFDG-PET以外の一連の評価の過程で結論のでない判断の難しい症例が多く集まったという特徴がある。また、神経内科外来を窓口として、初期評価を神経内科の専門医が行った症例であるという特徴があることを念頭に置いて解釈する必要がある。

【目的】

MCI診療におけるFDG-PETの有用性と限界を明らかにする

〔対 象〕

本研究班のクリティカルパスで、MCI と診断され原疾患評価のために東京都老人総合研究所附属診療所において FDG-PET を施行した 34 例および、健常人ボランティア 50 名を対象とした。

〔方 法〕

データ収集：5 時間以上の絶食後に、 ^{18}F -FDG 約 120MBq を静脈内投与し、ベッド上で約 45 分間閉眼安静を保った後、PET カメラ SET 2400W（島津製作所）で、3D モードで 6 分間のスタティックスキャンを行い、脳における局所放射能分布を 3.125mm 間隔 50 スライスで体軸断層画像として撮影した。 ^{18}F -FDG は脳ブドウ糖代謝を反映して脳に集積するため、この撮影で得られた局所放射能は、局所ブドウ糖代謝率と正相関の関係にあることが知られている。吸収補正は $^{68}\text{Ga}/^{68}\text{Ge}$ ソースによるトランスミッション撮影に基づいて行った。再構成後の画像の空間分解能はスライス方向で 5.5 mm、軸方向で 7 mm FWHM である。

データ解析：撮影した FDG-PET 画像は画像解析ソフト Dr.View（旭化成情報システム）により撮影時の頭部の傾きを補正し、前交連と後交連を結び、正中矢状面に垂直な平面で 5 mm 間隔の体軸断層画像に切り直し、更にこの面に垂直な冠状断、矢状断画像も作成し、神経放射線科医が視覚的に読影した。更に、この画像を統計画像ソフト SPM（Wellcome Department of Cognitive Neurology, Neurological Institute, London）を用いて解剖学的標準化を行い、平滑化の後、各症例ごとに、正常群と比較し、有意な代謝低下部位を画素ごとに検出した。この際、全能平均で各画素の値を基準化し、共分散分析モデルにより、加齢変化を除去した後に比較を行った。代謝低下部位の検出の閾値は $p < 0.01$ uncorrected、extent threshold (k) = 300 voxel とした。この結果を視覚的に読影と合わせて神経放射線科医が判定し、診断した。FDG-PET のみで判定が困難であった症例については 3D MRI に基づく萎縮補正を行い（平成 15 年度報告書参照）、判定の参考とした。

初期診断の評価：臨床経過、髄液バイオマーカー測定結果、1 年後の FDG-PET 再検査を参照して、初期診断の精度について検討した。

（倫理面への配慮）

FDG-PET 検査の施行にあたっては、各被験者から文書によりインフォームドコンセントを得た。また、本研究の検査プロトコールは東京都老人総合研究所倫理委員会において承認されている。

〔結 果〕

初回 FDG-PET 診断の結果は、34 例中 26 例(76%)が AD、2 例(6%)は frontotemporal dementia(FTD)、4 例(12%)は非特異パターン、2 例(6%)は正常であった。非特異的パターン 4 例について 3D volumetric MRI による萎縮補正を行い診断の参考としたところ、2 例は AD と診断された。更に、追跡し得た 11 症例について 2-5 回の経時的検査を施行した。その結果初回検査で AD と診断された症例のうち 4 例は健忘症状が主体で進行がきわめて遅く、代謝低下が側頭葉の内側と後部帯状回近傍に限局しており、頭頂葉の代謝低下が出現しないため、非 AD タイプの痴呆症が疑われるに至った。また、初回検査で AD と診断された 1 例は、その後特に治療せずに回復し、経過から反応性うつ状態であったと考えられた。

〔考 察〕

神経内科外来ベースの MCI では 9 割が FDG-PET により変性型痴呆症と診断され、変性疾患の有無の判定については FDG-PET の有用性は非常に高いと考えられる。この中では AD が圧倒的に多いが、非 AD 型の痴呆が初期診断の段階で 6%、経過を見ると 18%含まれていることが分かった。特に初期

診断で AD と判定され、後の経過で非 AD 型の痴呆症が疑われた症例は、初期から AD に特異性の高いと言われる後部帯状回の代謝低下が存在していた。しかし、その後の経過からは老年者タウオパチー又は嗜銀顆粒性痴呆症が疑われている。非 AD 型痴呆症を MCI の初期画像で誤りなく鑑別するためには、更に症例の蓄積が必要である。また、回復した症例に関しては後部帯状回の代謝低下が残存しており、今後も経過観察が必要であるが、進行する症例と回復する症例の見極めについても、症例の蓄積が必要である。

【結 論】

FDG-PET による変性疾患の有無の判定は感度、特異性とも 96%以上で、FDG-PET は MCI において継続的な診療を必要とするかどうかの判定にはきわめて有用であることが分かった。しかし、初期画像で AD と診断された症例の中には非 AD 型の痴呆症が 10%以上含まれており、初期画像における鑑別精度を向上させるためには、症例を蓄積し、画像の特徴を抽出することが必要である。

【参考文献】

- (1) Albert M, DeCarli C, DeKosky S, et al. The use of MRI and PET for clinical diagnosis of dementia and investigation of cognitive impairment: A consensus report. Alzheimer's Association Neuroimaging Work Group Consensus Report (2004).
- (2) Silverman DHS, Small GW, Chang GY, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia. Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 286:2120-2127 (2001)

2. AD と DLB の鑑別

【はじめに】

FDG-PET を施行した 34 症例のうちレビー小体型痴呆症(DLB)と診断された症例はなかった。一方、同時期に DLB 疑いで東京都老人総合研究所附属診療所において FDG-PET を施行した症例は 23 例あり、このうち 10 例は MMSE24 点以上であった。FDG-PET を施行する以前の段階で AD と DLB が明確に区別されているのは、MCI の初期評価を神経内科専門医が行っている施設の特徴であろうと考えられるが、一般には MCI の中に DLB が相当数入って来ることが予想される。そこで、臨床経過や剖検により診断がサポートされている症例について、DLB と AD の FDG-PET 画像の特徴について検討した。

【目 的】

病理診断で診断の確定した AD と DLB 症例における FDG-PET 所見を比較する。更に MCI レベルの段階で FDG-PET を施行した臨床的に診断の確かめられた AD と DLB 症例における FDG-PET 所見を比較し、早期に鑑別が可能かどうか検討する。

【対 象】

病理診断確定例として、東京都高齢者ブレインバンクで病理学的に確認され、生前 FDG-PET を施行した AD (P-AD) 4 例、DLB (P-DLB) 5 例を対象とした。また、臨床診断確認例として、東京都老人総合研究所附属診療所で変性疾患の鑑別診断目的で FDG-PET を施行した 191 症例の中から、FDG-PET 以外の所見、すなわち、1 年以上の臨床経過、髄液バイオマーカーおよび代謝物測定値、ドパミン系 PET 検査結果などにより診断が得られた AD70 例、DLB27 例を抽出した。更にこの中で、FDG-PET 施行時に MMSE が 24 点以上であった MCI 相当の AD (MCI-AD) 18 例と DLB (MCI-DLB) 10 例について、その画像を群間比較すると共に 50 例の正常者と比較した。

〔方 法〕

データ収集法、データ解析法は前項の研究と同様である。

SPM を用い、ANCOVA モデルで加齢変化を除去した後に、P-AD 群と P-DLB 群、MCI-AD 群と MCI-DLB 群を比較した。

（倫理面への配慮）

FDG-PET 検査の施行にあたっては、各被験者から文書によりインフォームドコンセントを得た。また、本研究の検査プロトコルは東京都老人総合研究所倫理委員会において承認されている。

〔結 果〕

病理診断確定例における検討：P-AD 群、P-DLB 群とも健常群と比較すると後部帯状回、側頭葉、頭頂葉外側部皮質の代謝低下($p<0.01$)が共通に見られた。また、P-AD 群と P-DLB 群の比較では、P-AD 群で後頭葉の代謝が相対的に高く($p<0.05$)、P-DLB では線条体の代謝が相対的に高い ($p<0.05$) ことがわかった (図 1)。

MCI-AD 18 例と MCI-DLB 10 例の比較では、MCI-AD 群では MCI-DLB 群に比べ後頭葉の代謝が相対的に高く($p<0.01$)、逆に線条体、海馬の代謝が相対的に低かった($p<0.01$) (図 2、図 3)。

〔考 察〕

FDG-PET 画像では、AD と DLB は後部帯状回や側頭頭頂葉の代謝低下が共通に見られ、鑑別上問題となるが、DLB では後頭葉の代謝低下が見られることが既に報告されている。今回の我々の検討では、DLB では線条体の代謝が相対的に亢進していること、側頭葉内側部の代謝低下が DLB では余り目立たず、これらの特徴が、MCI レベルの初期段階でも既に明瞭に表れていることを確認した。以上の結果から後頭葉と海馬又は線条体の代謝比に注目することによって、初期においても両者を鑑別可能であることが示唆された。

〔結 論〕

MCI-AD と MCI-DLB は FDG-PET で後頭葉と海馬又は後頭葉と線条体の代謝比に注目することによって、鑑別可能である。

〔参考文献〕

- (1) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al: Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47:462-464 (1996)
- (2) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, et al: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 51:125-130 (1998)

〔研究発表〕

1. 論文発表

- 1) Fukumitsu, N., Ishii, K., Kimura, Y., Oda, K., Sasaki, T., Mori, Y. and Ishiwata, K.: Adenosine A₁ receptor mapping of the human brain by PET with 8-dicyclopropylmethyl-1-11C-methyl-3-propylxanthine. *J Nucl Med*, 46(1), 32-37, 2005
- 2) Orimo S, Amino T, Tanaka H, Mitani K, Ishiwata K and Ishii K: A case of hemiparkinsonism following ischemic lesion of the contralateral substantia nigra - a PET study *Eur Neurol*, 51(3), 175-177, 2004
- 3) Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Sasaki T, Tashiro M, Yanai K and Ishiwata K: Quantitative

- measurement of histamine H₁ receptors in human brains by PET and [¹¹C]doxepin Nucl Med Biol, 31(2), 165-171, 2004
- 4) Ishiwata K, Kawamura K, Wang WF, Tsukada H, Harada N, Mochizuki H, Kimura Y, Ishii K, Iwata R and Yanai K: Evaluation of in vivo selective binding of [¹¹C]doxepin to histamine H₁ receptors in five animal species Nucl Med Biol, 31(3), 493-502, 2004
 - 5) Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Ishii K, and Senda M: Oscillopsia associated with dysfunction of visual cortex Jpn J Ophthalmol, 48(2), 128-32, 2004
 - 6) Ito H, Kanno I, Kato C, Sasaki T, Ishii K, Ouchi Y, Iida A, Okazawa H, Hayashida K, Tsuyuguchi N, Ishii K, Kuwabara Y and Senda M: Database of normal human cerebral blood flow, cerebral blood volume, cerebral oxygen extraction fraction and cerebral metabolic rate of oxygen measured by positron emission tomography with ¹⁵O-labelled carbon dioxide or water, carbon monoxide and oxygen: a multicentre study in Japan. Eur J Nucl Med Mol Imaging, 31(5), 635-643, 2004
 - 7) Maehara T, Nariai T, Arai N, Kawai K, Shimizu H, Ishii K, Ishiwata K, Ohno K.: Usefulness of [¹¹C]methionine PET in the diagnosis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor with temporal lobe epilepsy. Epilepsia, 45(1), 41-45, 2004
 - 8) Ishiwata, K., Mizuno, M., Kimura, Y., Kawamura, K., Oda, K., Sasaki, T., Nakamura, Y. Muraoka, I. and Ishii, K. : Potential of [¹¹C]TMSX for evaluation of adenosine A_{2A} receptors in the skeletal muscle by positron emission tomography. Nucl Med Biol, 31(7), 949-956, 2004
 - 9) Mishina, M., Ishii, K., Mitani, K., Ohyama, M., Yamazaki, M., Ishiwata, K., Senda, M., Kobayashi, S., Kitamura, S. and Katayama, Y. : Midbrain hypometabolism as an early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. Acta Neurol Scand, 110(2), 128-35, 2004
 - 10) Kimura, Y., Ishii, K., Fukumitsu, N., Oda, K., Sasaki, T., Kawamura, K. and Ishiwata, K. : Quantitative Analysis of Adenosine A₁ Receptors in Human Brain using Positron Emission Tomography and [1-methyl-¹¹C]8-dicyclopropylmethyl-1-methyl-3-propylxanthine. Nucl Med Biolo, 31(8), 975-981, 2004
 - 11) Mochizuki, H., Kimura, Y., Ishii, K., Oda, K., Sasaki, T., Tashiro, M., Yanai, K. and Ishiwata, K. : Simplified PET measurement for evaluating histamine H₁ receptors in human brain using [¹¹C]doxepin. Nucl Med Biol, 31(8), 1005-1011, 2004
 - 12) van Waarde A, Buursma AR, Hospers GA, Kawamura K, Kobayashi T, Ishii K, Oda K, Ishiwata K, Vaalburg W, Elsinga PH. : Tumor imaging with 2 s-receptor ligands, ¹⁸F-FE-SA5845 and ¹¹C-SA4503: a feasibility study. J Nucl Med, 45(11), 1939-1945, 2004
 - 13) Ishiwata, K., Mishina, M., Kimura, Y., Oda, K., Sasaki, T. and Ishii, K. : First visualization of adenosine A_{2A} receptors in the human brain by positron emission tomography with [¹¹C]TMSX. Synapse, 55(2), 133-136, 2004

2. 学会発表

- 1 Fukumitsu, N., Ishii, K., Kimura, Y., Oda, K., Sasaki, T., Mori, Y. and Ishiwata, K.: Age-dependent change of adenosine A₁ receptor mapping of the human brain by positron emission tomography with [C-11]MPDX, 51th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Philadelphia, 2004.6.19-23
- 2 Suzuki, M., Inoue, K., Mitani, K., Mishina, M. and Ishii, K.: Regional correlation of pre- and post-synaptic dopaminergic function in striatum of Lewy Body disease – a voxel based analysis, 51th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Philadelphia, 2004.6.19-23
- 3 Mishina, M., Ishiwata, K., Ishii, K., kimura, Y., Oda, K., Sasaki, T., Kawamura, K., Ohyama, M., Fukuchi, T., Kobayashi. S. and Katayama. Y.: Imaging of adenosine A_{2A} receptors in the human brain

- by positron emission tomography with [C-11]TMSX, 51th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine, Philadelphia, 2004.6.19-23
- 4 Tsukahara M, Ishii K, Kimura Y, Matsushita S, Higuchi S and Ishiwata K: Visualization of Activated Microglia in Wernicke-Korsakoff Syndrome by [¹¹C]PK11195 and PET. NeuroReceptor Mapping 2004, Vancouver, 2004.7.15-17
 - 5 Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Mitani K, Ohyama M, Fukuchi T, Kobayashi S and Katayama Y: Sigmal receptors in Parkinson's disease. NeuroReceptor Mapping 2004, Vancouver, 2004.7.15-17
 - 6 Mishina M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Kobayashi S and Katayama Y: [C-11]TMSX PET for mapping of adenosine A_{2A} receptors in human brain. NeuroReceptor Mapping 2004, Vancouver, 2004.7.15-17
 - 7 Ishii K, Oda K, Kimura Y, Kawamura K, Sasaki T and Ishiwata K: Age-related Change in Presynaptic and Postsynaptic Dopaminergic Function: The Rate of Decline and Regional Correlation in the Striatum. NeuroReceptor Mapping 2004, Vancouver, 2004.7.15-17
 - 8 Naganawa M, Kimura K, Ishii K and Ishiwata K: A Quantitative Neuroreceptor Imaging Using Independent Component Analysis with neither Serial Arterial Blood Sampling nor Use of Reference Tissue: An Adenosine A₁ Receptor Mapping Study. NeuroReceptor Mapping 2004, Vancouver, 2004.7.15-17
 - 9 Nariai, T., Ishii, K., Ishiwata, K., Kimura, Y., Iwae, Y., Tanaka, Y., Maehara, T. and Ohno, K.: Regional decrease and increase of the adenosine A₁ receptor binding patients with intractable temporal lobe epilepsy. -A positron emission tomography study- 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Budapest, 2004.6.13-17
 - 10 Ishii, K., Oda, K., Saito, Y., Kimura, Y., Kawamura, K., Sasaki, T. and Ishiwata, K. : Age-related change in cerebral glucose metabolism in comparison with morphological change -A combined analysis of FDG-PET and voxel based morphometry-. 10th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping, Budapest, 2004.6.13-17
 - 11 Ishii, K., Kanemura, K., Saito, Y., Oda, K., Ishiwata, K. and Yamanouchi, H.: Correlation of regional cerebral glucose metabolism and cerebral spinal fluid biomarkers in Alzheimer's disease. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 2004.10.23-27
 - 12 Suzuki, M., Ishii, K., Inoue, K., Mishina, M. and Ishiwata, K.: Regional correlation of pre - and post - synaptic dopaminergic function in striatum of Lewy body disease. 34th Annual Meeting of Society for Neuroscience, San Diego, 2004.10.23-27
 - 13 Suzuki, M., Ishii, K., Inoue, K., Mishina, M.: Regional imbalance of striatal dopaminergic function in Parkinson's disease visualized with ¹¹C-CFT and ¹¹C-raclopride PET, The 1st International Symposium on Dopaminergic and Nondopaminergic Mechanisms in Parkinson's Disease, Osaka, 2004.12.3-4

図1 病理学的に診断の確認されたアルツハイマー病(AD) 4例とレビー小体型痴呆症 (DLB) 5例の FDG-PET 画像の比較。左：AD 4例、DLB 5例の平均画像を健常者 12例の平均画像と共に提示。右：差分画像による対比：AD、DLBとも広範な皮質の代謝低下を認めるが、DLBに比してADでは後頭葉の代謝低下が目立たない。また、DLBでは線条体、視床の代謝が相対的に亢進している。

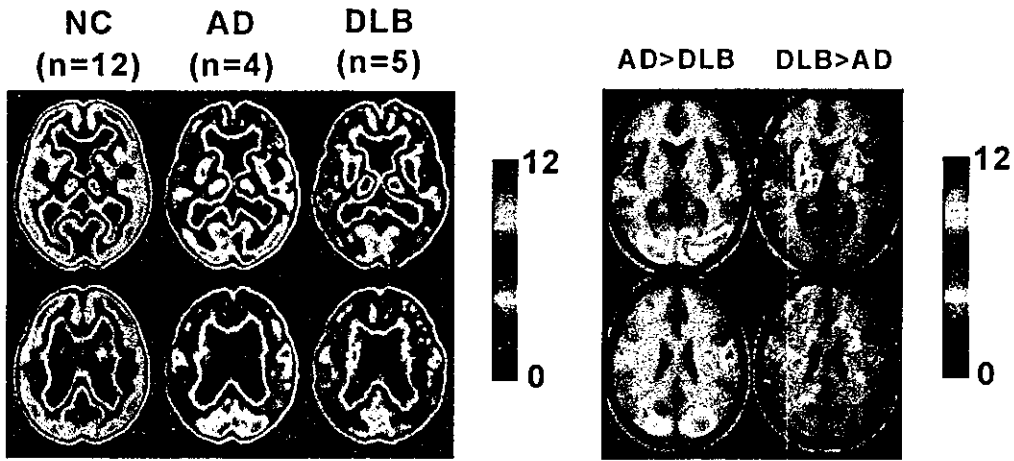


図2 臨床的に診断されたアルツハイマー病 (AD) とレビー小体型痴呆症(DLB)の FDG-PET 画像。上段より MMSE23 点以下の AD52 例の平均、MMSE24 点以上の AD18 例の平均、健常者 50 例の平均、MMSE24 点以上の DLB10 例の平均、MMSE23 点以下の DLB17 例の平均、を示す。

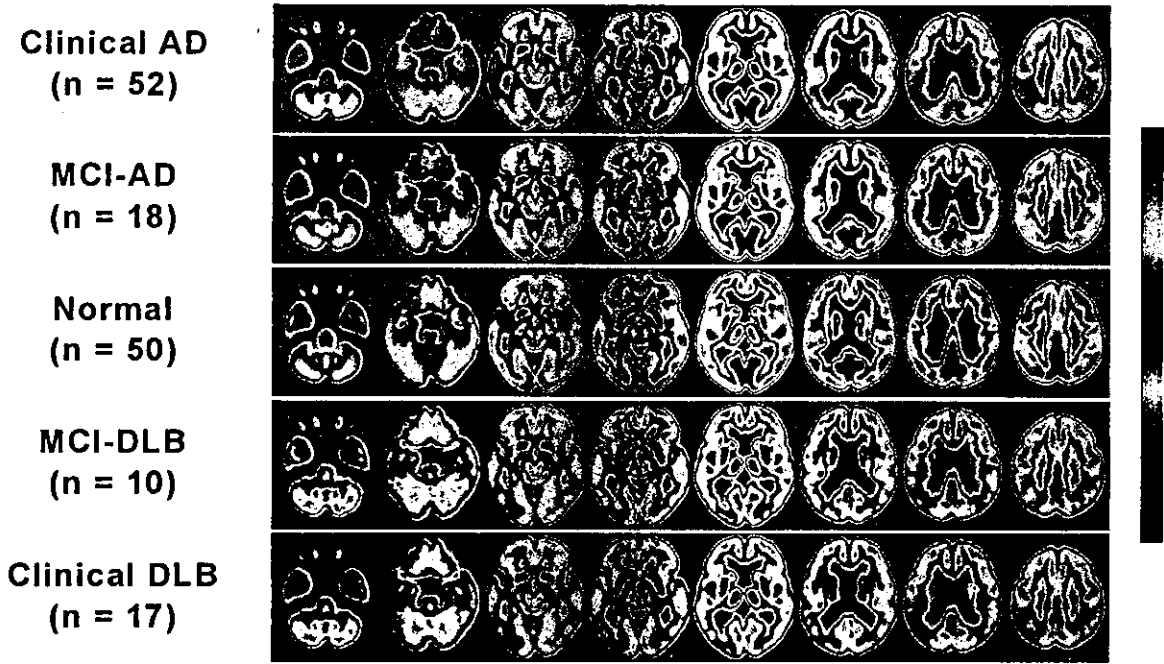
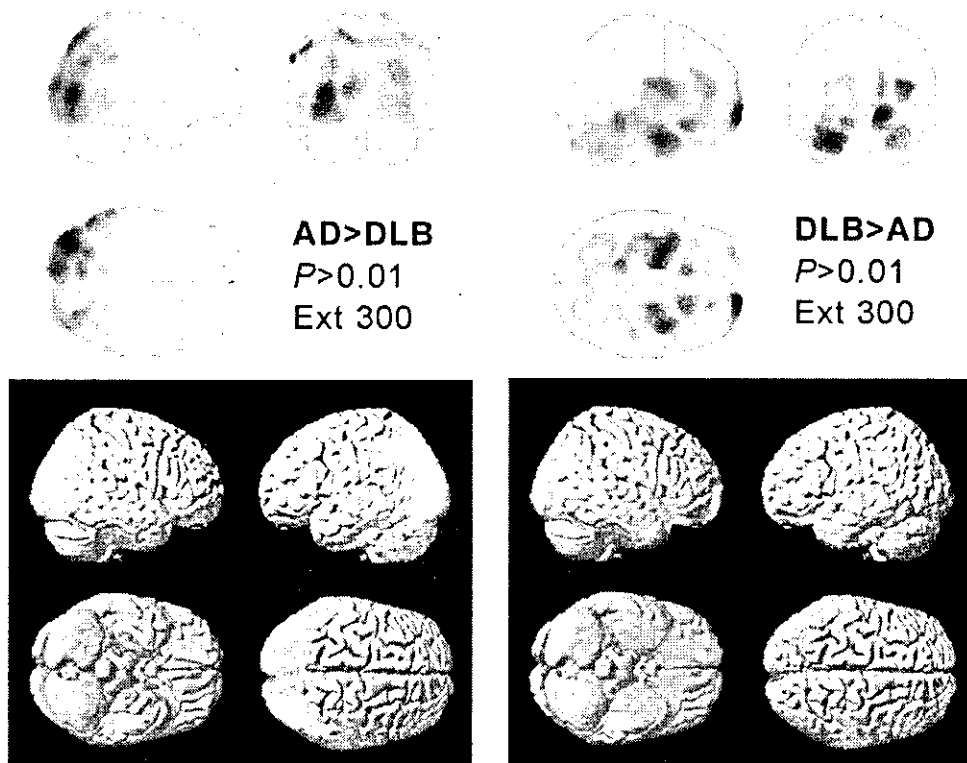


図3 MCI-AD18例とMCI-DLB10例のFDG-PET画像の群間比較。MCI-ADでは後頭葉から頭頂葉後部におよぶ皮質領域の代謝が相対的に高い。一方、MCI-DLBでは線条体、側頭葉内側部から先端部にかけての代謝が相対的に高い。



NHO 東京病院の物忘れ外来 MCI 班の貢献

村山班班員：栗崎博司（NHO 東京病院神経内科）

〔研究要旨〕

東京病院物忘れ外来受診者数は年毎に増加、記憶以外の認知機能評価のために「高次脳機能外来」も増設した。MMSE と記憶検査で診断した MCI は受診者数の 1/3 で、背景疾患はパーキンソン病(PD)が最も多かった。記憶検査として RBMT と WMS-R を比較すると 3/4 で結果が一致、アルツハイマー病(AD)型 MCI 診断の感度として RBMT は WMS-R と同程度と考えた。SPECT 統計処理画像(3D-SSP)での後部帯状回(PCing)血流低下は AD 型 MCI 診断上有用であったが、この部位の虚血性病変でも血流低下が見られた。PCing 虚血性 MCI は、自覚症状があり物忘れ外来を受診する機会が多く鑑別上重要であり、RBMT では低下は軽度で WMS-R では言語性>視覚性指数であり、MRI などでも同部の萎縮が見られる点の特徴である。PD MCI の特徴を検討するため、PD での記憶成績と運動機能・経過・総ホモシステイン(homo)・投薬との相関を検討したが有意ではなかった。MCI に対する介入として、薬物療法とリハビリテーションを実施し、リハビリテーション的な介入としては 1) 記憶評価時の家族同席、2) OT と共同で診療を行い、意欲や活動性・介護改善などの効果が見られた。

Memory clinic of NHO Tokyo Hospital

Hiroshi KURISAKI

Department of Neurology, NHO Tokyo Hospital

Abstract

Number of patients who visited memory clinic of NHO Tokyo hospital were increasing year after year, and one third of them were diagnosed as MCI after examinations of MMSE and memory tests. As memory test, both RBMT and WMS-R were performed to about a half of the patients, and the results of the both test showed the same result on 3/4 of them, and all patients who may be early Alzheimer's disease (AD) were included in this group. Thus, this study showed that RBMT have enough sensitivity to diagnose AD type MCI. To diagnose AD, hypoperfusion of posterior cingulated gyrus (PCing) on SPECT is useful, but, the finding seems to have problem on its specificity, for non-progressive MCI patients often have the same finding. As these patients also have atrophy of PCing on MRI in addition to the SPECT hypoperfusion, it is presumed that, as PCing is watershed of anterior and posterior cerebral artery, ischemic changes such as micro-infarction cause both atrophy and hypoperfusion. As these patients have a subjective symptom, and they have a chance to visit memory clinic, it must be noticed as a cause of vascular MCI. Using criteria of MCI that MMSE is normal and scores of memory tests are below cut off point, the most frequent MCI patients are Parkinson's disease (PD). Though PD is not a proper MCI, a study of memory on PD is important, because many PD are MCI, and we must know the risk factor to covert to dementia. This study showed that degree of motor symptoms, duration of disease, dose of L-DOPA and serum homocysteine value do not seem to have relation to a degree of memory impairment. After diagnosis the type of MCI, patients with AD type MCI were treated with Donepezil, vascular MCI with vascular dilator, and MCI with hyperhomocysteinemia by folate and VB6. AD type MCI patients in this study treated with Donepezil

have not yet convert to dementia, but the effectiveness is to be determined by further follow up. As there is no rehabilitation programs to MCI, we tried new approaches as below: 1) request to a key person to observe memory test such as RBMT, 2) collaboration with occupational therapist (OT) at memory clinic. As a result, activity and drive of life improved, and key person could care patients well than before. Also, OT can suggest a new rehabilitation program.

【はじめに】

2002年10月に開設したNHO東京病院「ものわすれ外来」は、1回/週に診察を行い、受診者数は、02年14名、03年75名、04年98名と徐々に増加している。この間、クリティカルパスに従いRBMTを230回、WMS-Rを96回施行、記憶検査では187名中65名がMCIで、MCIを中心に21名で研究参加の同意書がえられた。

「ものわすれ外来」受診者の1/3がMCIであり、「ものわすれ外来」開設によりMCI背景疾患の診断・予後予測と、それに基づく介入が求められた。また、失語症や失行など記憶障害以外の合併症の評価が必要な症例が増え、2004年、新たに「高次脳機能外来」を開設した。

【目的】

MCIクリティカルパスにしたがって記憶検査・画像検査・髄液検査を行った症例をもとに、1)RBMTとWMS-Rの比較、2)背景疾患の検討(特に脳血管性MCI(VaMCI)とPDの検討)、3)介入法と有効性を検討する。

【対象と方法】

2002年10月から2004年12月までに東京病院物忘れ外来を受診した187名(男性95,女性97,平均年齢69.0±11.8歳)をMCIクリティカルパスに基づき診察した。記憶検査として、RBMTは230回、WMS-Rは96回施行、MMSEと記憶検査で65名がMCIと診断された。34例では複数回記憶検査を施行した(図1)。画像検査は、MRIとSPECTをルーチンとし、MRIでの海馬萎縮評価にはSPGRの斜めに平行した断面で行い、後部帯状回萎縮評価のためにT1WI矢状断を用いた。虚血性疾患が疑われた場合はMRAによる血管の評価も行った。SPECTは、3D-SSPによる統計処理画像で検討した。髄液tau蛋白とapoE phenotype(apoE)はSRLに委託し検索した。さらに、一般検査に加え総ホモシステイン(homo)を測定し記憶検査と比較、PDではUPDRSを評価した。

MCIに対する介入としては、1)薬物療法、2)リハビリテーションを試みている。薬物療法は背景疾患により、ドネペジル・脳血流改善剤・VB6と葉酸、リハビリテーションとしては記憶評価時の家族同席・評価時からの作業療法士(OT)との協力*を試みている。

【倫理面への配慮】

tau蛋白などの髄液検査とapoEを検査する場合は、説明後、文書による同意を全員で行った。研究に参加し記憶検査の経過を見る場合も文書による同意を得た。

【結果】

(1)RBMTの有用性

MMSEと記憶検査で'MCI'と診断された65名中、RBMTとWMS-R両方を施行したのは43名であった。RBMTとWMS-R両方がcut off point以下であったのは32名(75%)で、4名(MCI2名、PD、CVD各1名)がRBMT、7名(MCI3名、PD、脳挫傷各2名)がWMS-Rだけでcut off point以下であった。AD型MCIと診断した症例はすべて両方でcut off point以下であり、RBMTはMCI診断上感度が高い。さらに、検査時間・非検者に対する負担の少なさ・経過を追いやすい点、AD型MCI診断に適していると考えられる。

(2)MCIの背景疾患(図2)

MMSEと記憶検査でMCIと診断された65名中で最も多かったのは、PD29名(44%)であった。MCIは22名(33%)で、記憶検査正常例を含め9例でAD型MCIを疑い、4名がE4を有しこの中で髄液検査した2名はtau

蛋白高値で転医した1名をあわせた5名をAD型MCIと診断した。しかし、髄液検査とapo Eが合致しなかった2例、さらに画像所見が一致しない2例は診断不明MCIとした。5名が虚血型(VaMCI)と診断したが、12名は診断不明であった。その他の疾患としては、脳挫傷・Wernicke-Korsakoff症候群(WKS)などであった。記憶関連構造に病変のある脳血管障害は少数で一側海馬梗塞例があったが、視床・前脳基底部や後脳梁膨大部などに病変がある場合は、大部分がMMSEもcut off point以下となるため痴呆レベルに診断された。診断不明MCIの中には、レヴィー小体型痴呆(DLB)・前頭側頭型痴呆(FTD)・pure hippocampal sclerosisを疑っているのがあり、これらの診断確定が今後の課題である。

(3) 後部帯状回血流低下の見られるMCI

3D-SSPでの後部帯状回血流低下はAD診断上有用な根拠と考えられているが、PCing血流低下はAD型MCI以外の症例で見られた。これらの症例では血流低下部に萎縮が見られることが多く、PCingがACAとPCA分水嶺領域であることから、虚血が原因で微小梗塞が発生し萎縮が起こると考え、PCing虚血型MCIとした。PCing虚血型MCIではRBMT成績低下は軽度でWMS-Rでは言語性>視覚性記憶指数であり、RBMT成績低下が目立ち、言語性<視覚性記憶であるAD型とは異なっていた。(第28回神経心理学学会で報告¹⁾) PCing虚血型MCIは物忘れの自覚症状が多く、物忘れ外来を受診する可能性が大きい。このほかに脳血管性認知障害でMCIレベルにとどまるのは視床を含まない大脳基底核ラクナ梗塞で、この二つはVaMCIの背景疾患として大きな割合を占めると思われる。

(4) MCIとしてのパーキンソン病²⁾

前述のように、東京病院物忘れ外来で診断されたMCIの中ではPDが最も多く、58名であったが、MMSEと記憶検査で分類すると、痴呆8名、MCI24名、正常23名で、MCIが最も多かった(図3)。対象のPDは、当院を受診している中の約半数であり、この結果がPDでのMCIの頻度とはいえないが、PDの多くがMCIであると考えられる。MMSEとRBMTの相関はなくPDでの認知機能を検討するためには記憶検査を行う必要がある。MCIと正常群の背景検討では年齢に差が見られたが、記憶検査成績は、経過年数・重症度(図4)・投薬などとは関連が見られず(表1)、WMS-R下位項目にもいくつかのパターンが見られた。homoは脳動脈硬化危険因子の1つで認知障害との関連が検討されているが、L-DOPA投与PDで上昇するといわれている。検討したPDでのhomoは、MMSEやRBMT(図5)との相関は見られなかったが、MMSEが検査できない高度痴呆群は含まれていない。これらを含めHDS-Rとの相関を見ると、痴呆例では総ホモシス테인低値が少なかった。PD痴呆群にはDLBD・PDDが含まれており、homo高値でも記憶検査が長期間変化しない症例もあり、今後の検討課題である。(第46回神経学会総会で報告予定)

(5) 薬物的介入

AD型MCIではドネペジルを投与している。この中で複数回記憶検査したのは1例だけであるが、痴呆への転換はなく、ADLも自立し主婦として生活している。まだ記憶検査経過を追っていない症例でもADLの変化はない。PCing虚血型MCIでは脳血流改善剤を投与している。複数回記憶検査で改善/不変/低下があり、今後の検討課題である。PDも含め、homo高値群では葉酸(+VB6)を投与している。

(6) リハビリテーション的介入

MCIや記憶障害に対するリハビリテーションは確立したものはなく、試行錯誤の段階であるが、ものわずれ外来の中で以下のことを試み、ある程度効果が見られた。

1) 記憶検査自体の影響

記憶検査後に「これまでボーしていたが、元気が出てきた」などの反応が見られる症例があった。これは、記憶検査自体が刺激になったためと考えられる。

2) 家族指導

記憶検査場面に家族が同席することは、本人には物忘れの自覚がなく家族の勧めで受診した場合、患者家族双方が症状を客観的に理解するうえで有効であった。これまでの「ぼけている」とう漠然とした印象から、「大丈夫と知っているが、意外に記憶が悪い」、「物忘れはあるが計算など他の課題はよくできる」など、症状を客観的に見ることでできた。その結果、家族から「どのような訓練が必要か?」という質問が出ることも多く、記憶検査をもとに具体的な説明ができた。

3) 評価段階からの OT の参加

記憶評価に立ち会い実際評価をする、画像などを見ることで、OT が症状を正確に理解し、効果的な訓練法をその場で提案・実施できた。たとえば、OT が患者家族に対して、外部記憶手段（メモ帳・アラーム・日程表など）の使い方を指導した。また、患者の症状にあわせ、在宅での認知リハビリテーション課題（例えば「迷路」や「白地図」課題など）を指導した。これらの在宅課題は、患者の意欲・活動性を向上させ、「表情が明るくなった」「一人で留守番ができるようになった」などの効果が認められた。

【考察】

(1) MCI 研究班の貢献

物忘れ外来受診者数が徐々に増加し、受診者の中に MCI が多いことが、「物忘れ外来開設」要求に合ったものであり、最大の貢献である。また、MCI クリティカルパスは、1) 記憶検査として RBMT を選択したことで、最小時間で MCI が診断する方法を確立した、2) SPECT 統計処理画像や髄液 tau 蛋白などの測定により、精度の高い診断で MCI に対する介入を検討することができ、また、経過を追うことができた。

(2) SPECT 統計処理画像での後部帯状回血流低下の鑑別

3D-SSP での PCing 血流低下は、AD で診断的価値が高く、AD 型 MCI 診断上有用であったが、長期に経過を見ていて、認知障害が進行しない症例でも見られた。これらの症例の中には PCing 萎縮があり、脳血管障害発作のエピソードはなく、10 年以上の経過でも萎縮の進行がないものがあつた。後部帯状回は前大脳動脈と後大脳動脈の分水嶺域であり虚血による微小梗塞が原因と考えた。VaMCI はこの後部帯状回虚血と視床を含まない大脳基底核ラクナ梗塞が多く、鑑別上重要と考えられる。現在、これらの症例で MRA を検討しているが、前大脳動脈起始部（付近）での閉塞例が何例かあり、このための虚血や塞栓が 1 原因として疑われる。

(3) MCI としてのパーキンソン病 (PD MCI)

PD は、MCI の除外疾患に含まれるが、神経内科物忘れ外来では大きな割合を占めた。PD の記憶障害は DLBD/DLB との鑑別や PDD 移行群の鑑別上も検討が必要な課題と考えられる。本研究で明らかになった点は、1) PD 記憶障害の程度は MMSE とは相関せず PD MCI の診断には RBMT などの記憶検査が必要である、2) 記憶障害は運動障害の程度、経過年数、服薬などとは相関しない、3) homo とも相関しないが、痴呆群の中には homo 高値例が多い点である。PD MCI は WMS-R の下位項目障害パターンや MRI/SPECT でも一定した傾向はなく、非進行群・DLBD 移行群・PDD 移行群が含まれていると考えられ、単独では痴呆移行の危険因子とはいえなかった。また、homo 高値例では葉酸などを投与し経過を見ており、homo 降下有効性の検討も必要と考えている。

(4) MCI に対するリハビリテーション介入の検討

MCI や記憶障害のように訓練法の確立していない分野での訓練に関しては、リハビリテーション依頼書だけではうまくいかないことも多い。OT との協力により物忘れ外来で改善した点を示す：1) 記憶検査場面に積極的に家族に同席してもらうことにより、a) 本人に健忘を自覚してもらい、b) 家族が症状を客観的に見ることができるようになり、c) ADL 上の問題点を具体的に聞き出せた。2) 記憶検査や画像所見を一緒に検討することで、家族に対する細かいアドバイスができ、効果的な宿題や課題を出すことができた。

*物忘れ外来で協力いただいた多磨全生園作業療法士井上里美に深謝します。

【参考文献】

- 1) 栗崎博司、板東充明、小沢英輔ほか：脳血管障害による後部帯状回病変の検討。神経心理学。20:305, 2004
- 2) 村山繁雄、齊藤裕子、石井賢二ほか：痴呆をともなうパーキンソン病—痴呆の責任病巣。臨床神経学。44:824-826, 2004

【研究発表】

1.論文発表

1) Hara K, Fukushima T, Suzuki T, Shimohata T, Ishiguro H, Hirota K, Miyashita A, Kuwano R, Kurisaki H, Yomono H, Goto H, Kanazawa I, Tsuji S: Japanese SCA families with an unusual phenotype linked to a locus overlapping with SCA15 locus. *Neurology*. 62:648-51, 2004

2) 村山繁雄、齊藤裕子、石井賢二、三谷和子、金丸和富、山之内博、栗崎博司、今福一郎：痴呆をともなうパーキンソン病—痴呆の責任病巣. *臨床神経学*. 44:824-826, 2004

2.学会発表

1) 栗崎博司、板東充明、小沢英輔、西尾真一：脳血管障害による後部帯状回病変の検討. *神経心理学*. 20:305, 2004

2) 井上里美、板東充明、新藤直子、栗崎博司、及川奈美：着衣失行の病変と左利きの関連. *神経心理学*. 20:301, 2004

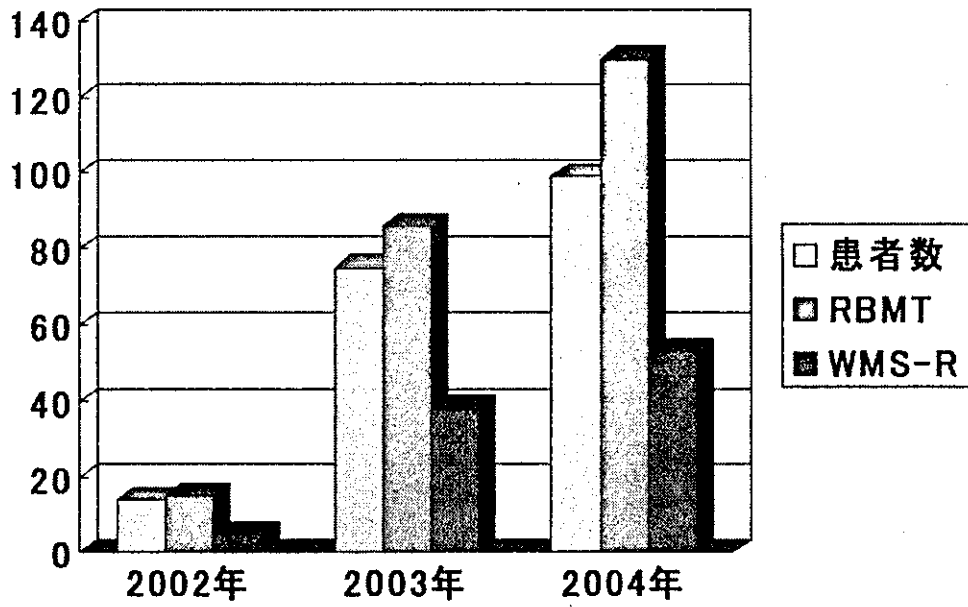


図1 東京病院物忘れ外来受診者数と検査数

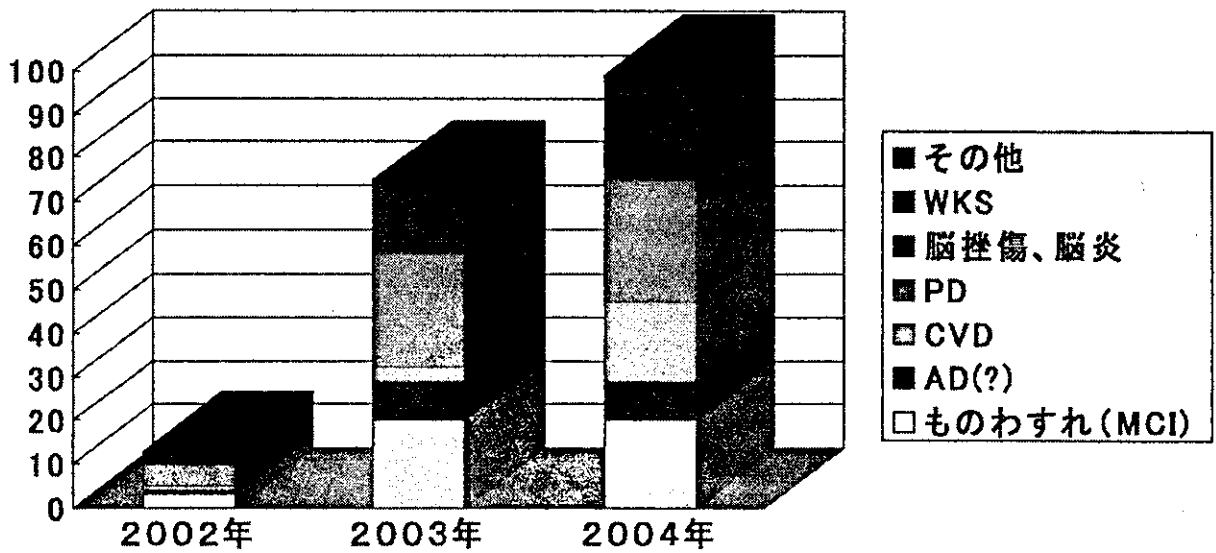


図2 物忘れ外来受診者の診断