

う見解も散見される。この点も明らかにしたい。

[目的]

本研究班では痴呆前段階を mild cognitive impairment(MCI)と称し、MCI の適切な診断を臨床、病理を通して行うことを目的としている。そこで、今回、水曜日「もの忘れ外来」に来院した患者のうち明らかな痴呆患者 (MMSE20 点以下) および脳血管障害、パーキンソン病、脊髄小脳変性症、多系統萎縮症、筋緊張性ジストロフィー症などの変性筋疾患を除く患者を対象に MMSE、RBMT の重症度より正常群、MCI 3 群、軽度痴呆群の 5 群に分類し、群間比較を行い、その傾向から本研究班の変性型 MCI 群 13 名の特徴を考察した。

[材料と方法]

もの忘れを主訴に大竹病院水曜日「もの忘れ外来」を受診した患者のうち MMSE21 点以上 26 名、そのうち MMSE 30/30、RBMT SPS24 点であった 1 例と明らかな脳梗塞の既往のある患者 1 名計 2 名を除いた 24 名を解析対象とした。本研究班の診断基準により MCI と診断した MMSE24 点以上 RBMT SPS15 点以下の 13 名を 3 群に分類した。SPS15 点以下 10 点以上、MMSE25 点以上 (A 群) 4 名、平均年齢 79.3 歳、MMSE 平均 26.8 点、SPS 平均 12.3 点。SPS9 点以下で、MMSE25 点以上 (B 群) 5 名、平均年齢 71.0 歳、MMSE 平均 26.4 点、SPS 平均 7.5 点。MMSE24 点 (C 群) 4 名、平均年齢 73.8 歳、MMSE 平均 24.0 点、SPS 平均 3.5 点。C 群は MCI 群と D 群との境界に位置する。その他、MMSE24 点以上で RBMT SPS16 点以上の正常群 (N 群) 5 名、平均年齢 66.2 歳、MMSE 平均 28.6 点、SPS 平均 19.0 点。MMSE21 点以上 23 点以下の軽度痴呆群 (D 群) 6 名、平均年齢 73.7 歳、MMSE 平均 22.3 点、SPS 平均 6.2 点。N、A、B、C および D 群の 5 群間で MMSE、RBMT の内容、I123-IMP SPECT (東芝 7200A-DI) より 3D-SSP 画像算出し脳血流低下の解析と MRI (シーメンス社 MAGNETOM Harmony 1.0T) を用いた側頭葉内側面、白質病変について比較検討した。3D-SSP 画像より血流低下を後部帯状回、頭頂葉、後頭葉、前頭葉において半定量的に 0.5、1、2 のスコアを用いた。また、頭部 MRI にて、白質病変、側頭葉内側面萎縮を Galton CJ ら (2001) の方法¹⁾に準じて半定量的にそれぞれ 0.5、1、2 のスコアを用いて検討した。

(倫理面への配慮)

本研究の意義を理解し、患者が同意、登録することによって、安心して暮らせるように、患者および家族への説明を行い、患者への不利益を生じないようにすることをあらかじめ説明した。特に、MCI 群、正常群の患者は現在の一般的診断では痴呆と診断することは困難なことを説明した上で、登録後もいつでも取り消しは可能であり、データは総て消去することを説明した。患者からの本研究への参加意思表示をしていただくようにした。

[結果]

MMSE に関しては、5 群総て 3 語即時再生は 3/3 であったが、再再生は 2/3 以下であった。N 群から D 群にかけて、再再生、時間、計算、場所という順序で障害された (Fig.1)。RBMT に関しては、SPS、SS ともに N 群から D 群にかけて、低下を認めた。内容的には、展望、遅延、直後、再認に低下を認めた (Fig.2)。A 群と B 群は、RBMT SPS で A 群は平均 12.3 点、B 群は 7.5 点と明らかに RBMT SPS において B 群の方が点数は低い、MMSE は 26.8 点と 26.4 点と差が無いことが特徴である。

しかしながら、D 群と C 群の違いは、MMSE によって分類されているにもかかわらず、RBMTSPS は差がほとんど認められなかった。D 群の中には、C 群よりも良い症例を認めたためであった。これらの症例は、いずれも幻覚、変動を認め dementia with Lewy body(DLB)と臨床的診断された症例であった。MRI で側頭葉内側面の萎縮に関しては、N 群、A 群から C 群で検討した結果、C 群にかけて萎縮の程度が強くなった。一方、白質病変に関しては、N 群、A 群から C 群にかけて傾向は認められなかった。I123-IMP SPECT 3D-SSP 解析の結果に関して、N 群、A 群から C 群で一定の傾向は認められなかった。

[考察]

明らかな脳梗塞の既往、他の神経筋疾患を除く本研究班診断基準の MCI 症例群を、MCI より RBMT SPS の得点の高い症例群（正常群）と MMSE 21-23 点群の軽度痴呆症例群と比較検討した。MCI 群を得点によって更に 3 群に分類したところ、N 群、A-C 群は連続した低下を認めた。しかし、D 群の中には臨床的に Alzheimer 病(AD)と診断された症例と DLB と診断された症例が混在していたために、群内でのばらつきが生じ、C 群より RBMT SPS の得点が高いという結果がでた。D 群では症例が増えると AD 群、DLB 群など臨床診断による分類が更に必要である。また、MCI 群にも、今後 AD、DLB その他の疾患へ移行する可能性もある。しかし、MMSE、RBMT の結果はばらつきが少なく、一見同じグループに見えている。頭部 MRI でも、明らかなばらつきが少ない。また、SPECT では 3D-SSP の判読方法の熟練も必要であろう。MCI の中で進行する可能性のある症例の早期診断はその他の指標例えば、髄液バイオマーカーを導入して解析する必要がある。また、最終的に確定診断は神経病理診断が必要となるであろう。本研究班でしかできない前方的研究は長期的に必要な研究と考えられる。本研究を通じて、地方の町に早期診断を行う施設ができたことは、極めて意義深い。MCI 症例は現在の診断では多くの医療現場で、正常の可能性を指摘され、具体的な対応方法がないまま患者自身、ご家族が悩んで生活している環境にあった。本研究スタンスにより、MCI 患者が注意深く医師に指導を受けることのできる体制が整ったことが現段階では、最も大きな成果と考えられる。

[結論]

MCI 症例がどのような経過を呈するのかわかるかを予測できるようになるためには、今後、バイオマーカーの導入、症例数の拡大、経過観察を通じて、最終的には神経病理学的診断を通して検討する必要がある。同時に、現時点でも、適切な診断とともに、医療現場で、適切な生活指導、薬物、非薬物療法を決定していく必要がある。

MMSE および RBMT 検者：南 佳織（広島大学大学院 教育学研究科心理学）

MRI, SPECT 撮影、解析者：宮坂健司、椋 泰憲、二見智康（NHO 大竹病院 放射線科）

[参考文献]

- 1) Galton CJ, Gomez-Anson B, Antoun N, Scheltens P, Patterson K, Graves M, Sahakian BJ, Hodges JR.: Temporal lobe rating scale: application to Alzheimer's disease and frontotemporal dementia, J Neurol Neurosurg Psychiatry, 70: 165-173, 2001.

[研究発表]

1. 論文発表

1. Visual event-related potentials evoked by three-dimensional images in healthy controls

Mitsuoka T., Naka T., Torii T., Watanabe C., Katayama S., Mizusaki N., Matsumoto M.
International Congress Series 2004, in press.

2. 学会発表

1. 核内封入体症におけるポリグルタミンと p62 蛋白の共存

渡辺千種、片山禎夫、野田公一、日地正典、鳥居 剛、満岡恭子、松本昌泰
第45回日本神経学会総会 2004 5 東京

2. パーキンソン病の視覚性事象関連電位：顔特異電位による検討

満岡恭子、渡辺千種、鳥居 剛、仲 稔子
第45回日本神経学会総会 2004 5 東京

3. Myotonic dystrophy の嚥下障害に対するエナラプリルの効果

鳥居 剛、渡辺千種、満岡恭子、仲 稔子、松本昌泰
第45回日本神経学会総会 2004 5 東京

4. 多系統萎縮症の神経細胞内封入体における α -synuclein の性状と臨床病型との関連性
片山禎夫、渡辺千種、野田公一、日地正典、調 輝男、上田健治、松本昌泰
第45回日本神経学会総会 2004 5 東京
5. 高度の大脳病変を認めたSanfilippoA症候群 (MPSIII) の1剖検例
渡辺千種、片山禎夫、日地正典、金 成花、北村 健、野田公一、松本昌泰、倉岡和矢
第45回日本神経病理学会総会 2004 5 前橋
6. P62蛋白質は運動神経疾患における神経・グリアの変性と密接に関連している
日地正典、片山禎夫、渡辺千種、野田公一、金 成花、北村 健、松本昌泰
第45回日本神経病理学会総会 2004 5 前橋
7. 進行性核上性麻痺の tau 病変は ubiquitin 陰性であるが p62 が共存している
金 成花、片山禎夫、日地正典、渡辺千種、野田公一、北村 健、松本昌泰
第 45 回日本神経病理学会総会 2004 5 前橋
8. 多系統萎縮症において heparan sulfate proteoglycan は α -synuclein 陽性神経細胞核内封入体と GCI の形
成に関与している
片山禎夫、渡辺千種、野田公一、日地正典、金 成花、北村 健、松本昌泰、調 輝男
第 45 回日本神経病理学会総会 2004 5 前橋
9. 眼瞼痙攣に経頭蓋連続磁気刺激療法 (rTMS) が有効であったパーキンソン病の1例
満岡恭子、仲 稔子、鳥居 剛、渡辺千種
第76回日本神経学会中国・四国地方会 2004 6
10. Visual event-related potentials evoked by three-dimensional images in healthy controls.
Mitsuoka T., Watanabe C., Torii T., Naka T., Katayama S., Mizusaki N., Matsumoto M.
VIIIth International Evoked Potentials Symposium 2004 10 Fukuoka
11. 多系統萎縮症の睡眠時無呼吸症候群に対しCPAPを使用した1例
仲 稔子、満岡恭子、鳥居 剛、渡辺千種、近藤啓太
第91回日本内科学会中国地方会 2004 11 米子
12. パーキンソン病における連続経頭蓋磁気療法の効果
満岡恭子、仲 稔子、鳥居 剛、渡辺千種
第34回日本臨床神経生理学学会総会 2004 11 東京
13. 肝硬変の経過中パーキンソン症候群を呈した1例
仲 稔子、満岡恭子、鳥居 剛、渡辺千種
第 77 会日本神経学会中国・四国地方会 2004 12

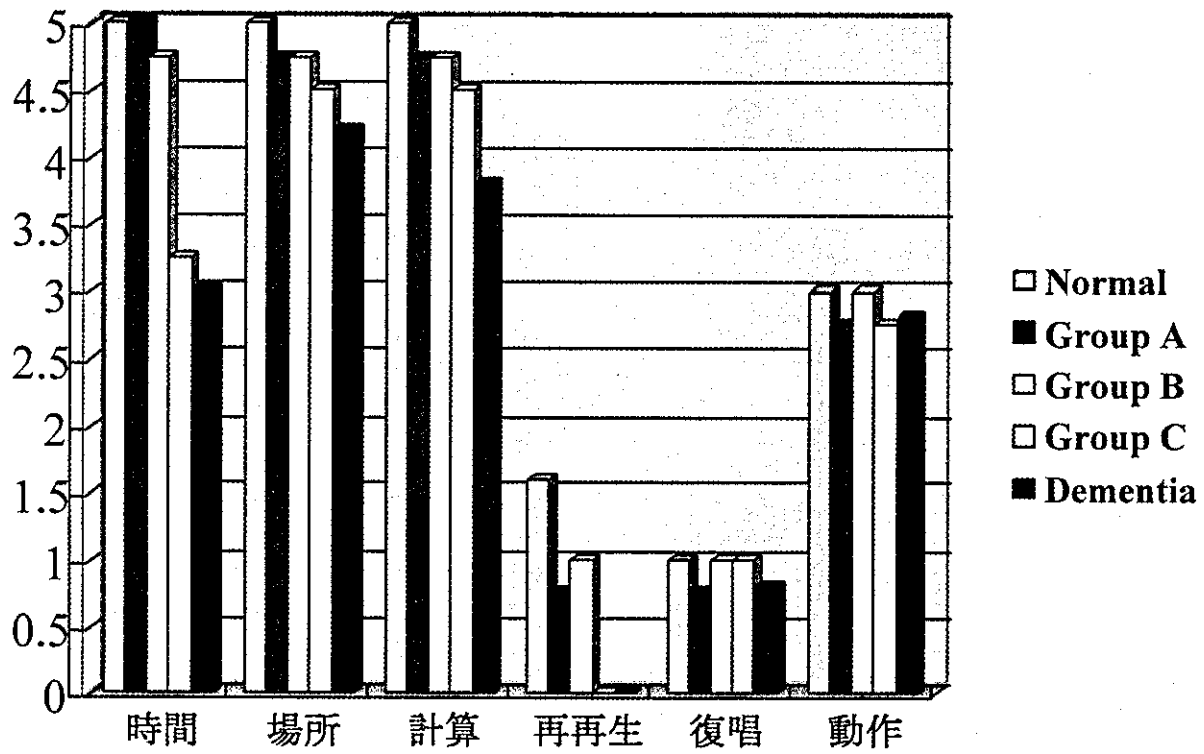


Fig.1 MMSE 各項目での 5 群間の比較

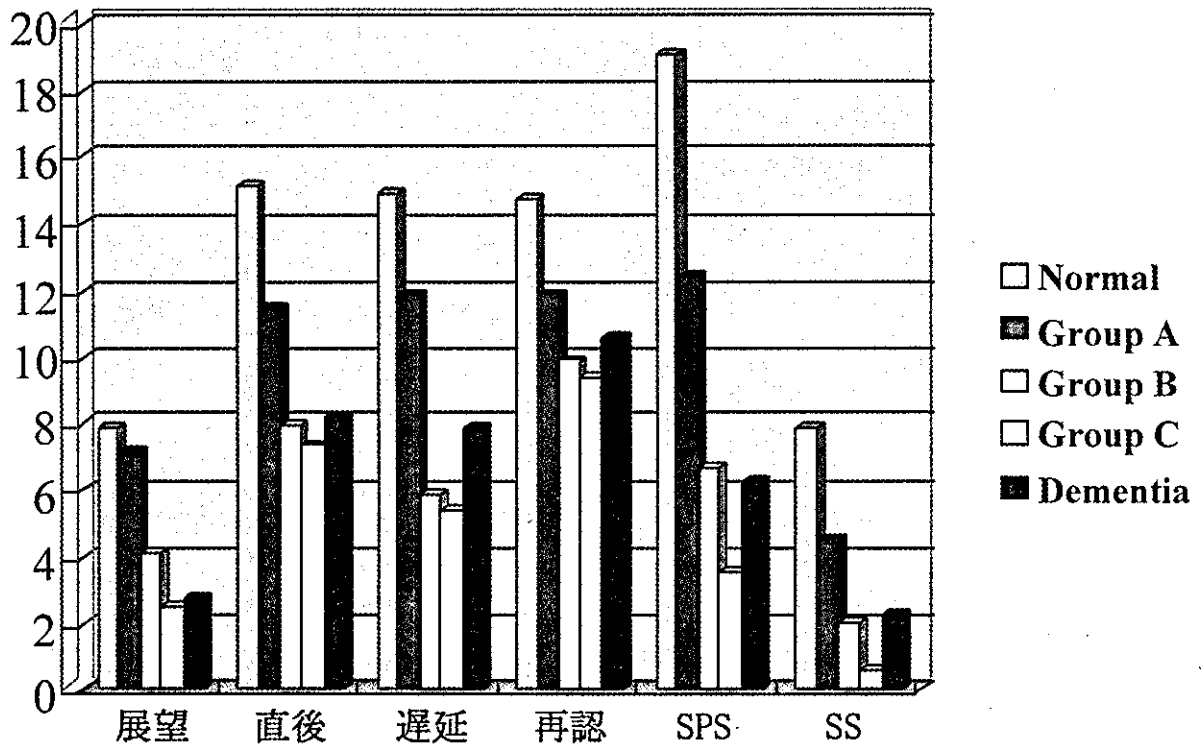


Fig.2 RBMT 下位項目での5群間の比較

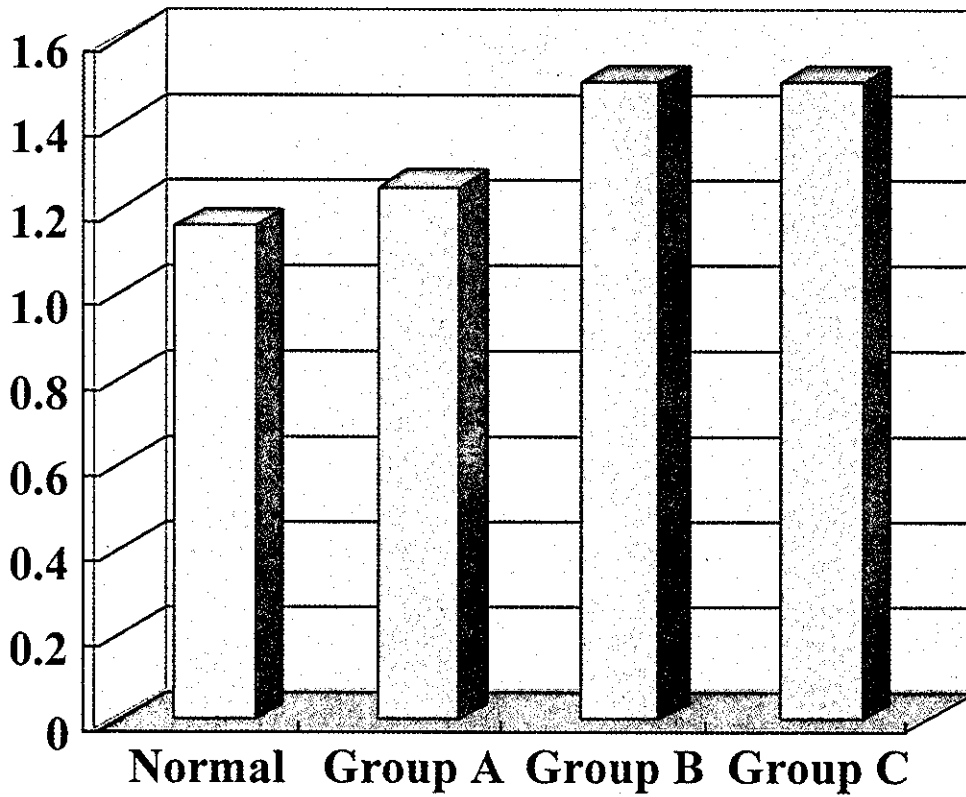


Fig.3 MRI での側頭葉内側面萎縮評価

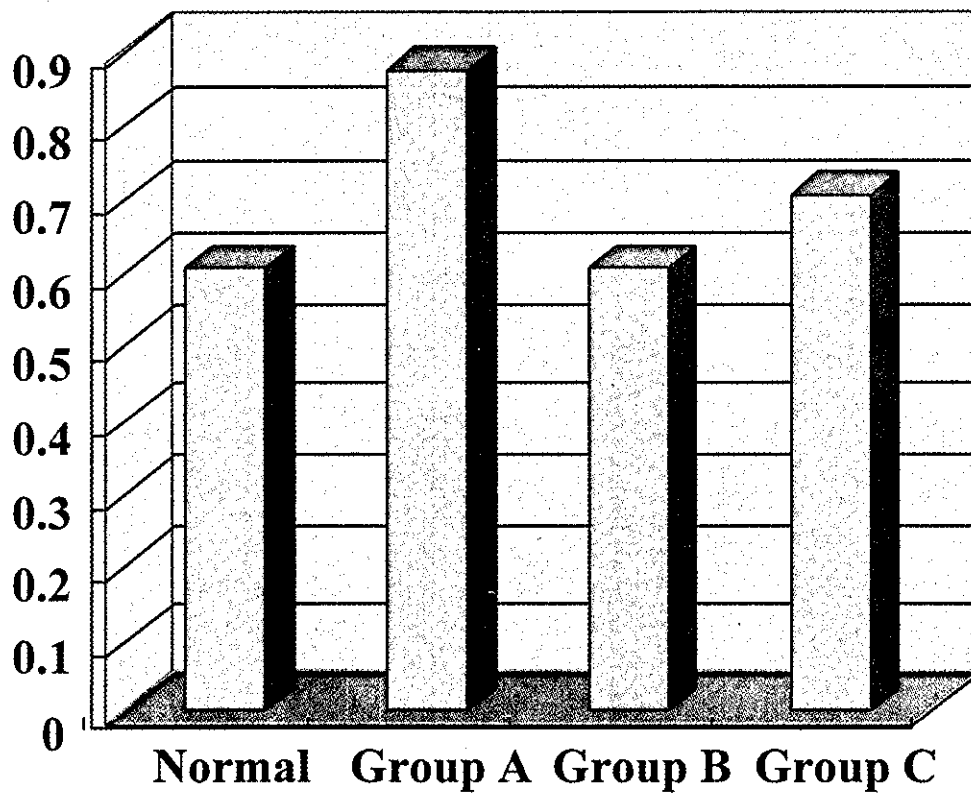


Fig.4. MRI での大脳白質病変の程度評価

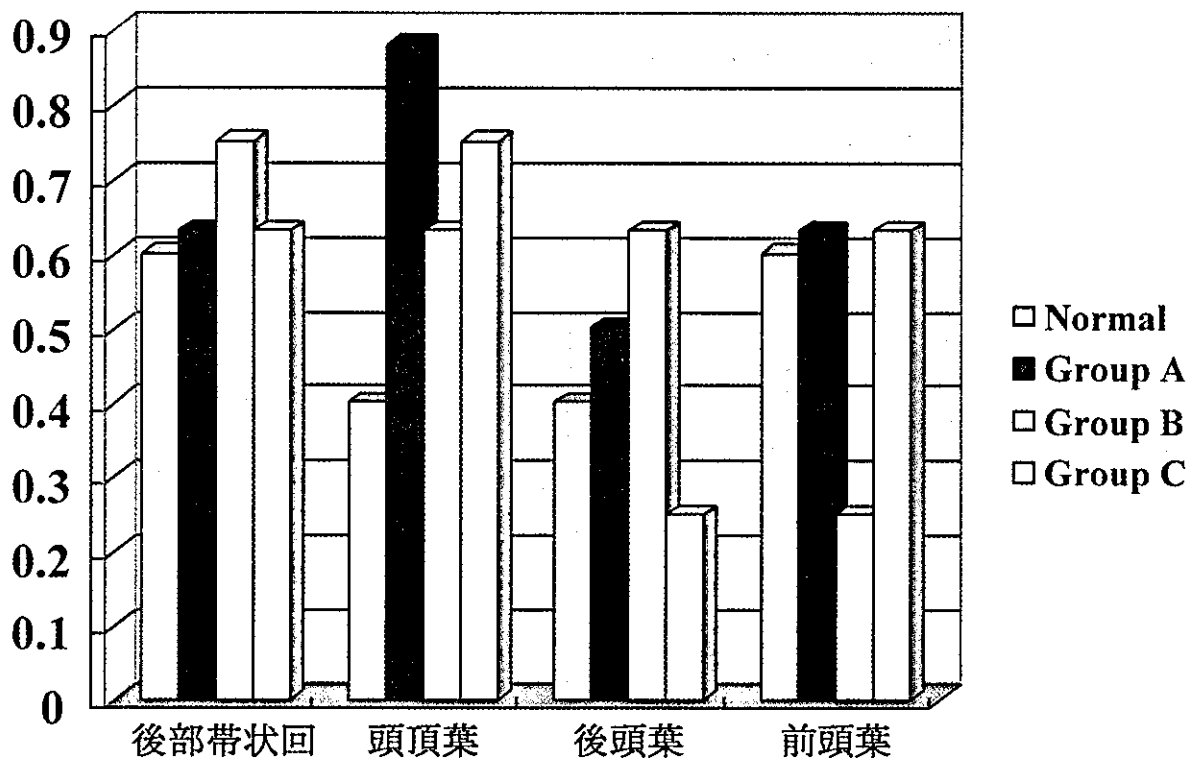


Fig.5. SPECT 3D-SSP 解析による血流低下の評価

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

[研究成果の一覧]

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 Cog Diso* 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
12. 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
13. 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
14. 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
15. 村山繁雄, 齊藤祐子: パーキンソン病に伴う痴呆一び慢性レビー小体病の位置付け。 *内科* 2004; 93: 724-726
16. 村山繁雄, 齊藤祐子: 有機溶媒依存症の病理。 *Clinical Neuroscience* 2004; 22: 702-704
17. 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
18. 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

19. 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
20. 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
21. 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
22. 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
23. 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
24. 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みられる白質病変とピンスワンガー型痴呆の類似点と相違点。分子脳血管病 2004; 3: 25-30
25. 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
26. 齊藤祐子、村山繁雄:Niemann-Pick 病とリポ蛋白。The Lipid 2004; 15: 497-501
27. 村山繁雄、齊藤祐子、仲博満、山之内博:亜急性性連合性脊髄症。脊椎脊髄ジャーナル 2004; 17: 1099-1102

28. 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 2004;62: 648-651
29. 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 2004;44: 824-826

30. Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Yamashita F, Imabayashi E, Tanaka F, Nakano S, Takasaki M: Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31: 975-980
31. Takeuchi R, Matsuda H, Yoshioka K, Yonekura Y: Cerebral blood flow SPET in transient global amnesia with automated ROI analysis by 3DSRT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2004;31: 578-589
32. Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Sakamoto S, Nakano S, Inoue T: Superiority of three-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. J Nucl Med 2004;45: 1450-1457
33. Li ZJ, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Kanetaka H, Imabayashi E, Tanaka F: Gender difference in brain perfusion ^{99m}Tc-ECD SPECT in aged healthy volunteers after correction for partial volume effects. Nucl Med Commun 2004;25: 999-1005

34. 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 2005;46: 32-37
35. 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 2004;51: 175-177
36. 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 2004;31: 165-171
37. 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 2004;31: 493-502

38. Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Ishii K, and Senda M: Oscillopsia associated with dysfunction of visual cortex. *Jpn J Ophthalmol* 2004;48: 128-132
39. 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* 2004;31: 635-643
40. 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* 2004;45: 41-45
41. 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* 2004;31: 949-956
42. 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* 2004;110: 128-135
43. 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 Biol* 2004;31: 975-981
44. 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* 2004;31: 1005-1011
45. 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* 2004;45: 1939-1945
46. 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* 2004;55: 133-136
47. 山崎久美子:臨床心理査定技法 1:大塚義孝,岡堂哲雄,下山晴彦 監修,誠信書房 2004; 378,379
48. Takahashi H, Ishikawa K, Tsutsumi T, Fujigasaki H, Kawada A, Okiyama R, Fujita T, Yoshizawa K, Yamaguchi Y, Timiyasu H, Yoshii F, Mitani K, Shimizu N, Yamazaki M, Miyamoto T, Orimo T, Shoji S, Kitamura K, Mizusawa H: A clinical and genetic study in a large cohort of patients with spinocerebellar ataxia type 6. *J Human Genetics* 2004;49: 256-264
49. Mishina M, Ishii K, Mitani K, Ohyama M, Yamazaki M, Ishiwata K, Senda M, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y: Midbrain hypometabolism as an early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 2004;110: 128-135