

200400309B

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14年度～16年度 総合研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成17(2005)年3月

## 目 次

### I. 総合研究報告

軽度認知障害の前方視的・後方視的研究

村山繁雄-----1

(資料1) 東京都高齢者ブレインバンクWeb公開資料(プリントアウト版)

(資料2) 東京都高齢者ブレインバンク痴呆病理(日本神経病理学会教育資料)

(資料3) 軽度認知障害の前方視的・後方視的研究、Web公開資料(プリントアウト版)

(資料4) 軽度認知障害の前方視的・後方視的研究 ホームページ

II. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 31

III. 研究成果の刊行物・別刷(抜粋)----- 35

# 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）

（総合）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リーダー

**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、痴呆予防介入に最適の群と定義されるが、病理学的背景への配慮を欠く点で混乱がある。我々は、在宅高齢者連続剖検例よりなる東京都高齢者ブレインバンクを構築、後方視的にMCI該当例を抽出、神経病理学的背景を明らかにした。その結果、アルツハイマー病(AD)型が最多であるが、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。この後方視的研究結果をもとに、もの忘れ外来受診者に、認知機能検査、形態・機能画像、髄液バイオマーカーを適用し、背景病理を明らかにした上で、個別に介入するクリティカルパスを作製、Web上に公開、前方視的に追求する試みを開始した。記憶検査として、リバーミード行動記憶検査の有用性を確認、Mini-mental state examination (MMSE)との組合せで、MCIの抽出が有効に行えることを明らかにした。SPECT統計画像は汎用性にまさるが、PET統計画像が感度・特異度ともにまさることが確認された。また、髄液バイオマーカーは、次元の異なる重要な情報を提供することが明らかとなった。現在までのところ、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、内頸動脈閉塞例が含まれ、血栓内膜除去術で改善することが明らかとなった。現在AD、高齢者タウオパチー、DLB疑い例を中心に、約200例をWeb上secure serverに登録、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、痴呆予防への有効性を追求中である。

分担研究者	神経内科医長
有馬邦正:国立精神神経センター武蔵病院 臨床検査部長	石井賢二:東京都老人総合研究所 附属診療所長
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	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
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	坂田増弘:東京大学医学部附属病院 精神科筆頭助手
金丸和富:東京都老人医療センター 神経内科医長	中野正剛:国立精神神経センター武蔵病院精神 科医師(平成12年、転出により交代)
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	松田博史:国立精神神経センター武蔵病院 放射線科部長(平成13年)、

埼玉医科大学附属病院核医学診療  
科教授(平成14年)

#### A. 研究目的

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、clinical dementia rating (CDR) 0.5であることが、Petersenらのオリジナルな定義であった。しかし2004年現在、自覚的訴えは予後と相関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、オリジナルなMCIは記憶障害型MCIとして一亜型とされ、これのみがアルツハイマー病に高率に移行するのに対し、複数の領域で障害のある multi-domain MCI、あるいは記憶障害以外の領域のひとつで問題がある single domain MCI という概念が新たに呈示され、混乱が生じている。

本来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にオリジナリティーがあった。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、中枢性抗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、病理学的背景への配慮がなく、混乱を招いたと考えられる。

我々は、まず、MCIの病理学的背景を、在宅高齢者連続剖検例の病歴を後方視的に検討することで、明らかにすることをまず試みた。次いで、それをもとに、背景病理の鑑別診断に必要な検査項目を選択し、MCI診療のクリティカルパスを作成した。さらに、病理学的背景毎に介入法を選択することで、痴呆予防をより効率的に行うかの検討を試みる、前方視的研究を、多施設

で開始した。

#### B. 研究方法

##### 前提: 東京都高齢者ブレインバンクの構築

1972年からの東京都老人医療センター蓄積剖検例のブロックと標本、病歴の整備を行い、東京都高齢者ブレインバンクリゾースセンターを構築、検索・参照可能な状態とした。またこれら症例の臨床所見・神経病理学的所見をデータベース化し、臨床神経病理データベースを構築した。

1995年度より、剖検承諾書のもと、後頭極の凍結材料保存が開始されており、これらよりDNAを抽出し、全例のApoE遺伝子多型解析を、DNAの品質管理の意味も含め、施行した(資料1参照)。

DNAリゾース例については、少なくとも二人の神経内科専門医が病歴を再検討し、clinical dementia rating (CDR)、最終運動機能(独立歩行・介助歩行・車椅子・寝たきり)を全例につき再評価した。東京都老人医療センターでは、受け持ち医が入院時Mini-Mental Stage Examination (MMSE)を、受け持ち看護師が行うことになっており、それを含め、詳細に検討した。二人が一致する場合はそのまま採用し、一致しない場合は、再度検討し、必要に応じ、受け持ち医、場合によっては受け持ち医の許可のもとに、主たる介護者にインタビューを行った。

放射線画像についても、頭部CT、MRI、脳血流シンチグラフィ(SPECT)、positron emission tomography (PET) 所見をデジタル化し、データベース化構築を行った。

神経病理学的には、通常染色として、ヘマトキシリンエオジン、クリューバーバレーラ染色に加え、高感度鍍銀染色である改良メセナミ

ン銀染色、ガリアスブラック染色を追加した。免疫染色としては、各種抗tau (AT8、Alz50、PHF1、APP422、exon10 specific)、A $\beta$  (11-28、1-42、1-40)、 $\alpha$ シヌクレイン (N末、中間部：LB509、C末、リン酸化部位)、ユビキチン (多クローン、単クローン) 抗体を採用、グリオシスの評価に抗glial fibrillary acidic protein (GFAP)、HLA-DR抗体 (CD68)、中枢神経系の構成内容の評価には、抗ミエリン塩基蛋白 (myelin basic protein) 抗体、抗神経細糸 (neurofilament) 抗体を用い、Ventana NX20 自動免疫染色装置を用いて免疫染色を行った。これらの結果をデータベース化した。

変性型老化病理の半定量化として、神経原線維変化のステージは、Braak分類に基づいた。老人斑のステージもBraakらの分類によった。パーキンソン病関係としては、Consensus Guidelineで定められたレヴィー小体スコアと、臨床症状を組み合わせた我々の分類を用いた。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。

血管障害の評価には、臨床的な脳卒中発作の有無と臨床症状、放射線画像、対応する病理所見を、血栓性、塞栓性、ラクナ梗塞、白質病変に分類し記載、臨床症状に関与するか二次変性を伴うかを記述し、データベース化した(資料2参照)。

## 1. MCIの後方視的研究

### 1.1. MCI該当剖検例の抽出と検討

DNAリゾース内当施設連続剖検例を対象とした。

各開頭剖検例担当神経内科医が、病歴のサマリーを作製し、CDRを決定、MCI該当症例を抽出した。これとは独立して、本研究班分担研究員(認知機能検査担当)が同様に抽出、ブレインカッティングカンファレンスで協議し、不一致の場合

は、主治医、場合によっては介護者に主治医を通じて問い合わせを行った。他院での既往病歴の参照には、遺族の文書同意を得た。CDR0.5で、年齢相応の物忘れあるいはぼけの記載があり、記憶障害に基づく病気療養上の問題の既往があるが、痴呆の診断を受けていないか、あるいは家族・医師・看護婦間で痴呆の有無の判断に相違がある例を、MCI相当者として抽出した。せん妄、うつ病等の精神障害、死に連続する身体状況での認知障害は、評価より除外した。

### 1.2. 痴呆剖検例のMCI期の検討

痴呆で死亡した症例中、MCI期の臨床症状が詳細に検討されている例を抽出した。

## 2. 前方視的研究

### 2.1. クリティカルパスの作成と修正、前方視的研究へのリクルート

一次スクリーニングとして、付き添い者より患者の記憶障害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、緊急に行った。

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。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)を出来る限り行うこととした。

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TIWIを撮像することにした。

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。

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、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42を測定、東京都老人医療センターでは、HVA(ドーパミン代謝産物)、5HIAA(セロトニン代謝産物)も測定した。またApoE遺伝子多型を決定した。

PET に関しては、当施設では 16fluor-deoxy glucose (FDG) PET を出来る限り行うこととし、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。

介入として、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、治療前後で効果判定を行った。また全例に、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、カウンセリングによる介入を試みた。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。血管障害型 MCI 疑い例には、頸動脈エコー、MRA を、頭蓋内検索に追加した。さらに、危険因子管理を、神経内科担当医がより厳密に行った。

これらの情報を Web 上に公開し、医師からの紹介、患者からの直接のアプローチが可能な状態を構築した (資料 4)。

## 2.2. リバーミード行動記憶検査(RBMT)の MCI 診療における有用性の検討

WMS-R と RBMT を当施設 MCI 症例 45 例に施行し、相関をみた。また、RBMT 中展望記憶検査の 3 項目の点数の有用性を検討した。

## 2.3. 髄液バイオマーカーの有用性の検討

2002年12月から2004年12までに東京都老人医療センター神経内科に入院しRBMTを施行

した症例は203例(平均年齢 75.0±8.4歳)。このうち、パーキンソン関連疾患を除外し、MMSEが24点以上の40例(男 19例, 女 21例)を対象とした。平均年齢は、76.3±5.4歳、MMSEの平均は、26.4±2.0。脳脊髄液バイオマーカー(タウ、リン酸化タウ、アミロイドベータ蛋白42)は ELISA(Innogenetics)を用いて測定した。

記憶検査としては、リバーミード行動記憶検査(RBMT)を用い、標準プロフィール点(SPS)と脳脊髄液バイオマーカーの結果を対比して検討した。

また、髄液バイオマーカーを測定し、剖検を得ることが出来た 49 例で、髄液バイオマーカーと、最終病理所見との対応をみた。

## 2.4. FDG-PET 検査の有用性の検討

本研究が、老人総合研究所、老人医療センターの両倫理委員会の承認を得て、スタートした 2004 年 12 月から、2004 年 12 月までに、MCI として FDG-PET が撮像された 34 例を検討した。さらに、痴呆関連として撮像した中で、MCI の範疇に入りうる症例についても検討した。

さらに、FDG-PET が撮像され、剖検に付された 42 例と、最終病理所見との対応を図った。

## 3. 前方視的研究と後方視的研究の結合

前方視的的追求例が不慮の転帰をとった時、極力剖検許可を得る努力をすることで、後方視的研究と結合させ、研究全体の品質管理を行うことを試みた。

### (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、剖検承諾書で遺伝子研究への文書同意を得、老人医療センター・老人総合研究所両倫理委員会で承認を得た。

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。

## C. 研究結果

### 1 後方視的研究

#### 1.1. MCI該当剖検例の抽出と検討

ゲノムとの関係については、ApoE遺伝子多型が決定できた、1120剖検例中170例(15.2%)が、軽度認知障害相当症例として抽出された。内訳として、男女比100:70=1.44、平均年齢82.0歳、平均脳重1220gで、知的正常例395例の男女比241:154=1.56、平均年齢77.2歳( $p<0.0001$ )、脳重1,260g ( $p=0.001$ ) と、痴呆例430例の男女比197:233=0.84 ( $p=0.00031$ )、平均年齢83.8歳 ( $p=0.0174$ )、平均脳重1170g ( $p=0.0004$ ) との中間に入る結果であった。

ApoE 遺伝子多型は、正常群では2/3:38例、3/3:307例、3/4:50例、4/4:0例であり、MCI群では2/3:18例、3/3:121例、3/4:29例、4/4:2例、痴呆群では2/3:0例、3/3:346例、3/4:70例、4/4:14例で、やはりMCIは正常と痴呆の中間に入った。また遺伝子頻度では、正常、MCI、痴呆において、 $\epsilon_2$ が、9.6%、10.5%、0%、 $\epsilon_4$ が12.6%、19.3%、22.1%で、やはり同様にMCI群は、正常と痴呆の中間に入った ( $P<0.01$ )。

神経病理学的背景については、2004年12月までの1417連続剖検例を対象とし、220例(15.5%)がMCI該当例として抽出された。

変性疾患の型別にみると、アルツハイマー病型MCIが最も頻度的に高く、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。

アルツハイマー病型MCIとして、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が7例だった。嗜銀顆粒性痴呆型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ため、嗜銀顆粒が責任病変とは言いきれなかった。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病変を合併した。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。

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。そのように限定しても、27例が抽出された。

これらの症例は、病理変化が痴呆例に比べ軽いのが特徴であった。アルツハイマー病型MCIが頻度的に最も高いのは、文献報告と一致した。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のほぼ半分に達した。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、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り、どの病変がMCIに最も関与しているかの重み付けが、後方視的検討のみからでは、しばしば判断が困難であった。

#### 1.2. 痴呆剖検例のMCI期の検討

MCI期に受診、痴呆に進行し死亡し、剖検を得た例は、2例であった。

症例1:アルツハイマー病・レヴィー小体型痴呆合併例。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。生活歴として独居。72歳頃より物忘れに気づかれた。79歳時、ものどられ妄想が出現し、武蔵病院初診。MMSE 25/30だが、アルツハイマー病が疑われ、精査入院。記憶検査で遅延再生は全て低下。退院後、介護量は増加。83歳時、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。リハビリ病院に転院後、異常行動、徘徊、失見当識著明、尿失禁状態で、向精神薬投与下、2ヶ月後人工骨頭部感染をおこし抜去。寝たきりのまま、在宅医療に移行。長男をひとときも離さず、大声でどなるため、東京都老人医療センター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、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死亡した。神経病理学的に、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てもっていた。武蔵病院で撮像したSPECTを統計的に再解析し、後頭葉血流低下を明らかにできた。

**症例2: 嗜銀顆粒性痴呆例。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。認知障害は記憶のドメインにほぼ限局していたが、最終的には介助が必要なレベルとなった。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・扁桃核移行部の萎縮と、同部を中心に多数の嗜銀顆粒の出現を認め、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. クリティカルパスの有用性と前方視的追求

クリティカルパスに沿って、参加全施設でスクリーニングを行い、2004年12月までに、200例の登録を得ることが出来た。しかし、髄液バイオマーカーを必須とした場合、国立精神神経センター武蔵病院精神科、東京大学医学部附属病院精神科等の精神科、横浜労災病院、亀田総合病院等の地域支援病院、日本医科大学第二内科(神経内科)等の私立大学附属病院では、同意を得ることが極めて困難である状況が判明した。

従って登録症例中全項目を満たすのは、基本的に、我々の施設以外は、NPO東京病院神経内科、静岡てんかん・神経医療センター神経内科、大竹病院神経内科、及び大阪市立大学老年病・神経内科物忘れ外来にほぼ限られる結果となった。

これらMCI登録者中、老人医療センターでは、アルツハイマー病に進展する可能性が高い群が大部分で、およそ10%が高齢者タウオパチー疑い例であった。レヴィー小体型痴呆は、PETの部分で述べるように、MCI段階で、鑑別されていた。一方他の施設では、アルツハイマー病進展が疑われる群が大部分で、レヴィー小体型MCIが疑われる群が10%程度を占めた。一方、横浜労災病院では、MCIに該当した4例中2例は内頸動脈狭窄による病態であり、1例は血栓内膜除去術により、認知機能の一部改善が認められた。

治療による介入については、経過観察期間が短く、まだ結論は出せないが、患者様の満足度は極めて高く、脱落が極めて少ない状態である。

### 2.2. リバーミード行動記憶検査(RBMT)の有用性

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。

RBMTの展望記憶課題のみ取り出したところ、正常群とMCI群、正常群と痴呆群との間に有意差を認め、MCI群と痴呆群には差がなく、展望記憶単独でも、正常とMCIの鑑別が可能という結果を得た。

### 2.3. 髄液バイオマーカーの有用性

MCI群において、RBMT 標準プロフィール点 (SPS) は、髄液タウ、リン酸化タウと有意に逆相関したが ( $p < 0.05$ )、アミロイドβ蛋白42との関連はなかった。RBMTカットオフ値15以下の症例で、髄液タウ・リン酸化タウが高値をとった。

髄液バイオマーカーを測定し、剖検を得ることが出来た49例で、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の沈着程度と強い逆相関を示し、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正相関を示した。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。

さらに、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。

### 2.4. FDG-PETの有用性

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例は後部帯状回の糖代謝低下を認め、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、高齢者タウオパチー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。

FDG-PETを施行したMCI 34例のうち、レヴィー小体型痴呆症(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、パーキンソン病とDLBを多数経験している神経内科専門医が外来で鑑別し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。

### 3. 前方視的研究と後方視的研究の結合

本研究が承認されてから、各施設の倫理委員会を通すにあたり、最短で我々の施設の5ヶ月、

最長が東京大学医学部附属病院の1年2ヶ月であり、実質の研究期間が2年未満の施設が大部分であり、現時点で、剖検に至る症例は得られなかった。

#### D. 考察

後方視的研究で得られた知見は以下の通りである。1. 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を含む。2. レヴィー小体痴呆型MCIの病理を持つ場合、運動機能障害・末梢自律神経障害の両者による、生命予後悪化への配慮が必要である。3. 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。4. 脳血管障害型MCIでは、内頸動脈の評価が重要である。

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、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結論された。

しかし問題点として、髄液バイオマーカーは、精神科、脳血管障害を中心としている救急病院、要求水準の高い私立大学附属病院のもの忘れ外来では、患者同意を得ることが困難であることも明らかとなった。またPETに関しては、保健適応がないため、当施設に限定して行わざるを得ない状況が続くことが予想される。SPECTに関しては、アルツハイマー病における後部帯状回の血流低下、レヴィー小体型痴呆における後頭葉の血流低下については、すでに有用性が確立しており、再確認する結果が得られた。しかし、これらの領域は、血管障害性変化が加わりやすい部

位でもあり、形態画像との対比を行わないと、擬陽性が出現しうることが指摘された。

現在進行中の課題として、RBMTについて、東京都老人総合研究所ボジ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、NPO凍結組織リソース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(資料4参照)。これらの課題の終了により、RBMTの高齢者標準値の作成、MIBG心筋シンチのMCI鑑別診断における有用性、さらにMCIの時期に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、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、特に錐体路病変との対比での検討を開始した。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システムの継続維持を現在目指している。また、エントリーを二重構造にし、髄液バイオマーカーなしでも経過を追えるかたちを採用することで、前方視的追跡症例を増加させる見直しも、今後考慮する必要があると考えられる。

## E. 結論

軽度認知機能障害の後方視的研究により、痴呆準備段階は、アルツハイマー病を中核とするが、他の変性疾患、特にレヴィー小体型痴呆と、高齢者タウオパチーが問題となること、血管障害性痴呆では、内頸動脈病変が問題となること明らかとなった。前方視的研究では、リバーミード行動記憶検査、髄液バイオマーカー、FDG-PETのMCI診断上の有用性が確認できた。今後本前方視的追求をさらに拡大・継続することで、MCI期の介入が痴呆予防に貢献しうるかいなかに、結論がだせることが予想される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

#### 英文

1. Saito Y, Geyer A, Sasaki R, Kuzuhara S, Nanba E, Miyasaka T, Suzuki K & Murayama S: Early onset, rapidly progressive familial tauopathy with R406W mutation *Neurology* 2002; 58:811-813
2. Forno LS, J. Langston W, Herrick MK, Wilson JD, Murayama S: Ubiquitin-positive neuronal and *tau 2*-positive glial inclusions in frontotemporal dementia of motor neuron type. *Acta Neuropath* 2002; 103: 599-606
3. Kazama H, Hosoi T, Nakahara K, Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Nagura H, Arai T, Sawabe M, Toba K, Yamanouchi H, Orimo H: Association between a promoter polymorphism of the paraoxonase PON1 gene and pathologically verified idiopathic Parkinson's disease. *Geriatrics and Gerontology International* 2002; 2: 91-96
4. Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, Murayama S: Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 2002; 196: 71-75
5. Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Murayama S: Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with ApoE e4 homozygosity. *Ann Neurol*. 2002; 52: 351-355
6. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S: Severe Involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropath Exp Neurol* 2002; 61: 789-796
7. Ishihara K, Nishino H, Maki T, Kawamura M, Murayama S: Utilization behavior as a white matter disconnection syndrome. *Cortex* 2002; 38: 379-387
8. Mawrin C, Lins H, Koenig B, Heinrichs T, Murayama S, Kirches E, Boltze C, Dietzmann K: Spatial and temporal disease progression of adult-onset subacute sclerosing panencephalitis. *Neurology*, 2002; 58: 1568-71
9. Shimizu T, Fukuda H, Murayama S, Izumiyama N, Shirasawa T. Isoaspartate formation at position 23 of amyloid beta peptide enhanced fibril formation and deposited onto senile plaques and vascular amyloids in Alzheimer's disease. *J Neurosci Res* 2002; 70:451-461
10. Kasahata N, Shiota J, Miyazawa Y, Nakano I, Murayama S: Acute human T-lymphotropic virus type I associated myelopathy – clinical and pathological study. *Arch Neurol* 2003; 60: 873-876
11. Saito Y, Kawashima A, Fujiwara H, Ruberu

- NN, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S: Accumulation of phosphorylated  $\alpha$ -synuclein in aging human brain. *J Neuropath Exp Neurol* 2003; 62: 644-654.
12. Takeda Y, Akasaka K, Lewy S, Kobayashi S, Kawano H, Murayama S, Takahashi N, Hashimoto K, Kano M, Asano M, Sudo K, Iwakura Y, Watanabe K: Impaired motor coordination in mice lacking neural recognition molecule NB-3 of the contactin/F3 subgroup. *J Neurobiol* 2003; 56: 252-265
  13. Tokumar AM, Kamakura K, Maki T, Murayama S, Sakata I, Kaji T, Kohyama S, Kusano S, Hasegawa S: Magnetic resonance imaging findings of Machado-Joseph disease: histopathologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27: 241-248
  14. 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
  15. 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
  16. 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
  17. Saito Y, Suzuki K, Huelette C, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in human Niemann-Pick type C1 disease. *J Neuropath Exp Neurol* 2004; 63: 323-328
  18. 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
  19. 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
  20. 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; 28: 715-21.
  21. 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
  22. 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

23. Murayama S, Saito Y: Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer disease. *Neuropathology* 2004; 24: 254-260
24. 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
25. Katsuno T, Morishima-Kawashima M, Saito Y, Yamanouchi H, Ishiura S, Murayama S, Ihara Y: Independent accumulations of tau and amyloid  $\beta$ -protein in the human entorhinal cortex. *Neurology*, 2004; 64: 687-692
26. Sawabe M, Arai T, Kasahara I, Esaki Y, Nakahara K, Hosoi T, Orimo H, Takubo K, Murayama S, Tanaka N: Aortic pulse wave velocity and the degree of atherosclerosis in the elderly: a pathological study based on 304 autopsy cases. *Atherosclerosis*, in press.
27. Tsuchiya K, Murayama S, Mitani M, Oda T, Arima K, Mimura M, Nagura H, Haga C, Akiyama H, Yamanouchi H, Mizusawa H: Constant and severe involvement of Betz cells in corticobasal degeneration is not consistent with pyramidal signs: a clinicopathological study of ten autopsy cases. *Acta Neuropathol* in press
28. Ishigami A, Ohsawa T, Hiratsuka M, Taguchi H, Kobayashi S, Saito Y, Murayama S, Asaga H, Toda T, Kimura N, Maruyama N: Abnormal accumulation of citrullinated proteins catalyzed by peptidylarginine deiminase in hippocampal extracts from patients with Alzheimer's disease. *Neurosci Res* (in press)
29. Kobayashi S, Hasegawa S, Maki T, Murayama S: Retrograde Degeneration of the Corticospinal Tract Associated with Pontine Infarction. *J Neurol Sci* (in press)

#### 和文

1. 大矢寧、小林俊輔、中村浩一郎、清水潤、村山繁雄、金澤一郎:呼吸筋と遠位筋が優位に障害された、ヘモジデローシスをともなう慢性 graft versus host 病筋炎の筋病理。臨床神経 2002; 41: 612-616 金丸和富、日野太郎、濱田恭子、小林秀、名倉博史、山之内博、村山繁雄、江崎行芳:家族性水頭症の兄弟例。内科 2002; 88: 122-127
2. 川端幸一、氷室公秀、嶋田裕之、村山繁雄、小坂理、葛田強司、三木隆己:多発単神経炎を呈した Type I (monoclonal) IgGκ クリオグロブリン血症の 1 例。臨床神経 2001; 41: 117-120
3. 堀江篤哉、大村昌夫、小林照宗、阿部剛、櫻井健一、石塚俊治、河村俊治、田代征夫、村山繁雄、飯塚孝、西川哲男:高齢者 ACTH 単独欠損症の 1 剖検例。ACTH RELATED PEPTIDES 2001; 11: 169-172
4. 加納聡子、中森知毅、今福一郎、須藤明、猪森茂雄、村山繁雄、國本雅也:画像上脳腫瘍と鑑別困難な大病巣を呈し、髄液中の抗神経抗体上昇と血清・髄液中の抗 ribosomal P 抗体高値をみとめた全身性エリテマトーデスと皮膚筋炎のオーバーラップ症候群。2002; 42: 197-201
5. 栗崎博司、四茂野はるみ、村山繁雄、蛇沢

- 晶：無・低セルロプラスミン血症をともなった多系統萎縮症—2剖検例での脳内鉄沈着の検討。臨床神経 2002; 42: 293-298
6. 金丸和富、新井富生、村山繁雄、名倉博史：右手振戦で発症し、15 年近く良好な ADL が保たれ、全経過 20 年で死亡したパーキンソン病の一部検例。東京内科医会会誌 2002; 18: 113-121
  7. 小山俊一、齊藤祐子、山之内博、名倉博史、千田宏司、新井富生、沢辺元司、岩本俊彦、高崎優、村山繁雄：高齢者における頭蓋内-脳動脈硬化の時代的推移に関する病理学的研究。日老会誌 2003; 40: 267-273
  8. 渡辺睦房、三谷和子、金丸和富、山之内博、堤久、笠原一郎、神田隆、齊藤祐子、村山繁雄：慢性リンパ性白血病を伴い、再発寛解を繰り返し免疫治療に反応がみられた感覚優位ニューロパチーの一部検例。末梢神経 2003; 14: 189-192
2. 学会発表
- 英文
1. Saito Y, Yamanouchi H, Hasegawa M, Murayama S: Staging of argyrophilic grains. 78th Annual Meeting of American Association for Neuropathologists, Denver, 2002 J Neuropath Exp Neurol 2002: 61: 461
  2. Saito Y, Suzuki K, Nanba E, Yamamoto T, Ohno K, Murayama S: Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with ApoE e4 homozygosity. 8<sup>th</sup> International Conference on Alzheimer's disease, Stockholm, 2002, Neurobiol Aging 2002; 23 (1S) S484
  3. Saito Y, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein – an abnormal aging process in the human brain. 32nd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, Orland, 2002 Soc Nuerosci Abstr , 550.8, 2002
  4. Saito Y, Suzuki K, Iwatsubo T, Murayama S: Aberrant phosphorylation of alpha-synuclein in Niemann-Pick type C disease. 79th Annual Meeting of American Association for Neuropathologists, Orland, 2003, J Neuropath Exp Neurol 2003; 62: 554
  5. Saito Y, Suauki K, Iwatsubo T, Nukina K, Murayama S: Triple cerebral amyloidosis in human Niemann-Pick type C disease. Abstract of Internataional Conference on Nieman Pick type C disease. Tuscon, AZ, U.S.A. 2003. 5. 29-31.
  6. Saito Y, Suzuki K, Hulette CM, Iwatsubo T, Murayama S: Triple cerebral amyloidosis in human Niemann-Pick type C disease. 15<sup>th</sup> International Congress of Neuropathology, Turin, 2003, Brain Pathology 2003; 13 (Sup): 36
  7. Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Lewy-related alpha-synucleinopathy in aging human brain. 33rd Annual Meeting of the Society for Neuroscience, New Orleans, 2003, Soc Nuerosci Abstr , 550.8, 2003
  8. 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. 80<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Association for

- Neuropathologists. Cleveland, 2004, J Neuropath Exp Neurol 2004; 63: 530
9. 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
  10. Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, Yamanouchi H: Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. Neurobiol Aging 2004; 25 (S2) S365
  11. 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
  12. Kadoyama K, Mohri I., Sato Y, Kagitani-Shimono K., Saito Y., Oozono K., Murayama S., Taniike M. Urade Y: Prostaglandin D2-mediated inflammation in glial cells associated with senile plaques in Alzheimer's disease. Abst. Jap. Neurosci. Soc, 2004, P2-28
  13. Saito Y, Sawabe M, Yamanouchi H, Murayama S: Alzheimer disease and Lewy body dementia in aging cohort-neuropathological study. Abstract of the 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San-Diego, 2004, Soc Neurosci Abstr (in press)
  14. 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 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA. Oct. 24, 2004, Soc Neurosci Abstr (in press)
  15. Urade Y, Kadoyama K, Mohri, I, Sato 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 34<sup>th</sup> Annual Meeting of the Society for Neuroscience, San Diego, USA. Oct. 24, 2004, Soc Neurosci Abstr (in press)
  16. 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
  17. 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. 山崎峰雄、森修、村山繁雄、土谷邦秋、池田研二、片山泰郎、小柳清光: タウオパチーにおける大脳白質のtau-positive fine granules(会)。臨床神経 2002;42: 1288
  2. 村山繁雄、齊藤祐子、Nyoka Navaratna Ruberu、小山俊一、三谷和子、金丸和富、山之内博: 軽度認知障害(MCI)の臨床神経病理学的研究(会)。臨床神経 2002; 42:

3. 崎山快夫、高内裕史、三村秀毅、椎尾康、中森知毅、今福一郎、河村俊二、齊籐祐子、村山繁雄:内喉頭筋病変—当院過去5年間23例の経験(会)。臨床神経 2002; 42: 1332
4. 三谷和子、山之内博、村山繁雄、石井賢二: Cerutzfeldt-Jakob病におけるMRI拡散強調画像大脳皮質高信号域は海綿状態を反映する(会)。臨床神経 2002; 42: 1407
5. 齊籐祐子、山本俊至、難波栄二、大野耕策、鈴木衣子、村山繁雄:Niemann-Pick type C病とApoE ε4 ホモ接合体の合併は、アルツハイマー病の病理を模倣する(会)。臨床神経 2002; 12: 42
6. 齊籐祐子、中原康夫、沢辺元司、山之内博、村山繁雄:末期臨床症状が急速に進行し、タウ陽性アストログリアと腫大神経細胞の出現を特徴とした、前頭側頭葉型痴呆。Neuropathology 2002; 22S:75
7. 三村秀毅、崎山快夫、高内裕史、椎尾康、中森知毅、今福一郎、河村俊二、角田幸雄、齊籐祐子、村山繁雄:辺縁系に高度の二-synuclein 関連病変を伴った、痴呆を伴うパーキンソン病。Neuropathology 2002; 22S: 89:
8. 崎山快夫、三村秀毅、高内裕史、椎尾康、中森知毅、今福一郎、佐藤義雄、河村俊二、齊籐祐子、村山繁雄:臨床的に pure autonomic failure (PAF)を呈し、多数の神経細胞内封入体の出現をみた multiple system atrophy (MSA)。Neuropathology 2002; 22S: 101
9. 山崎峰雄、森修、村山繁雄、土谷邦秋、池田研二、片山泰郎、小柳清光:タウオパチーにおける大脳白質の tau-positive fine granules。Neuropathology 2002; 22S: 104:
10. 村山繁雄、齊籐祐子、沢辺元司、山之内博:高齢者ブレインバンク創設の試み。Neuropathology 2002; 22S: :183
11. 小山俊一、村山繁雄、齊籐祐子、山之内博、千田宏司、沢辺元司、岩本俊彦、高崎優:高齢者頭蓋内動脈硬化の推移に関する神経病理学的研究。Neuropathology 2002; 22S: :226
12. 風間広仁、中原賢一、細井孝之、村山繁雄、齊籐祐子、新井富男、沢辺元司、金丸和富、山之内博、折茂肇:パラオキシネース G(-824)A 遺伝子多型はパーキンソン病の神経病理像と関連する 連続剖検例における検討。日本老年医学会雑誌:2002; 39 増: 86
13. 小山俊一、村山繁雄、齊籐祐子、山之内博、千田宏司、沢辺元司、岩本俊彦、高崎優:高齢者頭蓋内動脈硬化の推移に関する病理学的研究。日本老年医学会雑誌 39 増: 136
14. 沢辺元司、新井富生、濱松晶彦、中原賢一、千田宏司、小澤利男、高橋龍太郎、松下哲、村山繁雄:脈波伝播速度(PWV)は病理学的動脈硬化度を反映するか? 日本老年医学会雑誌 2002; 39 増: 134
15. 崎山快夫、名倉博史、山之内博、石井賢二、村山繁雄:緩徐進行性の構音障害を呈した進行性核上性麻痺(PSP)の一剖検例。第30回臨床神経病理懇話会抄録集、2002年11月、金沢、p18
16. 原田三枝子、齊籐祐子、愛敬直雄、直井信子、小山俊一、Nyoka Navartna、沢辺元司、新井富生、村山繁雄:自動免疫染色装置による、多数例を対象とした老年性変化検出の試み。東京都老年医学会、東京、2002.11.29
17. 内田以大、小宮正、名倉博史、山之内博、村山繁雄:緩徐進行性の筋力低下・嚥下障害を主症状とする高齢封入体筋炎の二例、

- 第 163 回日本神経学会関東地方会、東京、2003.11.30、臨床神経(印刷中)
18. 三谷和子、金丸和富、名倉博史、山之内博、村山繁雄:DWI-MRI における高信号域と病理像を対応し得た CJD の一例。第 164 回日本神経学会関東地方会、2003.03.01、東京、臨床神経 2003; 43: 293
  19. 土谷邦秋、村山繁雄、小田辰郎、有馬邦正、三谷和子、三村将、名倉博史、山之内博、池田研二:Corticobasal degeneration(CBD) の上位運動ニューロン障害:10 剖検例の検討(会)。臨床神経 2002; 43: 927
  20. 村山繁雄、齊藤祐子、山之内博:嗜銀顆粒性痴呆の臨床徴候(会)。臨床神経 2002; 43: 991
  21. 崎山快夫、齊藤祐子、石井賢二、三谷和子、金丸和富、名倉博史、山之内博、村山繁雄:病理学的に確認された進行性核上性麻痺(PSP)の PET 所見(会)。臨床神経 2002; 43: 101
  22. 仙石練平、中森知毅、林俊宏、今福一郎、河村俊治、角田幸雄、齊藤祐子、村山繁雄:パーキンソン病・レヴィー小体型痴呆の死因(会)。臨床神経 2002; 43: 102
  23. 齊藤祐子、Ruberu NN、小山俊一、名倉博史、沢辺元司、新井富生、山之内博、村山繁雄:高齢者連続剖検例における Lewy 小体関連病理(会)。臨床神経 2002; 43: 1070
  24. 金丸和富、山之内博、玉岡晃、松野佐好子、村山繁雄:Aβ42 と tau の CSF gradient (会)。臨床神経 2002; 43: 1051
  25. 村山繁雄、齊藤祐子:高齢者連続剖検例における脊髄病変。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 62
  26. 村山繁雄:アルツハイマー病の診断基準とその問題点。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31 Neuropathology 2003; 23Sup: 34
  27. 仙石練平、中森知毅、林俊宏、今福一郎、河村俊治、角田幸雄、齊藤祐子、村山繁雄:パーキンソン病・レヴィー小体型痴呆の死因 - 病理学的側面。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 143
  28. 原田三枝子、齊藤祐子、愛敬直雄、小山俊一、Nyoka Navartna、沢辺元司、新井富生、村山繁雄:自動免疫染色装置による、多数例を対象とした老年性変化検出の試み。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 150
  29. 小山俊一、齊藤祐子、山之内博、名倉博史、千田宏司、新井富生、沢辺元司、岩本俊彦、高崎優、村山繁雄:高齢者頭蓋内一動脈硬化の推移に関する病理学的研究第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 157
  30. 笠畑尚喜、齊藤祐子、Nyoka N Ruberu、山之内博、村山繁雄:血清脂質はアルツハイマー病の危険因子となるか?—連続剖検例を用いた後方視的研究。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 219
  31. Nyoka N Ruberu、齊藤祐子、小山俊一、沢辺元司、新井富生、山之内博、村山繁雄:アポE多型とアルツハイマー型老年性変化との関係。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 220

32. 齊藤祐子, Nyoka N Ruberu, 小山俊一, 角田幸雄, 新井富生, 沢辺元司, 山之内博, 村山繁雄: Argyrophilic grain disease (AGD) の staging の提唱。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 226
33. 崎山快夫, 齊藤祐子, 石井賢二, 三谷和子, 金丸和富, 山之内博, 村山繁雄: 進行性核上性麻痺 (PSP) の PET 所見の神経病理学的背景。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 246
34. 村山繁雄, 齊藤祐子, Nyoka N Ruberu, 小山俊一, 新井富生, 沢辺元司, 山之内博: 軽度認知機能障害相当症例の神経病理学的研究。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 256
35. 池田研二, 秋山治彦, 新井哲明, 池田和彦, 羽賀誠一, 土谷邦秋, 村山繁雄: アルツハイマー型痴呆の発症危険因子を探る。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 266
36. 柴原純二, 村山繁雄, 深山正久: Lipidized central neurocytoma の 2 例。第 44 回日本神経病理学会学術研究会、名古屋、2003.5.29-31、Neuropathology 2003; 23Sup: 292
37. 崎山快夫, 三谷和子, 金丸和富, 山之内博, 村山繁雄: 経過 58 年の distal anterior compartment myopathy (dysferlinopathy) の一剖検例(会)。第 165 回日本神経学会関東地方会、東京、2003.06.07 臨床神経 2004; 44: 59
38. 渡辺睦房, 三谷和子, 金丸和富, 山之内博, 堤久, 笠原一郎, 神田隆, 齊藤祐子, 村山繁雄: 慢性リンパ性白血病を伴い、再発寛解を繰り返し、免疫治療に反応がみられた感覚優位ニューロパチーの一剖検例。第 40 回 Neuromuscular Conference、2003.7.19、東京
39. 岡崎みさき, 中山貴博, 中森知毅, 今福一郎, 村山繁雄: 点頭てんかんから Lennox-Gastaut 症候群に移行し、痙攣重積発作で死亡した一例。第 75 回関東臨床神経病理懇話会、2003.7.26、東京、Neuropathology(印刷中)
40. 文村優一, 齊藤祐子, 笠原一郎, 三谷和子, 金丸和富, 山之内博, 村山繁雄: 正常圧水頭症と診断され、著明な大脳白質変性を伴った、全経過 17 年の成人発症核内封入体病の 1 例。第 75 回関東臨床神経病理懇話会、2003.7.26、東京、Neuropathology(印刷中)
41. 渡辺睦房, 三谷和子, 金丸和富, 山之内博, 堤久, 笠原一郎, 神田隆, 齊藤祐子, 村山繁雄: 慢性リンパ性白血病を伴い、再発寛解を繰り返し免疫治療に反応がみられた感覚優位ニューロパチーの一剖検例。第 14 回日本末梢神経学会、東京、2003.8.29-30
42. 文村優一, 三谷和子, 金丸和富, 山之内博, 村山繁雄: 小脳症状で初発、経過中正常圧水頭症を呈した、全経過 17 年の成人発症核内封入体病(会)第 166 回日本神経学会関東地方会、2003.9.13、東京、臨床神経、2004.44: 321
43. 村山繁雄, 齊藤祐子: 高齢者ブレインバンクの創設。日本痴呆学会、東京、2003.9.3
44. 原田三枝子, 齊藤祐子, 村山繁雄: ヒト中枢神経老化に伴う異常蛋白蓄積の検出のための、自動二重免疫染色と、共焦点レーザー顕微鏡の有用性。第 10 回東京都老年医学会、2003.10.15

45. 久保田暁、三谷和子、山之内博、後藤順、村山繁雄:既知の遺伝子異常を見いだせない、家族性小脳変性症の臨床病理学的検討。第167回日本神経学会関東地方会、東京、2003.11.29、臨床神経(印刷中)
46. 村山繁雄、齊藤祐子:タウ沈着を伴う円形老人斑を伴う家族性アルツハイマー病。臨床神経病理懇話会、西宮、2003.11.30、Neuropathology(印刷中)
47. 村上喜生、齊藤祐子、文村優一、山之内博、村山繁雄:急性呼吸不全で初発した、痴呆を伴う筋萎縮性側索硬化症。第51回 Neuromuscular Conference、2003.12.13、東京
48. 船越慶、大竹礼子、柴山秀博、西野洋、村山繁雄:慢性の経過を辿った高齢発症のヘルペス脳炎の1例、第76回関東臨床神経病理懇話会、東京、2003.12.27、Neuropathology(印刷中)
49. 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部検例。第168回神経学会関東地方会、2004.3.6、東京、臨床神経(印刷中)
50. 村上喜生、三谷和子、小宮正、山之内博、村山繁雄:CO<sub>2</sub> 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)
51. 金丸和富、村山繁雄、齊藤祐子、山之内博:脳脊髄液 tau, ptau, Aβ<sub>42</sub> 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
52. 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
53. 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:プルキン工細胞の 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
54. 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
55. 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
56. 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
57. 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
58. 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
59. 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