

厚生労働科学研究研究費補助金

長寿科学総合研究事業

軽度認知障害の推定背景病理に基づく、  
最適認知症進展予防法の開発  
に関する研究

平成18年度 総括・分担 研究報告書

主任研究者 村山 繁雄

平成19（2007）年 3月

## 目次

I.	総括研究報告書	
	長寿科学総合研究事業	1
	村山、繁雄（東京都老人総合研究所・高齢者脳バンク）	
II.	分担研究報告書	
	1. 軽度認知障害における画像診断の役割 - VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは	10
	徳丸 阿耶（東京都老人医療センター・放射線科）	
	2. 軽度認知障害診断スタンダードとしての PET の意義 - 特にアミロイドイブローベ PIB の初期評価と髄液バイオマーカとの比較について	14
	石井 賢二（東京都老人総合研究所・附属診療所・ポジトロン医学研究施設）	
	3. Pittsburgh Compound B 大阪市立大学での現状	25
	嶋田裕之（大阪市立大学 医学部 1 老年内科・神経内科）	
	4. 脳実質アミロイド初期沈着部位（第一報）	28
	齊藤祐子、○初田裕幸 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク	
	5. MCI 研究班のウェブサイト構築本	31
	本吉慶史 独立行政法人国立病院機構下志津病院	
	6. 認知機能障害の背景病理としての神経原線維優位型変化	34
	坂田増弘 東京都老人医療センター精神科	
	7. 筋萎縮性側索硬化症と軽度認知障害	43
	齊藤祐子 東京都老人医療センター 病理部門、○初田裕幸	
	8. MCI の背景病理推定における、バイオマーカの有用性・剖検例との対比	45
	金丸和富 東京都老人医療センター神経内科	
	9. 認知症を伴うパーキンソン病におけるアルツハイマー病様変化	51
	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	

	10. 地域病院における認知症症例追跡プロジェクト（臨床-画像-神経病理関連） および軽度の認知障害で受診し精査準備中に突然死した1剖検例	56
	高尾昌樹 慶應義塾大学医学部法医学	
	11. 軽度認知障害の診断における神経心理学的検査の有用性と限界	65
	池田 学 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野	
	12. 軽度認知障害のMRI解析	69
	松田博史 埼玉医科大学病院核医学科	
	13. 武蔵病院もの忘れ外来におけるMCIのWMS-R、VBMを用いた検討	72
	有馬邦正、 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部、○古田伸夫、佐藤典子	
	14. 相模原病院でのMCI症例について	75
	長谷川一子、○岩本康之介 国立病院機構相模原病院神経内科	
	16. 東京病院「物忘れ外来」での神経心理検査の経過 -MCIでのDLBの診断可能性 とパーキンソン病MCIの検討	79
	栗崎博司 NHO 東京病院神経内科	
	17. 東京都老人医療センターもの忘れ外来の現状	83
	小山恵子 東京都老人医療センター 精神科	
	18. 国立病院機構広島西医療センターもの忘れ外来におけるMCIの現状と経過	86
	片山 禎夫 国立病院機構柳井病院 神経内科	
III	研究成果の刊行に関する一覧表	90
付	当該年度別刷	103

# I. 総括研究報告書

## 軽度認知症の推定背景病理に基づく認知症進展予防最適介入法の開発に関する研究

主任研究者：村山繁雄 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

### 研究要旨

軽度認知障害者に対し、連続多数剖検例の検討結果を前提に、統合的もの忘れ外来を基盤とした症例毎の至適評価法により、背景病理を予測し、最適の認知症予防法を確立することを試みた。CT・脳血流シンチ・神経心理検査を基本とし、参加施設の特色を生かし、専門的精神・神経症状評価、糖代謝とアミロイドPET、MRI 定量統計評価、髄液バイオマーカーの有用性の検討を試みた。主任研究者の施設では、Pittsburgh Compound (PIB) の有用性が確認された。また、剖検による確認に加え、Alzheimer 病診断における特異度・感度ともに 90%を超える FDG-PET を基準とすることで、MRI VSRAD、ECD-SPECT eZis 3.0、髄液バイオマーカーの有用性の検討を開始した。

### 分担研究者

金丸和富：東京都老人医療センター（以下センター）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・ポジトロン医学研究施設

有馬邦正：国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部

松田博史：埼玉医科大学病院脳核医学

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

池田学：熊本大学精神科

栗崎博司：独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科・リハビリテーション科

長谷川一子：独立行政法人国立病院機構相模原病院神経内科

片山禎夫：独立行政法人国立病院機構柳井病院神経内科

高尾昌樹：慶應大学医学部・法医学

小山恵子：東京都老人医療センター精神科

坂田増弘：同上

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

### 研究協力者

徳丸阿耶：センター放射線科医長

齊藤祐子：センター剖検病理科

初田裕幸：東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク・非常勤研究員

### A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者ブレインバンク内に蓄積された、軽度認知障害（MCI）該当例の、臨床（治療経過を含む）・画像・病理所見を比較検討することで、MCI 期の病理学的背景と、予想される最適の診断・介入法を抽出、MCI の臨床前向き研究と組み合わせることで、認知症発症予防に貢献することである。

高齢者ブレインバンクは、臨床・画像・病理情報と蓄積脳資源の集積から構成され、認知症例について、後方視的検討で、MCI 期の精神・神経症状を抽出することが可能である。また MCI 症例は、早期アルツハイマー病（AD）、レヴィー小体型認知症（DLB）、高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症：DG、神経原線維変化優位型認知症 NFTD、進行性核上性麻痺 PSP、皮質基底核変性症：CBD）、血管障害性認知症（VD）疑い例等を含む。

早期アルツハイマー病の診断手法として、

MRI を用いた Voxel Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease (VSRAD、2005 松田作成) は、現在最も注目されているが、病理学的裏打ちを持たない。高齢者ブレインバンク内には、MRI の容量スキャンを行った症例が相当数存在し、VSRAD を適応することで、診断の感度・特異度を検討することが可能である。Fluor-deoxy glucose (FDG) PET は、米国では Medicaid レベルで採用され、AD 診断の基本検査となっているが、高齢者ブレインバンク内には、生前 FDG-PET 施行例が 40 例存在する。また、髄液バイオマーカーは、スウェーデンでは、AD 診断の基本検査となっているが、高齢者ブレインバンク内には、生前測定例が 50 例存在する。これらに対し、背景病理との対応が可能である。また、今回、脳アミロイドプローベ PIB の PET が可能となった。当施設には、診断困難で在宅で長期管理してきた重度認知症例が相当数存在し、家族の診断確定希望が強く、剖検率は極めて高い。これらの症例に、十分な説明の上、文書同意のもと本検査を行うことで、研究年度内に病理学的裏付けを得る可能性が高い。

臨床徴候・画像・髄液バイオマーカーを MCI 診断に適用、最適介入法を選択、前向き縦断研究に応用する意義は大きい。MCI レベルでの予想背景病理に基づくテーラードの介入により、疾患の自然予後に変更が加えられれば、認知症予防の点で、医療・経済効果は計り知れない。

高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者をほぼ代表し、運動・認知機能障害の評価が入院毎に行われており、また病歴と画像が全て保存されている。また、全例において、臨床情報と脳の肉眼所見との対応が詳細に検討されており、組織学的には、それぞれの時期における最先端の手法が用いられている。このような蓄積資源は、国内外に見あたらない。

また、認知機能障害に対し、国際標準の認知・記憶検査、経時的 CT 並びに MRI 定量画像、SPECT (原画像及び統計画像)、PET (ブドウ糖代謝及び、ドーパミン合成・結合能評価)、髄液バイオマーカー (タ

ウ、リン酸化タウ、アミロイド  $\beta$  蛋白、HVA、5HIAA) による診断努力を積み重ね、これらの症例が不慮の転帰をとった時、極力剖検をとる努力を行ってきた。その結果、これら診断手法の、最終病理所見に基づく、感度・特異度の検討が可能である。この点は、病理解剖を重視してきた、当施設の独自性を主張できる点で、経時的変化、剖検での裏付けの検討は、国内外でもほとんど行われていない。

また、変性型認知症例を長期にわたり在宅管理してきた伝統があり、重症末期例が多数存在する。これら症例の介護者の最終診断への希望は高い。これらの症例は、アミロイドプローベ PIB PET 検査の候補者となり得、特異度・感度の検討を行ういう可能性がある。また MCI 診断への応用は、髄液アミロイド  $\beta$  蛋白との相関をとることで可能である。PIB 陽性早期より、髄液中  $A\beta$  が低下するという最近の知見は、我々の病理対応と矛盾し、検討が必要である。

臨床的前向き研究参加施設は、MCI 症例の蓄積と追跡を既に行っており、死亡患者は極力剖検をとる哲学を共有している。高齢者ブレインバンクより得られた、それぞれの予想背景病理に基づく、最適な検査法並びにきめ細かい治療法を適応し、是非を判定しうる体制にあり、短期間で結論を出すことが可能と思われる。

MCI は、Alzheimer 病 (AD) に年率一定の確率で移行すると Petersen らにより表現されているがこれは誤りで、MCI の中に極初期か初期の AD が一定数含まれると言うのが正しい理解である。従って、MCI の段階で、背景病理を推定し、的確に介入ないし非介入を選択することが、最も生産的である。国際的コンセンサスとして、臨床情報は本人の治療・介護において重要な意味を持ち、画像・髄液バイオマーカー等の生物学的指標が、診断に重要であることはほぼ確定している。本研究班では、この二つを組み合わせることで、MCI の最適治療法の開発を試みる。

## B. 研究方法

□ 本研究は、Web 上の密接な情報交換と、半年毎の班会議による修正を加えながら、3 年で本方

法論の、認知症予防への有用性を検討する。

### 1. 鑑別対象

AD、DLB、嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grains: DG)・神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle- predominant form of dementia: NFTD)・進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)・皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD)・Pick球を伴うPick病、石灰化を伴うびまん性神経原線維症 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC)等の高齢者タウオパチー、ユビキチン封入体を伴う前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal dementia with ubiquitinated inclusions: FTD-U)・認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis with dementia: ALS/D), 脳血管障害性認知症の前駆状態、うつ等の精神疾患、正常のバリエーションが、鑑別対象である。

### 2. 臨床症状

神経心理検査として、Mini- mental State Examination (MMSE)、長谷川式簡易認知症スケール (HDSR)、にりパーミィード行動記憶検査 (RBMD)、FAB (frontal assessment battery)、SDS (self assessment depression scale)を採用する。

ADにおける記憶障害、DLBの時に問題となる変動する注意集中力障害、高齢者タウオパチーとユビキチノパチーで問題となる、前頭・側頭葉型認知症の傾向と言語障害については、経時的に慎重に評価する。

PD/ PDD/ DLB 群には、tilt test、CVRRに加え、嗅覚検査の有用性の検討を、施行可能施設において行う。

### 3. 汎用放射線画像

全参加施設採用生物学的指標として、最も汎用性の高いMRIに関しては、松田らの開発によるVSRADの有用性を検討する。微小出血については出血強調 sequenceを採用する。

剖検との対応を考え、FLAIR 冠状断を加える。

次に汎用性の高いSPECTに関しては、やはり松田らの開発によるeZis v.3.0の有用性を検討する。DLBの可能性については、後頭葉血流低下と、MIBG心筋シンチで検索する。

### 4. 髄液バイオマーカー

$\beta$  アミロイドーシスについてはアミロイド $\beta$  蛋白 ( $A\beta$ )、タウ沈着については、タウ ( $\tau$ ) とリン酸化タウ ( $p\tau$ ) の有用性について検討する。 $\alpha$  シヌクレイン ( $\alpha syn$ ) 沈着については、間接的であるが、ドーパミン代謝産物であるHIVと、セロトニン代謝産物である5HIAA測定で対応する。

### 5. PETによる感度・特異度の検討

東京都老人医療センターにおいては、感度・特異度が最高であるFDG-PETを中核とし、 $\beta$  アミロイドーシスについてはアミロイドプローブによるPET (Pittsburgh Compound B: PIB)、PD/ PDD/ DLBについてはDopamine合成脳 (5CFT: dopamine transporter)・結合能 (raclopride) を評価することで、上記放射線画像・髄液バイオマーカーの感度・特異度を検討する。

AD病変に関しては、VSRAD、eZis 3.0、髄液 $A\beta$ 値と、間接的であるが、髄液 $\tau$ 、 $p\tau$ 値との関係について検討する。また併存する可能性のある $\alpha syn$ 病変については、MIBG心筋シンチグラフィの特異度・感度を、Dopamine PETその相関をとることで検討する。

PD/ PDD/ DLB病変に関しては、MRI VSRADに加え中脳被蓋計測、eZis 3.0における後頭葉血流低下、髄液HIV、5HIAA値、DLBには高頻度で合併する $\beta$ アミロイドーシスについては髄液Abeta 1-42値で、また選択症例にはPIBを施行する。

高齢者タウオパチーについては、特徴的萎縮パターン、eZis 3.0による血流パターン、髄液 $\tau$ 、 $p\tau$ 値の検討を、PET診断に基づき行う。

ユビキチノパチーについては、SPECT における中心前回を含む前頭・側頭葉の血流低下の特異度・感度を、FDG-PET と比較することで検討する。

#### 6. 病理学的診断に基づく特異度・感度の検討と、MCI 病理の抽出

前方視的に臨床経過観察中に不慮の転帰をとった場合、極力剖検をとり、高齢者ブレインバンクプロトコール (<http://www.mci.gr.jp>) に従い、網羅的に検索する。

脳血管障害については画像を参照に検索する。戦略拠点破壊性梗塞、Binswanger 型白質脳症、多発性脳梗塞に加え、最近問題となっている微小出血についても同様に検索する。

変性型病理について、 $\beta$  アミロイドーシスはメセナミン銀染色と抗アミロイド  $\beta$  免疫染色で検索する。タウオパチーについては、Gallyas-Braak 鍍銀染色に抗リン酸化タウ (AT8)、抗 3 repeat, 4 repeat アイソフォルム特異抗体を組合せ検索する。 $\alpha$  シヌクレイノパチーについては、抗リン酸化  $\alpha$  シヌクレイン抗体で検索するが、DLB コンセンサスガイドラインの部位 (迷走神経背側核、青斑核、中脳黒質、扁桃核、マイネルト基底核、嗅内野、第前帯状回、第二前頭回、第二側頭回、頭頂間溝) に加え、嗅球、海馬 CA2-3、脊髄、交感神経節、副腎、皮膚、左室前壁を検索する。またユビキチノパチーについては、抗 TDP43 抗体の特異度・感度を検討する。

また、病歴と主治医・看護師・介護者へのインタビューを通じ、後方視的に CDR を評価、CDR 0.5 例の病理学的背景の検討、認知症例の、CDR 0.5 予測時の症状の抽出を行う。追跡患者が不慮の転帰をとった時、出来る限り剖検をとり、診断を確認することを前提とする。

#### (倫理面への配慮)

□本研究の遂行について、アポ E $\epsilon$ 4 多型検査、髄液バイオマーカー、PET (含 PIB)

については、項目毎に主任研究者施設倫理委員会承認済みであり、分担研究者施設でも、倫理委員会の承認を施行の前提とする。前向き臨床研究への参加については、参加しなくても不利益を受けないこと、いつでも同意撤回可能であることを説明の上、本人の文書同意を前提とする。

#### C. 研究結果

□東京都老人医療センター連続開頭剖検例を、東京都老人総合研究所長期縦断特別プロジェクト、老年期認知症の病理学的研究により蓄積することで創設した、高齢者ブレインバンクに関して、今年度新たな蓄積数は 85 例であった。この資源を元に、レヴィー小体のステージ分類と、認知症への関与について、末梢自律神経系をスクリーニングに加えることで、PD 型 (1 次性) と扁桃核亜型 (他の老年性変化に続発した二次性) に分類可能であることを明らかにした。また、嗜銀顆粒の MCI における重要性を指摘、MCI 次いで認知症へと進展していく蓄積過程が緩やかであるため、MCI を取り出すと、嗜銀顆粒性疾患が相対的に多いことを明らかにした。厚生労働省長寿科学総合研究事業「軽度認知機能障害 (MCI) の前方視的・後方視的研究」(2002-2004 年、[www.mci.gr.jp](http://www.mci.gr.jp)) に基づき、最近 8 年間の連続開頭剖検例 1,417 例を解析した結果、MCI 220 例を分離、早期アルツハイマー病 (AD) 34 例、レヴィー小体型認知症 (DLB) 16 例、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) 16 例、神経原線維変化優位型認知症 (NFTD) 12 例、脳血管障害性認知症 27 例を含むが、半数以上の症例の責任病巣を決定できないことが明らかであったため、臨床・画像・髄液バイオマーカーをパス入院で評価することを前提とするもの忘れ外来を構築し、前向き長期追跡を開始した。高齢者脳では、変性型病理は単独でなく重複することが多いが、AD 病変と



DLB 病変の合併頻度は極めて高く、臨床的にも両者を併せ持った症状を呈するため、分離して評価・治療する必要性がある。診断上 MIBG 心筋シンチは、一次性  $\alpha$  シヌクレクのパチーで Yahr III 度以上の症例には有用であるが、二次性  $\alpha$  シヌクレイノパチー及び、Yahr I- II 度の早期 PD では感度・特異度ともに低いことが明らかとなった。さらに、進行性核上性麻痺 (PSP)、AGD、NFTD、CBD は単独あるいは合併して出現し、認知機能障害の原因として、高齢者タウオパチーと呼ぶべき群を形成する。これらの中で、PSP/ CBD は早期に対策をとらないと運動障害の進行が早いことより、介護困難を起こすことを、今年度剖検例の検討で明らかにすることができた。一方 AGD/ NFTD 群は、進行が緩徐であるので、記憶に関するリハビリが有効であることを示唆する結果が得られた。

アミロイド PET (PIB) は、神経心理のパターン、髄液バイオマーカー、MRI VSRAD、FDG- PET より、AD と診断された例では、全例に蓄積がみられた。一方、高齢者タウオパチーと p 診断した例には蓄積がみられなかった。一方、これらが全て正常である、PET 正常ボランティアと考えていた例に、異常集積を示す症例の存在が明らかとなった。

#### D. 考察

□VSRAD は矢状断連続撮像でないと適応が出来ないことと明らかとなった。一方高齢者ブレインバンクでは、軸撮影で蓄積していたため、蓄積資源が利用できないことが判明した。本年度で剖検例は一例得られ、AD であったため、有用性の確認はできたが、撮像と剖検までの時間差を考慮すると、今後 FDG- PET と PIB を組み合わせることで、有用性の検討を行う必要が出てきた。

PIB に関しては、後部帯状回・楔前部への蓄積が先行する結果を得たが、これは

AD 例では蓄積がみられる部位であるが、早期蓄積開始部位ではない。蓄積スピードの問題について、さらに検討していく必要がある。

PIB で蓄積を認め、他の全てのモダリティーが正常の症例は、老人斑優位老年性変化と言われる症例群に属する可能性が高い。アミロイド仮説に基づけば、これらは AD に移行する可能性が高いことになるが、FDG- PET と PIB で経過を追うことで、より正確な経過を追うことが可能と思われる。

髄液バイオマーカーは、PIB と高い相関をとることが、少数例の検討で明らかとなった。今後さらに症例を蓄積して検討していく予定である。

なお、米国で ADNI (Alzheimer disease Neuroimage Initiative) が遂行中である。このプロジェクトは、治療的観点と、確定診断及びブレインバンクとの結合との観点を持たないが、本研究班は、この視点を堅持することで、その差を明瞭に示していきたいと考えている。

#### E. 結論

MCI は、操作的定義であり、その段階での背景病理を明らかにすることで、早期診断・早期治療に繋がる。本研究班では、臨床情報は本人への介入に必須であるが、診断には生物学的指標を重視する立場で、介入法の開発を行うことが、有用である。

#### [参考文献]

- 1) Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. Neurology in press.

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Harada H, Tamaoka A, Ishii K, Shoji S, Kametaka S, Kametani F, Saito Y, Murayama S: Beta-site APP cleaving enzyme 1 (BACE1) is increased in

- remaining neurons in Alzheimer's disease brains. *Neurosci Res* 2006; 54: 24-29
2. Mitsui J, Saito Y, Momose T, Shimizu J, Arai N, Shibahara J, Ugawa Y, Kanazawa I, Tsuji S, Murayama S: Pathology of the sympathetic nervous system corresponding to the decreased cardiac uptake in 123I-metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in a patient with Parkinson disease. *J Neurol Sci* 2006; 243: 101-104
  3. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Increased levels of granular tau oligomers: an early sign of brain aging and Alzheimer's disease. *Neurosci Res* 2006; 54: 179-201
  4. Mizuta I, Satake W, Nakabayashi Y, Ito C, Suzuki S, Momose Y, Nagai Y, Oka A, Inoko H, Fukae J, Saito Y, Sawabe M, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M, Toda T: Multiple candidate gene analysis identifies a-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. *Hum Mol Gen* 2006; 15: 1151-8
  5. Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H: Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients. *Neurosci Lett.* 2006; 400: 97-100
  6. Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brosn SM, Hoton J, Lees A, Tavesz T, Mann DMA: An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies. *Acta Neuropathologica* 2006; 111: 329-40
  7. Sawabe, M., Arai, T., Kasahara, I., Hamamatsu, A., Esaki, Y., Nakahara, K. I., Harada, K., Chida, K., Yamanouchi, H., Ozawa, T., Takubo, K., Murayama, S., and Tanaka, N. Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases. *Atherosclerosis*. 2006; 186: 374-379
  8. Shiarli AM, Jennings R, Shi J, Bailey K, Davidson Y, Tian J, Bigio EH, Ghetti B, Murrell JR, Delisle MB, Mirra S, Crain B, Zolo P, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretzschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Khan N, Ravid R, Dickson D, Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brown SM, Mann DM: Comparison of extent of tau pathology in patients with frontotemporal dementia with Parkinsonism linked to chromosome 17 (FTDP-17), frontotemporal lobar degeneration with Pick bodies and early onset Alzheimer's disease. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2006; 32: 374-387
  9. Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y. , Murayama S., Mizusawa H. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 190-192.
  10. Kobayashi S, Murayama S: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy. *J Neurol Sci* in press
  11. Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S: Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesy body disease. *J Neuropath Exp Neurol* in press
  12. Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments. *Biochemistry* in press
  13. Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M: Prostaglandin D<sub>2</sub> receptor, DP<sub>1</sub> is selectively up-regulated in microglia and astrocytes within senile plaques from human patients and a mouse model of Alzheimer's disease. *J Neuropath Exp Neurol* in press
  14. Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y: Lipocalin-type prostaglandin D synthase/  $\beta$ -trace is a major amyloid  $\beta$ -chaperone in human cerebrospinal fluid. *PNAS* in press

## 2. 口頭発表

1. Murayama S, Saito Y, Ishii K, Tokumaru A, Kanemaru K: Establishment of Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A5
2. Sakiyama Y, Saito Y, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Hasegawa M, Tsuji S, Murayama S: Site-specific isoformic deposition of tau proteins in progressive supranuclear palsy. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A6
3. Fukuda S, Saito Y, Shimomura N, Hasegawa M, Murayama S: Ultrastructural studies of argyrophilic grains. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A9
4. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Where does amyloid beta protein start to accumulate in the brain, vessel (amyloid angiopathy) or parenchyma (senile plaque)? the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A9
5. Kamada M, Hirata S, Nisie M, Satou S, Shibayama H, Fukutake T, Murayama S: An 84-year old woman of intravascular B-cell lymphomatosis with multifocal hemorrhages and infarction mainly involving the white matter. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A16
6. Harada M, Saito Y, Aikyo N, Sawabe M, Arai T, Murayama S: Standardization in diagnosis of dementia, a proposal from the Brain bank for Aging Research (Part 1). the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, 2006. Neuropathology 2006; 26: A25
7. Hatsuta H, Higashihara M, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Unno S, Hashida H, Takeda K, Takemura T, Murayama S: Neuropathological study of a case with Creutzfeldt-Jakob disease complicated by paralysis of the vocal cord. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A27
8. Hashimoto M, Shimizu J, Kurono H, Uesaka Y, Kunimoto M, Sasao Y, Murayama S: An autopsy case of peripheral neuropathy, complicated by status epilepticus, associated with high titer of anti-VGKC antibodies. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A47
9. Oda T, Nakayama T, Ikagawa T, Imafuku I, Okouchi A, Sonoo M, Murayama S: Acute exacerbation of Charcot-Marie-Tooth 1A after administration of vincristine- clinical, physiological and pathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A48
10. Matsumoto L, Saito Y, Hashita H, Kuroiwa T, Shimizu J, Takemura T, Takeda K, Murayama S: Corticobasal degeneration clinically presenting with anterocollis. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A51
11. Nishina Y, Sakiyama Y, Saito Y, Komiya T, Mitani K, Kanemaru K, Tokumaru A, Sawabe M, Murayama S: An 84-year-old woman of corticobasal degeneration presenting with apraxia of eye lid-opening, vertical gaze palsy and dementia. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A51
12. Shibayama H, Murayama S, Fukutake T: Late onset intractable choreoballism associated with selective degeneration of subthalamic nuclei. Neuropathology 2006; 26: A51
13. Tanigushi A, Kokubo Y, Kuzuhara S, Murayama S: alpha-synuclein pathology of amyotrophic lateral sclerosis/parkinsonism-dementia complex on Kii peninsula. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A52
14. Murakami Y, Ikemura M, Saito Y, Takahashi M, Mitani K, Arai T, Murayama S: A 77-year-old man of amyotrophic lateral sclerosis with argyrophilic grain disease, clinically presenting with frontal lobar dysfunction. the 47th Annual

- Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A53
15. Matsumoto H, Sengoku R, Saito Y, Imafuku I, Murayama S: Parkinson Disease Brain Resource Network (PDBRN): a report from a regional center hospital. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
16. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: "Parkinson disease in 1970s": retrospective neuropathological study. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology 2006; 26: A56
17. Fumimura Y, Saito Y, Ikemura M, Arai T, Sawabe M, Kanemaru K, Mizusawa H, Murayama S: Adrenal gland is useful for evaluating the pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. the 47th Annual Meeting of Japanese Society of Neuropathology, Okayama, May 2006. Neuropathology; 2006; 26: A57
18. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Hatsuta H, Sakiyama Y, Arai T, Sawabe M, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Dermal alpha-synucleinopathy in Lewy body disease. Neuropathology 2006; 26: A57
19. Murayama S: The Brain Bank for Aging Research. BrainNet Europe International Conference on Human Brain Tissue Research, Venice, June 2006
20. Takashima A, Sahara N, Saito Y, Murayama S: Symposium on disease mechanism: tau, tauopathies, animal models. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 (3Sup): S49
21. Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Saito Y, Tokumaru A, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S: FDG-PET images in pathologically confirmed Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies. Implications for early differential diagnosis. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 Sup3: S334-5
22. Kokubo Y, Murayama S, Kuzuhara S: Immunohistochemical study on the isoform of tau protein in amyotrophic lateral sclerosis/ parkinsonism-dementia complex of the Kii peninsula of Japan. 10th International Conference on Alzheimer's disease and Related Disorders, Madrid, July, 2006. Alzheimer's & Dementia 2006; 2 Sup3: S469
23. Murayama S: Pathological diagnostic criteria of Lewy body dementia. Workshop: Diagnostic Criteria, Neurodegenerative Diseases, the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006
24. Saito Y, Hatsuta H, Sawabe M, Arai T, Murayama S: What factors determine the preference for senile plaque or amyloid angiopathy? the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. Brain Pathology 2006; 26 1Sup: S1188
25. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Fumimura Y, Arai T, Sawabe M, Ito G, Iwatsubo T, Fukuyama M, Murayama S: Lewy Body-related alpha-synucleinopathy involves cutaneous nerves in human aging process. the 16th International Congress of Neuropathology, San Francisco, Sep. 2006. Brain Pathology 2006; 16 Sup. 1: S57
26. Maeda S, Sahara N, Murayama M, Yoshiike Y, Saito Y, Murayama S, Takashima A: In vitro and in vivo analysis of tau filament intermediates, granular tau oligomer. Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006
27. Sakiyama Y, Saito Y, Hasegawa M, Yamazaki M, Sengoku R, Ikemura M, Hatsuta H, Sawabe M, Kanemaru K, Mori H, Tsuji S, Murayama S: Detection of unique four repeat tauopathy in substantia nigra of progressive supranuclear palsy (PSP). Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006.
28. Toda T, Mizuta I, Satake W, Saito Y, Murayama S, Yamamoto M, Hattori N, Murata M: Multiple candidate gene analysis identifies alpha-synuclein as a susceptibility gene for sporadic Parkinson's disease. Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006
29. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K,

Murayama S, Oda Y, Kimura K, Ishiwata K, Ishii K: Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. Neuroscience 2006, Atlanta, Oct. 2006

30. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Kanemaru K, Sawabe M, Inoue K, Murayama S: Pathological background of clinical Parkinson's disease (PD) in the 1970's. 10th International Congress of Parkinson's disease and Movement Disorders, Kyoto November 2006. Movement Disorders 2006; 21 Supplement 15: S607

31. Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Kanemaru K, Iwatsubo T, Murayama S: Proposal to include the involvement of the peripheral autonomic nervous system in the pathological diagnostic criteria of Lewy

body dementia. the 4th International Workshop on dementia with Lewy bodies and Parkinson disease with dementia, Yokohama Nov. 2006.

32. Hatsuta H, Saito Y, Ikemura M, Sengoku R, Sakiyama Y, Sawabe M, Mori H, Murayama S: High incidence of ubiquitinated inclusions in amyotrophic lateral sclerosis from an aged cohort. the 17th International Symposium on Amyotrophic Lateral Sclerosis/ Motor Neuron Disease, Yokohama, Dec. 2006. Amyotrophic Lateral Sclerosis 2006; 7 Sup 1: 163

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
  2. 実用新案登録 なし
- その他 なし

## II. 分担研究報告書

## 軽度認知障害における画像診断の役割

### VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは

協力研究員 徳丸阿耶<sup>1)</sup>、齊藤祐子<sup>2)</sup>、村山繁雄<sup>3)</sup>、  
石井賢二<sup>4)</sup>、金丸和富<sup>5)</sup>、小山恵子<sup>6)</sup>

- 1) 東京都老人医療センター 放射線科
- 2) 東京都老人医療センター 剖検病理科
- 3) 東京都老人総合研究所 老年病のゲノム解析研究チーム（神経病理）
- 4) 東京都老人総合研究所 PET センター
- 5) 東京都老人医療センター 神経内科
- 6) 東京都老人医療センター 精神科

### 研究趣旨

軽度認知障害（mild cognitive impairment MCI）の背景病理に基づいた正確な診断は、最適介入法の開発に直結する。松田らが開発した、アルツハイマー病早期診断解析ソフト VSRAD によって、初期アルツハイマー病の形態診断の有用性は高まっており、高齢者専門病院での初期経験を、病理、臨床、画像の連関をもった形態診断の立場から見直し、MCI の推定背景病理を反映しうる画像診断の役割を明確にする。

### はじめに

軽度認知障害(MCI)の背景病理に基づいた正確な診断は、最適介入法の開発に直結する。しかし MCI は、「ある臨床的状态」を示しており、個々においての背景病理の推定は必ずしも容易でない。空間分解能などの限定が大きい視覚に頼った形態診断には限界があり、松田らが開発した、アルツハイマー病早期診断解析ソフト VSRAD による統計解析評価による初期アルツハイマー病の形態診断の有用性は高まっている<sup>1,3-9)</sup>。一方、MCI の背景病理はアルツハイマー病か否かに二分されるわけではなく、特に高齢者においてはその背景は多岐に渡る可能性が推測される。高齢者専門病院での初期経験を、病理、臨床、画像の連関をもった形態診断の立場から見直すことは、視覚診断の限界を踏まえながらも

意義があることと思われる<sup>2)</sup>。MCI 84 例の検討に加え、神経病理学的診断がなされた AD 症例などを呈示し、VSRAD の有用性、診断における留意点、さらには MCI の推定背景病理を示す画像所見の役割を提示したい。

### （対象および）方法

2005 年 12 月 6 日から 2006 年 12 月 28 日までに施行された VSRAD 488 例のうち、臨床診断に基づく MCI 84 例を検討した。50-94 歳（平均 75.5 歳）、男性 29 例、女性 55 例である。Z スコアと MMSE の相関を検討し、さらに背景病理を推定しうる形態的特徴がないか検討した。うち 2 例には、PIB（Pittsburgh Compound B）によるアミロイドイメージングが付加された。経過中に剖検病理が得られた VSRAD 施行例は、臨床診断はアルツハイマー病であるが、背景病理推定における意義が大きい

と思われ、呈示を試みた。

### 結果

剖検を得た80代女性は、Zスコア2.21を示しVSRADからアルツハイマー病が示唆された。神経病理診断もアルツハイマー病が得られ、VSRADの神経病理学的裏づけとなった。(図3)

MCI 84例では、MMSEとZスコアに有意の相関は得られなかった(図1)。Zスコア1.5以下は、32例、平均73.4歳、1.5-2は19例、平均75.3歳、2-3は15例、平均76.3歳、3以上の高度萎縮を示唆する例は18例、平均79.3歳であった。高齢者群にZスコアが高い傾向が認められた(図2)。Zスコア1.5以上の53例中23例は初期アルツハイマー病疑いであった。84例中10例は深部側頭葉萎縮に左右差があり、とくに腹側での萎縮を指摘しえた。いずれもMMSE27-29点と保たれているのに、1例を除きZスコアはすでに高値を示していた。10例中2例にはPIBを施行したが、いずれも取り込みを確認できず初期アルツハイマー病とは異なる病態の存在(嗜銀顆粒性痴呆の可能性)が示唆された。84例中1例はMMSE26点、3年の経過の記憶障害でZスコアは4.99と高値を示し、形態的には片側海馬のFLAIRでの高信号と萎縮が明瞭な海馬硬化症疑いであった。

図1：MCI84例のMMSEとZスコア相関

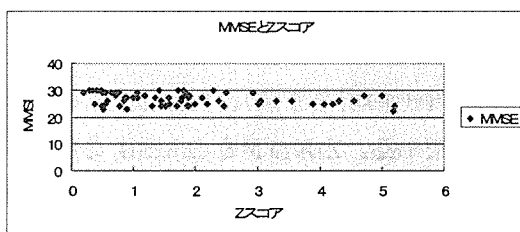


図2：MCI 84例の年齢とZスコア

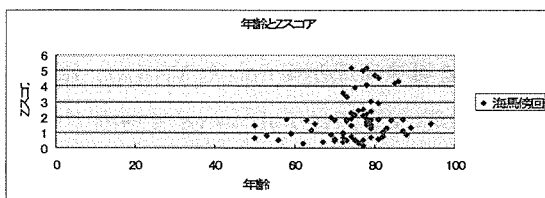
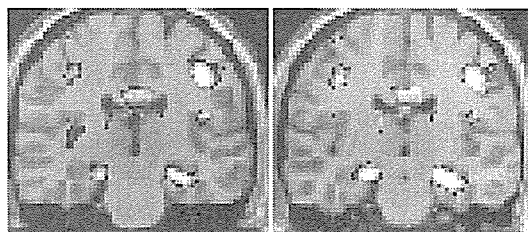
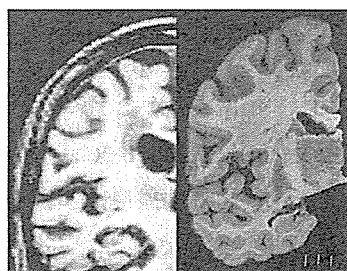


図3：経過中にアルツハイマー病との神経病理診断が得られた80代女性。VSRAD統計解析、臨床診断はアルツハイマー病。

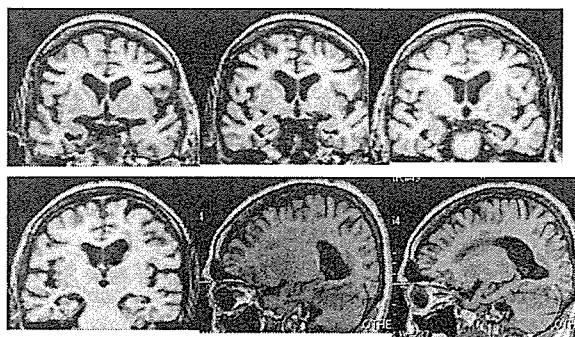


病期2年、MMSE18点の時点でのVSRAD。Zスコアは2.21でアルツハイマー病を示唆しうる。

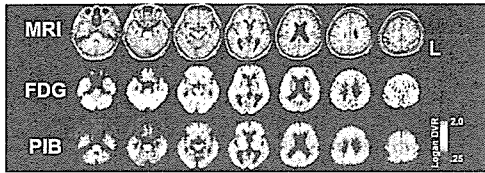
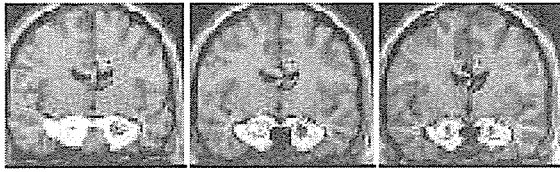


両側海馬傍回、海馬の萎縮が認められ、抗リン酸化タウ抗体陽性、神経病理学的にもアルツハイマー病が示された。

図4：70代女性.MMSE26点。Zスコアは既に4.96と高値を示す。左腹側有意の萎縮が捉えられる。

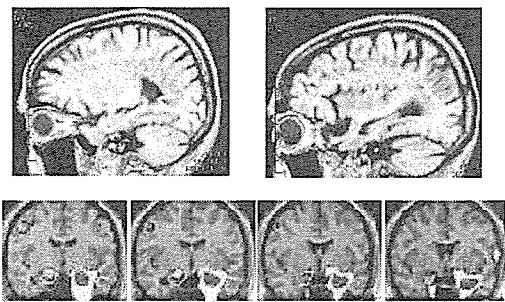






PIB が施行されたが、取り込みはなく、アルツハイマー病とは異なる病態が示唆された。

図 5: 80 代女性。Episodic な物忘れ。MMSE25 点、Z スコアは 4.2、病期は 1 年。



左深部側頭葉腹側有意の萎縮が指摘しうる。

### 考察

MCI84 例のうち、VSRAD での初期アルツハイマー病疑いカットオフ値 1.5 以上例は、53 例で、そのうち 23 例は初期アルツハイマー病疑いが示唆されたが、なお経過観察による評価が必要である。

VSRAD からアルツハイマー病が示唆された 1 例において、神経病理学的検索が施行され、典型的アルツハイマー病であることが示された。VSRAD の有用性、画像病理関連の意義を、示した 1 例として重要である。

MCI の高齢者群では、左右差を有し、腹側有意の深部側頭葉萎縮が高率に存在した。PIB を施行しえた 2 例で、取り込みは確認されず、初期アルツハイマー病とは異なる病態が、10% 強存在する可能性が示された。臨床

的には緩徐な経過、自覚的な健忘症状が 9 例に確認された。MMSE が保たれている MCI の状況であるのに関わらず VSRAD で高度萎縮が示唆される特徴を有しているが、Z スコアが 1.5 以下の症例と、3 を越えた 9 例との間に臨床的な差異を明確にすることは困難であった。VSRAD が全国の施設に無料配布されるにあたり、感度の問題から萎縮を統計評価する関心領域の設定が、嗅内野を中心とする海馬傍回に加え、扁桃体を含めたやや広い範囲に設定されていることは指摘されている。臨床的にアルツハイマー病と考えるが VSRAD で陽性を示し、かつ高齢、深部側頭葉に左右差のある腹側有意の萎縮がみられる症例群には、過去の文献、病理学的な報告から嗜銀顆粒性痴呆が高率に混在している可能性がある<sup>11-13)</sup>。Saito らの報告では、嗜銀顆粒性痴呆はアルツハイマー病について高齢者では痴呆の原因として大きな割合を占める。神経病理学的には、側頭葉腹側、ambient cistern に早期に局在があり、徐々に前頭側頭葉皮質に特徴的な病理所見が進展する。病巣の進展によって Stage I-III の staging も提唱されているが<sup>11)</sup>、今回指摘しえた 10 例の疑い例に staging を適応或いは推定することは困難であった。形態画像によって prospective に AGD の可能性を指摘することによって、臨床病態、形態変化の経過、さらには病理変化との連関がさらに明らかになってくる可能性がある。高齢者群では、単独の病理学的背景のみならず、複数の病理が重なって認知症が発現している場合もあり、鑑別は一筋縄にはいかない。複数の modality と併せた評価<sup>14)</sup>、とくに  $\beta$  アミロイド蓄積を反映するとされる PIB を用いたアミロイドイメージングは<sup>15)</sup>、アルツハイマー病と嗜銀顆粒性痴呆を鑑別していく上でも有用なツールと思われる。

海馬硬化症疑いが、1 例示されている。痙攣との関連が形態的には報告されている海馬硬化症であるが、高齢者の神経病理に

においては認知症との関連について検討が必要との報告が見られる<sup>10)</sup>。本例でも、etiologyを特定するまでに至らないが、症例を積み重ね病的意義を検討する必要がある。

### 結語

形態診断によって、包括的な疾患概念である MCI のおのおのの病態を明らかにする可能性が示された。高齢者群の MCI では、嗜銀顆粒性痴呆が高率に混在している可能性が、形態画像上初めて示唆された。

### 文献

1. 松田博史 アルツハイマー病の画像診断 神経研究の進歩 49:423-435:2005
2. 村山繁雄：神経病理の標準化、動的神経病理ならびに細胞神経病理。現代医療 33：135-140：2002
3. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K. et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from control. Neuroscience Letters 382:269-274:2005
4. de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M. et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. Neurobiol Aging 25:1197-1203:2004
5. Killany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T. et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. Neurology 58:1188-1196:2002
6. Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T. et al. Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? AJNR 22:1680-1685:2001
7. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T. et al. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. J Nucl Med 43:304-311:2002
8. 工富公子、大場洋、安達木綿子、松田博史。VSRAD(Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)を用いたアルツハイマー病診断：初期経験 第 35 回日本神経放射線学会プログラム抄録集 p112,2006
9. 寺田一志、松田博史。MRI を用いたアルツハイマー型認知症の早期診断 第 35 回日本神経放射線学会プログラム抄録集 p57,2006
10. Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D. et al. Clinical and Neuropathological Characteristics of Hippocampal Sclerosis Arch Neurol:59:1099-106:2002
11. Saito Y, Ruberu N, Sawabe M. et al. Staging of Argyrophilic Grains:An Age-Associated Tauopathy J Neuropathol Exp Neurology 63:911-918:2004
12. Saito Y, Yamakzaki M, Kanazawa I, Murayama S. Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. J of Neurological Sciences. 196:71-75:2002
13. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. J Neuropathol Exp Neurology 61:789-796:2002
14. Silverman DH, Small GW, Chang CY. et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia:Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 28:2120-2127:2001
15. Klunk WE, Engler H, Nordberg A. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. Ann Neurol 55:306-319:2004

## 軽度認知障害診断スタンダードとしての PET の意義 特にアミロイドプローブ PIB の初期評価と髄液バイオマーカとの比較について

分担研究者：石井 賢二	東京都老人総合研究所 附属診療所・ポジトロン医学研究施設
研究協力者：川崎 敬一	同上
橋本 昌也	同上
織田 圭一	同上
木村 裕一	同上
石渡 喜一	同上
村山 繁雄	東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク
金丸 和富	東京都老人医療センター 神経内科
齊藤 祐子	東京都老人医療センター 剖検病理
徳丸 阿耶	東京都老人医療センター 放射線科

### 研究要旨

我々はこれまで、FDG-PET を用いて軽度認知障害者の早期診断法の開発を行ってきた。幅広い年齢層から構成された正常画像データベースを構築し、統計学的手法にもとづいた機能低下部位の検出を行い、軽度認知障害者において精度の高い診断が可能になった。今回はピッツバーグ大学で開発された PET 用アミロイドイメージングプローブである Pittsburgh Compound B (PIB)を導入し、軽度認知障害者を含め変性型認知症の疑われる症例と健常者合わせて 23 例における所見を検討した。PIB-PET はアルツハイマー病患者とそれ以外を早期に明確に区別できると考えられた。また PIB-PET と FDG-PET および髄液バイオマーカとの関係について検討した。アルツハイマー病患者の FDG-PET では後部帯状回と側頭頭頂葉の外側部皮質の代謝低下が強く検出されるが、PIB-PET では後部帯状回に隣接した楔前部に最も強く、新皮質全体に広がる集積が認められた。PIB-PET にもとづいた髄液 A $\beta$ <sub>42</sub> によるアルツハイマー病診断の感度、特異性、正診率はそれぞれ 87.5%、71.4%、80%であった。PIB-PET は軽度認知障害者の背景病理の推定と早期診断に基づく介入法決定にきわめて有用な診断法であると考えられた。

### A. 研究目的

□本研究の目的は、背景病理推定にもとづいた軽度認知障害に対する最適介入法を設定するにあたり、PETがどのように役立つかを明らかにすることである。これまで我々はFDG-PETによる脳ブド

ウ糖代謝測定が軽度認知障害の早期診断、鑑別診断において優れた感度と特異性を有することを明らかにしてきた。

今年度はPETによるアミロイドイメージングプローブとして Pittsburgh 大学で開発された

## 脳各部位のPIB集積

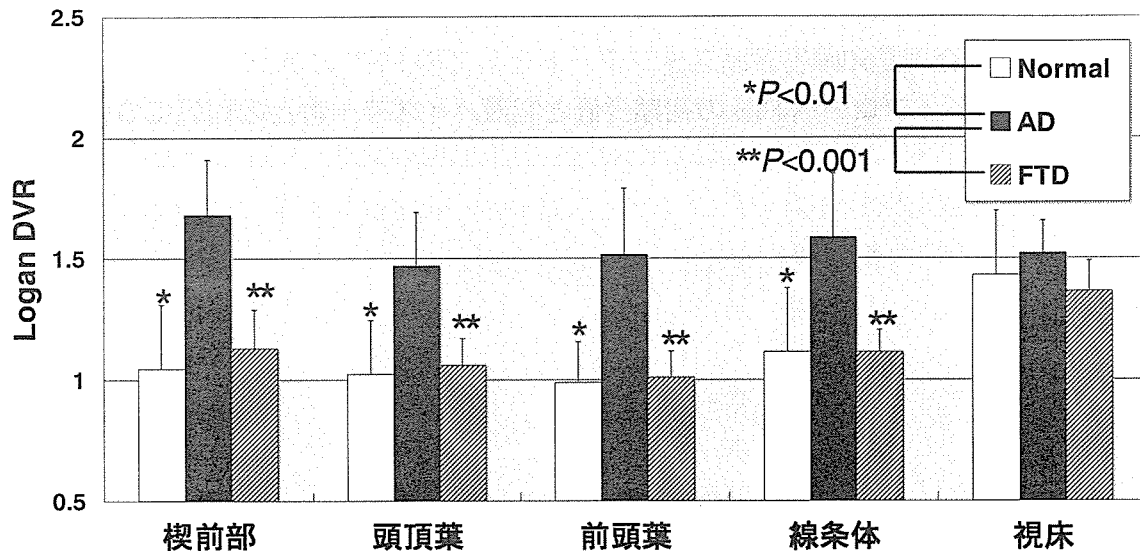


図1 脳各部位におけるPIB集積。健常者 (Normal) 3例、アルツハイマー病 (AD) 7例、前頭側頭型認知症 (FTD) 4例の比較。ADでは楔前部、頭頂葉、前頭葉、線条体で高い集積が認められるが、NormalとFTDでは差がない。視床には比較的高い集積が見られるが非特異的である。

Pittsburgh Compound B (PIB)を導入し、軽度認知障害の早期診断における意義について検討した。また、PIB-PETの結果を、FDG-PETおよび髄液バイオマーカー ( $A\beta_{42}$ およびtau)測定値と比較した。

### B. 研究方法

#### 1. PIB-PETによるアミロイドイメージング

これまで23例を対象にPIB-PET計測を行った。臨床的にアルツハイマー病と診断された10例、前頭側頭型認知症3例 (嗜銀顆粒性認知症疑い2例、神経原線維変化優位型認知症疑い1例)、進行性核上性麻痺疑い2例、レビー小体型認知症1例、軽度認知障害者3例、健常者3例である。

PIBの計測は、[C-11]標識PIBを静脈内投与後60分間のダイナミック撮影を行い、同時に橈骨動脈に留置したカテーテルより経時的動脈血採血およびPIB代謝物分析を行った。PETカメラはSET2400-W (島津製作所)を用い、3Dモードで撮影した。各画素の経時的放射能濃度変化曲線と、代謝物補正した血漿中のPIB濃度変化曲線より、Logan Plot法により総分布容積のパラメトリック画像を作成した。次に、小脳皮質に関心領域を設

定し、小脳に対する各画素の分布容積比 (Logan DVR)を求め、これをPIB集積の指標とした。各被験者のPIB-DVR画像は、同時期に撮影した3D MRI (SIGNA EXCITE 1.5T、GE横河メディカル)にコンピュータ上で重ねあわせ、これを解剖学的参照として、脳の各部位に関心領域を置き、PIB集積を計測した。画像の解析には画像解析ソフトウェアDr. View (AJS (株))をUNIXワークステーションまたはLINUXワークステーション上で用いて行った。

#### 2. PIB-PETとFDG-PETの比較

PIB被験者全員に対し、同時期にFDG-PETを施行した。PIB-PET画像の解剖学的標準化方法は確立していないため、各被験者のPIB-PET画像をFDG-PET画像に重ねあわせし、更にこれらをMRIに重ね合わせた。FDG-PET画像を自家製のFDGテンプレートをを用いてMontreal Neurological InstituteによるTalairach標準脳に解剖学的に標準化した。次いでFDG-PET画像と同位置のPIB-PET画像とMRI画像を同じパラメータにより標準脳に変換した。