

図2 代表的な症例における PIB-PET の画像。FDG-PET とともに示す。N1:健常者、N2:物忘れを訴えて受診したが、PET 検査時認知機能は正常、AD:アルツハイマー病、FTD:前頭側頭型認知症。AD では PIB の高度な集積が認められるが、N1 と FTD では集積がない。AD と同程度の集積がある N2 は、発症前にとらえられた AD か？

PIB被験者のうち、アルツハイマー病7例、非アルツハイマー病症例7例（前頭側頭型認知症4例および健常者3例）について、PIB-DVR画像の加算平均画像とFDG-PETの全脳平均で基準化した加算平均画像を作成した。また、アルツハイマー病群のPIB-PET画像とFDG-PET画像を対照群と統計画像法Statistical Parametric Mapping (SPM)を用いて群間比較を行った。更に、アルツハイマー病群における有意なPIB集積部位と、糖代謝低下部位を標準MRI上に重ねあわせ表示して比較検討した。

3. PIB-PETと髄液バイオマーカーの比較

PETで計測したPIB集積の程度と髄液バイオマーカー測定値の相関を検討した。対象はPIB-PETと髄液バイオマーカーの両者の測定が行われた15症例である。PIB集積の指標には、楔前部における計測値を用いた。

（倫理面への配慮）

□本研究でおこなわれているポジトロンCT検査に用いられる検査薬の安全性は、東京都老人総合研究所附属診療所薬剤委員会において検討され、臨床使用が承認されている。PET検査を含む研究プロトコルは、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。検査の実施にあたっては、各被験者に対してその内容を説明し、文書による同意確認を得た上で実施した。

C. 研究結果

1. PIB-PETによるアミロイドイメージング

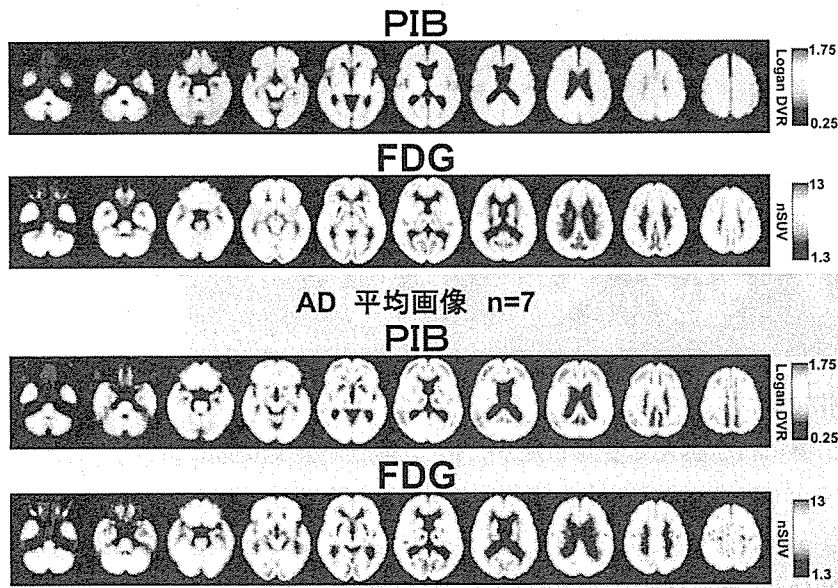
□脳の部位別のPIB集積 (DVR値) を図1に示す。アルツハイマー病では楔前部における集積が最も高く、次いで線条体、前頭葉、頭頂葉、側頭葉（グラフには示さず）で高い集積を認めた。アルツハイマー病患者の脳ではいずれかの部位でDVR値で1.5を超える集積が認められるのに対して、健常者と前頭側頭型認知症患者では1.1前後の集積であり、視床と脳幹部を除いて局所的な集積は認められなかった。アルツハイマー病と健常者、アルツハイマー病と前頭側頭型認知症のPIB集積値にオーバーラップはほとんどなかったが、健常者と前頭側頭型認知症の間にはPIB集積には差がなかった。

PIB計測時に認知機能正常であった1例は、アルツハイマー病と同程度のPIB集積が認められたが、FDG画像は正常であった。この症例はその後認知機能が低下し、軽度認知障害のレベルに移行したことが確認されている（図2）。

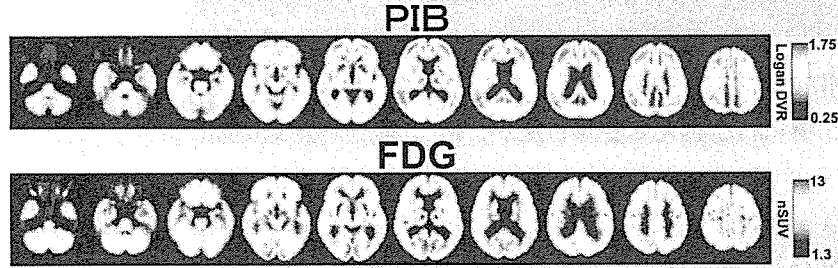
2. PIB-PETとFDG-PETの比較

アルツハイマー病7例と非アルツハイマー症例7例（健常者を含む）のPIB平均画像を図3に示す。

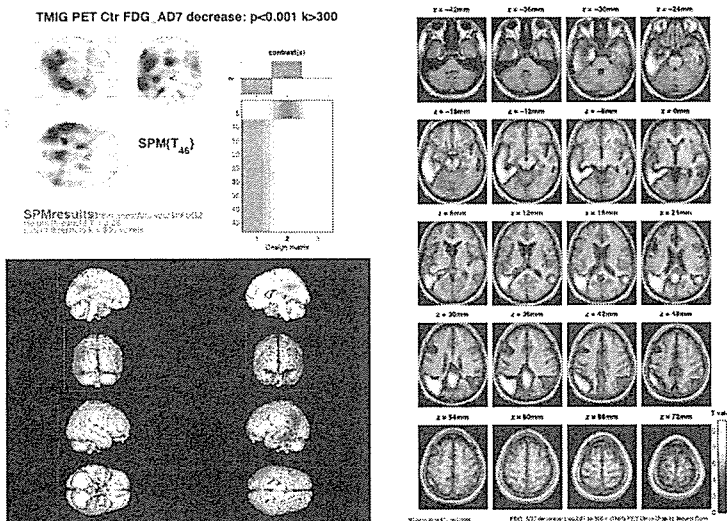
Control (HC + NonAD) 平均画像 n=7



AD 平均画像 n=7



AD (n = 7) FDG 代謝低下



AD (n = 7) PIB 集積

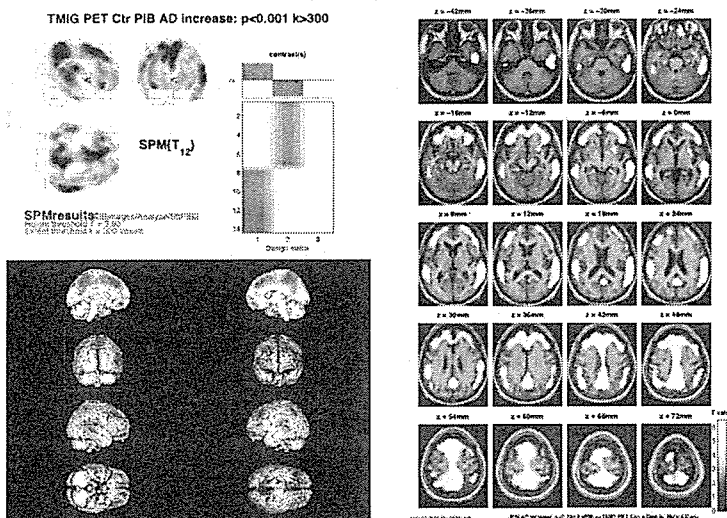


図3 アルツハイマー病 (AD) と対象例 (control) における PIB-PET と FDG-PET の平均画像。AD は同一の 7 例の平均。PIB の control は、非 AD 7 例の平均、FDG の control は 40 名の健常者の平均を提示。平均的な PIB 集積パターンと代謝低下パターンを比較してみることができる。PIB はアルツハイマー病では一次運動感覚皮質と辺縁系を除き、新皮質に広範な集積がある。楔前部が最も高く、線条体にも特異的な集積がある。視床と脳幹部の集積は非特異的で、非アルツハイマー病症例ではその他の部位には局所的な集積は見られない。PIB 集積の高い部位が必ずしも代謝低下の強い部位ではない。

図4 アミロイドの蓄積と機能低下の関係。Statistical Parametric Mapping (SPM) を用い、アルツハイマー病 (AD) 7 症例の FDG-PET 画像と PIB-PET 画像とを対照群と比較し、統計学的に有意な代謝低下部位 (上段)、および PIB 集積部位 (下段) を検出し、表示したもの。新皮質を中心とした変化が認められるが、アミロイドの蓄積と機能低下の分布、度合いは異なっていることがわかる。発症のメカニズムや時間的経過を知る上では重要な所見と考えられる。

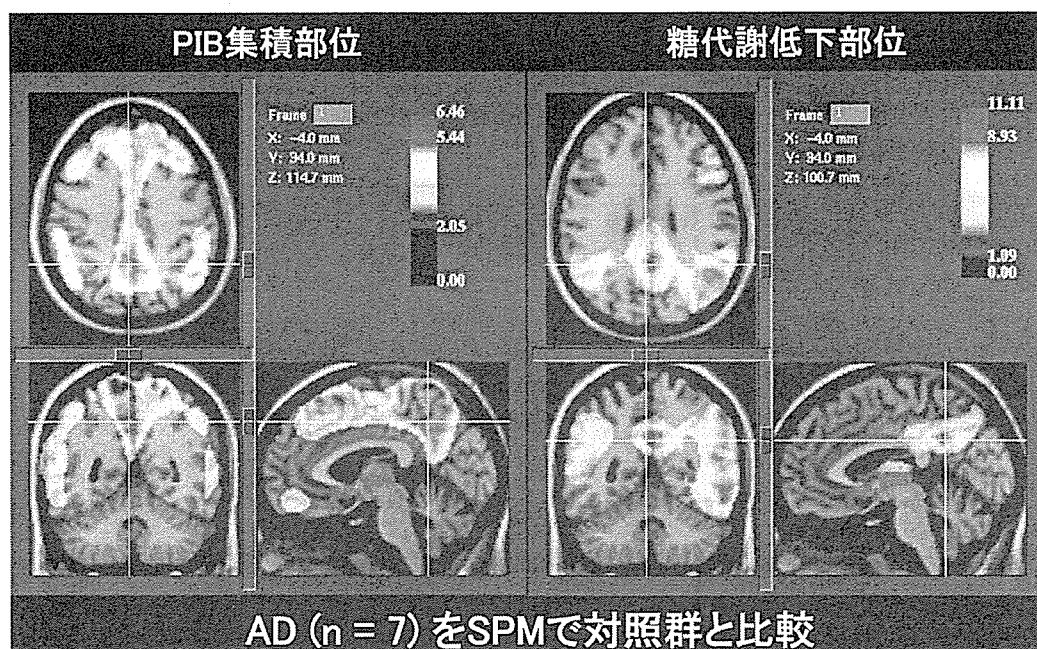


図5 アミロイドの蓄積と機能低下の関係。図4で示したアルツハイマー病(7例)の有意な代謝低下部位とPIB集積部位を矢状断と冠状断画面で表示したもの。PIB集積は新皮質である楔前部に強いが、辺縁系である後部帯状回は避けていることがわかる。一方、代謝低下が強いのは後部帯状回である。形態画像、病理との対比が必要である。

アルツハイマー病では大脳新皮質と線条体に高度な集積が認められるのに対し、非アルツハイマー群では視床と脳幹部を除き、局所的な集積は認められない。PIBはアルツハイマー病でも後頭葉や一次運動感覚野、一時聴覚野、側頭葉内側部には余り集積していない。これに対し、FDGの平均画像では、アルツハイマー病では後部帯状回、楔部、楔前部、頭頂葉、側頭葉、前頭葉皮質での代謝低下が目立ち、基本的には大脳新皮質における変化であるが、必ずしもPIB集積の高いところが糖代謝低下の度合いも高いというわけではない。この分布の違いを明確にするため、SPMによる正常群との比較を行った(図4)。それぞれ対照群と比較して有意な代謝低下部位と、PIB集積部位を示している。PIBは新皮質に比較的まんべんなく分布しているが、代謝低下は側頭頭頂葉外側部皮質と、後部帯状回に強い。また、FDGでは左右差が目立つがPIBでは目立たない。傍正中部皮質では、PIB集積が最も強いのは楔前部、それも後部帯状回との境界であるsubparietal sulcusに面した皮質で、

後部帯状回そのものにはほとんど集積していない。一方、糖代謝の低下が強いのは後部帯状回であり、楔前部の代謝低下はPIB集積ほど強くなく、また、広くない(図5)。

3. PIB-PETと髄液バイオマーカの比較

楔前部におけるPIB-DVR値と髄液バイオマーカ $A\beta_{42}$ の間には大まかな逆相関関係が認められる(図7)。臨床的にアルツハイマー病あるいはアルツハイマー病が他疾患に合併していると診断された症例では全てDVR1.4を超えるPIB集積が認められた。PIB-PETの正診率を仮に100%と考えると髄液 $A\beta_{42}$ 測定値は、500 ng/mlをカットオフとすると、15例中偽陽性が2例、偽陰性が1例存在したことになる。すなわち、PIB-PETを基準とした髄液 $A\beta_{42}$ のアルツハイマー病診断の感度は87.5%、特異度は71.4%、正診率は80%と計算された。

一方、PIB集積値と髄液tauとの間には明らかな相関関係は認められなかった(図6)。

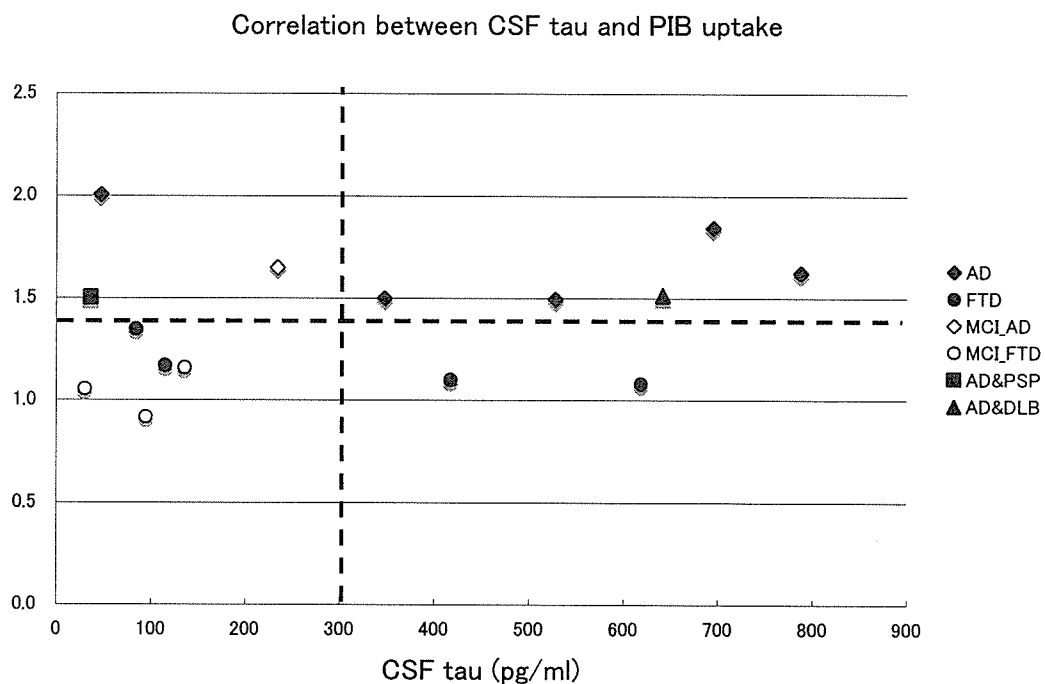
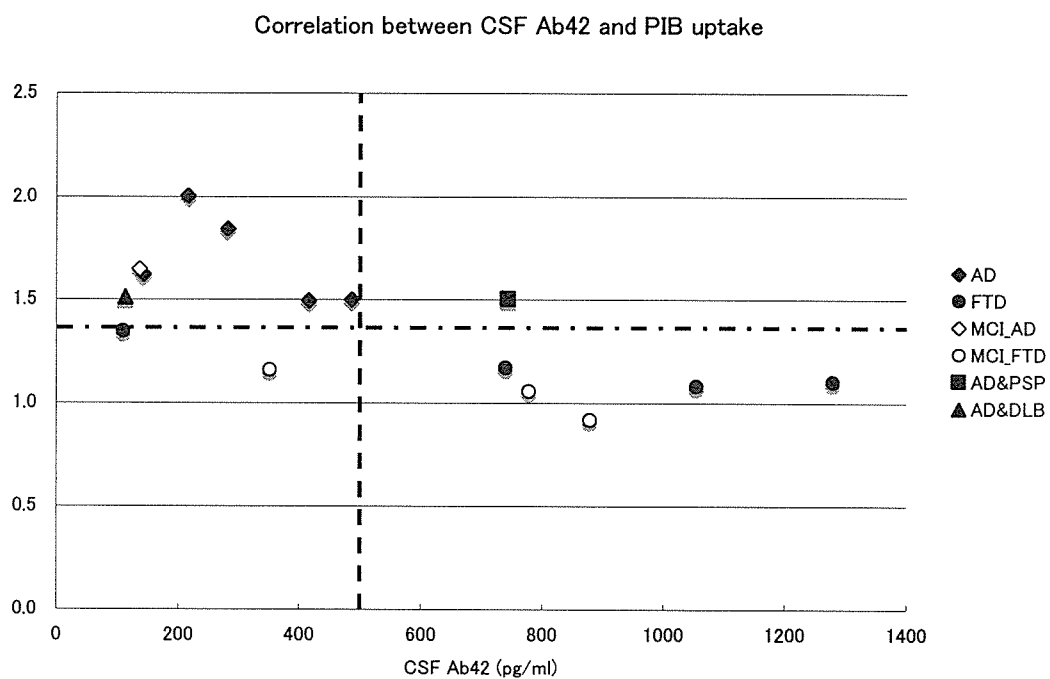


図6 PIB集積と髄液バイオマーカとの相関。上段：PIB集積と髄液A β_{42} 。PIB集積の高い例では髄液A β_{42} が低く、逆相関の傾向が認められる。PIBを基準とした髄液A β_{42} のAD正診率は80%以上である。下段：PIB集積と髄液tauの関係。両者の関係に一定した傾向はみられない。

D. 考察

PIB-PETを導入し23例の非患者に実施した結果、アルツハイマー病とそれ以外（健常者を含む）でPIB集積に明確な違いが認められた。臨床的に非アルツハイマー型の変性疾患である嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化優位型認知症が疑われた症例では、PIB集積は全く認められなかった。このことは、これまでMRIやFDG-PETのみでは診断を確定することができなかったこれらの疾患の早期診断が、PIB-PETを加えることで可能になると考えられた。PIBはタウオパチーでは集積せず、アミロイドβ蛋白への特異性が高いことが示された。また、認知機能正常から軽度認知障害への移行例で高いPIB集積が認められたことは、従来から言われている、発症前に始まるアミロイドβ蛋白集積をPIB-PETはとらえることができる可能性を示唆している。

アルツハイマー病の早期診断、鑑別診断にPIB-PETをどのように用いてゆくかは、今後の検討が必要であるが、現在開発が進んでいるアミロイドワクチンやγセクレターゼ阻害剤などの抗アミロイド療法との関係で、治療対象者を発症前に診断できる可能性が示された意義は大きい。しかし、PIB集積陽性で発症しない例が存在するのかどうか、あるいはアルツハイマー病であるがPIB集積が認められない症例が存在するのかどうか、現時点では明らかでなく、コホート研究により診断精度を明らかにしてゆく必要がある。

FDG-PETとPIB-PETの対比で明らかになったように、PIB-PETで検出されるアミロイドβ蓄積が即時的に脳機能低下を引き起こすわけではない。アミロイドβ蛋白が蓄積してから機能障害が発症するまでにはタイムラグがあると考えられ、介入治療の時期や対象者の選択基準を決定するためには、この時間的経過も含めた病態生理を明らかにしてゆく必要がある。この点に関しては、我々の研究班における病理所見との対比がきわめて重要な意義を持つてくると考えられる。

アルツハイマー病の機能画像による検討では、後部帯状回における血流代謝低下がもっとも早期に出現することが報告されているが、病理学的には嗅内野の変化が先行すると言われている。一方、PIB-PETによる我々の検討では、後部帯状回に隣

接した楔前部への集積が最も早期に表れる可能性が示唆されている。アミロイドイメージングを用いることで、従来断片的にしか観察することができなかったアルツハイマー病脳内におけるアミロイド蓄積と機能障害、細胞死の時間・空間的なダイナミックな進展の様子を理解することができると考えられる。また、アミロイドアンギオパチーやレビー小体型認知症でアミロイド蓄積がどのような意義を有しているのかについても知見を得ることができるかと期待される。

今回髄液バイオマーカとPIB-PETの相関を検討したが、症例数に限りがあり、両検査の間隔が一年以上空いている症例も含まれている。今後症例を更に増やして検討することが必要である。また、MRIとの対比も今後行う計画である。

E. 結論

PIB-PETはアミロイドβ蛋白の蓄積を早期に、特異的に診断することができる。FDG-PETにPIB-PETを加えることで、軽度認知障害の背景疾患の診断精度を格段に向上させることができると期待される。介入予防・治療におけるこの検査法の最適な位置づけを行うためには、前向きフォローアップ研究による症例蓄積と形態画像や髄液バイオマーカとの対比、そして病理所見との対比がきわめて重要となるであろう。

[参考文献]

1. Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004;55:306-319
2. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005;25:1528-1547
3. Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al. [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006;67:446-452
4. 石井賢二. アルツハイマー病の早期診断に有効なのはアミロイドイメージングか、脳代謝・血流画像か アミロイドイメージングであるとの立場から. *Cognition and Dementia* 6(1),

68-73, 2007.

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 石井賢二. アルツハイマー病の早期診断に有効なのはアミロイドイメージングか、脳代謝・血流画像か アミロイドイメージングであるとの立場から. *Cognition and Dementia* 6(1), 68-73, 2007.
2. Kimura Y, Naganawa M, Yamaguchi J, Uchiyama A, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. MAP-based Kinetic Analysis for Voxel-by-Voxel Compartment Model Estimation: Detailed Imaging of the Cerebral Glucose Metabolism using FDG. *NeuroImage* 29(4), 1203-1211, 2006.
3. Naganawa M, Kimura Y, Mishina M, Manabe Y, Chihara K, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Quantification of adenosine A_{2A} receptors in the human brain using [¹¹C]TMSX and positron emission tomography. *Euro J Nucl Med Mol Imaging* (in press).
4. Itokawa K, Tamura N, Kawai N, Shimazu K, Ishii K. Parkinsonism in Type I Gaucher's Disease. *Internal Medicine* 45(20), 1165-1167, 2006
5. Saito Y, Ishii K, Yagi K, and H Mizusawa. Cerebral networks for spontaneous and synchronized singing and speaking. *NeuroReport* 17(18), 1893-1897, 2006.
6. Suzuki Y, Mizoguchi S, Kiyosawa M, Mochizuki M, Ishiwata K, Wakakura M, and Ishii K. Glucose hypermetabolism in the thalamus of patients with essential blepharospasm. *J Neurol* (in press).
7. Ishiwata K, Oda K, Sakata M, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Naganawa M, Chihara K, Okubo Y, Ishii K. A feasibility study of [¹¹C]SA4503-PET for evaluating sigma₁ receptor occupancy by neuroleptics: the binding of haloperidol to sigma₁ and dopamine D₂-like receptors. *Ann Nucl Med* 20(10), 569-573, 2006.
8. 齊藤陽子, 佐久間尚子, 石井賢二, 水澤英洋. 日本の童謡・唱歌100曲の認知における歌詞とメロディーの関係. *音楽音響研究会資料* 25(6), 95-100, 2006.
9. 藤原佳典, 西真理子, 渡辺直紀, 李相侖, 井上かず子, 吉田裕人, 佐久間尚子, 呉田陽一, 石井賢二, 内田勇人, 角野文彦, 新開省二. 都市部高齢者による世代間交流型ヘルスプロモーションプログラム "REPRINTS"の1年間の歩みと短期的効果. *日本公衆衛生学会誌* 53(9), 702-714, 2006.
10. 石井賢二. 脳疾患におけるPETの現状と展望. *映像情報Medical* 38(11), 1044-1053, 2006.
11. 石井賢二. 動的神経病理としてのPET. *臨床検査* 50(10), 1099-1105, 2006.
12. Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, Ishii K, Cohen LG, and Hallett M. Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. *Brain* 129(3), 791-808, 2006.
13. Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, Akimoto H, Ishiwata K, Ishii K, Matsushima Y and Ohno K. Quantitative evaluation of cerebral hemodynamics in patients with moyamoya disease by dynamic susceptibility contrast magnetic resonance imaging. - Comparison with positron emission tomography-. *J Cereb Blood Flow Metab* 26(2), 291-311, 2006.

2. 学会発表

1. 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 石井賢二, 石渡喜一: FDG脳代謝詳細画像の無採血高速作成手法, 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島. 2006.11.9-11.
2. 坂田宗之, 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 石井賢二, 千原國宏, 石渡喜一: [¹¹C]SA4503によるヒト脳sigma₁受容体のPET動態解析, 第46回日本核医学会学術総会, 鹿児島. 2006.11.9-11.

3. 長縄美香、矢野純一、織田圭一、石井賢二、石渡喜一、木村裕一：神経受容体濃度画像化のための平面交差法によるLogan plotの無採血化、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
4. 木村裕一、藤本敏彦、菊地次郎、小川静香、橋本昌也、石川雅智、織田圭一、石井賢二、石渡喜一： ^{14}C -NMSPによるセロトニン受容体描出を用いた中枢性疲労定量評価、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
5. 石渡喜一、織田健司、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、佐々木徹、長縄美香、大久保善朗、石井賢二： ^{14}C SA4503-PETによるハロペリドールのシグマ1受容体占拠率評価、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
6. 田代学、望月秀紀、石井賢二、木村裕一、織田圭一、佐々木徹、石渡喜一、谷内一彦：新規抗ヒスタミン薬オロパタジン内服後の脳内ヒスタミン H_1 受容体占拠率測定による薬物副作用評価、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
7. 織田圭一、石井賢二、木村裕一、酒井健也、長縄美香、福士政広、石渡喜一：同時計数検出器型放射能連続モニタによる動脈血時間放射能曲線の測定、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
8. 織田圭一、石井賢二、木村裕一、松本和徳、福士政広、石渡喜一：Mutual information法による脳FDG-PETのエミッションとトランスミッションのレジストレーション、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
9. 鈴木幸久、成相直、堀江長春、石井賢二、織田圭一、木村裕一、石渡喜一：半盲患者の中枢性ベンゾジアゼピン受容体とアデノシン A_1 受容体の密度、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
10. 成相直、石渡喜一、百瀬俊哉、稲次基希、細田千尋、木村裕一、織田圭一、石井賢二、岩田錬、大野喜久郎：複数のPETアミノ酸プローブを用いた悪性脳腫瘍の集学的治療、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
11. 石井賢二、石渡喜一、木村裕一、織田圭一、橋本昌也、William Klunk、Chester Mathis、金丸和富、齋藤祐子、村山繁雄：アミロイドブローベPIBによるアルツハイマー病脳内アミロイド蓄積の検討、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
12. 石井賢二、石井一弘、川崎敬一、織田圭一、武田徹、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃、木村裕一、石渡喜一：ジフェニルアルシン酸暴露者における脳FDG-PET所見、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
13. 細田千尋、成相直、前原健寿、川崎敬一、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：難治性側頭葉てんかん患者の高次脳機能と局所脳代謝受容体分布との関連、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
14. 宮沢伸彦、川崎敬一、織田圭一、石井賢二：正常者脳FDG-PET所見の施設間相違、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
15. 川崎敬一、石井賢二、織田圭一、宮沢伸彦、篠原豊明、木村裕一、石渡喜一：脳FDG-PET画像の機種間差補正、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
16. 橋本昌也、川崎敬一、鈴木正彦、井上聖啓、三谷和子、金丸和富、村山繁雄、織田圭一、木村裕一、石渡喜一、石井賢二：Lewy小体型認知症における後頭葉の機能低下に関する遠隔部位の機能亢進、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
17. 三品雅洋、石井賢二、北村伸、木村裕一、長縄美香、橋本昌也、鈴木正彦、織田圭一、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一： ^{14}C TMSX PETを用いた未治療パーキンソン病におけるアデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体結合能-a preliminary study、第46回日本核医学会学術総会、鹿児島。2006.11.9-11.
18. Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Naganawa M, Hashimoto M, Suzuki M, Oda K, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K: Relationship between dopamine D_2 and adenosine $\text{A}_{2\text{A}}$ receptors in drug naive Parkinson's disease using TMSX PET. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan. 2006.10.28-2006.11.2

19. Suzuki M, Hashimoto M, Mishina M, Kawasaki K, Inoue K, Ishii K: Imaging of the dopaminergic system in Lewy body disease with PET. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 2006.10.28-2006.11.2
20. Nishioka K, Funayama M, Yoshino K, Mizoguchi K, Imai H, Hashimoto M, Ishiwata K, Ishii K, Hattori N, Mizuno Y: The clinical and genomic aspects of alphasynuclein duplication. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 2006.10.28-2006.11.2
21. Emoto H, Suzuki Y, Horie C, Osaki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishiwata K, Ishii K: Photophobia in benign essential blepharospasm is associated with relative hypermetabolism in the dorsal midbrain - A PET study. 10th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Kyoto, Japan, 2006.10.28-2006.11.2
22. Saito Y, Ishii K, Sakuma N, Mizusawa H: Interactions between lyrics and melody on the recognition of familiar Japanese songs. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA, 2006.10.14-2006.10.18
23. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Inoue K, Mitani K, Kanemaru K, Murayama S, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K: Intracerebral functional connectivity associated with occipital hypometabolism in dementia with Lewy bodies. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA, 2006.10.14-2006.10.18
24. Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, Oda K, Fujisaki M, Shimizu E, Iyo M, Hashimoto K: High occupancy of sigma-1 receptors in human brain after administration of fluvoxamine: A PET study using [¹¹C]SA4503. 36th Annual Meeting of Society for Neuroscience, Atlanta, USA, 2006.10.14-2006.10.18
25. 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, Spain, 2006.7.15-2006.7.20 Abst: Alzheimer's & Dementia 2(3 Sup): S334-S335
26. Kanemaru K, Kanemaru A, Ishii K, Kobayashi T, Murakami K, Akaboshi T, Akaboshi T, Endo H: The effects of music therapy for Alzheimer's patients assessed by FDG-PET. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 2006.7.15-2006.7.20 Abst: Alzheimer's & Dementia 2(3 Sup): S616
27. Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Kobayashi S, Ishiwata K, Katayama Y: Drawing task in ADAS-cog and MMSE: An FDG PET study. 10th International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders, Madrid, Spain, 2006.7.15-2006.7.20 Abst: Alzheimer's & Dementia 2(3 Sup): S340
28. Ishii K: Imaging the Aging Brain. The Eleventh Conference of Peath through Mind/Brain Science. Hamamatsu, 2006.2.20-2006.2.22
29. 石井一弘、玉岡晃、武田徹、石井賢二、岩崎信明、庄司進一：茨城県神栖町における有機砒素中毒の臨床神経学的検討、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
30. 三品雅洋、石井賢二、北村伸、石渡喜一、小林士郎、片山泰朗：アルツハイマー病における描画機能と脳ブドウ糖代謝の関係、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.
31. 石井賢二、石井一弘、川崎敬一、武田徹、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃：ジフェニルアルシン酸暴露者における脳FDG-PET所見、第47回

日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.

32. 石井一弘、武田徹、石井賢二、塚田秀夫、岩崎信明、玉岡晃：ジフェニルアルシン酸(DPAA)暴露者における脳血流の経時的変化、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.

33. 齋藤祐子、崎山快夫、山崎峰雄、金丸和富、村上喜生、加藤貴行、石井賢二、村山繁雄：小脳症状が前景となった進行性核上性麻痺の臨床病理学的特徴、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.

34. 三谷和子、石井賢二、三品雅洋：痴呆を伴うパーキンソン病における黒質線条体ドパミン系機能、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.

35. 橋本昌也、川崎敬一、鈴木正彦、井上聖啓、三谷和子、三品雅洋、織田圭一、木村裕一、石渡喜一、石井賢二：多系統萎縮症における黒質線条体ドパミン機能障害の検討、第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11-13.

H 知的財産権の出願・登録状況

以下のいずれも該当せず。

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

Pittsburgh Compound B 大阪市立大学での現状

分担研究者：

研究協力者： 嶋田裕之 1、安宅鈴香 2、吉岡 英斗 5、石井 英樹 5、河邊讓治 3、和田康弘 5、武田景敏 2、田村暁子 2、正木 秀樹 2、蔦田強司 3、下西祥裕 3、塩見 進 3、三木隆己 2、森 啓 4、渡邊恭良 2

大阪市立大学 医学部 1 老年内科・神経内科、2 システム神経科学、3 核医学、4 脳神経科学、5 理研 分子イメージング研究プログラム

研究要旨

アルツハイマー病(AD)、非アルツハイマー型認知症(non-AD)、MCI 患者において PIB-PET によるアミロイドイメージングを行い各群において脳内アミロイド蓄積を評価した。またアミロイドの蓄積量と髄液、血液生化学的マーカーとの相関を検討した。AD では皮質にアミロイドの蓄積が認められ皮質の MCDVR (Mean Cortical DVR) は 1.92、健常者では 0.9 で有意差を認めた。MCI は AD と健常者のいずれかに類似の集積が認められ大きく 2 群にわけられた。DLB では AD と同様に皮質にアミロイドの蓄積が認められたが、FTD ではアミロイド蓄積は認められなかった。また MCDVR は髄液 A β 42 とは有意な負の相関 (P<0.03) を認め、髄液 tau、p-tau とは正の相関傾向が認められた。アミロイドイメージングと生化学検査の併用にて認知症の診断精度がさらに高まることが期待される。

A. 研究目的

□大阪市立大学医学部付属病院外来を受診したアルツハイマー病(AD)、非アルツハイマー型認知症 (non-AD)、MCI 患者において PIB-PET によるアミロイドイメージングを行い各群において脳内アミロイド蓄積を評価した。またアミロイドの蓄積量と髄液、血液生化学的マーカーとの相関を検討した。

B. 研究方法

□対象は AD 4 例、non-AD として前頭側頭型認知症(FTD) 1 例、レビー小体型認知症 (DLB) 1 例、MCI 4 例および健常者 (29~87

歳) である。それらの患者に説明を行い同意を得た後[¹¹C]PIB-PET を行った。PIB は病院内のホットラボにてメチルトリフレート法にて合成した。PIB を静脈投与し、60 分間の頭部 dynamic PET 収集を行い解析した。個々の MRI 画像と PET 画像を fusion 後、大脳皮質、白質、脳幹、小脳などに関心領域 (ROI) を設定し、dynamic PET データから時間放射能曲線 (TAC) を得た。アミロイド蓄積が少ない小脳を参照領域として、Logan plot 法にて個々の ROI の distribution volume ratio(DVR)を算出した。pre frontal cortex、

lateral temporal cortex、precuneus、gyrus rectus の DVR 平均値を脳内アミロイド集積の定量値として用いた(MCDVR)。AD および MCI 患者で髄液 A β 1-40、1-42、Tau、p-tau、血漿 A β 1-40、1-42 を測定した。MCDVR と各生化学検査値との相関係数を SPSS にて算出した。

(倫理面への配慮)

□本研究は、当大学の倫理委員会の承認を得ており(承認番号 916 番)、それに基づいて行われている。

C. 研究結果

□【成績】AD では皮質にアミロイドの蓄積が認められ皮質のアミロイド蓄積の平均である MCDVR は 1.92 であった。健常者では白質に非特異的集積が強く見られたが皮質の集積は少なく、MCDVR は 0.9 で AD 群と比べ有意に低値であった。MCI は AD と健常者のいずれかに類似の集積が認められ、DVR は前者では 1.65、後者では 1.26 であり、アミロイドの蓄積の程度により MCI 患者が 2 群にわけられた。DLB では MCDVR は 1.49 で AD と同様に皮質にアミロイドの蓄積が認められたが、FTD ではアミロイド蓄積は認められなかった。また MCDVR は髄液 A β 1-42 とは有意な負の相関 ($P < 0.03$) を認め、髄液 tau、p-tau とは正の相関傾向が認められた。髄液 A β 1-40、血漿 A β 1-40、42 は MCDVR との相関は認められなかった。

D. 考察

□PIB-PET は AD では皮質のアミロイドの蓄積を定量化できる有用な検査であると考えられる。MCI においては AD タイプと正常タイプがあり、これらが AD へ移行していくのかどうか今後の経過観察によって PIB-PET の MCI に対する有用性も確立していくものと思われた。AD と DLB では PIB-PET でともにアミロイドの蓄積が認められ、両者の鑑別は困難であるが、FTD やその他の認知症との鑑別には PIB-PET が有用である。MCDVR と髄

液 A β 1-42 との間に有意な相関が認められた。これはすでに Fagan¹ らの報告では、髄液 A β 1-42 と MCDVR は逆相関の関連があるとしており、それは髄液中の A β 1-42 がアミロイド沈着に関連している事を示唆しているためであるとする考えと矛盾しない結果である。

E. 結論

【結論】アミロイドイメージングは認知症の病態を評価するために有用な手段の一つであり、今後 MCI 患者の経過を注意深く観察する必要がある。

[参考文献]

1, Fagan, A. M., M. A. Mintun, et al. "Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans." *Ann Neurol* **59**(3): 512-9. 2006.

1)

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 学会発表

1. 嶋田裕之、安宅鈴香、加藤孝一、河邊譲治、和田康弘 3、武田景敏、田村暁子、林紀子、森畑宏一、蔦田強司、下西祥裕、塩見進、三木隆己、森啓、渡邊恭良、Pittsburg Compound-B(PIB)を用いた脳内アミロイド画像化に関する研究 第47回日本神経学会総会、東京、2006.5.11
2. 安宅鈴香、嶋田裕之、吉岡英斗、石井英樹、和田康弘、河邊譲治、田村暁子、武田景敏、正木秀樹、蔦田強司、下西祥裕、塩見進、三木隆己、森啓、渡邊恭良、アルツハイマー病(AD)、軽度認知障害(MCI)における [¹¹C] Pittsburg Compound-B(PIB)-PET と [¹²³I] IMP-SPECT の比較検討、第25回日本認知症学会、広島、2006.10.7

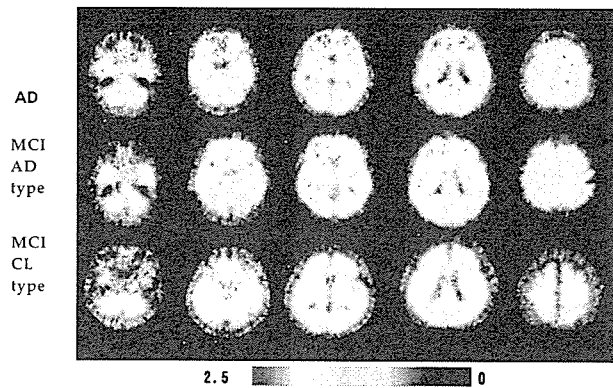
H 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

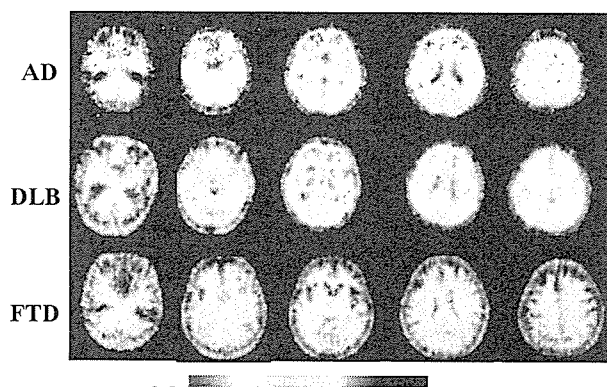
2. 実用新案登録

3. その他

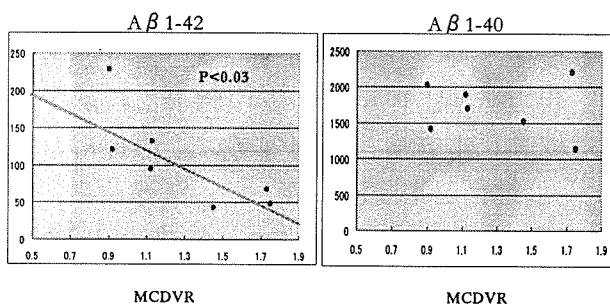
ADおよびMCIのアミロイドイメージング



AD,DLB,FTDのアミロイドイメージング



髄液バイオマーカーとアミロイド蓄積との相関



脳実質アミロイド初期沈着部位（第一報）

分担研究者：齊藤祐子 東京都老人医療センター 病理部門
東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク
研究協力者：初田裕幸 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク
大阪市立大学大学院 脳神経科学
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

アミロイドβ蛋白 (Aβ) が脳で沈着する形態は、①アルツハイマーにより命名された老人斑 (senile plaque) と②脳血管症 (cerebral amyloid angiopathy) に加え、③脳軟膜直下沈着 (subpial deposition) といったものがある。最近、アミロイドβの沈着については、Pittsburgh Compound B (PIB) を用いたアミロイドPET画像の出現により、後部帯状回や楔前部へ早期より沈着が起こる点や、視床や線条体への取込みが、早期より上昇している点が注目されている。在宅高齢者をほぼ代表する高齢者ブレインバンク連続剖検例を用い、脳の各部位におけるアミロイドβの沈着を免疫組織化学的に検索した。基底核や視床へのアミロイドβの沈着は、大脳皮質へ広がりをもった後に生じ、また、後部帯状回や楔前部へのアミロイドβの沈着は、大脳皮質の他の部位に比し、特に早期より生じるとは言えない。このことは、PIBの進展傾向と異なっていることより、留意が必要である。よって、本班会議で、より広い範囲の後部帯状回、楔前部を評価部位に加えることで統一を図った。

A. 研究目的

アミロイドβ蛋白 (Aβ) が脳で沈着する形態は、①アルツハイマーにより命名された老人斑 (senile plaque) と②脳血管症 (cerebral amyloid angiopathy) の二つに分類される。③脳軟膜直下沈着 (subpial deposition) は、びまん性老人斑 (diffuse plaque: DP) から neuritic plaque (NP) への種々の形態を示すが、アミロイドβが神経細胞で産生され、実質内に沈着し、髄液に移行し血管に沈着する代謝の、移行部に存在する点を重視し、本研

究では別に評価する。

老人斑の進展に関して、アミロイドβのみに着目したものはBraakらのステージ分類¹⁾しかなく、0:なし、A: 新皮質に少量出現、B: 海馬にも出現、C: 一次野にも出現とされている。

最近、アミロイドβの沈着については、Pittsburgh Compound B (PIB)²⁾を用いたアミロイドPET画像の出現により、後部帯状回や楔前部へ早期より沈着が起こる点が注目されている。また視床や線条体への取込み

が、早期より上昇している点も注目されている。

在宅高齢者をほぼ代表する高齢者ブレインバンク連続剖検例を用い、後部帯状回・楔前部・視床・基底核を含む、脳の各部位におけるアミロイドβ沈着の程度を、PIBとの関係で検討した。

B. 研究方法

2006年7月よりの当施設開頭剖検例（高齢者ブレインバンク）を対象とした。脳を20%中性緩衝ホルマリンに2週間固定後、両側頭葉・海馬、頭頂間溝、右前頭極、後頭極、小脳・歯状核、左後部帯状回、楔前部、島回、基底核、中脳、頸髄をパラフィン包埋した。6μm厚の切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、クリュバー・バレラ染色を通常染色とし、特殊染色として、コンゴ赤染色を加えた。また、免疫組織化学的検討としては、Ventana 20NX Autostainer (Ventana, Tucson, AZ)を使用し、抗 amyloid β 11-28 (12B2, monoclonal, IBL, Maebashi, Japan), 1-40 (polyclonal, IBL, Maebashi, Japan), 1-42 (polyclonal, IBL, Maebashi, Japan)抗体により自動免疫染色を行った。

C. 研究結果

各部位における出現症例数（老人斑／アミロイドアンギオパチー／脳軟膜直下沈着）は、前頭葉（22/14/13）、右側頭葉（21/10/12）、左側頭葉（19/12/13）、右頭頂葉（21/12/12）、左頭頂葉（20/14/14）、後頭極（22/14/11）、後部帯状回（17/10/13）、楔前部（17/9/11）、島回（16/8/13）、右海馬（9/2/7）、左海馬（8/3/4）、基底核（11/1/2）、視床（9/1/0）、小脳（3/7/4）、中脳（6/3/1）、頸髄（0/3/2）であった。

老人斑を後部帯状回もしくは楔前部にのみ認められた症例は認めなかった。また、基底核もしくは視床に老人斑を認められた症例は、1例を除いて、全ての大脳皮質に老人斑を認めた。

その1例は、島回以外の大脳皮質と基底核に出現していたが、島回には認めなかった。

アミロイドアンギオパチーを後部帯状回にのみ認められた症例を1例認めたが、楔前部にのみ認められた症例は認めなかった。また、基底核もしくは視床にアミロイドアンギオパチーを認められた症例は、全ての大脳皮質にアミロイドアンギオパチーを認めた。

脳軟膜直下沈着を後部帯状回もしくは楔前部にのみ認められた症例は認めなかった。また、基底核もしくは視床に脳軟膜直下沈着を認められた症例は、全ての大脳皮質に脳軟膜直下沈着を認めた。

D. 考察

上記の結果より、アミロイドβの沈着する形態に関わらず、大脳皮質へ広がりをもって沈着した後に、基底核や視床へ沈着すると考えるのが妥当である。また、後部帯状回や楔前部へのアミロイドβの沈着は、大脳他の部位に比し、特に早期より生じるとは言えない。このことは、PIBの進展傾向と異なっており、留意が必要である。

今回の検討には、脳梁膨大部を含む前額断スライスにおける、後部帯状回および楔前部を評価の対象としたが、後部帯状回、楔前部ともに、広い構造物であり、一切片で評価している点に問題がある可能性がある。

よって、本学会議で、評価部位の統一を図った。より広い範囲を評価するために、頭尾側に大きく広がっている、脳梁膨大部より約14mm背側の後部帯状回、楔前部を評価に加えることとした。

E. 結論

後部帯状回や楔前部へのアミロイドβの沈着は、大脳皮質の他の部位に比し、特に早期より生じるとは言えない。基底核や視床は、アミロイドβの初期沈着部位ではなく、大脳皮質に比し、明らかに遅い。

[参考文献]

1. Braak, H. and E. Braak, *Neuropathological staging of Alzheimer-related changes*. Acta Neuropathol (Berl), 1991. 82(4): p. 239-59.
2. Klunk, W.E., et al., *Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B*. Ann Neurol, 2004. 55(3): p. 306-19.

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 初田裕幸, 齊藤祐子, 池村雅子, 仙石鍊平, 崎山快夫, 沢辺元司, 森啓, 村山繁雄: アミロイドアンギオパチーの進展ステージ分類の試み. 第47回日本神経病理学会総会, 岡山, 2006.5.24.
2. 初田裕幸, 齊藤祐子, 沢辺元司, 森啓, 村山繁雄: アミロイドアンギオパチーの進展ステージ分類の提唱. 第48回日本神経病理学会総会, 東京, 2007(予定).

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

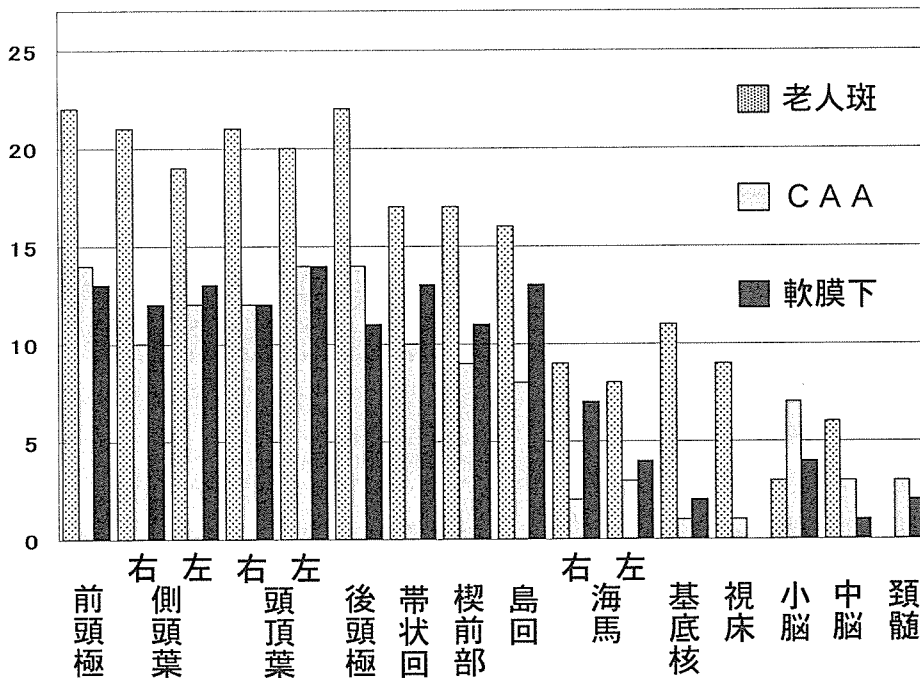
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

特になし



MCI 研究班のウェブサイト構築

分担研究者：本吉慶史 独立行政法人国立病院機構下志津病院

研究要旨

本研究班のホームページを開設し、研究計画やクリティカルパスを公開するとともに、多施設共同研究の基盤として本研究班の前方視的研究にエントリーされた症例の診療情報を Web 上で登録・更新、閲覧できるデータベースシステムを構築した。本システムでは診療情報をインターネットを介して安全に取り扱え、連結可能匿名化もユーザ認証をベースにシステム側で処理される。また更新や集計作業も正確かつ迅速に行なえるため、多施設共同研究、特に前方視的研究において有用と考えられた。

A. 研究目的

本研究班のウェブサイト構築し、インターネット上のホームページ (HP) により情報公開を図るとともに、データベース(DB)を活用した Web アプリケーションを作成して多施設共同研究のための基盤を提供する。

B. 研究方法

2002年12月にホスティング業者と契約してドメイン mci.gr.jp を取得し、2003年1月に本研究班の前身である「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究」班の HP を開設した。

多施設共同研究支援のため、本研究班の前方視的研究にエントリーされた症例の診療情報を集積する症例 DB を設計し、リレーショナル型 DB エンジン PostgreSQL を用いて実装した。PHP により PostgreSQL の操作を行うクラスを定義して、Web 上で DB 操作を行なう Web アプリケーションを作成した。

（倫理面への配慮）

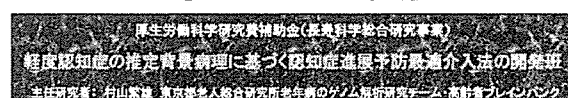
ウェブサイトのシステム構築の際には個人情報情報は取り扱わない。症例 DB システムにおける個人情報保護については各共同研究参加

施設で倫理委員会の承認を得ている。

C. 研究結果

HP では研究計画とクリティカルパスを公開した。ワークショップや班会議の演題と抄録は分担研究者のみがアクセスできるページから Web 登録し、一般公開ページで閲覧できるようにした。

<http://www.mci.gr.jp/>



Contents

おしらせ

おしらせ

研究計画

クリティカルパス

文献一覧

研究班構成

症例登録

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

おしらせ

症例 DB で蒐集する診療情報は、性別、生年月日や死亡年月日、本研究への登録年月日、診断と診断年月日、治療履歴、心理検査・血液検査などのデータと検査年月日などである。登録や閲覧は Secure Socket Layer(SSL)で通信路が暗号化されたページからログインして行なうこととし、利用者の認証とセッション

ン管理によりインターネット上での情報交換を安全に取り扱えるようにした。

症例登録ログイン画面

MCI DataBase

ログイン	<input type="button" value="Login"/>	利用申込	<input type="button" value="Apply"/>	検索	<input type="button" value="Search"/>
Account	bot	Account		Account	
Password	*****	E-mail		E-mail	

ログイン後の「症例一覧」ではDBに登録された全症例の所属施設コード（一意性を保つため施設電話番号とした）、年齢、心理検査の推移がリスト形式で表示される。これはデータベースの実際のテーブルから必要な項目のみを抽出して連結し仮想テーブルを作成する機能を用いたもので「ビュー」と呼ばれる。

下図では年齢と心理検査の推移を表示しているが、このビュー定義は容易に変更でき、種々の条件下でのデータ抽出・演算が可能である。各研究者が研究目的に合わせて症例を抽出し登録施設に問合せるために用いられる。

施設症例一覧

症例一覧

■ 症例	HOSP	現年齢	性別	教育年数	転帰*	享年	死因	初診時	年齢	SPS	SS
	054-246-4637	89	F		継続				85	16	7
	054-246-4637	78	M		継続				75	11	4
	054-246-4637	62	F		継続				59	8	2
	054-246-4637	77	M		継続				74	12	4
	054-246-4637	75	F		継続				72	16	5
	054-246-4637	45	M		継続				41	14	6
	06-6645-3889	87	F		継続				84	8	4

「登録編集」ではユーザの所属施設の登録症例が表示される。「症例一覧」とは異なり、症例IDを表示して入力 of 便宜を図った。

登録編集画面

登録編集 Send to: _____

■ 患者	ID	性別	教育年数	生年月日*	現年齢	登録月日	登録年齢	死亡月日
	06-8661-3	M		1948-04-13	56			
	06-3213-7	M		1973-11-15	31			
	05-2855-5	F		1952-04-25	52			
	04-6419-8	M		1944-06-12	60			
	05-7097-2	M		1955-01-11	50			
	06-6370-0	F		1963-03-10	42			
	06-6244-6	M		1956-02-04	49			
	05-8168-6	M		1948-07-20	55			
	06-8959-5	M		1968-09-14	36			

この登録症例の一覧から症例の「選択」ボタ

ンをクリックすると編集画面となり、患者情報、診断、投与薬、心理検査の各テーブルの登録や更新ができる。

症例毎の編集画面

登録編集 Send to: _____

■ 患者

ID	性別*	教育年数	生年月日*	現年齢	登録月日	登録年齢	死亡月日
06-8661-3	M		1948-04-13	56			

■ 診断

診断日*	年齢	診断
2003-03-15		MCI

■ 投与薬

日付*	年齢	aspirin	ticlopidine	clostazol	warfarin	donepezil	α-tocopherol	sel

■ 心理検査

日付*	年齢	MMSE	WAIS-R	VIQ	PIQ	FIQ	RBMT	SPS	SS
2003-01-01	54	27		81	83	82		7	6

各施設ではクライアント用の表計算ソフトやデータベースソフトのファイルの形で症例を蓄積することが多い。そこでデータ入力の便宜のため、施設で既に入力されたデータをWeb上で登録する際には、カンマ区切り形式のファイルで一括登録でき、またサーバ上の自施設のデータは複数の添付ファイルとしてユーザに送付される機能を実装した。

この症例データベースは「軽度認知障害の前方視的・後方視的研究」班から運用され、現在まで213例が登録されている。

D. 考察

公費を受けて行われる医学研究は、成果を広く情報公開し、国民に一定の医療水準を提供することが求められるが、従来の抄録集や報告書など印刷物の形では部数の制限のために配布範囲が関連施設に限られ、医学文献として引用されにくい難点があつた。現在ではウェブサイトが情報発信の主流となりつつあるが、その殆どが一方向の情報発信に限られ、サーバを用いたデータの一括管理や共同利用などネットワーク技術を活用したサイトは企業サイトを除いて少ない。

インターネットの普及によりデータの利用や保管を行なう拠点の地理的な制限が撤廃され、これを安全に利用するSSLやVirtual

Private Network(VPN)などのネットワーク技術も確立されて、従来は同一施設内でないと困難であったデータの共同利用が、多施設で安全かつリアルタイムに行なえる環境が整いつつある。そこで本研究班サイトでは多施設共同研究支援を目的に Web 上で操作できる症例 DB システムを構築することにした。

多施設共同研究では従来、表計算ソフトやクライアント用データベースソフトのファイルの形でデータ交換がなされてきたが、ファイル形式の調査では集計や解析に時間を要する。特にデータの更新を伴う前方視的調査では、更新前後のデータを照合するなど多大な労力を要することになる。今回作成した症例 DB システムでは、データがサーバ上で一元管理され、更新作業がユーザの登録・更新作業のみで完結するため、集計担当者を必要とせず、前方視的調査に適している。診療現場で患者を前にしながら登録や修正が行え、直ちに一覧画面に反映される点は、入力者のインセンティブにも繋がるものである。

またファイル形式のデータ交換では、データを集計担当者に送る際に匿名化を行い、元データと匿名化データを照合するための対応表を各施設のデータ管理者が保管せねばならない。本システムでは、DB 管理システムに備わるアクセス権管理機能、PHP によるセッション管理機能を活用し、Web アプリケーションにユーザ認証機能を作りこんで、自施設の症例には ID が表示されて症例を特定でき、他施設症例は匿名化されるようにした。匿名化がシステム側で行なわれるため、サーバ管理者以外に個々の施設でデータ管理者を置く必要がなくなり、各施設の負担の軽減となるばかりでなく、人手を介することにより生ずるエラーを避けられるため、データの完全性

が保障されることになる。

データベース管理システムの真価は、蓄積されたデータの一意性、完全性を保障し、種々のアプリケーションに対して共通のデータ操作インターフェースを提供することにある。今後、症例の集積とともに、蓄積されたデータをどのような切り口で解析していくかが課題であり、心理検査スコアの変化量の大きい症例を抽出するなどの応用アプリケーションを作成する予定である。

E. 結論

本研究班のホームページを開設し、Web 上で登録や更新、閲覧のできる症例データベースシステムを作成した。本システムは診療情報をインターネットを介して安全に取り扱い、更新や集計作業を迅速に行なうことができるため、多施設共同研究、特に前方視的研究に有用と考えられた。

[参考文献]

1) 山口 英・鈴木裕信編：bit 別冊 情報セキュリティ。共立出版，2000

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

浅川岳大，内田以大，三方崇嗣，宮崎 泰，本吉慶史：二重 X 線吸収測定(DXA)法による筋強直性ジストロフィーの体組成評価。第 47 回日本神経学会総会，東京，2006

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

3. その他

なし

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

分担研究者：坂田増弘 東京都老人医療センター・精神科
研究協力者：齊藤祐子 東京都老人医療センター・剖検病理科
研究協力者：初田裕幸 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク
研究協力者：池村雅子 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク
研究協力者：仙石鍊平 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク
研究協力者：崎山快夫 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク
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〕

軽度認知障害の推定背景病理の一つと考えられる神経原線維（NFT）優位型変化の特徴を明らかにするため、高齢者ブレインバンクにおける、1995年1月から2006年3月までの連続剖検脳1590例に、1972年から1994年までの連続剖検百寿脳38例を加えた1628例を、BraakらのNFTおよび老人斑（SP）のstage分類を利用して以下の4群に分類し、比較検討した：1) 微小変化群（NFT stage II 以下かつ SP stage A 以下）、2) SP 優位型変化群（SP 変化群、NFT stage II 以下かつ SP stage B 以上）、3) AD 型変化群（AD 変化群、NFT stage III 以上かつ SP stage B 以上）、4) NFT 優位型変化群（NFT 変化群、NFT stage III 以上かつ SP stage A 以下）。131例がNFT変化群に分類され、NFT変化群の年齢層別頻度は加齢とともに直線的に増大した。ApoE 遺伝子多型の比較において、NFT変化群はε4の所有率が4群の中でもっとも低く（1.9%）、SP変化群およびAD変化群とは有意差があった。NFT変化群は、他の3群よりも合併する嗜銀顆粒病変およびthorn-shaped astrocyteの合併率が有意に高かった。後方視的に認知機能が評価可能であったNFT変化群117例中、認知症を有したNFT変化群は60例、認知症を有し他に認知機能低下に関与しうる合併症を持たない「純粋NFT変化群」は11例であった。また、軽度認知障害に相当する（CDR=0.5）症例は28例であり、そのうち純粋NFT変化群は13例であった。NFT優位型変化は、単独で認知症あるいは軽度認知障害の原因となりうるが、他の合併する病理と相加的に作用して認知機能低下の原因となることが多く、主要な合併症は嗜銀顆粒病および脳血管障害であった。

Neurofibrillary tangle-predominant senile changes as a pathology contributing to
cognitive decline in the elderly

Masuhiko Sakata

ABSTRACT

We classified 1,590 serial autopsy cases since 1995 and additional 38 serial centenarian autopsy cases between 1972 and 1994 in our institute into four categories based on Braak NFT stages equal to or less than II and equal to or more than III, and Braak's senile plaque (SP) stages, equal to or less than A and equal to or more than B: minimal senile change (MSC), neurofibrillary tangle-predominant senile change (NFTC), pathological senile change (PSC) and Alzheimer disease type change (ADC). NFTC consisted of 131 cases and its incidence increased with age. The frequency of ApoE ϵ 4 allele was significantly lower in NFTC (1.9%) than in PSC and ADC. NFTC showed higher prevalence of argyrophilic grains and thorn-shaped astrocytes than the other three groups. Sixty of 117 NFTC cases had clinical documentation of dementia, including 11 cases with NFTC as an only explainable cause for dementia. Twenty-eight cases with NFTC were rated as 0.5 in Clinical Dementia Rating (CDR) and corresponded to mild cognitive impairment (MCI), 13 of which had NFTC as an only explainable cause for cognitive decline. NFTC could be an only morphological cause for dementia or MCI, but more commonly coexisted with argyrophilic grain disease and/or vascular pathologies, and played a synergetic role to cause cognitive decline.

A. 研究目的

大脳辺縁系を中心に多量の神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle、以下 NFT) の集積を認め、老人斑 (Senile plaque、以下 SP) の出現は生理的範囲内であることを特徴とする神経原線維変化優位型認知症 (Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia、以下 NFTD) [1-4]は、近年は高齢者タウオパチーの一型として捉える見方が有力であり、軽度認知障害の原疾患のひとつでもある[5]。しかしながら、NFTD の臨床病理学的疾患単位としての独立性は確立しておらず、その背景病理たる NFT 優位型老年性変化の、AD 病理あるいは生理的加齢変化との異同が論じられている。本研究は、多数の高齢者コホートから病理学的に抽出された NFT 優位型老年性変化を呈する症例群の特徴と、同病理変化の認知機能に対する影響について検討した。

B. 研究方法

高齢者ブレインバンクの、1995 年 1 月から 2006 年 3 月までの連続剖検脳 1590 例に、

1972 年から 1994 年までの連続剖検百寿脳 38 例を加えた 1628 例 (男性 874 例、女性 754 例、死亡時年齢 51~106 歳、平均 81.2 ± 9.2 歳) を、Braak らの NFT および SP の stage 分類[6]を利用して 4 群に分類した (図 1): 1) 微小変化群 (NFT stage II 以下かつ SP stage A 以下)、2) SP 優位型変化群 (SP 変化群、NFT stage II 以下かつ SP stage B 以上)、3) AD 型変化群 (AD 変化群、NFT stage III 以上かつ SP stage B 以上)、4) NFT 優位型変化群 (NFT 変化群、NFT stage III 以上かつ SP stage A 以下)。これら 4 群における、合併病理を含む病理学的特徴、ApoE 遺伝子多型、及び認知機能につき、臨床病理学的に比較した。なお ApoE 遺伝子多型について検索可能であったのは 1491 例 (男性 809 例、女性 682 例、死亡時年齢 51~104 歳、平均 80.7 ± 8.7 歳) であった。認知機能の指標としては Clinical Dementia Rating (CDR) を採用し、介護者により記入された問診票、診療録、看護記録をもとに後方視的に評価した。CDR の評価が可能であった