

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、背景病理に基づく認知症予防最適介入法の開発
分担研究報告書

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-神経病理連関）
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

分担研究者：高尾昌樹	慶應義塾大学医学部法医学，財団法人脳血管研究所美原記念病院
研究協力者：美原 盤	財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科
永島隆秀	財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科
富田 裕	財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科
相澤勝健	財団法人脳血管研究所美原記念病院 地域医療連携室
金井義弘	財団法人脳血管研究所美原記念病院 画像診断科
今泉房江	財団法人脳血管研究所美原記念病院 看護部
栗原真弓	財団法人脳血管研究所美原記念病院 看護部
高橋陽子	財団法人脳血管研究所美原記念病院 看護部
諏訪部桂	財団法人脳血管研究所美原記念病院 検査科
青柳真一	財団法人脳血管研究所美原記念病院 検査科
高橋敦子	財団法人脳血管研究所美原記念病院 薬剤部
百島祐貴	慶應義塾大学医学部 放射線診断科

研究要旨

目的：軽度認知障害(MCI)という状態は、Alzheimer病をはじめ、様々な神経疾患からなる可能性がある。長期的に認知症症例のフォロー可能な地域において、前向きに検討し、剖検症例には、可能なかぎり剖検直前（死後）の3TMRIを施行し、症例の蓄積を開始した。

方法：現在以下の3点①から③に関して検討中である。①美原記念病院（群馬県伊勢崎市太田町，外来患者総数約2400人/月）に通院中で認知症がありすでに治療されている方，物忘れなどを主訴に受診された方，認知症以外の理由で(有症候性の脳血管障害は極力除く)通院中にご協力くださるかたを前方視的に登録。高次機能検査，MRI（1.5TによるVSRADを含む）の施行を開始し。②2006年12月から，前回の班会議での討議をもとに，新規認知症疑い症例に対して，さらに詳細な項目を検討することとした。③経過中に何らかの原因で死亡した際，剖検直前に3TMRI（頭部，症例により脊髄）を施行したのち剖検をすることで，臨床・画像・神経病理連関を確立する。今回，MCIと考えられる1例の剖検が得られた。

結果：現在までにVSRADを施行され追跡開始された登録症例は263例である。認知症として治療されていない群でも，すでにMMSEが比較的低い

症例や、MMSE の低下は軽度であるが、臨床的にすでに MCI といえる症例も多い。特に MCI において、治療介入に至った主治医の判断に関して、MMSE や VSRAD の結果が影響している可能性があった。死亡後、剖検直前に施行する画像診断は、頭部、脊髄 MRI、頭部 CT などを含め、倫理委員会の承認のもと施行している。今回 81 歳男性で、MCI 疑い(HDS-R 25/30, 26/30)で精査開始中に死亡し剖検が得られた症例を経験した。死亡後の MRI では、両側基底核の小虚血性病変、側脳室の軽度拡大などを認めた。Aβ 陽性の老人斑は極めて軽度で、その多くはびまん性老人斑であった。一方、海馬、海馬傍回にかけて AT8 陽性の神経原線維変化と pretangles を多数認め、Braak の stage II-III にほぼ相当した。Neuropil threads も多数認め、一部に grain の存在が示唆された。

考察：MCI の段階で、主治医が治療的介入をする根拠として、MMSE の軽度低下や VSRAD といった統計画像の結果が影響するかもしれない。今後、詳細な検査を確立し、MCI の個々の症例を検討することが、認知症予防最適介入法の開発に繋がるものと考えられる。一方、MCI の剖検例は極めて貴重であり、今回提示したものを含め類似症例を蓄積すること、また剖検前に頭部 MRI を施行することは、MCI の背景病理を考える上で極めて重要である。

A. 研究目的

軽度認知障害 (MCI) という状態は^{1,2}, ひとつの臨床的過程を表す用語であるが, 認知症における早期の診断, 治療介入を考える場合, この MCI 時点における適切な診断が重要である. 近年, 認知症の病態解明が進むにつれ, MCI における背景疾患は, Alzheimer 病だけではなく, 様々な神経疾患からなる可能性が指摘されている^{3,4}. そのことは, 臨床診断と, 神経病理診断との不一致が少なくないことから支持される. そのためより正確な臨床診断を得るために, 詳細な神経学的, 神経心理学的検査に加え, MRI や機能画像が用いられることが多い. しかし画像診断で得られた所見とその背景にある病理学的所見を考える際に, 生前に施行された画像と病理学的検索がなされた時期との間の時間的開きの影響も常に認識されなければならない. MCI における治療に関しては, 現在までの大規模な研究でも, 薬物介入の適否が明らかになったわけではない⁵.

本研究班の主たる研究目的である「背景病理に基づく認知症予防最適介入法の開発」を考慮し, 以下の点を検討することを目的とした. まず MCI あるいは, 現在正常でも今後 MCI になりうる症例を臨床的にフォローすること. なんらかの理由により, 対象症例が死亡した場合, 剖検を得ることで, 「背景病理」を明らかにすること. 剖検直前に頭部 MRI 画像を行い, 剖検所見と時間差のない画像情報を得ることで, 画像と神経病理の対比を行うことで, より正確な診断可能性を検討し, 「認知症予防最適介入法の開発」に役立てることである.

B. 研究方法

MCI あるいは, 現在正常でも今後 MCI になりうる症例を含む多数例を臨床的に蓄積するために, 美原記念病院 (群馬県伊勢崎市太田町, 外来患者総数約 2400 人/月. 地域的に

も患者の移動が少なくフォローしやすい環境) に通院中の患者で, 認知症がありすでに治療されている方, 物忘れなどを主訴に受診された方, 認知症以外の理由で (有症候性の脳血管障害は極力除く) 通院中にご協力くださるかたを前方視的に登録してきた. 極力全例において, 高次脳機能検査 (HDS-R, MMSE, JSS-H) を行い, 1.5T 頭部 MRI による通常画像と, VSRAD を試行している. 現在のところ 1 年に 1 回は同一の検査を行う予定である. また, 将来的には, 血管障害の危険因子の解析も施行できるように, 個々の症例において, 高血圧, 高脂血症, 糖尿病, 飲酒, 喫煙などの既往も登録されている.

我々の特色として剖検前 MRI がある. 上記に登録されている症例, あるいは登録されていない症例でも何らかの認知機能障害などを伴う神経変性疾患, 脳血管障害の剖検が得られた場合, 遺族の同意のもと, 剖検前に頭部 MRI (3T) を行い, 直ちに剖検を行う. 死亡後の撮像条件は, GE Medical Systems Signa EXCITE 3.0T を用い, T1, FSE, Matrix: 288×224 スライス厚: 5mm, gap: 1.0, TR: 2570 TE: 16, T2, FSE, Matrix: 512×256, スライス厚: 5mm, gap: 1.0 TR: 4800 TE: 92, FLAIR FSE, Matrix: 288×224, スライス厚: 5mm, gap: 1.0 TR: 1100, TE: 140, TI: 2400, T2* FSE, Matrix: 320×192, スライス厚: 5mm, gap: 1.0 TR: 500, TE: 10 である.

病理学的には, 剖検後, 大脳半球と小脳半球の一部を凍結して保存する以外は, 従来どおりホルマリンで 2 週間固定し, ブレインカッティングを行い, 病理標本を作製する. 染色として, HE, HE-LFB, Bodian に加え, 免疫染色として, A β , tau, α -synuclien を施行している.

統計学的解析には, ノンパラメトリック検定である Wilcoxon signed rank test と Spearman 順位相関係数を統計解析ソフト

JMP version 6 (SAS)で施行した。

(倫理面への配慮) 死亡後、剖検前に施行する MRI に関し、財団法人脳血管研究所美原記念病院倫理委員会で承認を得、遺族より承諾を得ている(021-02)。外来症例における検査は、通院中の疾患の経過観察における、必要な最低限の検査に位置づけられるが、検査希望がないものに対しては、個々の状況に応じて対応している(各種内服薬などの副作用検査のため最低限施行しなければならないものもあるため)。

C. 研究結果

1. 症例フォローの現状

2007年1月29日現在、263症例がフォローの対象となっている。平均年齢 74.3 ± 8.6 歳で(図1)、男43%、女57%で、若干女性が多い。

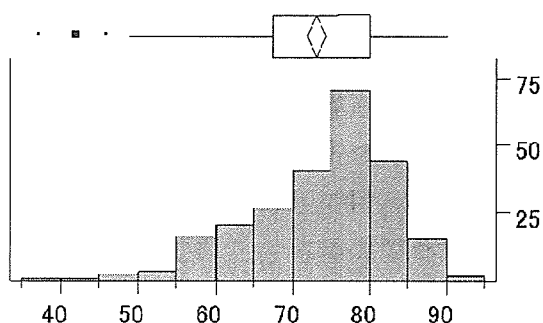


図1：全症例の年齢分布

各検査項目が欠落なく測定、記録されている症例は249例で、MMSE平均 21.9 ± 6.4 であった(図2)。認知症があり、すでにドネペジルによる治療が開始されている群と、認知症がなく治療が開始されていない、あるいは治療の対象になっていない群との間で、高血圧、高脂血症、糖尿病、喫煙に関する明らかな頻度の差は認めなかった(データ未提示)。

認知症がある群と、認知症がないあるいは治療対象となっていない群では、MMSEの平均は前者で17.5、後者で24.2であり、治療群で有意に低値であった($P < 0.0001$) (図3)。

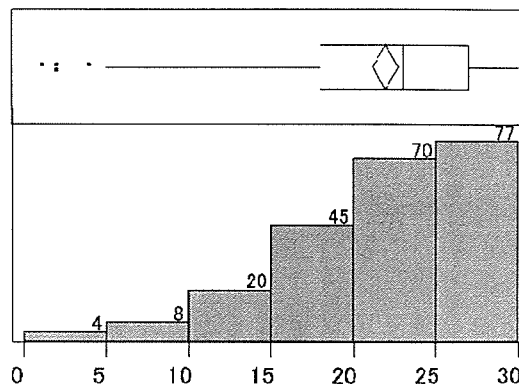


図2：全症例におけるMMSEの分布

VSRAD z-score を比較すると、認知症群で 2.54 ± 1.44 、認知症がないあるいは治療対象となっていない群で 1.25 ± 0.93 と、治療群で有意に高値であった($P < 0.0001$) (図4)。

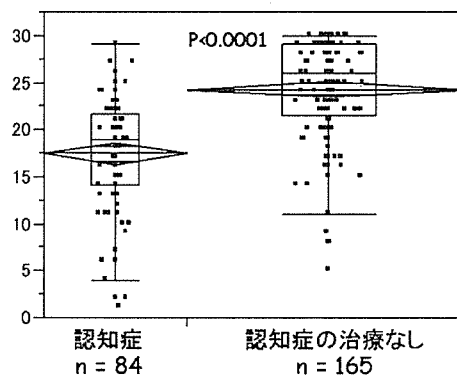


図3：認知症がある群と、認知症の治療がない群とのMMSEの比較。

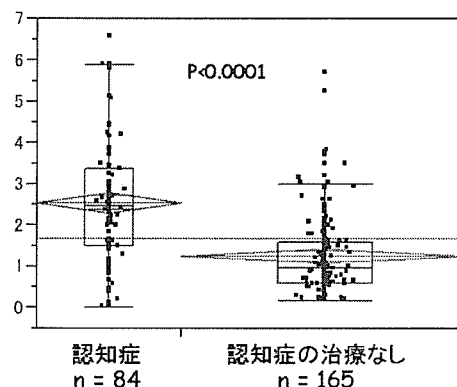


図4：認知症がある群と、認知症の治療がない群とのVSRAD z-scoreの比較。

MMSE と VSRAD の z-score との相関を検討したところ、認知症がある群と、治療がなされていない群での相関係数は、それぞれ -0.23 ($P=0.03$), -0.31 ($P<0.0001$) と統計学的には有意な値であるものの、強い相関はなかった (図 5).

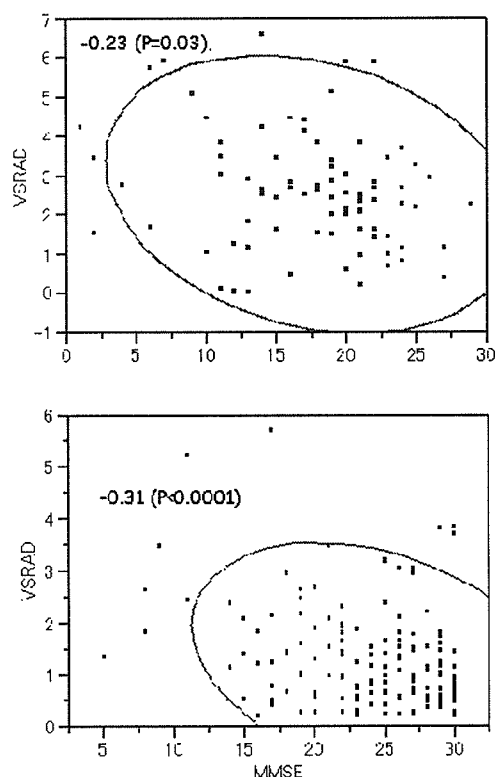


図 5 : 認知症がある群 (上) と治療がされていない群 (下) における MMSE と VSRAD z-score の散布図. 相関は弱い.

次に、MCI に適合する症例を抽出、検討するため、暫定的に MMSE24 点以上の症例に限って、ドネペジル治療群と非治療群とで比較検討した。その結果、既にドネペジルによる治療がされている群の MMSE は平均 25.3 ± 1.68 , 非治療群では平均 27.6 ± 2.0 と軽度であるが、有意に治療群で低値であった ($P=0.0005$) (図 6)。また VSRAD の z-score に関しても、ドネペジル治療群で平均 2.03 ± 0.24 , 非治療群で平均 1.09 ± 0.79 と治療群で有意に高値であった ($P=0.0005$) (図 7)。

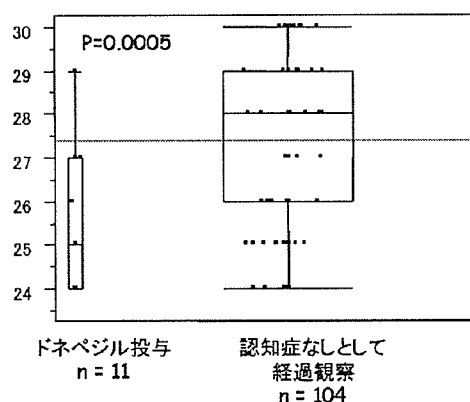


図 6 : MMSE24 点以上の症例において、ドネペジル治療群で MMSE が軽度低値.

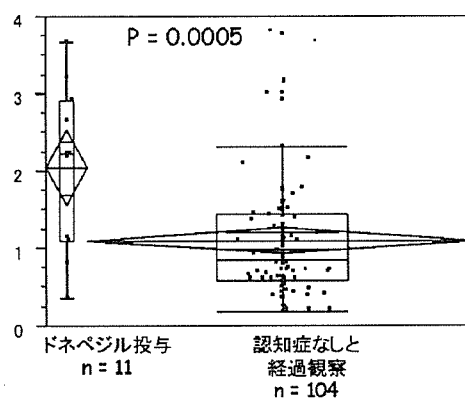


図 7 : MMSE24 点以上の症例において、ドネペジル治療群で VSRAD z-score が高い.

2. 剖検症例

臨床的に MCI と考えられる症例の剖検が得られたので提示する。症例：81 歳男性。高血圧で加療中。ラクナ梗塞による構音障害とせん妄で入院したが、それらの症状は加療により急速に改善した。一方、以前から家族に物忘れがあることに気付かれていたために退院後精査をすることとし、検査の予定が組まれた。HDS-R は 25/30, 26/30 であった。しかし退院後突然の吐血、腎不全、ショックで死亡した。剖検承諾、頭部 MRI 検索の承諾が得られた。一般病理学的検査により、腹部大動脈瘤破裂が確認された。

死亡後施行した頭部 3T-MRI では、年齢相応の大脳萎縮を、尾状核・視床にラクナ梗塞

を認めた(図 8). 神経病理学的に, 脳重は 1,150g. 上記小梗塞 (2mm) に加え, 以下の所見を認めた. 老人斑に関してはその出現は極めて稀で, A β による免疫染色でも, 一部の皮質に軽度のびまん性老人斑を認めるのみであった. 一方, 海馬, 海馬傍回にかけて神経原線維変化を多数認め(図 9), AT8 による免疫染色では, 神経原線維変化とびまん性に AT8 陽性の神経細胞である pretangles を多数認めた. Neuropil threads も多数認め, 一部に grain やアストロサイト内のタウ沈着を認めた(図 9-12). 神経原線維変化の分布は, Braak の stageII-III にほぼ相当するものであった. 青斑核に α -synuclein 陽性 Lewy 小体を認めたが, その他の部位には認めなかった.

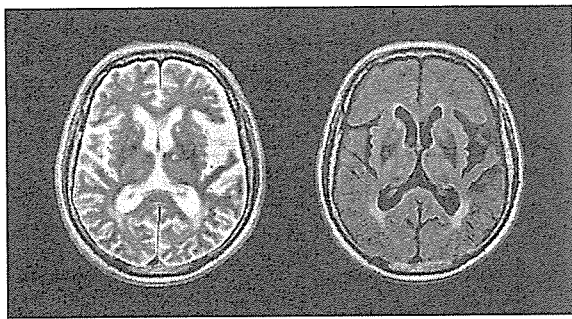


図 8 : 死亡後, 剖検前に施行した 3T-MRI. 軽度びまん性萎縮と, 基底核の小梗塞.

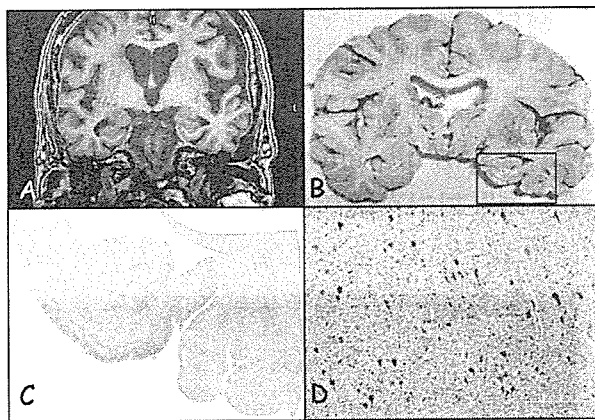


図 9 : 死亡後の SPGR による MRI (A). 同一レベルで断面を作成し(B), AT8 免疫染色を施行 (C は図 B の四角に相当). Transentorhinal cortex に多数のタウ陽性神経原線維変化, threads を認める(D).

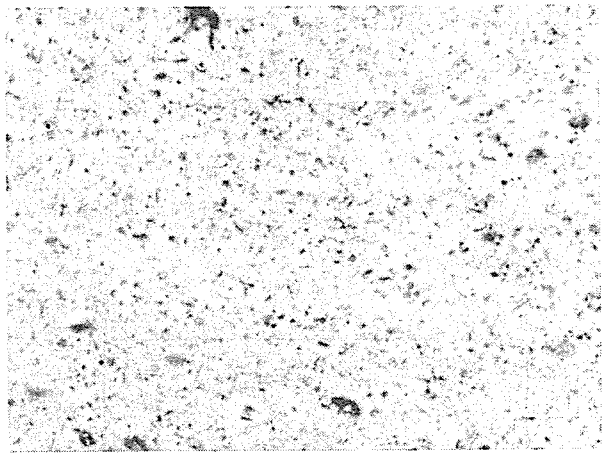


図 10 : Entorhinal cortex. Neuropil threads に加え, grain も認める. AT8 免疫染色.

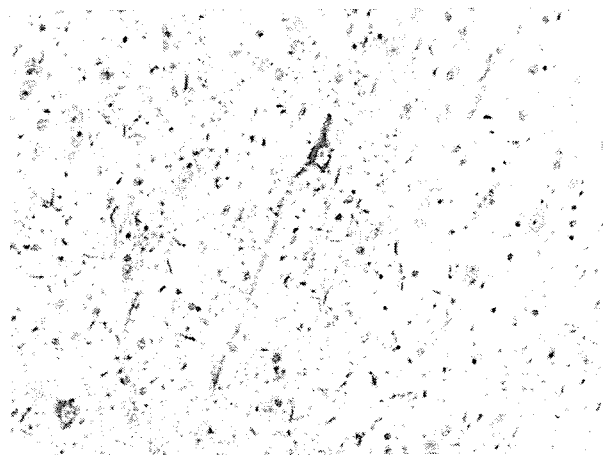


図 11 : 海馬錐体細胞の pretangle. AT8 免疫染色.

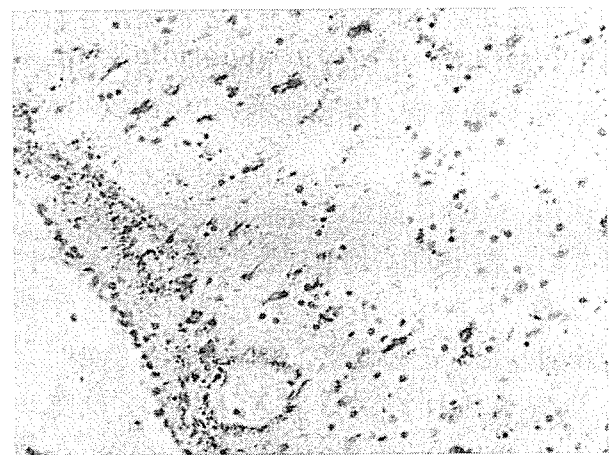


図 12 : 側脳室周囲アストロサイト内に認められたタウ陽性沈着. AT8 免疫染色.

D. 考察

現在までのところ, 各主治医により症例が経過観察されているので, 今後, 個々の症例

に関し、その臨床情報などを詳細に検討し直す必要がある。特に MMSE24 点以上の症例のなかで、ドネペジルで加療されている 11 例に関しては、MCI を含む可能性が高い。また同じく 24 点以上で治療を受けていない症例にも MCI が含まれる可能性は否定できない。興味深い点は、MMSE24 点以上に限っても、治療を受けている群とそうでない群に MMSE の平均、VSRAD z-score の平均に有意な差があったことである。このことは、主治医が治療を決定していくプロセスにおいて、MMSE や VSRAD の結果がどのように影響しているのかも含め、個々の症例を詳細に検討することで、特に MCI に対する早期介入の適応を明らかにする可能性がある。

また、今後より詳細な高次機能を含めた漏れのない検討を行うために、新規認知症症例や MCI 症例に対して、クリニカルパスとして、以下の項目を施行することとした。

1) 一般身体所見、血圧、脈拍、喫煙本数、アルコール量、2) 神経学的所見、3) 高次機能検査 (ア)MMSE と HDS-R (統一用紙で)、(イ)リバーミード、(ウ)NPI、(エ)うつ病スクリーニング、4) 血液検査、(ア)末梢血液：WBC, RBC, Plt, HB, Ht、(イ)生化学：TP, Alb, AST, ALT, γ -GTP, CRTNN, BUN, TC, LDL-C, TG, HDL-C, 糖, HBA1C、(ウ)特殊：甲状腺ホルモン FT3, FT4, TSH, ビタミン B12, 葉酸, ホモシステイン (オプション)、(エ)血清：ガラス板, TPHA, HB, HCV, ANA、5) パルスオキシメーターによる酸素飽和度 (症例により血液ガス)、6) 脳波、7) 心電図、レントゲン (オプション) 8) MRI、冠状断で T1, T2, FLAIR, T2* (適応があれば DWI) 9) VSRAD、10) 脳脊髄液検査 (入院例)：初圧、細胞数、総蛋白、糖、タウと A β などである。

MCI における剖検の報告は少ない³⁶⁷。一般に Alzheimer 病が多いとされているが、それ以外に neurofibrillary tangles

predominant form dementia⁸, argyrophilic grain disease⁹, cerebrovascular diseases, Lewy body disease, amyloid angiopathy, hippocampus sclerosis などがある。

本剖検例は、臨床的に詳細な神経心理学的検査などができず、VSRAD の施行にもいたらなかったが、臨床的には長期に物忘れだけが家族に気付かれていることなどから、amnesic MCI の範疇にはいっていたと思われる。神経病理学的に明らかな Alzheimer 病の所見はなく、神経原線維変化だけが主体であり、neurofibrillary tangles predominant form dementia に近いものとも思われるが、今後の検討を要する。合併した基底核の小梗塞は、極めて小さく、どの程度臨床症状に影響を与えたか難しいが、高齢者においては、大脳白質病変も含め、小虚血性病変を合併することは、過去の検討からも明らかであり、MCI における血管障害の関与に関しても慎重な検討を要するものと考えられた。そういった面からも、本剖検例は示唆に富むものである。

E. 結論

MCI の段階で、主治医が治療的介入をする根拠として、MMSE の軽度低下や VSRAD といった統計画像の結果が影響するかもしれない。今後、上記に提示したパスによる検査を確立すると同時に、MCI の個々の症例を、詳細に検討することが、認知症予防最適介入法の開発に繋がるものと考えられる。MCI の剖検例は極めて貴重であり、今回提示したのと類似症例を蓄積すること、また剖検前に頭部 MRI を施行することは、MCI の背景病理を考える上で極めて重要であろう。

[参考文献]

1) Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 2007;27:22-31.

- 2) Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-1270.
- 3) Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:665-672.
- 4) 村山繁雄, 齋藤祐子, 笠畑尚喜. 軽度認知機能障害の神経病理. *神経研究の進歩* 2004;48:441-449.
- 5) Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;62:1199-1201.
- 6) Jicha GA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Argyrophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:602-609.
- 7) Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Arch Neurol* 2006;63:674-681.
- 8) Jellinger KA, Attems J. Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease. *Acta Neuropathol (Berl)* 2007;113:107-117.
- 9) Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2004;63:911-918.
- Suzuki N, Mihara B, Takagi Y, Koto A: Corticobasal degeneration as cause of progressive non-fluent aphasia: a clinical, radiological and pathological study of an autopsy case. *Neuropathology* 26:569-578, 2006
2. Takao M, Akiyama H, Kaburagi H, Ogata K: Familial spastic paraplegia of two siblings –clinical and neuropathologic analysis. *Brain Pathol* 16: S64, 2006
3. Takao M, Sato H, Suzuki N, Nishino I, Yoshikawa T, Ishihara T: A case report of possible myotonic dystrophy without DM1 or DM2 gene mutations. Clinical and pathologic analyses. *Brain Pathol* 16: S145, 2006
4. 高尾昌樹, Ghetti B: 【認知症の動的神経病理】 アルファシヌクレイノパチー. *臨床検査*: 50 1130-1136, 2006
5. 美原淑子, 高畑君子, 栗原真弓, 高橋陽子, 永島隆秀, 富田裕, 高尾昌樹, 美原盤: 音楽療法により Quality of Life が向上した筋萎縮性側索硬化症患者の 1 例 Schedule for the Evaluation of Individual Quality of Life-Direct Weighting による評価. *日本音楽療法学会誌* 6: 33-40, 2006
6. 美原盤, 美原淑子, 藤本幹雄, 永島隆秀, 富田裕, 高尾昌樹: 筋萎縮性側索硬化症に対する音楽療法 神経心理学的検査と生理学的側面からの検討. *日本音楽療法学会誌* 6:23-32, 2006
7. 秋山久尚, 百島祐貴, 高尾昌樹, 荒崎圭介, 星野晴彦: 左片麻痺で発症し, 多彩な頭部画像変化を認めた 39 歳男性剖検例. *脳と神経* 58: 347-362, 2006
7. 高尾昌樹, 厚東篤生: ラクナ梗塞の病理. *日本臨床* 64(増 8): 134-138, 2006
8. 高尾昌樹: Presenilin 1 の新規 S170F 変

F. 健康危険情報

該当なし.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takao M, Tsuchiya K, Mimura M, Momoshima S, Kondo H, Akiyama H,

- 異を伴う，20代発症のLewy小体を伴う家族性アルツハイマー病. *Brain & Nerve* 15:5, 2006
9. 高尾昌樹, 厚東篤生: スポーツ医学エビデンス 身体活動で疾病は予防・改善可能か? 脳血管疾患. *臨床スポーツ医学* 23: 693-700, 2006
 10. 高尾昌樹: こむら返り. *神経内科* 64: 334-340, 2006
- ## 2. 書籍
1. 高尾昌樹, Ghetti B: FTDP-17 と Pick 病. *アルツハイマー病診断* (村山繁雄編). 真興交易出版, 東京, 2006, p187-198
 2. 大平雅之, 高尾昌樹: てんかん重積状態の管理方法は. *EBM 神経疾患の治療* (岡本幸一, 棚橋紀夫, 水沢英洋 編), 中外医学社, 東京, 2007, p515-518
 3. 永島隆秀, 高尾昌樹, 濱田潤一: 頭蓋内圧亢進・脳浮腫徴候. *神経救急・集中治療ハンドブック* (篠原幸人編), 医学書院, 東京, 2006, p106-111
- ## 3. 学会発表
1. 高尾昌樹: 進行性の失語で発症し, 高度の認知症(痴呆)を認めた死亡時67歳の症例. 第103回日本内科学会講演会「内科専門医によるCPC」, 横浜, 2006.4.16
 2. 大平雅之, 高尾昌樹, 橋本順, 白景明, 鈴木則宏: パーキンソン症候群に対するMIBG心筋シンチグラフィの外来診療での意義. 第47回日本神経学会総会, 東京, 2006.5.11-13
 3. 高尾昌樹, 秋山久尚, 鍋木秀夫, 緒方謙太郎: 家族性痙性対麻痺の兄弟剖検例.
 4. 佐藤秀樹, 高尾昌樹, 鈴木則宏, 荒畑創, 西野一三, 吉川勉, 石原傳幸: 筋強直性ジストロフィーが疑われたが, 遺伝子検索でDM1, DM2 遺伝子異常を認めないミオパチーの1例. 第47回日本神経病理学会総会, 岡山, 2006.5.24-26
 5. 山口啓二, 高尾昌樹, 高橋一司, 野川茂, 橋本信夫, 鈴木則宏: 虚血発症型モヤモヤ病に対する内科的治療に関する検討. 第24回日本神経治療学会総会, 横浜, 2006.7.13-14
 6. 高尾昌樹: FTDP-17の神経病理. 第20回老年期痴呆研究会, 東京, 2006.7.22
 7. 高尾昌樹, 池田栄二, 藤田 眞幸, 厚東篤生, 福内靖男: 成人型 Neuronal ceroid-lipofuscinosis (Kufs)の1例. 第84回関東臨床神経病理懇話会, 東京, 2006.7.22
 8. Takao M, Akiyama H, Kaburagi H, Ogata K: Familial spastic paraplegia of two siblings -clinical and neuropathologic analysis. XVI International Congress Of Neuropathology, San Francisco, California, 2006.09.10-15
 9. Takao M, Sato H, Suzuki N, Nishino I, Yoshikawa T, Ishihara T: A case report of possible myotonic dystrophy without DM1 or DM2 gene mutations. XVI International Congress Of Neuropathology, San Francisco, California, 2006.09.10-15
 10. 高尾昌樹: 神経病理から見た認知症のトピックス. 第81回生涯教育研修セミナー, 東京, 2007.2.10
- ## H 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得 該当なし.
 2. 実用新案登録 該当なし.
 3. その他 該当なし.

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

分担研究者：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

研究協力者：足立浩祥 大阪大学保健センター

石川智久 愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学分野

研究要旨

軽度認知障害（MCI）及び軽症 Alzheimer's disease (AD) の診断における、リバーミード行動記憶検査（Rivermead Behavioural Memory Test:RBMT）の有用性について MMSE 及び ADAS-J cog と比較検討した。対象者は、CDR=0.5 に該当する者が 22 名、CDR=1 に該当する者が 34 名であった。個々の症例の RBMT profile score 及び screening score と ADAS-Jcog の得点について、これまで報告されている標準化されたカットオフ値を用いた場合の感度について検討を行った。この結果、それぞれのカットオフ値による CDR 0.5 の患者の偽陰性 false-negative となる割合は、ADAS-Jcog で 68% であった。これに対し、RBMT profile score では 9%、RBMT screening score では 18% であり、ADAS-Jcog と比して良好な結果が得られた。CDR 1 の場合は、ADAS-Jcog の偽陰性の割合も、35% に減少した。MCI のスクリーニングには RBMT の感度が高く、進展の観察には ADAS-Jcog が有用であることが明らかになった。

A. 研究目的

軽度認知障害（MCI）¹ 及び軽症 Alzheimer's disease (AD) の診断における、リバーミード行動記憶検査（Rivermead Behavioural Memory Test:RBMT）^{2,3} の有用性について MMSE⁴ 及び ADAS-J cog^{5,6} と比較検討した。

B. 研究方法

愛媛大学医学部附属病院精神科神経科、および関連 2 施設の高次脳機能外来を受診し、NINCDS-ADRDA の possible ないし probable AD、あるいは Petersen の提唱する基準で

amnesic MCI と診断された CDR 0.5 の 22 名と、より重症例として CDR 1 の AD 例 34 名に対して、ADAS-Jcog、RBMT を施行した（表）。そして、各検査間の相関関係を検討した。また、通常用いられる各々の検査のカットオフ値を用い検討を行った。

（倫理面への配慮）

全対象者ないし介護者に対して、本研究の内容を十分説明したのちに同意を得た。

C. 研究結果

MMSE ないし ADAS-Jcog と RBMT profile score 及び screening score の相関関係を検討したところ、Pearson の相関係数はいずれ

も 0.5 前後であり、統計学的にも $p < 0.01$ と有意な相関を認めた。次に、個々の症例の RBMT profile score 及び screening score と ADAS-Jcog の得点について、これまで報告されている標準化されたカットオフ値を用いた場合の感度について検討を行った。この結果、それぞれのカットオフ値による CDR 0.5 の患者の偽陰性 false-negative となる割合は、ADAS-Jcog で 68%であった。これに対し、RBMT profile score では 9%、RBMT screening score では 18%であり、ADAS-Jcog と比して良好な結果が得られた。CDR 1 の場合は、ADAS-Jcog の偽陰性の割合も、35%に減少した (図 1、図 2)。

D. 考察

日常記憶の障害を評価する RBMT は、ごく初期の段階で、通常のスクリーニング検査では見落とされうる日常生活場面で必要なさまざまな記憶形態の障害を検出することができるため、MCI 及び初期 AD の適切な診断を行っていく上で、診断に役立つものと考えられる。一方、ADAS-Jcog は、MCI から AD への移行を含めた AD の進行過程をとらえる場合に有用であると思われる (図 3)。

E. 結論

MCI のスクリーニングには RBMT が、MCI および AD の重症度の評価には ADAS-Jcog が有用である。

[参考文献]

- 1) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, Ivnik RJ, Tangalos EG, Kokmen E: Mild cognitive impairment: Clinical characterization and outcome. Arch Neurol 1999;56:303-308.
- 2) Wilson B, Cockburn J, Baddeley A, Hiron R: The development and validation of a test battery for detecting and monitoring everyday memory problems. J Clin Exp Neuropsychol 1989;11:855-870.
- 3) Kazui H, Watamori TS, Honda R,

Tokimasa A, Hirono N, Mori E: The validation of the Japanese version of the Rivermead Behavioural Memory Test. A test for everyday memory (in Japanese). Shinkei Kenkyu no Shinpo 2002;46:307-318.

4) Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR: 'Mini-Mental State': A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. J Psychiatric Res 1975;12:189-198.

5) Rosen WG, Mohs RC, Davis KL: A new rating scale for Alzheimer's disease. Am J Psychiatry 1984;141:1356-1364.

6) Homma A, Fukuzawa K, Tsukada Y, Ishii T, Hasegawa K, Mohs RC: Development of a Japanese version of Alzheimer's Disease Assessment Scale (ADAS) (in Japanese). Jpn J Geriatr Psychiatry 1992;3:647-655.

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Toyota Y, Ikeda M, Shinagawa S, Matsumoto T, Matsumoto N, Hokoishi K, Fukuhara R, Ishikawa T, Mori T, Adachi H, Komori K, Tanabe H. Comparison of behavioral and psychological symptoms in early-onset and late-onset Alzheimer's disease. Int J Geriatr Psychiatry (in press)
2. Matsumoto N, Ikeda M, Fukuhara R, Shinagawa S, Ishikawa T, Mori T, Toyota Y, Matsumoto T, Adachi H, Hirono N, Tanabe H. Caregiver's burden associated with behavioral and psychological symptoms of dementia in the local community elderly people. Dement Geriatr Cogn Disord (in press)

3. Yokota O, Tsuchiya K, Itoh Yoshinori, Ishizu H, Akiyama H, Ikeda M, Kuzuhara S, Otomo E. Frontotemporal lobar degeneration with ubiquitin pathology: an autopsy case presenting with semantic dementia and upper motor neuron signs with a clinical course of 19 years. *Acta Neuropathol* 112:739-749,2006
 4. Nagao M, Sugawara Y, Ikeda M, Fukuhara R, Ishikawa T, Murase K, Kikuchi T, Mochizuki T, Miki H. Heterogeneity of posterior limbic perfusion in very early Alzheimer's disease. *Neuroscience Research* 55 : 285-291, 2006
 5. Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Nestor PJ, Tanabe H. Correlation of visual hallucinations with occipital rCBF changes by donepezil in DLB. *Neurology* 66 : 935-937, 2006
 6. Mori T, Ikeda M, Fukuhara R, Sugawara Y, Nakata S, Matsumoto N, Nestor PJ, Tanabe H. Regional cerebral blood flow change in a case of Alzheimer's disease with musical hallucinations. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 256 : 236-239, 2006
 7. Ikeda M. Donepezil for BPSD in dementia with Lewy bodies: a preliminary study. *PSYCHOGERIATRICS* 6 : s35-s37, 2006
 8. Shinagawa S, Ikeda M, Shigenobu K, Mori T, Fukuhara R, Nestor PJ, Tanabe H. Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared to Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21 : 74-80, 2006
 9. Ikeda M. Attitude of community dwelling elderly people regarding dementia and driving. *Jpn Bull Soc Psychiat* 14 suppl : 155-157, 2006
 10. Ishikawa T, Ikeda M, Matsumoto N, Shigenobu K, Brayne C, Tanabe H. A longitudinal study regarding conversion from mild memory impairment to dementia in a Japanese community. *Int J Geriatr Psychiatry* 21 : 134-139,2006
 11. Ikeda M, Patterson K, Graham KS, Lambon Ralph MA, Hodges JR. A horse of a different colour: Do patients with semantic dementia recognize different versions of the same object as the same? *Neuropsychologia* 44 : 566-575, 2006
 12. 品川俊一郎, 池田 学, 豊田泰孝, 松本光央, 松本直美, 足立浩祥, 森 崇明, 石川智久, 福原竜治, 銚石和彦, 田辺敬貴. 地域在住高齢者における主観的もの忘れの背景因子の検討. *老年精神医学雑誌*(印刷中)
 13. 安部幸志, 荒井由美子, 福原竜治, 池田学. 家族が認知症となった場合の対処行動—一般生活者に対する調査から—. *日本医事新報* 4292 : 63-67, 2006
 14. 松本光央, 池田 学, 豊田泰孝, 石川智久, 上村直人, 博野信次, 田辺敬貴. アルツハイマー病の運転能力低下に関するスクリーニング検査—ドライビングシミュレーターを用いた運転能力評価について—. *老年精神医学雑誌* 17 : 977-985, 2006
 15. 松本直美, 池田 学, 福原竜治, 兵頭隆幸, 石川智久, 森 崇明, 豊田泰孝, 松本光央, 足立浩祥, 品川俊一郎, 銚石和彦, 田辺敬貴, 博野信次. 日本語版 NPI-D と NPI-Q の妥当性と信頼性の検討. *脳神経* 58 : 785-790, 2006
2. 学会発表
- 1) Ikeda M : Treatment of BPSD with

atypical antipsychotics: Valid or not?
“Symposium: Principles of pharmacological
treatment for BPSD”. The 6th Annual
Meeting of International College of
Geriatric Psychoneuropharmacology,
Hiroshima, Japan, October 3-6, 2006

2) Ikeda M : non-pharmacologic treatment
and care. “Symposium: Clinical Issues”. 5th
International Conference on
Frontotemporal Dementias, San Francisco,
USA, September 6-8, 2006

3) 池田 学 : 地域における MCI の診断法と
検出後の介入に関する問題点. シンポジウム
「わが国のフィールドスタディーにおける
MCI」. 第 21 回日本老年精神医学会, 東京, 6
月 30-7 月 1 日, 2006

4) 池田 学 : BPSD の薬物療法. シンポジウ
ム「認知症の病態と治療薬の開発」. 第 16
回日本臨床精神神経薬理学会, 小倉, 10 月
25-10 月 27 日, 2006

H 知的財産権の出願・登録状況
特になし

軽度認知障害の MRI 解析

分担研究者：松田博史 埼玉医科大学病院核医学科
研究協力者：山下典生 筑波大学臨床医学系精神医学
根本清貴 筑波大学臨床医学系精神医学
久慈一英 埼玉医科大学病院核医学科
今林悦子 埼玉医科大学病院核医学科
佐藤典子 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部

研究要旨

アルツハイマー病の軽度認知障害の段階での MRI を用いた早期診断法として、tensor-based morphometry (TBM) を用いる方法を開発した。3次元収集 T1 強調画像から抽出した脳実質画像を標準脳テンプレートに線形変換した後に、高次元非線形変換を行い、テンプレートに正確に形態変換した。その非線形変換から得られたヤコビアン決定要素画像を自然対数変換して得られ縮小画像を用いて、アルツハイマー病での特徴的な萎縮部位を抽出した。さらに、健常高齢者のデータから正常画像データベースを作製し、個々のアルツハイマー病脳との特徴的な萎縮部位における統計解析を行った。得られた Z スコアから ROC 解析を行ったところ、voxel-based morphometry (VBM) と同様の診断精度を得ることができた。TBM は信号不均一性に影響を受けにくく、アルツハイマー病早期診断のための解析法として有用と思われる。

A. 研究目的

アルツハイマー病の MRI による診断に最近、voxel-based morphometry (VBM) が良く用いられている。しかし、VBM では、解剖学的標準化、特に非線形変換が不完全なために得られた変化が、その領域と隣接する領域のどちらで起こっているかを識別することは困難である。VBM に対して、各人の脳を標準脳に変換する際の非線形変換のパラメータを定量的に評価する Tensor-based morphometry (TBM) は、より正確で妥当性に優れた定量的脳形態評価法として注目されている。今回、われわれは、TBM 解析法を確立し、初期アルツハイ

マー病に応用した。

B. 研究方法

対象は国立精神・神経センター武蔵病院のもの忘れ外来を受診し、健忘型の軽度認知障害と診断された後に、2年～6年の経過でアルツハイマー病に移行した 61 人の患者と、82 人の健常高齢者である。これらの対象者の 3次元収集 T1 強調画像を元に、Ohnishi らの方法¹⁾に従い、脳実質を抽出した後に、標準脳テンプレートに対して線形変換を行った。その後、再度、標準脳テンプレートへの高次元非線形変換を Statistical Parametric Mapping 2002 年度版

(SPM2)により行った。その非線形変換から得られたヤコビアン決定要素画像を自然対数変換し、標準脳に対する縮小と拡大の2つの画像に分離した。この縮小画像を用いて、アルツハイマー病と健常高齢者のグループ解析を行った。この解析結果からアルツハイマー病での特徴的な萎縮部位を抽出した。さらに、健常高齢者のデータから正常画像データベースを作製し、個々のアルツハイマー病脳との特徴的な萎縮部位における統計解析をZ検定により行った。得られたZスコアからROC解析を行い、TBMによるアルツハイマー病の診断能を検討した。

(倫理面への配慮)

国立精神・神経センター武蔵地区倫理委員会の承認の上、被検者には文書による同意を得た。

C. 研究結果

SPMによる健常高齢者61例とアルツハイマー病82例の軽度認知障害の段階のMRIのTBMのグループ解析では、両側海馬傍回(Talairach座標、x y z; -26,1,-14 22,-1,17、t値7.0~7.6)に縮小、すなわち萎縮が顕著であった。この領域のZスコアを求めROC解析を行ったところ、曲線下面積は0.908であり、健常高齢者と軽度認知障害の段階でのアルツハイマー病の識別率は、84%であった。

D. 考察

MRIのTBMは主に個々のアルツハイマー病患者の縦断的な萎縮を定量的に統計解析するために用いられてきた。今回新たに、TBMをアルツハイマー病の横断的な診断に用いたところ、従来のVBMによる解析結果²⁾とほぼ同様の結果を得ることができた。既にOhnishiら¹⁾は、このTBMを統合失調症における横断的な検討に用いており、良好な結果を得ている。VBMは、MRIの信号不均一性に精度が依存しやすい。一方、TBMは、MRIの信号不均一性に影響を受けることは

少ないものの、画像歪みに精度が依存しやすい。従って、いずれの方法にしても、画像の前処理として、信号不均一性と画像歪みの補正をすることが望ましい。TBMは、解剖学的位置精度が高いため、個々のアルツハイマー病の縦断的検討でも有用と考えられる。さらに、画像歪みが少ないMRI機種を用いれば、機種間の統計解析結果の差もVBMよりも小さくすることが可能と思われる。このことは、正常画像データベースの共有化に有利である。

E. 結論

MRIのTBM解析は、アルツハイマー病の早期診断に有用である。

[参考文献]

1. Ohnishi T, Hashimoto R, Mori T, et al. The association between the Val158Met polymorphism of the catechol-O-methyl transferase gene and morphological abnormalities of the brain in chronic schizophrenia. *Brain*. 2006;129:399-410.
2. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett*. 2005;382:269-274.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Matsuda H: Functional neuroimaging in Alzheimer's disease. *Radiation medicine* 24(4):302-308,2006.
2. Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Mori T, Yamashita F, Matsuda H, Mori E: Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild

Alzheimer's disease. Eur J Nucl Med Mol Imaging 33(7):801-809,2006.

3. Nakano S, Asada T, Yamashita F, Kitamura N, Matsuda H, Hirai S, Yamada T: Relationship between antisocial behavior and regional cerebral blood flow in frontotemporal dementia. Neuroimage 32(1):301-306,2006.

2. 学会発表

1. 松田博史：軽度認知機能障害（MCI）；脳画像（シンポジウム、脳画像と神経病理）、第47回日本神経病理学会総会学術集会、岡山、平成18年5月25日
2. Matsunari I, Samuraki M, Chen W, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M, Tonami N: Head-to-head comparison of FDG PET and voxel-based morphometry for the detection of Alzheimer's disease, 53rd Annual meeting of Society of Nuclear Medicine, San Diego, June 5, 2006.
3. Samuraki M, Matsunari I, Chen W, Yajima K, Yanase D, Fujikawa A, Takeda N, Nishimura S, Matsuda H, Yamada M. FDG PET in patients with mild Alzheimer's disease before and after correction for cortical atrophy. 53rd Annual meeting of Society of Nuclear Medicine, San Diego, June 5, 2006.
4. 松田博史：早期発見と画像（シンポジウム II 認知症の早期発見と治療）、第48回日本老年医学会総会、金沢、平成18年6月8日。
5. 松田博史：アルツハイマー病の画像診断の進歩（シンポジウム、アルツハイマー100年の回顧とこれからの課題）、第21回日本老年精神医学会、東京、平成18年6月30日。
6. 山下典生、根本清貴、松田博史、朝田 隆：脳抽出アルゴリズムの開発とアルツハイマー型痴呆における脳萎縮の評価への応

用、第21回日本老年精神医学会、東京、平成18年7月1日。

7. 松田博史、久慈一英、今林悦子：eZISによるアルツハイマー型認知症の自動診断—疾患特異領域マスクの有用性—、第65回日本核医学会関東甲信越地方会、東京、平成18年7月15日。

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

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

分担研究者：有馬邦正 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部
研究協力者：古田伸夫 国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部
佐藤典子 国立精神・神経センター放射線部

研究要旨

記憶障害の訴えで受診した患者について WMS-R を用いて記憶障害を評価し、MRI にて海馬領域の萎縮を評価した。記憶障害を認める群(MCI)では健常者と比べて認知機能検査(MMSE)の得点が有意に低く、VBM を用いた解析では海馬領域の萎縮を有意に認めた。VBM を用いた MRI 検査の評価は MCI の診断に有用である。

A. 研究目的

軽度認知障害 (Mild Cognitive Impairment;以下 MCI)はその後認知症へと進展する率が健常高齢者と比べて高いといわれ、MCI の早期発見、診断が認知症への進展予防、早期治療には重要である。

本研究では詳細な記憶検査 (Wechsler Memory Scale;WMS-R) と MRI を voxel-based morphometry (VBM) により解析し、MCI の特徴を明らかにし、早期診断法について検討した。

B. 研究方法

武蔵病院もの忘れ外来を受診した者のうち、60 歳以上であり、初診時スクリーニング検査 (Mini-Mental State Examination;MMSE および改訂長谷川式痴呆スケール;HDS-R) で正常範囲 (カットオフ値は MMSE 23/24、HDS-R 19/20) であった者を対象とした。

WMS-R の記憶項目について Index 85

(-1SD)を基準として記憶障害あり、なしの 2 群にわけ、性別・年齢をマッチさせた健常者 (当院で MRI 検査を施行)を加えて MRI 検査につき VBM を用いて検討した。

(倫理面への配慮)

WMS-R、MRI 検査の施行は認知症と MCI の診断法としては通常診療行為に含まれる。

研究結果の発表にあたり、患者個人が特定される氏名、連絡先などのデータは一切使用しなかった。

C. 研究結果

スクリーニング検査で正常範囲 (カットオフ値以上) であった例に WMS-R を施行、記憶項目のすべてにおいて Index 85 以上(-1SD 以内)のものを主観的記憶障害の訴えのみの群 (Subjective Complaint Only;SC/O)、1 項目以上で Index 85 未満のものを記憶障害ありの群 (MCI)として検討した。年齢、性比に有意差は認めず、MMSE 得点、HDS-R 得点、RCPM 得点に有意差を認めた。WMS-R の下位項目のうち、注意・集中力においては有意

差を認めなかった (表 1)。

表 1. 主観的記憶障害の訴えのみの群(SC/O)とMCI群の年齢、心理検査結果

		SC/O	MCI	p
N		38	50	
Sex		17:21	20:30	N.S
Age		72.1±6.80	74.0±6.58	N.S
MMSE		27.7±1.74	26.3±1.63	0.0004
HDS-R		27.7±2.05	25.0±2.59	0.0000
RCPM		30.7±3.90	28.0±5.00	0.0069
W	verbal	108.7±12.2	80.3±11.9	0.000
M	visual	111.5±10.0	81.8±16.4	0.000
S	general	110.9±11.0	79.5±11.4	0.000
I	attention	105.3±12.8	100.2±13.1	N.S
R	delayed	104.6±10.8	68.5±10.8	0.000

(Sex:Chi-squared test of independence、他:Mann-Whitney's U test)

健常群(Healthy Controls:HC)を加えて年齢を60才以上80歳以下として年齢をマッチさせて3群間にて検討を加えた。年齢、性別に有意差を認めず、MMSE得点では有意差を

認めた。またVBMを用いたMRI検査における海馬領域の評価にて嗅内野皮質のZ-Scoreに有意差を認めた(表2)。

表 2. 健常群(HC)、主観的記憶障害の訴えのみの群(SC/O)とMCI群の年齢、MMSEとVBM結果

		HC	C/O	MCI	p
N		24	24	23	
M:F		11:13	8:16	6:17	N.S
Age		69.9±5.64	71.3±5.56	72.6±5.00	N.S
MMSE		28.5±1.44	27.5±1.93	26.0±1.52	0.0001
VSRAD	Z-score	0.73±0.27	1.13±0.63	1.36±1.03	0.0423
	WB.atrophy	0.05±0.08	0.03±0.02	0.06±0.05	N.S
	Ent.atrophy	0.03±0.06	0.15±0.22	0.24±0.30	0.0071
	atr.ratio	1.15±3.04	4.84±6.47	5.63±7.33	0.0119

(Sex: Chi-squared test of independence、他:Kruskal-Wallis test)

D. 考察

MMSEやHDS-Rの簡易スクリーニングで正常範囲例のうち、WMS-Rにおいて記憶障害を認めるものをMCIと定義したが、VBMを用いた検討により健常例との間に嗅内野皮

質の萎縮率、Z-scoreで有意差を認め、記憶障害との関連、早期発見への有用性が示唆された。

記憶障害の主観的訴えはあるがWMS-R上正常域にある群は健常例と有意差は認めない

ものの決して同一の群とはいえない。
WMS-R の 5 指標間での有意な低下の検討が必要である。また、SPECT や他の簡便な心理検査との組み合わせなどにより MCI 前段階での早期発見には開発・検討の余地があるものとする。

E. 結論

VBM を用いた MRI 検査の評価は MCI の診断に有用である。

記憶障害の訴えがあるが、検査上記憶障害を認めない群については今後もその評価が必要である。

[参考文献]

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 学会発表

1. 古田伸夫, 有馬邦正, 佐藤典子, ほか :
Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) and MRI voxel-based morphometry in MCI. 第 6 回国際老年精神神経精神薬理学会, 広島, 2006.10.3

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

相模原病院での MCI 症例について

分担研究者：長谷川一子 国立病院機構相模原病院神経内科

研究協力者：岩本康之介 国立病院機構相模原病院神経内科

研究要旨

MCI 患者、自験（5 例）について当班で統一した方法を用いて心理学的、画像評価を行った。心理学的検査では WAIS や MMSE では比較的知能が保たれていても記憶の障害が検出でき、RBMT の有効性が示された。脳血流 SPECT では楔前部～後部帯状回の血流低下を認めた。症例の蓄積と経過観察を行うことにより、病状の進展様式の解明することが可能となる。また、進展様式を検討することにより、当班の目的である増悪の抑制、発症の予防を目指すことも可能と思われる。

今回は、MCI の原因疾患である tauopathy の一つである進行性核上性麻痺 PSP の REM 睡眠構築異常の有無について予備的に検討した。その結果、PSP では睡眠構築は比較的保たれていること、REM 睡眠もある程度認められ、いわゆる synucleinopathy とは異なった睡眠構築であることが示された。

A. 研究目的

1) わが国の高齢化率は他の先進国に類を見ないスピードで超高齢化社会になりつつある。このため、MCI 患者の自然経過が注目されている。今回 2 年以上経過観察を行っている自験 5 症例について心理学的、画像評価を検討し、病状の進展様式を検討した。自験 5 症例は現在のところ、記銘力の低下は徐々に進行しているものの、他の脳機能には著変なく、アルツハイマー病など他の変性疾患への進行の徴候も認めていない。これらの純粋な MCI 患者の病状の進展様式を調査し、いかにして MCI の状態を保つかは MCI の発症抑制に結びつくものと思われ、今後の MCI の増悪の抑制、発症の予防に結び付けていくことが最終目的である。

2) MCI の原因疾患となるパーキンソン病をはじめとする synucleinopathy では睡眠構築の異常や REM 関連の行動異常が知られている。今回、同様の事象が PSP など tauopathy にも

生じるかを自験例により、予備的に検討した。

B. 研究方法

1) 自験 MCI 患者は罹病期間が 2 年以上で、当院で 1 年以上経過を観察している 5 症例である。自験 MCI 患者について本班で定めた検査法である、MMSE、HDR-S、WAIS-R、FAB、三宅式記名力検査、リバーミード行動記憶検査にわれわれはレーブン色彩マトリックス検査を加えて、認知機能の評価を行った。また、松田らの方法に準じて ECD-SPECT、MRI 検査、さらに MIBG 心筋シンチグラムを施行した。

2) PSP 患者の診断はわが国の PSP 診断基準に基づいた。自験 PSP 3 症例について睡眠脳波検査を行った。検査結果は睡眠脳波解析ソフトを用いて睡眠構築について解析した。

1)、2) の検査を行うにあたり、検査の目的、方法について説明し、同意を得た場合に検査を施行し、倫理面への配慮を行った。