

## C. 研究結果

### 1. MCI について

1) MCI 症例における心理学的検査の結果。症例は男性 3 例, 女性 2 例。発症年齢平均 70 才。罹病期間 1~3 年。いずれも物忘れが酷くなったという訴えにて来院。表 1 に示すように, 全例とも WAIS-R は正常~正常下限であった。しかし, MMSE, レーブン, FAB で低下傾向, 三宅式記銘検査, リバーミード行動記憶検査では有意な得点の低下を認めた。三宅式記名検査では無関係対語では殆どの症例で得点が 0 日書く, 有意な低下を示した。また, リバーミード行動記憶検査でも標準プロフィール平均 8.4 (カットオフ 15) の平均 3/12 (カットオフ 3) と有意な低下を認めた。

表 1)

	69M	71M	71F
MMSE	28/30	17/30	25/30
WAIS 言語	100	112	94
WAIS 動作	100	101	86
WAIS・全	100	107	89
FAB	15/18	13/18	14/18
三宅式(有)	8.3	5.3	5.7
三宅式(無)	0.7	0.7	0
レーブン	31/36	16/36	23/36
リバーミード	15/24	7/24	24/26
スクリーニング	6/12	2/12	1/12
	71F	78M	
MMSE	27/30	23/30	
WAIS 言語	112	108	
WAIS 動作	101	108	
WAIS・全	107	109	
FAB	14/18	11/18	
三宅式(有)	7.7	9	
三宅式(無)	0	0	
レーブン	27/36	25/36	
リバーミード	27/36	25/36	
スクリーニング	3/12	3/12	

### 2) 画像検査結果

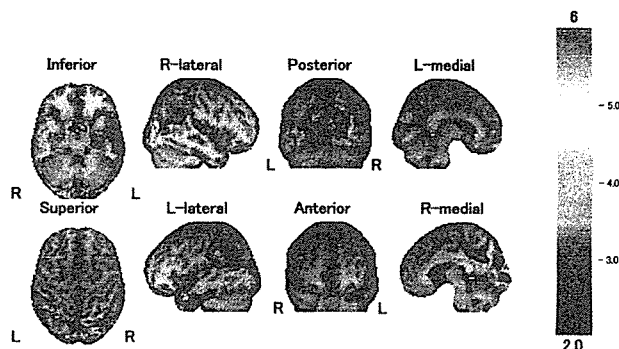
#### (1) MRI 結果

全般的な脳萎縮の程度は症例により様々であった。自験 5 症例についてはいわゆるラクネ梗塞や, 脳質周囲の T2 高吸収域などは見られなかった。部位別では, 一例で側頭葉上部内側面の萎縮が他の部位に比較して高度な萎縮を認めた。なお, この症例は 1 年前の MRI 画像との比較で, 萎縮の程度の進行, 記銘力の増悪を認め, 心理検査時には聞き間違いが多いといった症状がみられた。

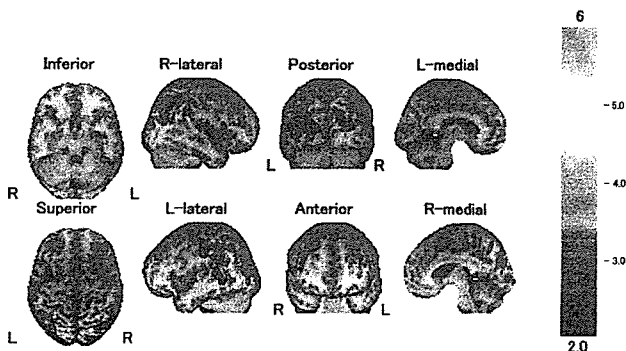
#### (2) 脳血流シンチグラム結果

それぞれの症例について MRI 画像と SPECT 画像の対比 (図 1~5) と所見のまとめを示す。

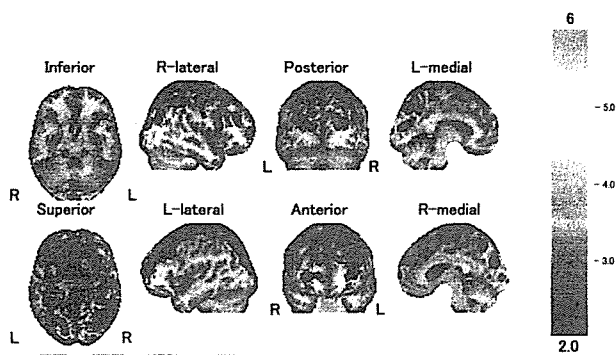
症例 1 (図 1): 楔前部~後部帯状回の血流低下を認める。血流低下は左有意で, さらに左有意に海馬周辺, 連合野を含んだ後頭葉, 頭頂葉にも血流低下を検出した。



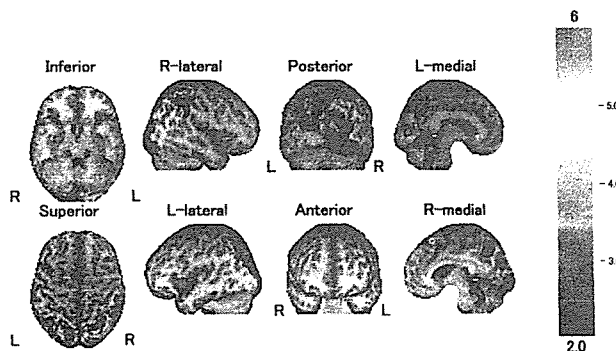
症例 2 (図 2): 頭頂後頭葉の血流低下を認めたものの, 左右楔前部~後部対状回での血流低下および, 海馬周辺の血流低下はなかった。



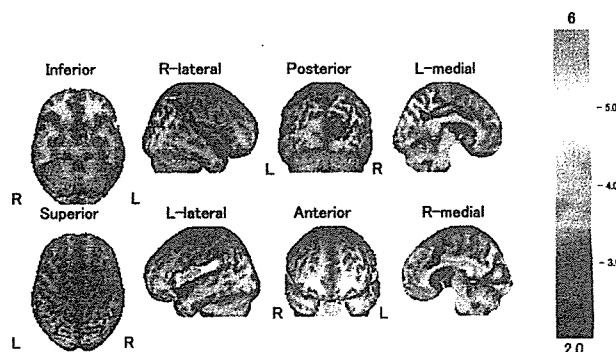
症例 3 (図 3): 前頭葉から頭頂葉にかけて血流低下, 海馬周辺の血流低下なかったが, 左右楔前部, 後部帯状回に血流低下を認めた.



症例 4 (図 4): 左右楔前部~後部帯状回に血流低下が検出された. 一方, 海馬周辺の血流低下はなかった.



症例 5 (図 5): 左帯状回, 右頭頂後頭葉の血流低下を認め, 特に左側頭葉の血流低下が著明であった.

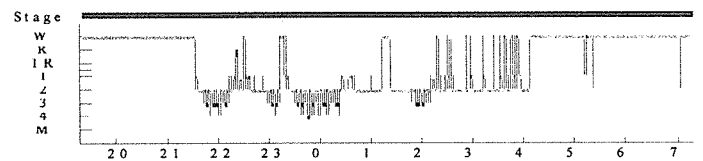


## 2. PSP の睡眠脳波解析結果

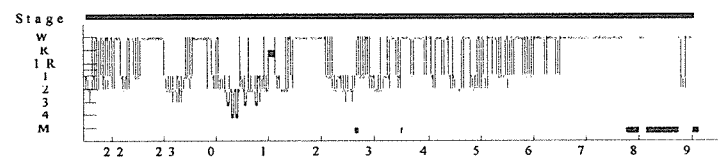
睡眠脳波検査が可能であった 3 症例とも, やや深睡眠相が少ないものの, ほぼ高齢患者に類似した睡眠構築が見られた. REM 期の発

現については PSP は眼球運動で REM を判定できないため, 頤部の筋電図がなくなった時点でも REM と判定した. なお, 症例 3 は現時点では衝動性眼球運動速度は若干低下しているものの, 眼球運動で REM と判定ができる状態であった. 以下にヒプノグラムを示す (図 6~8).

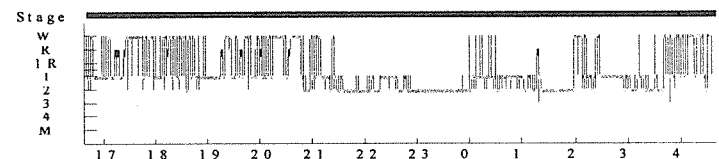
### 症例 1



### 症例 2



### 症例 3



## D. 考案

### 1. MCI 症例について;

自験 MCI 5 症例は, 一例で記憶力の明らかな低下傾向を認め, アルツハイマー病への移行仮定にあるものと思われる以外の 4 症例は 1 年以上経過しても MCI に留まっている. WAIS 上は, 4 例ともに TIQ で 100 以上でいわゆる認知症とは判断しがたい症例である. これらの症例では記憶を主体とした検査である三宅式記名検査, 特に無関係対語では有意に低下を認め, また日常記憶検査であるリバーミード行動記憶検査でも標準プロフィール平均 8.4 (カットオフ 15) の平均 3/12 (カットオフ 3) と有意に低下を示している. 三宅式記銘検査に比較してリバーミード行動記憶検

査では、点数化が容易であるため、経時的観察が可能と言える。また、今回の MCI 症例では WAIS の PIQ が保たれ多少例であったこと、視空間認知になんらの障害がみられない症例であったことが要因と思われるが、レーブン色彩マトリクス検査での認知機能障害の検出率は良くなかった。今後、パーキンソン病と MCI の比較に研究を進めていく予定である。

画像所見では、MCI では最初期には海馬・内嗅皮質・後部帯状回などの脳の内側面（辺縁系）の血流・代謝が障害され、進行すると側頭頭頂連合野等の脳の外側面（皮質）が障害されることが知られている。今回、1年以上の経過を観察した5例については1例を除き楔前部～後部帯状回の血流低下を認め、画像学的にも MCI 症例として合致している。心理検査で得点低下をみとめ、臨床的にもアルツハイマー病に移行しつつあると判断している症例3では、画像上もアルツハイマー病の初期と判定できた。心理テストのみならず、画像所見の経時的観察は、病像の進展様式の観察に有用と思われた。これらの点については班全体の症例の集積により、より明瞭となるものと思われる。

## 2. PSP のヒプノグラムについて；

Synucleinopathy と比較して、tauopathy の一つである PSP 症例では睡眠構築の変化が軽度であるとの仮説に則り検討を加えた。症例数は3例と少数例であるが、睡眠構築については高年齢層の睡眠構築に矛盾しないものであった。PSP では周知のように被蓋病変があるが、REM 睡眠は背外側被蓋核（LDT）や脚橋被蓋核（PPT）の一部のコリン作動性神経細胞によって駆動されると考えられているため、REM の形成が悪い可能性が理論的には示唆される。しかし、今回の予備的検討では明らかな REM 形成障害は見出せなかった。今後さらに症例の蓄積を行う予定である。

## E. 結論

MCI 症例では WAIS-R は検出率が劣り三宅式、リバーミード記名力検査が有用であった。MCI 患者においては楔前部～後部帯状回の血流低下を認めたが一部で血流低下部位は異なっており、血流低下部位、萎縮部位また心理学的検査評価の変化についての、前方視的な臨床研究を継続する必要がある。

PSP 症例においては REM 睡眠構築の障害は明らかではなかった。今後、症例の蓄積を行っていき、パーキンソン病と比較する予定である。

## [参考文献] 1

- 1) Social Cognitive and Affective Neuroscience 2006 1(1):56-64 Brain 2006 129(3):564-583
- 2) Apostolova LG, Dutton RA, Dinov ID, et al: Conversion of mild cognitive impairment to Alzheimer disease predicted by hippocampal atrophy maps. Arch Neurol 2006;63:693-699.
- 3) Social Cognitive and Affective Neuroscience 2006 1(1):56-64 Brain 2006 129(3):564-583
- 4) McMurtray AM, Chen AK, Shapira JS, Chow TW, Mishkin F, Miller BL, Mendez MF: Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. Neurology. 2006 28; 66(4):517-22.

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 論文発表, 学会発表 なし

I. 知的財産権の出願・登録状況

1. 許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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-

分担研究者：栗崎博司 独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科  
研究協力者：井上里美 同 物忘れ外来・高次脳機能外来

研究要旨

東京病院「物忘れ外来」を受診し MCI 班クリティカルパスで神経心理検査を施行した MCI 137 例、PD98 例について、神経心理検査の経過を検討した。1) AD に移行した MCI では、経過は一定しており早期に記憶障害だけが進行し、その後、他の認知機能低下が出現した。2) PD では、a)認知機能低下が見られない、b)記憶以外の認知機能が早期に低下する、c)AD と同様の経過を取る症例があった。3) MCI(DLB)では AD と同様の経過であると予測し、今後の検討を考えている。

A. 研究目的

□東京病院「物忘れ外来」では、MCI 班クリティカルパスに従い、2006 年までに 468 例に RBMT を含む神経心理スクリーニング検査を行った。この中で、最初に MCI と診断した 137 症例(図1)の、初期診断・神経心理検査の経過・最終診断を検討した。

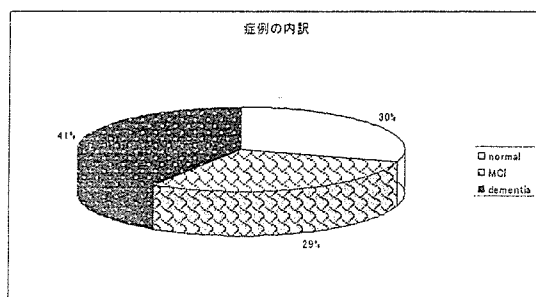


図 1

この中で、1)アルツハイマー病(AD)に移行した症例の神経心理検査の経過の特徴、2)パーキンソン病(PD)で MCI と診断された症例の特徴、3)MCI 段階でレビー小体型認知症(DLB)の診

断可能性を検討した。

B. 研究方法

□初診時に MCI と診断した症例は 137 例であった。同時期に検査した症例で MMSE 23 以下の症例は、192 例であった。MCI の内訳は、アルツハイマー病初期と考えた MCI (MCI(AD))14 例、アルツハイマー病以外の変性性認知症 (nonAD)2 例

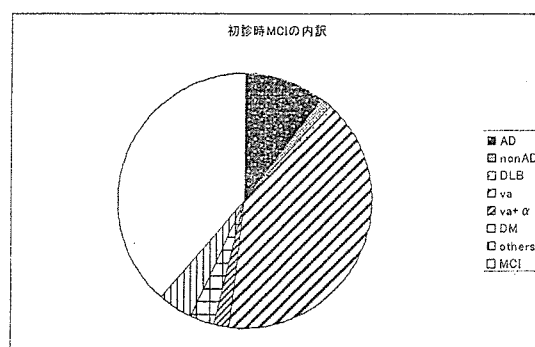


図2

DLB?1例、血管性(va) 54 例、va+α 3 例、糖尿

病 (DM)4 例、その他の原因 6 例、MCI 53 例であった(図2)。

この中の 31 例に複数回検査を施行した。その内訳は、MCI(AD)7 例、nonAD2 例、va10 例、MCI 12 例であった。

同じ期間の初診時診断 AD61 例中 16 例、DLB4 例中 2 例で複数回検査を施行した。さらに、PD98 例で同様の検査を行ったが、この中の MCI は 31 例であった。PD 症例中の 21 例で複数回検査を施行した。

(倫理面への配慮)

□ 髄液 tau 蛋白などの測定、長期経過のフォローには文書によるインフォームドコンセントを取得した。

### C. 研究結果

□1) MCI31 例中 10 例が認知症に移行した。その内訳は、初期診断 MCI(AD)が 3 例、nonAD 1 例、va4 例、MCI 2 例で、移行後の診断は、AD8 例、VaD2 例であった。

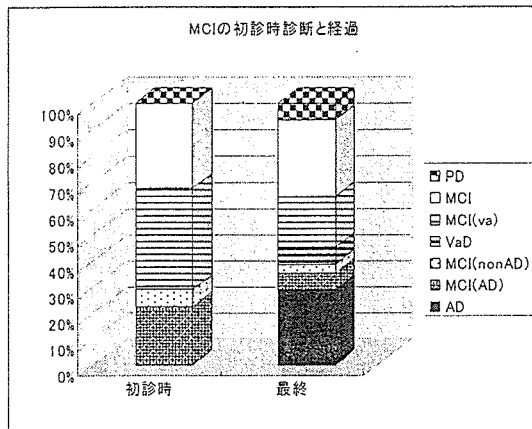


図3

さらに詳細に検討すると、AD に移行した症例の初診時診断は MCI(AD) 3 例、nonAD1 例、va 2 例、MCI 2 例、VaD に移行したのは va2 例であった。

2) MMSE と RBMT SPS をグラフで示す(図4)。初診時■では右上下に分布するが、最終時△では、左下に分布する症例が出現する。

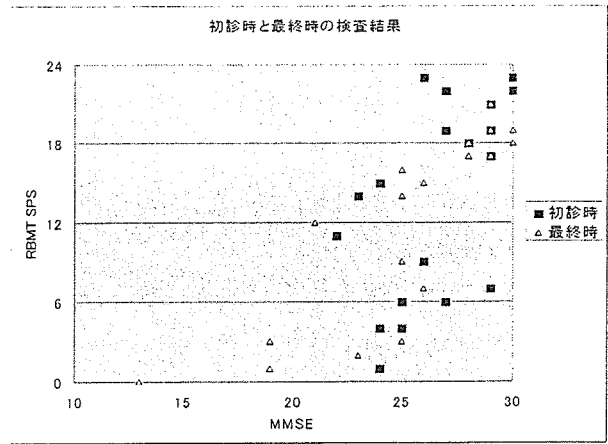


図4

さらに、MCI(AD)から AD への移行過程を明らかにするために、複数回検査を行った MCI(AD)と AD を症例毎に検査結果を線で結び、表にした。

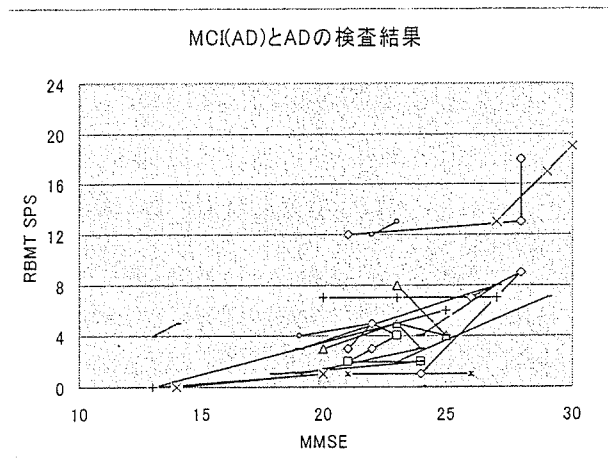


表5

表5に示すように、初期には主に記憶機能が低下し、そのあとで他に認知機能が低下することが示された。また、初診時は右下記憶障害は強いが他の認知機能は比較的保たれている症例が多く、「物忘れ外来」を受診する時点ですでにもの忘れが進行している症例が多いことも示された。

3) 経過を追った PD21 症例の初回評価では、正常(N)8 例、MCI 11 例、認知症(D)2 例であった。最終検査では、N10、MCI 6、D5 例となった(表6)。表に示すように、MCIが減少し、NとDが増加した。MMSE、RBMT どちらかの検査での改善 6 例、不変 8 例、悪化 7 例で、MMSE では経過を評価するとそれぞれ 5,6,10 例、RBMT SPS

での評価では9, 2, 10例であった。RBMT SPSが改善していても MMSE では不変/悪化例があり、逆の場合もあった。PDD に進行した PD MCI 症例 3 例であった。

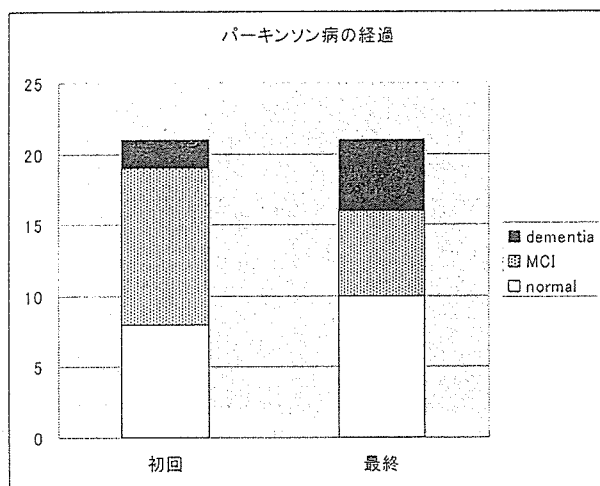


表6

4)パーキンソン病でも AD と同様に症例毎に認知機能の経過を線で結んだ(表7)。実線は検査成績が悪化した症例、破線は不変～改善した症例を示す。

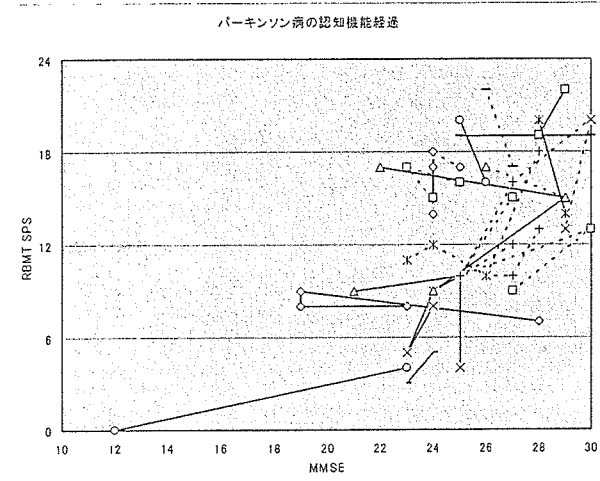


表7

AD と異なり、右上の症例が多く、多くは認知機能低下がしていない。さらに、AD とは異なり、右下に下降する(記憶だけが低下する)コースだけではなく、右上から左上に進行する症例があった。このような症例では記憶検査や MMSE では大きな変化がないのに認知機能低下に伴う ADL 障害が見られた。前頭葉機能障害を疑い遂行機能

検査(BADS)を施行し障害が証明できた。一方、記憶障害進行する症例もあり、後に述べる DLB と類似した経過をとる。

5) DLB と診断した症例は少数で、結論を出すには不十分であるが、経過を見た症例では、AD と同様に最初に記憶障害が進行し、その後、他の認知機能障害が出現すると考えられる。AD では左下から右下に認知機能障害が進行するが、DLB では逆で MMSE は改善した。これは、1) DLB では進行が遅い、2) donepezil の効果が大きいことが原因である可能性を考えている。

#### D. 考察

□1) MCI 班クリティカルパスで東京病院「もの忘れ外来」を受診した約 1/3 を MCI と診断した。原因疾患として最も多かったのは脳血管障害と原因が確定できない「もの忘れ」であった。経過を見ることが出来た症例数はその 1/4 であり、複数回検査を行い認知症に移行したあとで考えた背景疾患の大部分は AD であった。AD の経過をクリティカルパスで見ると、初期には記憶障害が進行する amnesic MCI の病像をとり、記憶障害が進行すると他の認知機能が出現することが検査上示された(図8)。

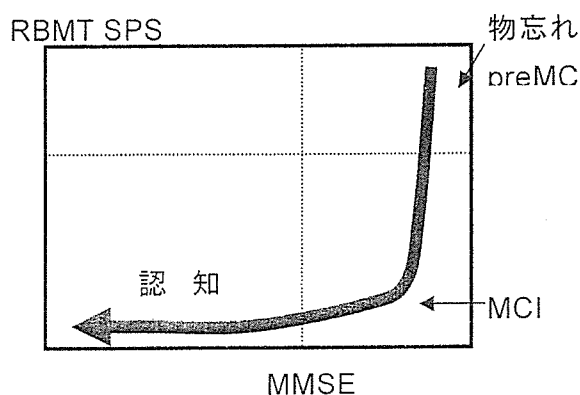


図8

2) preMCI→MCI→AD へのクリティカルパス神経心理検査の経過を明らかにすることは、MCI への介入効果を客観的に評価するために不可欠である。これまでの検討で不十分な点は、a) 東京病院物忘れ外来では、MCI 段階で受診することが多いため、AD への移行が確認できた preMCI 症例が少なく、preMCI→MCI への移行

データが不十分であった。b)時間的な経過が充分検討できなかった。これら点に関しては MCI 班のデータベースを活用することが必要と思われる。

3)認知機能経過を PD と AD で比較すると、AD では比較的一定した経過であるが、PD では、a)正常～MCI にとどまる症例が多い、b)記憶障害が軽度でそれ以外の認知機能低下が出現する、c)AD と同様の経過を取る症例があり、症例により一定していない(図9)。

このような違いが、レビー小体病変の広がり方の違いか、記憶障害の背景病理の違いなのか、今後の剖検による検討とともに、PD MCI のレベルでのスクリーニング検査の検討が必要と思われる。

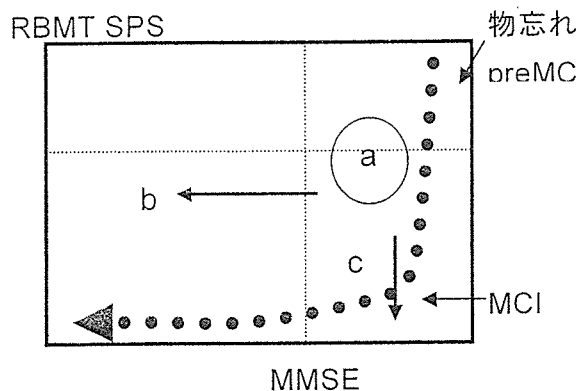


図9

4) MCI(DLB)の神経心理学的な特徴は症例が少なく充分検討できなかったが、MIBG 心筋シンチなどで DLB 診断が示唆された症例の検討では、ADと同様の経過をとる。今後、PD MCIで記憶障害以外の認知機能障害が進行する症例との経過の相違を検討したい。

#### E. 結論

□MCI 班クリティカルパスによる神経心理検査は、MCI に対する介入効果判定に有用である。

[参考文献]

1)

#### F. 健康危険情報

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 1. 学会発表

1. 栗崎博司, 四茂野はるみ, 井上里美: パーキンソン病の姿勢時振戦の特徴と selegiline の有効性. 第47回日本神経学会総会, 2006, 東京
2. 板東充明, 平井健, 林秀明, 栗崎博司, 井上里美, 新藤直子: Wernicke野の保たれた全失語の発現機序についての検討. 第47回日本神経学会総会, 2006, 東京
3. 栗崎博司, 井上里美, 板東充明: 脳血管障害による海馬病変の記憶障害に関する検討. 第30回日本神経心理学界総会, 2006, 名古屋.
4. 板東充明, 林秀明, 栗崎博司, 井上里美, 新藤直子: 左頭頂葉病変と失行の関係の検討. 第30回日本神経心理学界総会, 2006, 名古屋.
5. 小澤竜三, 内田裕子, 一戸郁乃, 荒尾敏弘, 新藤直子, 井上里美, 板東充明, 栗崎博司: 右頭頂葉出血による交叉性純粋失書の1例. 第30回日本神経心理学界総会, 2006, 名古屋.

#### 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

## 東京都老人医療センターもの忘れ外来の現状

分担研究者：小山恵子 東京都老人医療センター 精神科

### 研究要旨

老人医療センターもの忘れ外来の診療状況を調査し、今後の課題について検討した。当院もの忘れ外来の受診者数は年々増加しているが、その中でMCIと診断されたものは年間30～40例で推移している。これらの例の継続的な経過観察は必ずしも効率的になされて言えず、今後できるだけ多くの例を継続的に評価するためには、地域かかりつけ医との連携強化、半年～1年後の定期受診をしやすい予約システムや診療枠の確立が必要と考えられた。

### A. 研究目的

高齢者専門病院である東京都老人医療センターでは、いずれの診療科においても認知症患者の割合が多く、その診断・評価、あるいは幻覚、妄想、興奮などの周辺症状への対応について専門外来の必要性が高まり、平成元年4月に「痴呆外来」が開設された。その後①一般社会の中で認知症に対する認識が高まり、より軽症の患者の受診が増えてきたこと、②介護体制の整備や進行予防のためにも早期診断、早期対応の重要性が強調されるようになってきたことなどから、よりわかりやすく気軽に受診できる窓口の必要性が高まり、平成12年度より「もの忘れ外来」と名称変更して診療を行っている。そこで、近年の診療実績を総括し、当院もの忘れ外来の現状と今後の課題について検討することとした。

### B. 研究方法

東京都老人医療センターもの忘れ外来の診療体制と平成17年度の初診患者の診断内訳、

最近の患者動向を調査し、今後の課題について呈示する。

### （倫理面への配慮）

調査に際して患者の個人情報に関する内容は除外した。

### C. 結果および考察

当院のもの忘れ外来では、図1に示すような流れで診療を行っている。この他、平成16年度より隔月でもの忘れ外来家族会を開催し、精神科医、臨床心理士、医療ソーシャルワーカーなどによる講話とともに家族同士の交流を図る機会を設けている。また、平成18年2月からは臨床心理士が中心になって、介護者5,6名の少人数を対象にした家族介護教室を随時開催し、「認知症とはどのような病気か」、「認知症の人の心理とケア」、「社会資源の活用・家庭でできるリハビリ」等をテーマに介護指導を行っている。

もの忘れ外来として診療を開始して以来、年間初診患者数は平成12年度の330名から平



成 15 年度 627 名、平成 17 年度 779 名へと飛躍的に増えている。このうち平成 15 年度の初診患者について居住区域別にみると、板橋区、練馬区、豊島区、北区などの近隣 4 区で約 70% を占めていた。その中でも最多を占める板橋区在住患者 (48.5%) について、生活状況を調査したところ、独居あるいは夫婦 2 人や同胞との生活などの高齢世帯が 48.5% と約半数を占めていた。また、受診患者の認知症重症度を Clinical Dementia Rating (以下 CDR) によって評価した結果は、CDR1 36.9%、CDR2 23.2%、CDR3 12.5% と軽度群が最多であった。受診経路については、約半数がかかりつけ医からの紹介であったが、本人自らが単独で受診しているものも 1 割認められた。

平成 17 年度のもの忘れ外来初診患者 779 名 (男性 270 名、女性 509 名、平均年齢 77.9 歳) の診断内訳についてみると、アルツハイマー型認知症が 68.9% と圧倒的に多く、このうちの 4.3% は若年発症型であった。その他、血管性認知症 2.7%、前頭側頭型認知症 2.5%、レビー小体型認知症 1.5% などが認められた。血管性認知症の割合が少ない点については、脳血管障害を有する患者は、認知障害も含めて当院神経内科外来で診療を受けており、新たにもの忘れ外来を受診することが少ないためと考えられる。軽度認知障害 (MCI) とされたものは 30 例 (3.9%) であった。初診患者数が急増している中で、軽度認知障害例は年間 30~40 例で推移しており、全体に占める割合は少なくなっている (図 2)。平成 17 年度の MCI 30 例 (男性 13 例、女性 17 例、平均年齢 75.3 歳、MMS $27.4 \pm 2.3$  点、HDS-R $26.2 \pm 2.4$  点) のうち、MRI、SPECT などの精査を勧めても希望しない例が半数あり、現在まで継続的に経過を追っているものは 11 例であった。こ

のうち 4 例は後にアルツハイマー型認知症と診断されている。一方、正常例 (49 例; 全体の 6.3%) の中には、WMS-R、WAIS-R で同年代平均以上の成績を示しながら、VSRAD の Z スコア 1.91 と高値で SPECT にて帯状回後部の集積低下を指摘されたものがあった。今後はこのような例も含めて複数年度にわたる症例の蓄積が必要である。

#### D. 結論

もの忘れ外来の受診者数は増加しているが、その中で MCI と診断されたものの継続的な経過観察は必ずしも効率的になされているとはいえない。今後できるだけ多くの例を継続的に評価するためには、地域かかりつけ医との連携強化、半年~1 年後の定期受診をやすくする予約システムや診療枠の確立が必要である。

#### E. 健康危険情報

特になし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 小山恵子:もの忘れ:外来診療と鑑別診断の流れ. 性差と医療 3(11): 1129-1134, 2006.
2. 須田潔子、小山恵子:アルツハイマー病の診断と治療. 性差と医療 3(11): 1139-1142, 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 特になし

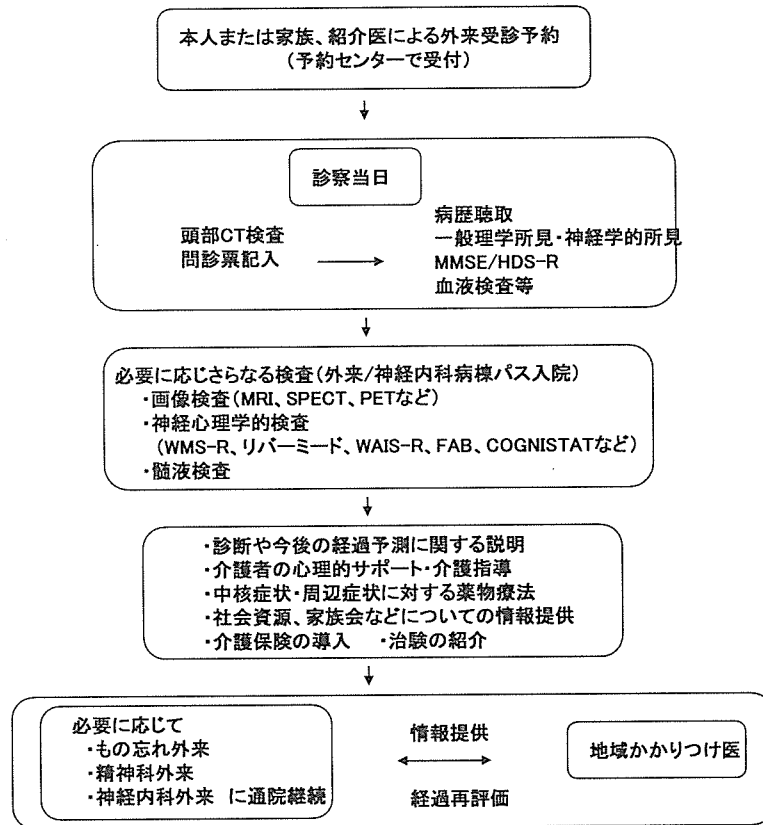


図1 診察の流れ

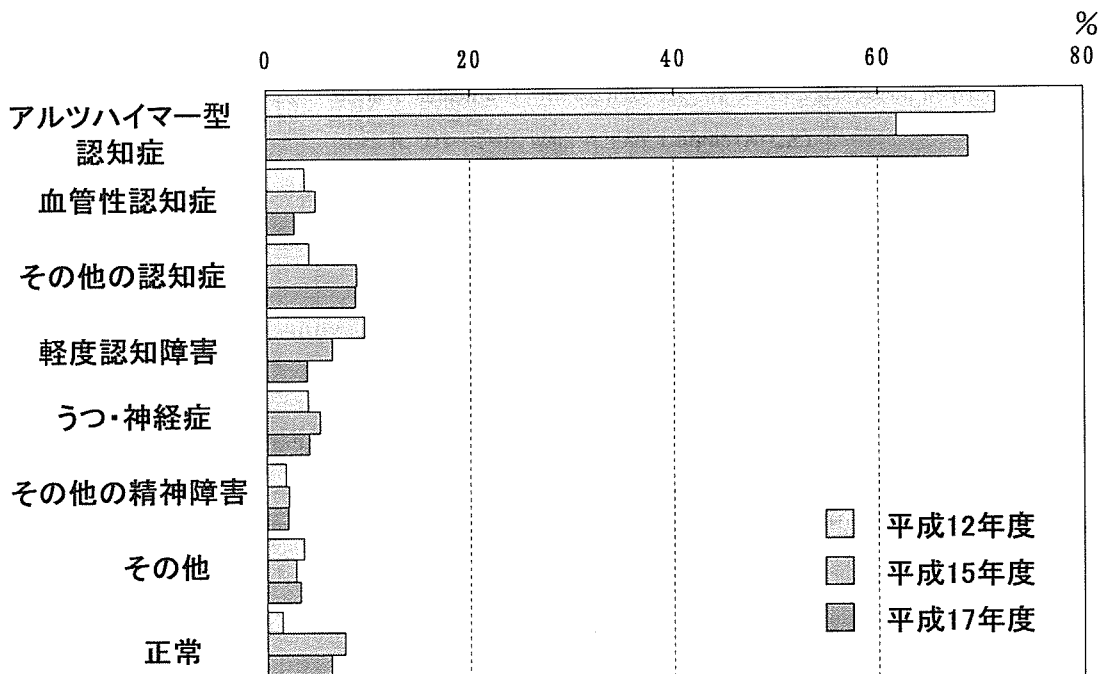


図2 もの忘れ外来初診患者  
診断内訳の動向

## 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

分担研究者：片山 禎夫 国立病院機構柳井病院 神経内科  
研究協力者：渡辺 千種 国立病院機構広島西医療センター 神経内科

### 研究要旨

物忘れ外来を受診しスクリーニングを行った 89 例に、MRI 海馬萎縮を半定量的評価し、26 例には VSRAD を行い、それぞれ MMSE, RBMT との関係を検討した。 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT (3D-SSP) の結果を Stereotactic Extraction Estimation の Level 3 classification を用い解析した。対象を、pre MCI 群、MCI 群、軽度 dementia 群、中等度 Dementia 群、高度 dementia 群に分け、各群の平均 z スコアを検討した。また、32 例では  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT の eZIS 解析を行い、MMSE, RBMT との関係を検討した。MRI 海馬萎縮、VSRAD とともに MMSE, RBMT は相関関係を認めた ( $p < 0.05$ )。3D-SSP の Stereotactic Extraction Estimation の Level 3 classification では、pre MCI 群、MCI 群、軽度 Dementia 群では明らかな平均 z スコアの差は見られなかったが、中、高度 Dementia 群では、頭頂葉、側頭葉で平均 z スコアの高値を認めた。海馬・海馬傍回の萎縮は、記憶障害の程度をよく反映し、Dementia 群では、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT における頭頂葉、側頭葉の血流低下が明らかとなると推測された。

### A. 研究目的

当院「もの忘れ外来」における MCI の特徴、経過を検討する。

### B. 研究方法

2004 年 6 月～2006 年 6 月に、もの忘れを主訴に広島西医療センターもの忘れ外来を受診した者に対し、①病歴／内科・神経学的診察 ②一般血液・生化学検査、梅毒血清反応、ビタミン B<sub>1</sub>、ビタミン B<sub>12</sub>、葉酸、ホモシステイン、甲状腺機能 ③頭部 MRI/MRA を施行した。以上から他の疾患を除外でき、著明な精神症状のない例で MMSE, RBMT を施行した 89 例 (M:F 23 : 66, 74.3 ± 15.2 歳) を対象とした。

MRI (シーメンス社 MAGNETOM Harmony 1.0T,) coronal section で海馬、側頭葉、前頭葉、頭頂葉の萎縮の程度と白質病変の程度

を半定量的 0(なし)～3(高度)に評価し、MMSE, RBMT と MRI スコアの関係を検討した。また、26 例で VSRAD 解析を行い z スコアと MMSE, RBMT の関係を検討した。

$^{123}\text{I}$ -IMP SPECT (東芝 7200 A-DI) (3D-SSP) の結果を Stereotactic Extraction Estimation の Level 3 classification を用い、上前頭回、中前頭回、下前頭回、上頭頂小葉、角回、楔前部、縁上回、上側頭回、中側頭回、下側頭回、後方帯状回における z スコアを算出した。対象を、pre MCI 群 (A 群; MMSE ≥ 24, SPS ≥ 16), MCI 群 (B 群; MMSE ≥ 24, SPS ≤ 15)、軽度 dementia 群 (C 群; 18 ≤ MMSE ≤ 23), 中等度 Dementia 群 (D 群; 15 ≤ MMSE ≤ 17), 高度 dementia 群 (E 群; 5 ≤ MMSE ≤ 14) に分け、各群の平均 z スコアを検討した。また、32 例では  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT の eZIS 解析を行い、MMSE, RBMT との関係を検討した。

MCI 5名では経過を観察した。

### C. 研究結果

MCI は 24 名 (F:M 18:6, MMSE mean 25.4, SPS mean 6.17, SS mean 1.69,) であった。

MRI 海馬萎縮と MMSE, RBMT は相関関係を認めた。VSRAD と MMSE, SPS, SS との関連性は、単回帰分析では、海馬傍回萎縮程度、海馬傍回萎縮割合と MMSE が、脳全体萎縮割合と SPS, SS がそれぞれ、有意な負の相関を認めた ( $p < 0.05$ ) (図 1)。

$^{123}\text{I}$ -IMP SPECT では、各グループでの平均血流は A 群から C 群にかけて優位な変化は見られないが、D 群、E 群では、後部帯状回、頭頂葉、側頭葉で血流低下が目立った。各群の平均 Z スコアを示す (図 2)。3D-SSP の結果を Stereotactic Extraction Estimation の Level 3 classification を行ったところ、pre MCI 群、MCI 群、軽度 Dementia 群では明らかな平均 z スコアの差は見られなかったが、中、高度 Dementia 群では、頭頂葉、側頭葉で平均 z スコアの高値を認めた。

32 例では  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD SPECT の eZIS の z スコアと MMSE, SPS および SS との相関は、特異領域血流低下程度等いずれも優位な相関は認めなかった。

MCI 24 名のうち 4 名は 4 ~ 22 ヶ月の経過で Dementia へ移行した。解析した 89 名のうち 2 例は他院、他施設へ入所し、3 例は死亡したことが確認された。

### D. 考察

当院外来受診者は高齢者が多く、一般病院の神経内科なので精神症状の強い例や高度認知症例は少ない。amnesic MCI が多い可能性が考えられるが今後の検討が必要である。

MRI の海馬スコア、VSRAD とともに MMSE, RBMT と相関を認め、海馬・海馬傍回の萎縮は記憶障害をよく反映していると考えられた。

$^{123}\text{I}$ -IMP SPECT では、pre MCI 群、MCI 群、

軽度 Dementia 群では明らかな平均 z スコアの差は見られなかった。これは軽度の記憶障害を呈する症例群が多様性である可能性、早期の記憶障害の段階ではこれらの群間でオーバーラップする可能性、などが考えられた。

経過観察した MCI 4 名が 5 ~ 22 ヶ月の経過で Dementia へ移行した。当院 MCI の多くが Dementia へ移行する可能性もあるが今後の観察が必要である。

### E. 結論

1. 海馬・海馬傍回の萎縮は、記憶障害の程度をよく反映していると思われる。
2. Dementia 群では、 $^{123}\text{I}$ -IMP SPECT における頭頂葉、側頭葉の血流低下が明らかと推測された。

### [参考文献]

なし

### F. 研究発表

1. 論文発表
  1. 片山禎夫：アルツハイマー病. アルツハイマー病診断 村山繁雄編著 P.151-166. 新興交易株式会社医書出版部  
著者, 著者：論文名. 雑誌名(略誌名)巻(号)：頁, 年.
  2. 片山禎夫, 渡邊千種, 野田公一：プリオン病. 臨床検査 50: 1143-1148, 2006.
  3. 片山禎夫：新規入居者のリローケーション・ダメージ予防法. 認知症介護 7:25-28, 2006.
2. 学会発表
  1. 渡邊千種、鳥居 剛、満岡恭子、有田浩之、藤元貴啓、沖田 肇、立山義朗、武島幸男、野田公一、片山禎夫：急速にるいそ、呼吸不全が進行した運動ニューロン疾患の一剖検例. 第 47 回日本神経病理学会総会, 岡山, 2006. 5. 25

2. 仲 稔子、渡邊千種、満岡恭子、鳥居 剛、立山義朗、野田公一、片山禎夫：人工呼吸器装着 6 年、全経過 11 年の多系統萎縮症の 1 剖検例. 第 47 回日本神経病理学会総会, 岡山, 2006. 5. 25
3. 満岡恭子、仲 稔子、鳥居 剛、渡邊千種：パーキンソン病における連続経頭蓋磁気刺激療法の経時的評価 (第 2 報) : 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006, 5, 13
4. 鳥居 剛、満岡恭子、仲 稔子、渡邊千種：遺伝性脊髄小脳変性症 (SCD) に対する反復経頭蓋磁気刺激療法 (rTMS) の検討. 第 47 回日

本神経学会総会, 東京, 2006, 5, 12

5. 片山禎夫、渡邊千種、野田公一：変性疾患脳における p62 蛋白の局在. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006, 5, 12

6. 渡邊千種、満岡恭子、鳥居 剛、仲 稔子：物忘れ外来における MCI の解析. 第 47 回日本神経学会総会, 東京, 2006, 5, 11

#### 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

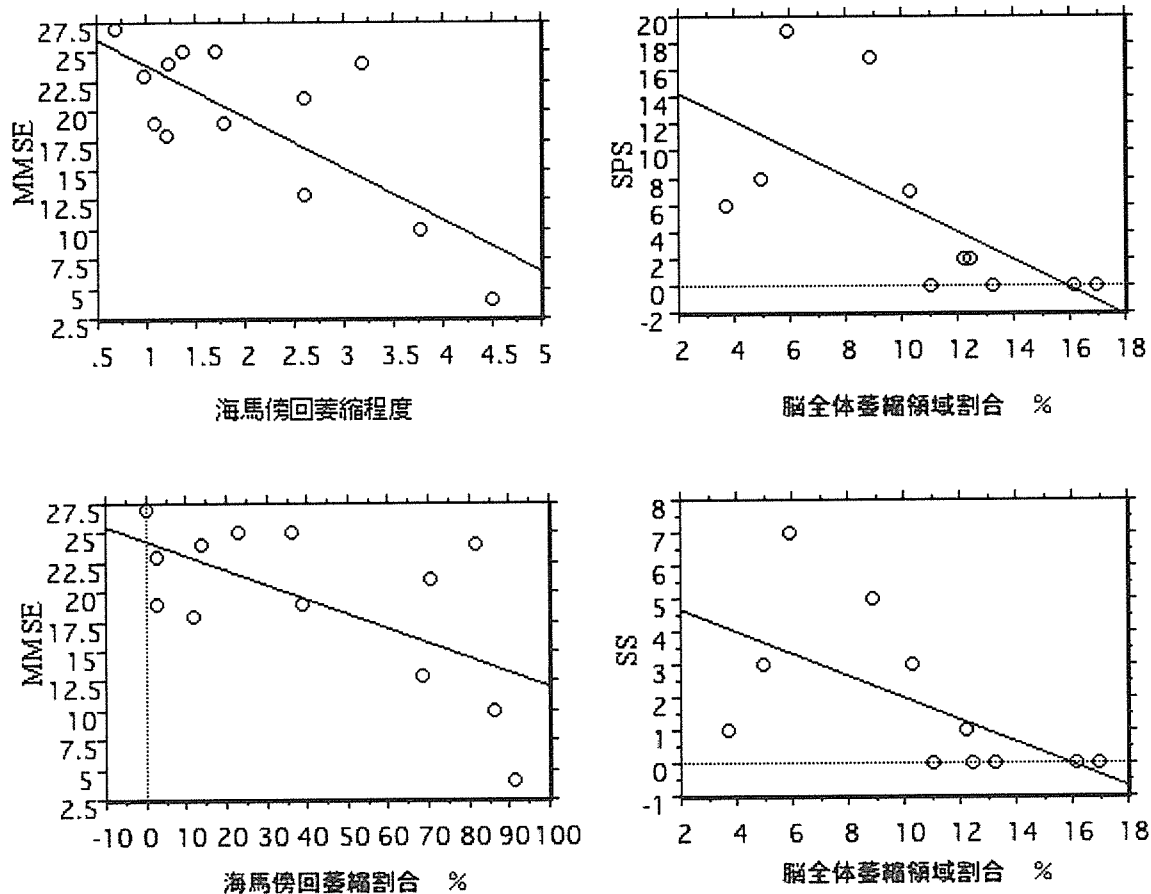


図 1。MMSE と海馬傍回萎縮程度、海馬傍回萎縮割合は負の相関を認めた。SPS、SS と脳全体萎縮領域割合は負の相関を認めた。

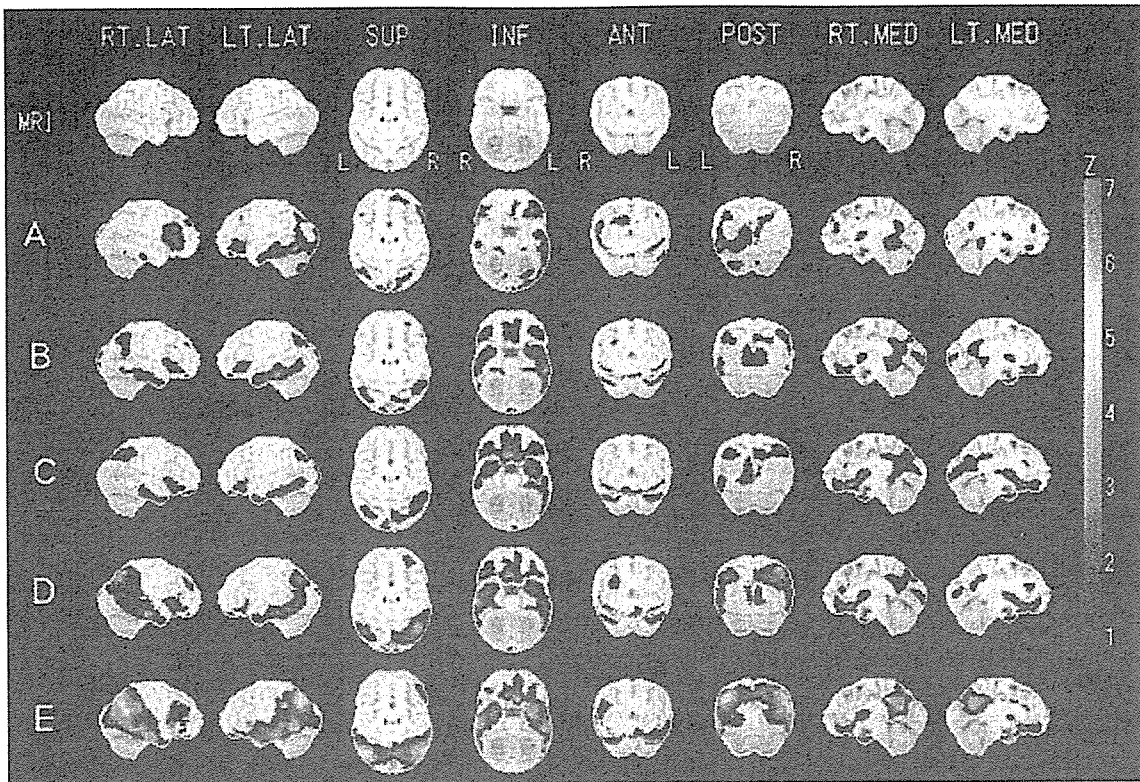


図2. 各群の平均zスコア。 $^{123}\text{I}$ -IMPSPECTを3D-SSPで統計処理を行ったデータをStereotactic Extraction Estimation (SEE)のTalairach Daemonレベル3分類で評価した。D, E群では、後部帯状回、楔前部に加え、頭頂葉、側頭葉の血流低下が明らかである。

### III. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表  
(2006年4月1日～2007年3月31日迄)

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
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	54	24-29	2006
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	243	101-104	2006
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	54	179-201	2006
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	15	1151-8	2006
Umemura K, Yamashita N, Yu X, Arima K, Asada T, Makifuchi T, Murayama S, Saito Y, Kanamaru K, Goto Y, Kohsaka S, Kanazawa I, Kimura H	Autotaxin expression is enhanced in frontal cortex of Alzheimer-type dementia patients.	Neurosci Lett	400	97-100	2006
Silva R, Lashely T, Strand C, Shiarli AM, Shi J, Tian J, Bailery, KL, Davies P, Higio EH, Arima K, Iseki E, Murayama S, Kretschmar H, Neumann M, Lippa C, Halliday G, Mackenzie J, Ravid R, Dicksen D,	An immunohistochemical study of cases of sporadic and inherited frontotemporal lobar degeneration using 3R- and 4R-specific tau monoclonal antibodies.	Acat Neuropathologica	111	329-40	2006



Wszolek Z, Iwatsubo T, Pickering-Brosn SM, Hotoon J, Lees A, Tavesz T, Mann DMA	Sustained progression and loss of the gender-related difference in atherosclerosis in the very old: A pathological study of 1074 consecutive autopsy cases.	Atherosclerosis	186	374-379	2006
Sawabe M., Arai T, Kasahara I, Hamamatsu A, Esaki Y, Nakahara K, Harada K, Chida K, Yamanouchi H, Ozawa T, Takubo K, <u>Murayama S</u> , Tanaka N	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	32	374-387	2006
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, <u>Murayama S</u> , 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	. Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia. in press:J Neurol Neurosurg Psychiatry.	JNPN	78	190-192	2007
Ishida K, Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y. , <u>Murayama S.</u> , Mizusawa H	10. Kobayashi S, Murayama S: A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy.				
Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, <u>Murayama S</u>	Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lesly body disease.	J Neuropath Exp Neurol	in press		
<u>Kobayashi S</u> , <u>Murayama S</u>	A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy.	J Neurol Sci	in press 別刷未		
Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, <u>Murayama S</u> , Ikai A, Takashima A	Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments.	Biochemistry	in press 別刷未		

Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, <u>Murayama S</u> , 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 別刷未		
Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, <u>Murayama S</u> , 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 別刷未		
初田裕幸; <u>村山繁雄</u>	プリオン病の病理学的診断	神経内科	63	452-458	2006
村山繁雄	末梢神経・筋疾患の病理のみかた.	病理と臨床	24:	1143	2006
村山繁雄::	序論：病理の中での神経・筋の位置づけ.	病理と臨床	24	1144-1155	2006
村山繁雄	進行性多巣性白質脳症.	日内会誌	95	46-50	2006
村山繁雄	認知症の動的神経病理	臨床検査	50	1083-1084	2006
<u>村山繁雄</u> , 齊藤祐子	ブレインバンク	脳と神経	58	1075-1084	2006
<u>村山繁雄</u> , 齊藤祐子	老化と認知症の臨床・画像・病理連関（動的神経病理）による解明・ブレインバンクプロジェクト.	臨床検査	50	1085-1089	2006
大場洋、徳丸阿耶、 <u>村山繁雄</u> ら	パーキンソン病の画像診断—MR I	Clinical Neuroscience	25	55-58	2006
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

Kimura Y, Naganawa M, Yamaguchi J, Uchiyama A, Oda K, <u>Ishii K</u> , 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
Itokawa K, Tamura N, Kawai N, Shimazu K, <u>Ishii K</u>	Parkinsonism in Type I Gaucher's Disease.	Internal Medicine	45(20)	1165-1167	2006
Saito Y, <u>Ishii K</u> , Yagi K, and H Mizusawa.	Cerebral networks for spontaneous and synchronized singing and speaking.	NeuroReport	17(18)	1893-1897	2006
Ishiwata, K., Oda, K., Sakata, M., Kimura, Y., Kawamura, K., Oda, K., Sasaki, T., Naganawa, M., Chihara, K., Okubo, Y., <u>Ishii, K.</u>	A feasibility study of [ <sup>11</sup> C]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
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, 吳田陽一, 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の"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
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
石井賢二.	動的神経病理としてのPET.	臨床検査	50(10)	1099-1105	2006
Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, Waldvogel D, Wittenberg GF, <u>Ishii K</u> , Cohen LG, and Hallett M.	Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralateral hemisphere of well recovered patients after capsular stroke.	Brain	129(3)	791-808	2006
Tanaka Y, Nariai T, Nagaoka T, Akimoto H, Ishiwata K, <u>Ishii K</u> , 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
金丸和富	動的神経病理としての髄液バイオマーカー	臨床検査	50	1107-1110	2006
Arima K	Ultrastructural characteristics of tau filaments in tauopathies:	Neuropathology	26	475-83	2006

有馬邦正, 大出貴士, 坂元綾子, 木崎菜美子	immuno-electron microscopic demonstration of tau filaments in tauopathies. アミロイドβ蛋白蓄積症	臨床検査	50	1111-1112 0	2006
Oide T, Kinoshita T, <u>Arima K</u> . Neuropathol	Regression stage senile plaques in the natural course of Alzheimer's disease.	Appl Neurobiol	32	539-56	2006
Tsuchiya K, Piao YS, Oda T, Mochizuki A, <u>Arima K</u> , Hasegawa K, Haga C, Kakita A, Hori K, Tominaga I, Yagishita S, Akiyama H, Takahashi H	Pathological Heterogeneity of the Precentral Gyrus in Pick's Disease: A Study of 16 Autopsy Cases.	Acta Neuropathol (Berl).	112	29-42	2006
Oide T, Yoshida K, Kaneko K, Ohta M, <u>Arima K</u>	Iron overload and antioxidative role of perivascular astrocytes in aceruloplasminemia.	Neuropathol Appl Neurobiol.;	32:	170-6.	2006
Ohkubo T, Sakasegawa Y, Toda H, Kishida H, <u>Arima K</u> , Yamada M, Takahashi H, Mizusawa H, Hachiya NS, Kaneko K	Three-repeat Tau 69 is a major tau isoform in laser-microdissected Pick bodies.	Amyloid.	13:	1-5.	2006
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
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
Ikeda M	Donepezil for BPSD in dementia with Lewy bodies: a preliminary study	PSYCHOGERIATRICS	6	s35-s37	2006
Ikeda M	Attitude of community dwelling elderly people regarding dementia and driving	Jpn Bull Soc Psychiat	14 suppl	155-157	2006
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