

東京病院「物忘れ外来」の問題点 - MCI の初期診断、そのための神経心理検査

(分担) 栗崎博司¹⁾ 井上里美²⁾

1) 国立病院機構東京病院神経内科、2) 国立病院機構東京病院「高次脳機能外来」

研究趣旨

1) 東京病院「物忘れ外来」での初診時の診断(背景病理推定)の正確性を、経過を基に再検討すると、MCIを含むアルツハイマー病では比較的一致していたが、脳血管性MCIと診断した中にアルツハイマー病に移行した症例が多かった。2) 記憶以外の高次脳機能障害がないMCIでは、ADASはRBMTと比較的よく相関した。3) 神経心理検査で、背景病理推定どの程度可能かをFABと標準高次視知覚検査VPTAで検討した。FABは前頭葉局在病変ではなく、広汎びまん性病変を反映していた。

A. 研究目的

MCI 背景病理推定のため、初期診断と経過の乖離が大きかった脳血管性 MCI (MCI(va)) を検討する、2) MCI の経過観察と、記憶以外の分野の神経心理症状を検討するために、ADAS, FAB, 視知覚機能検査 VPTA の結果を検討する。

B. 研究方法

1) MCI(va)と初期診断した症例 19 例の経過と神経心理所見、画像を検討する。2) ADAS と RBMT 結果を比較するが、特に、ADAS と RBMT の検査間隔の短い 9 例で、相関を検討した。3) 疾患毎の FAB 成績と WCST を MCI, AD, PD で比較した。4) VPTA を疾患ごとに比較検討した。

C. 研究結果

1) MCI(va) 19 例で、複数回神経心理検査を施行し、不変群 12 例と悪化群 9 例で比較しが、2 群で MMSE, HDS-R, RBMT 得点を比較したが、有意差のあるものはなかった。2) RBMT と ADAS は良く相関する。3) 前頭葉に限局した病変を持つ 7 例で FAB 得点と WCST 得点を比較すると、WCST では、6 例で保続反応が見られたが、FAB 得点低下が目立ったのは 1 例だけであった。4) AD 33 例、DLB 9 例、PD 54 例で VPTA 「視知覚の基本機能」をの「形の分別」で、AD, DLB, PD の間で差が見られた。

D. 考察

1) MCI(va)では、AD 合併評価のためには、髄液など他の検査の併用が必要である。2) MCI では ADAS と RBMT はよく相関すると考えられる。3) 前頭葉病変では FAB は WCST より感度は低かった理由は、a) FAB がび慢性病変を見ている、b) FAB は大脳基底核と関連ある前頭葉機能を見ている可能性を考えられる。4) VPTA では、視覚障害の訴えがない場合でも「基本的視知覚機能」の異常がみられることがある。

E. 結論

MCI(va)の背景病理推定のためには、髄液検査の必要で性は高く、神経心理検査として、多分野のスクリーニング検査が必要である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 学会発表

栗崎博司、井上里美、板東充秋。「物忘れ外来」を受診した脳血管障害前頭葉病変の神経心理学的検討。第 31 回日本神経心理学会総会。金沢。2007 年 9 月 27 日。

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

軽度認知障害の精神症状 -軽微な精神症状から背景疾患の予測は可能か-

(分担) 研究者：池田 学

研究協力者：橋本 衛, 矢田部裕介, 兼田桂一郎

熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野

研究趣旨

MCI の診断基準に精神症状は含まれていない。しかし、MCI からアルツハイマー病 (AD) ないし認知症への進展の危険因子として、うつ状態が注目されている。また、MCI が AD 以外にも様々な認知症の前駆状態を含んでいるのであれば、精神症状によってその背景疾患が推定できる可能性がある。そこで予備的研究として、今回は CDR 0.5 の患者群 (17 例) における精神症状を NPI によって評価し、背景疾患との関連を検討した。その結果、幻覚・妄想は DLB の前駆状態でも出現している可能性が示唆された。

A. 研究目的

MCI が AD 以外にも様々な認知症の前駆状態を含んでいるのであれば、精神症状によってその背景疾患が推定できる可能性がある。そこで予備的研究として、CDR 0.5 の患者群における精神症状を評価し、背景疾患との関連を検討する。

B. 研究方法

対象は熊本大学神経精神科専門外来を 2007 年 5 月から 12 月の間に初診した連続例のうち、CDR 0.5 の MCI ないしごく軽度認知症患者 17 例 (平均年齢 75.4 歳, 平均 MMSE スコア 24.0 点, 平均 ADAS スコア 12.6 点)。精神症状の評価は、Neuropsychiatric inventory (NPI) を用いた。被検者と主たる介護者には同意を得た。

C. 研究結果

17 例中 13 例に、なんらかの精神症状を認めた。抑うつは、ごく軽度認知症 (4/12 例)、MCI (1/5 例) ともに高頻度にはみられなかった。アパシーは、ごく軽度認知症 (7/12 例)、MCI (3/5 例) ともに高頻度にもみられた。幻覚・妄想は、DLB (3/4 例) に高頻度にもみられたが、他には AD に 1 例みられたのみであった。

D. 考察

抑うつと認知症への進展との関係は明らかでなかったが、幻覚・妄想の存在は MCI から DLB への進

展を推定できる可能性があると考えられた。

E. 結論

幻覚・妄想は DLB の前駆状態でも出現している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

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* 22 : 896-901, 2007

2. 学会発表

Ikeda M, Tanimukai S, Hokoishi K, Fukuhara R, Shigenobu K, Ishikawa T, Toyota Y, Tanabe H. Change the care burden before and after drug therapies for BPSD. Silver congress of the International Psychiatric Association, Osaka Japan, October 14-18, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

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、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班
分担研究報告書

武蔵病院の物忘れ外来の、“自覚的記憶障害”・軽度認知障害・認知症群とその背景病理推定

分担研究者：有馬 邦正¹⁾

分担研究協力者：佐藤 典子²⁾，安達 木綿子²⁾

国立精神・神経センター 武蔵病院¹⁾臨床検査部，²⁾放射線診療部

研究要旨

武蔵病院物忘れ外来受診者の軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)相当例の原因疾患(背景推定病理)とその頻度を明らかにするため、初回検査時の診断と追跡結果を検討した。2001 から2007年に一人の精神科医師が診察・精査した患者のうちMMSE24以上の189人を対象とした。アルツハイマー病(AD)はNINCDS-ADRDA研究用診断基準(2007年)を準用した。初回検査時の診断は、主観的記憶障害(subjective memory complains, SMC) 54名、MCI 4名、prodromal AD 47名、AD dementia 32名、DLB 4名、特定困難な認知症 7例、脳血管障害 16例、妄想性障害 7例、不安障害 5例、その他13。SMC群、prodromal AD群、AD dementia群では、年齢とMMSE有意差を認めた。SMCからprodromal ADを経てAD dementiaに進展する症例が確認された。Prodromal ADの導入は、早期ADの診断にとってMCIよりも有用である。

A. 目的

国立精神・神経センター武蔵病院物忘れ外来受診者の軽度認知障害(mild cognitive impairment, MCI)の背景推定病理と早期アルツハイマー病(AD)の比率を明らかにするために、後方視的検討を行った。

B. 研究方法

2001年から2007年の間一人の精神科医師が武蔵病院物忘れ外来で診察・精査した患者は407人(年齢31-95歳、平均72.5歳、MMSEは0-30、平均22.0、SD 5.7)であった。MMSEが24以上の189人(年齢39-90歳、平均70.8歳、SD9.7。MMSE平均26.8、SD 1.9)について、ADはNINCDS-ADRDA研究用診断基準(2007年)を準用し診断した。主観的記憶障害(subjective memory complains, SMC)：心理検査で記憶障害なし。MCI：心理検査で記憶障害を認めるが、内側側頭葉萎縮と脳血流SPECTのADパターンを認めない。Dementia with Lewy bodies (DLB) 圏：認知機能障害、脳血流SPECTでの後頭葉視領域の血流低下、MIBG心交感神経シンチ遅延像での中等度以上の低下を認めるものとした。

(倫理面への配慮) 医学的診察と検査は診療の範囲内で患者の同意のもとに行った。

C. 研究結果

1. MMSEが30-24の暫定診断は以下のとおりである。SMC 54名、MCI 4名、prodromal AD (ProAD) 47名、AD dementia (ADD) 32名、DLB 4名、特定困難な変性・認知症 7例、脳梗塞・脳虚血変化 16例、妄想性障害 7例、

H. 知的財産権の出願状況

1. 特許取得 なし

不安障害 5例。その他の診断は13件。

2. SMC群はWMS-Rなどの標準的記憶検査で遅延再生障害を含む記憶障害を示さなかった群である。継続的に検査した13例では、5例が認知症の診断基準を満たした。

3. ProAD群で経過観察できた18例のうちADDに進行したものは14例であり、4例は25-87ヶ月の観察ではProADにとどまっていた。

4. SMC群の年齢とMMSEはProAD群とADD群より有意に小さかった。ProAD群の年齢とMMSEはAD群より有意に小さかった。

D. 考察

SMC, ProAD, ADDの年齢とMMSEの有意差は、SMCからproADを経てADDに進展するという仮説に合致するものである。NINCDS-ADRDA研究用診断基準(2007)を用いると、かつて早期ADあるいはMCIと診断していた例の多くが、ProADに診断変更された。これは、内側側頭葉萎縮、SPECT上の血流低下などのADの生物学的特徴の診断上の重み付けが明確になったことによる。ProADの概念はADの緩徐進行性の臨床経過に合致しており、その導入は、早期ADの診断にとってMCIよりも有用である。

E. 結論

ProADの概念はADの緩徐進行性の臨床経過に合致しており、その導入は、早期ADの診断にとってMCIよりも有用である。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

1. 学会発表 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

厚生労働省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班
(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 (第2報)

— 美原記念病院における MCI 症例の追跡調査の経過 —

(分担) 研究者氏名：高尾 昌樹¹⁾

研究協力者氏名 美原 盤²⁾、門脇太郎²⁾、吉田洋二¹⁾、相澤勝健³⁾、今泉房江⁴⁾、高橋陽子⁴⁾、
諏訪部桂¹⁾、青柳真一¹⁾、高橋敦子⁵⁾

財団法人脳血管研究所美原記念病院 ¹⁾ 神経難病・認知症部門, ²⁾ 神経内科, ³⁾ 地域医療連携室,
⁴⁾ 看護部, ⁵⁾ 薬剤部

研究趣旨

当院外来初診後、1年目に再検査を施行できた、初回MMSEが24点以上のMCI症例に関し検討した。MMSEは初回平均26.7、1年後26.2であった。初回VSRAD z-scoreは、 1.15 ± 0.73 、2回目は 1.27 ± 0.76 であった。1年後にMMSEが23点以下に悪化した症例は10例(16%)で(1年後MMSEは20.3)、この10例の初回z-scoreは 1.62 ± 1.05 で、MMSEが悪化しない症例の初回z-scoreに比べ高い。21例ではMMSEが改善。(初回25.7、1年後28.3)。MCI症例に適切な介入をするための診断ツール確立、長期検討が重要である。

A.研究目的

2006年6月より外来ベースでMMSE、VSRADを追跡してきた。これらのなかで、MCIに属する症例に関して経過を報告する。

B.研究方法

初診時物忘れを主訴に受診し、MMSEが24点以上で1年後2回目のデータが得られた症例のMMSE、VSRADに関して検討した。

C.研究結果

61例で検討した。初回検査時の平均年齢は 70.4 ± 8.8 歳、男/女=30/31。初回MMSE平均26.7、1年後は26.2であった。初回VSRAD z-scoreは、 1.15 ± 0.73 、2回目は 1.27 ± 0.76 であった。1年後にMMSEが23点以下(平均20.3)になった症例は10例(16%)で、初回VSRAD z-scoreは、 1.62 ± 1.05 、と初回から高い数値であった。1年後、MMSEが24点以上にとどまった症例は51例、その中21例でMMSEが1年後改善した(初回25.7、1年後28.3、z-scoreは初回 1.02 ± 0.64)。

D.考察

今後こういったMCI症例が認知症に進展するのか

的確に予測する手段を得ることが重要である。

E.結論

1年後MMSEが23点以下に移行した症例は、当初からz-scoreが高い。MMSEが改善する症例もある。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

1. Takao M, et al. Corticobasal degeneration as a cause of primary progressive nonfluent aphasia. Helix Review Series, Dementia. 2007; 9:17-23.

2.学会発表

1. Takao M, et al. Autopsy Imaging of 3 Tesla MRI of Neurodegenerative Disorders: Neuropathologic・Neuroradiologic Correlations. The FASEB Journal. 21: 48.5, 2007.

H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

厚生労働省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班
(分担)研究報告書

軽度認知障害の脳血流 SPECT の MRI を用いた部分容積効果補正

(分担) 研究者：松田博史¹⁾研究協力者：久慈一英¹⁾、今林悦子¹⁾、相馬 努²⁾

1) 埼玉医科大学国際医療センター核医学科、2) 富士フィルム RI ファーマ

研究趣旨

アルツハイマー病の軽度認知障害の段階での SPECT や PET を用いた早期診断法の精度向上を目指して、同時期に撮影した MRI を用いて部分容積効果補正を自動的に行うプログラムを開発した。軽度認知障害の段階のアルツハイマー病患者 17 人と健常高齢者 21 人の脳血流 SPECT 画像を、部分容積効果補正処理前後で比較したところ、SPM5 を用いた場合、SPM99 よりもより妥当な結果が得られた。PET や SPECT 画像は、部分容積効果補正を行うと灰白質容積に依存しない真のトレーサ濃度を抽出することができ、診断能向上が期待される。

A. 研究目的

PET や SPECT 画像は空間分解能が低いために、得られる画像は灰白質容積に依存するという、いわゆる部分容積効果を有する。この結果、脳の各領域における真の放射能濃度の測定精度を高め、診断精度を向上させるためには、この部分容積効果を補正する必要がある。

B. 研究方法

対象は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 17 人の患者と、21 人の健常高齢者である。今回の研究においては、MRI の灰白質画像抽出において従来用いていた Statistical Parametric Mapping (SPM) の 1999 年度版 (SPM99) の代わりに、灰白質抽出精度が向上したとされている SPM の 2005 年度版 (SPM5) を用い、SPM99 を用いた場合と比較した。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

Segmentation に SPM99 を用いた場合と SPM5 を用いた場合で部分容積効果補正前には認められなかった左上側頭回の相対的血流増加が補正後観察され、特に segmentation に SPM5 を用いた場合、より顕著であった。

D. 考察

今回、補正後明らかになった一次聴覚野を含む左

上側頭回は正常加齢でも萎縮が進む部位であり、部分容積効果を強く受ける部位である。アルツハイマー病での PET や SPECT を用いた脳機能解析の精度向上には、今後ますます部分容積効果の補正の必要性が高まるものと思われる。

E. 結論

脳血流 SPECT の MRI を用いた部分容積効果補正において、segmentation に SPM5 を用いる自動プログラムは萎縮を有するアルツハイマー病において脳機能の正確な評価に有用と考えられる。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Matsuda H, et al. Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. Am J Neuroradiol AJNR 2007;28: 731-736.

2. 学会発表

Matsuda H. The role of brain perfusion SPECT in dementia. Continuing Education Seminar, The 54th SNM annual meeting, June 6, 2007, Washington DC

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

東京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¹⁾

1) 東京都老人医療センター精神科

研究趣旨

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。大都市における hospital based のもの忘れ外来である当診療科においては、認知症の早期発見の意義が社会に浸透する中で、軽度認知障害ないし正常と診断されるものの割合が多くなっている。限られた人的資源で対応していることから、紹介性の徹底や地域医療機関との連携を通じて効率的な診療体制を築き、専門外来としての役割を果たしていく必要があると考えられた。

A. 研究目的

東京都老人医療センターもの忘れ外来の現状と役割について検討する。

B. 研究方法

平成18年度初診患者を中心に診断内訳と最近の動向について調査し、今後の課題について言及する。

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

平成18年度のもの忘れ外来初診患者は、934名(男性333名、女性601名、40~97歳、平均年齢78.4歳)であり、もの忘れ外来として診療を開始した平成12年度の330名から増加の一途をたどっている。初診時の診断内訳ではアルツハイマー型認知症が62.4%と過半数を占めており、年度による変動はあるものの60~70%の間で推移している。アルツハイマー型以外の変性型認知症としては、前頭側頭型認知症1.8%、レビー小体型認知症1.1%などが認められた。血管性認知症に関しては、脳血管障害として神経内科を受診している中で認知障害についても評価されていると思われ、もの忘れ外来初診患者全体に占める割合は4.5%と少なかった。

軽度認知障害(MCI)とされたものは70例(7.6%)であった。これまで初診患者数が年々増加している中で、軽度認知障害例は30~40例で推移してきたが、今年度は実数としてほぼ倍増している。ま

た、正常とされたものが103例(11.3%)と従来に比べて多くなっていることが特徴である。マスメディア等を通じて、認知症の早期発見の意義が広く知れ渡るようになり、「もの忘れ外来」という受診に際して比較的抵抗のない名称と相俟って、健康診断的な意味合いで受診する一群が増えているものと思われる。限られた人的資源で対応していることから、紹介性の徹底やかかりつけ医との連携を強化することを通じて、受診者数の増加に対してより効率的な外来運営が必要になると考えられた。

F. 健康危険情報 特になし

G. 研究発表

学会発表

1. 稲垣千草、新田朗子、磯谷一枝、伍賀史子、今村陽子、小山恵子：物忘れ外来における家族介護者への支援について—少人数クロズドグループの「介護者教室」実施を通して—。第8回日本認知症ケア学会(盛岡)
2. Towako Katsuno, Masahiko Takahashi, Keiko Koyama : Living with early-stage Alzheimer's disease in Japan — perspective from afflicted persons.

International Psychogeriatric Association
2007 Osaka Silver Congress

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

厚生労働省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班
(分担)研究報告書

仮想プライベートネットワークによる分散型症例データベース

本吉慶史¹⁾

¹⁾ 国立病院機構下志津病院神経内科

研究趣旨

本研究班の多施設共同研究の基盤として、仮想プライベートネットワーク環境を構築した。サーバに個人情報を除いた診療情報ファイルを置き、各施設の個人情報ファイルとリレーションを設定することにより、利便性と安全性を兼ね備えた診療情報データベースが利用可能となった。

A.研究目的

仮想プライベートネットワーク (Virtual Private Network: VPN) を用いて個人情報保護とユーザビリティを兼ね備えたデータベース(DB)を構築する。

B.研究方法

インターネットに固定グローバルアドレスで接続された LAN 上にサーバを設置し、SoftEther 社の PacketiX VPN 2.0 により VPN 環境を構築した。

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 DB をファイルメーカー Pro を用いて作成し、個人情報ファイルは各施設のクライアント、診療情報ファイルをサーバの共有ディレクトリにおいて、施設コードと患者 ID を用いたリレーションにより両者を関連づけた。各施設から VPN を介して、サーバ上の診療情報ファイルにアクセスした。

なお、サーバの診療情報ファイルには個人を特定できる情報は一切含まれない。

C.研究結果

各施設のクライアントからは、VPN により暗号化された通信路を介してサーバの診療情報ファイルにアクセスすることができ、自施設の症例については個人情報を参照しながら診療情報の入力できた。一方、他施設の症例については、ネットワーク的に他施設の個人情報ファイルに到達できないため、一切の個人情報が表示されなかった。クライアント用 DB ソフトウェアを用いたため、診療情報の抽出や

ソートなど、ユーザのニーズに応じた DB 操作が可能となった。

D.考察

本研究班では Web アプリケーションを用いてインターネット上で診療情報 DB を運用しているが、データの一意性や完全性が保証される一方、ユーザビリティに欠けるきらいがあつた。そこで PacketiX VPN 2.0 を用いて VPN 環境を構築し、ユーザに馴染みのあるクライアント向けソフトウェアを用いて診療情報 DB を作成した。自施設の症例については個人情報を参照しながら診療情報の入力ができるため利便性が高く、他施設の症例については一切の個人情報が表示されない点で、個人情報保護法や臨床研究の倫理指針を満たし、個々の施設の倫理委員会でも共同利用の理解が得られるものと考えられた。

E.結論

VPN を用いて共有ファイルと各施設の個人情報ファイルを分散させることにより、多施設共同研究を目的とする、個人情報保護とユーザビリティを兼ね備えた診療情報 DB を構築できた。

G.研究発表

2.学会発表

本吉慶史, 浅川岳大, 内田以大, 三方崇嗣. 二重 X 線吸収 (DXA) 法と定量的 X 線 CT (QCT) 法による筋萎縮の評価. 第 48 回日本神経学会総会.名古屋, 2007 年 5 月 16 日.

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
徳丸阿耶¹⁾、齊藤祐子²⁾、村山繁雄³⁾、
石井賢二⁴⁾、金丸和富⁵⁾、小山恵子⁶⁾

- 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) は、臨床的包括概念で複数の病態、あるいは正常が混在していると考えられる。この中に、認知症に発展する群が明らかに存在することが知られており、MCI 段階で背景病理に基づいた、より正確な診断技術を開発することは、最適介入法さらには認知症予防、治療開発に直結する。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 応用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いる。高齢者専門病院での統計解析の経験を踏まえ、病理、臨床、画像の連関をもった形態診断を見直し、MCI の推定背景病理を反映しうる画像所見を提示する。

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」を示す包括的概念であ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^{1,3-9)}。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認知症の正確な画

像評価のために、統計解析法を導入し、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、意義があることと思われる²⁾。2005 年 12 月から、2007 年 11 月までに物忘れ外来、神経内科、精神科を窓口として認知症疑いで VSRAD を施行した 926 例のうち、MCI 232 例の画像的再検討を行い、MCI 背景病理を推定しうる画像所見を検討した。

(対象および) 方法

2005 年 12 月 6 日から 2007 年 11 月 11 日までに施行された VSRAD926 例のうち、臨床診断に基づく MCI 232 例を検討した。50-94 歳 (平均 75.9 歳)、男性 71 例、女性 161 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 12 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。

昨年までの検討で、高齢者群の MCI には嗜銀顆粒性痴呆の混在があることを示唆した。嗜銀顆粒性痴呆の画像的特徴をさらに確実なものとするために、当院の嗜銀顆粒性痴呆剖検 102 例のうち、画像病理連関が可能であった 10 例を後方視的に比較検討し、画像所見の特徴を検討した。

前回は海馬硬化症の混在を指摘したが、症例の蓄積に従って、海馬硬化症の率も高くなった。このため、臨床的意義、病理学定義再考のため、本院および東京都老人総合研究所神経病理剖検例のうち、pure type の海馬硬化症 7 例のうち、画像所見が得られた 4 例について、その所見をあわせて検討した。

結果

MCI 232 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 1.3 以下は、32 例、平均 73.4 歳、3 以上の高度萎縮を示唆する例は 25 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 1.3 以上のうち 38 例は 16.4% は初期アルツハイマー病疑いであった。232 例中 21 例 9.3% 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 MMSE 27-29 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。4 例に PIB を施行したが、3 例に取り込みを確認できず、1 例は±の所見であり、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。

当院剖検病理、東京都老人総合研究所神経病理の嗜銀顆粒性痴呆 102 例中 10 例に、CT あるいは MRI が撮像されていた。過去の検索であり、海馬評価に不可欠な冠状断面画像が得られていないが、10 例中 7 例には左

右差ある側頭窩萎縮、腹側有意の萎縮を指摘しえた。

232 例中 4 例 1.7% に片側 (本検討では全例右側) の萎縮と、FLAIR での高信号が示され、海馬硬化症が示唆された。現在までの病歴聴取上、てんかん発作などの確認に至っていない。東京都老人医療センター剖検病理、東京都老人総合研究所神経病理での剖検例では海馬硬化症疑い例のうち pure type で画像が得られているのは、4 例で、いずれも深部側頭葉萎縮の疑いが示された。アルツハイマー病など、嗜銀顆粒性痴呆など海馬領域萎縮を示す他の変性型認知症の病理が得られず、海馬萎縮がある例の中に、海馬硬化症の病理が混在する。

232 例中 1 例に、視床前内側核梗塞に追随すると思われる同側乳頭体萎縮が指摘された。

232 例中 2 例に、扁桃腫脹、皮髄質境界の不明瞭が疑われた。1 例に脳波上異常が指摘され、臨床的にも複雑部分発作様の臨床症状が疑われたが、1 例には脳波異常や明瞭なてんかん発作などの指摘は困難であった。

図 1 : MCI 84 例の MMSE と Z スコア相関

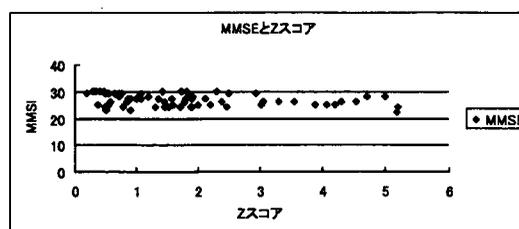


図 2 : MCI 84 例の年齢と Z スコア

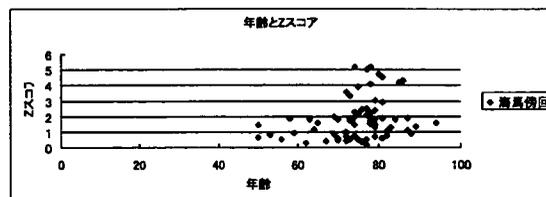
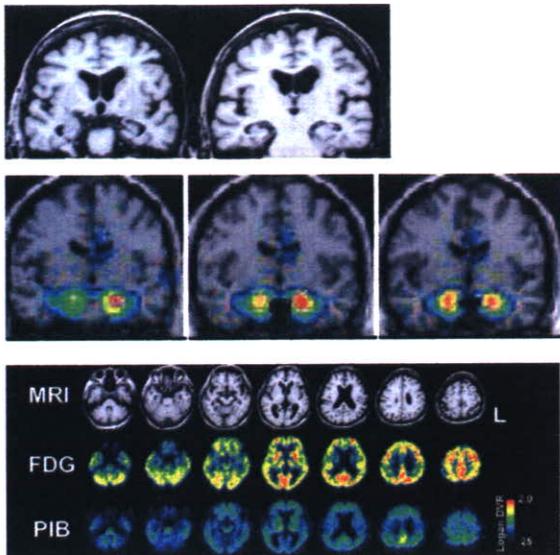
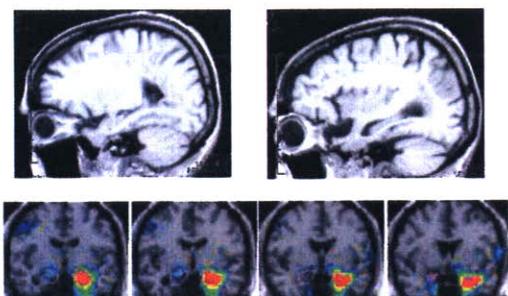


図 3 : 70 代女性 MMSE 26 点。Z スコアは既に 4.96 と高値を示す。左腹側有意の萎縮、迂回回菲薄が捉えられる。



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 4: 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される。MMSE が保たれている割に、左有意の萎縮はすでに高度で、やはり嗜銀顆粒性痴呆を疑いうる画像所見である。

図 5: 80 代男性、認知症疑い。MMSE27 点、遅延再生 0/3。MRIT1 強調画像では、左腹側有意に萎縮が認められる。剖検では、画像に対応する左優位、腹側有意の側頭窩萎縮、迂回回に強い嗜銀顆粒の沈着が認められた。

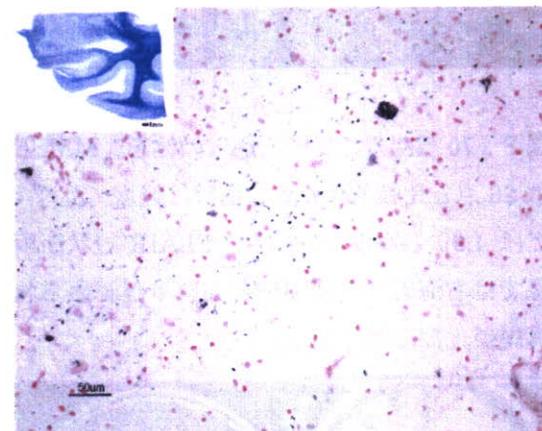
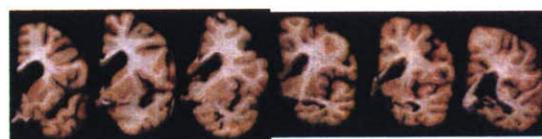
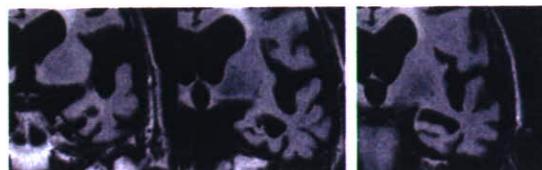
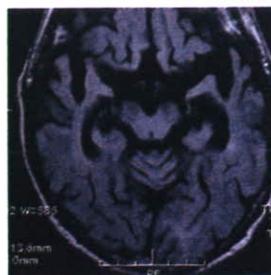


図 6: 80 代女性、MMSE28 点、近時記憶障害。VSRAD の Z スコアは 1.82。明らかな左右差のない深部内側側頭葉萎縮が形態的に示されている。髄液中 tau 上昇、amyloid β 低下、PIB 沈着が明瞭で、アルツハイマー病（初期）を強く疑う。

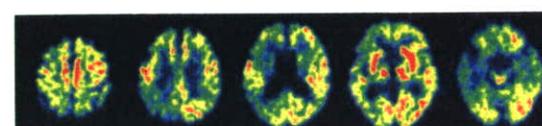
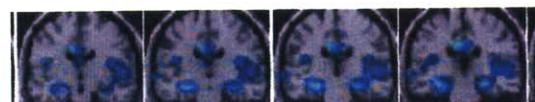
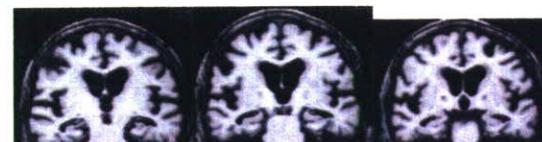


図 7：50 代女性、物忘れ。VSRAD では海馬傍回萎縮は指摘されないが、画像表示上、後部帯状回萎縮が認められる。後部帯状回に最も強い PIB の局所集積を認める。両側頭頂葉、前頭葉にも局所的な集積が認められ、既報告のアルツハイマー病パターンと一致する。

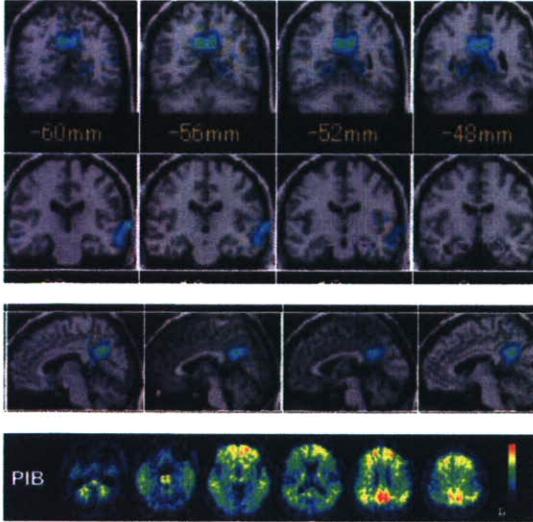
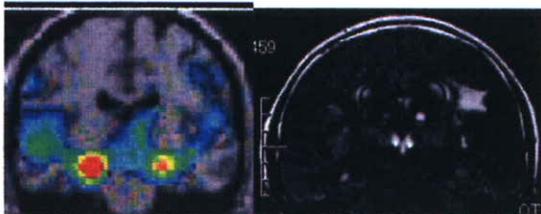


図 8：70 代男性、3 年前からの健忘。MMSE は 26 点と比較的保たれ、進行は軽度。Z スコアは 4.99 と高度であった。FLAIR 冠状断画像では右海馬に高度萎縮と高信号が認められ、海馬硬化症を強く疑う。



考察

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 9.3% と高率に存在した。PIB を施行しえた 3 例中 2 例に取り込みは確認されず、1 例は±であり、初期アルツハイマー病とは異なる病態が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 21 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 1.3 以下の症例と、3 を越えた 19 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たいが 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¹¹⁻¹³。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¹¹、今回指摘しえた 21 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¹⁴、とくに β 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¹⁵、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。

剖検病理で AGD と確定診断され、MRI あるいは CT が撮像、撮影された 10 例は、残念ながら海馬近傍評価に有用な冠状断画像は得られていないし、統計解析も施行されていない。しかし、10 例中 7 例には明瞭な左右差、腹側有意の側頭葉萎縮を疑うことが

可能であった。高齢者群では、左右差ある腹側有意の側頭葉萎縮があり、認知症としての程度が軽く、経過が緩徐例では、AGDを示唆すべきであるとの、今回の画像検索を、不十分ながら支持する。適切な画像検査と、病理対応が今後も蓄積され、さらに詳細な臨床的検討とあわせることで、MCIの背景病理推定に有用性が得られるものと考えられる。

図6に示したように、MCI段階でもADを強く示唆しうる症例群が38/232例16.4%に存在した。Zスコアは、1.13-1.87とAGD疑い群に比べて低値で、左右差の指摘は困難であった。PIB施行8例に取り込みがあり、AGDとの鑑別を明確にする上でも、PIBを含めた複数のmodalityでの判断を必要ではないかと思われる。2例に、当院でのカットオフ値を下回るZスコアが示されたが、PIB陽性、髄液タウ上昇などによって初期アルツハイマー病疑いとした例が存在する。Zスコアの差による臨床的際を抽出することは困難であった。症例を積み重ねて、今後検討の必要がある課題である。

50代女性例3例は、VSRAD陰性であった。しかし、画像表示上、いずれも後部帯状回萎縮が示唆され、若年性アルツハイマー病を強く示唆しえた(図7参照)。1例に施行されたPIB検索においても後部帯状回に一致する明瞭な取り込みが示され、若年性アルツハイマー病では海馬傍回萎縮が先行する老年期アルツハイマー病とはことなる萎縮パターンが存在することが再確認された。VSRAD導入によって、数値で萎縮が評価されることが多くの施設で行われているわけだが、特に若年例については海馬傍回萎縮では評価できないことを強調することは、臨床、社会的にも重要なことと考えられる。

海馬硬化症疑いが、4/232例、1.7%示された。認知症と関わる画像での報告は初めてのものとなる。若年例ではてんかんと関連が多く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¹⁰⁾¹⁶⁾。4例の病歴上明らかでないてんかん発作を確認するにいたっていないが、高齢発症のてんかんが臨床的に存在するのか否か、これまでの報告のように麻酔、手術、心疾患などによる低酸素、低灌流にさらされることによって、海馬硬化症が生じうるのかどうか、画像所見は、合併する梗塞、低酸素脳症についても評価することが可能であり、また適切な時間経過に従った評価が可能であり、高齢者群、認知症疑いで検査に供され、偶然画像的に指摘しうる海馬硬化症について、臨床病態、病態整理との関連をさらに追及する必要がある。

剖検病理で示された海馬硬化症とCTあるいはMRIとの比較評価では、海馬領域の萎縮の指摘はいずれも容易であった。過去症例では海馬評価に適切な撮像法が選択されておらず、詳細の検討はできなかったが、海馬萎縮が画像で示唆された場合、アルツハイマー病、AGDなどの変性型認知症を疑わざるを得ないが、病理学的にこれらの変性型認知症がなく、海馬硬化症のみであった症例が存在することを示すのは、臨床的に非常に重要と思われる。今回の検討では臨床的に確認されていないが、てんかん発作が先行して認知症にいたるのか、高齢者群では海馬硬化症が認知症の要因として考慮されるべきなのか、患者の治療、サポート体制も大きく異なると思われる、画像評価の意義は大きいと思われる。

多発梗塞や粗大梗塞例は、症例から除外されているが、視床前内側核梗塞に追随する同側乳頭体萎縮例が少数混在した。詳細評価は、スクリーニングのMRIでも難しい場合が多いが、局在に意義ある戦略拠点型認知症(脳血管障害性)は、詳細な読影を伴うMRI検査のみが客観的に指標となりうるものである。鑑別によって、リスクの把握、治療方針は大きく変わるものと思われる、画像診断の役割は大きい。

結語

形態診断によって、包括的な疾患概念である MCI のおのこ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、形態画像上示され、背景病理推定の可能性がある。MCI として検査に供されたなかに海馬硬化症合併が確認され、認知にかかわる臨床的意義の追及がさらに望まれる。

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
16. Probst A, Taylor KI, Tolnay M. Hippocampal sclerosis dementia: a reappraisal. Acta Neuropathol 114:335-345:2007

G:研究発表

論文発表

1. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T. et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *NEUROLOGY* 2005;64:2050-2055
2. Tokumaru AM. et al. Corticobasal degeneration :MR with histopathologic comparison *AJNR* 17;1849-1852, 1996
3. 大場洋、徳丸阿耶ら：パーキンソン病の画像診断—MRI *Clinical Neurosc ience* 25:55-58:2006
4. 徳丸 阿耶 変性代謝疾患（アルツハイマー病、前頭側頭型痴呆、Binswanger 病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、晩発性皮質小脳萎縮症）カンファレンス形式頭部画像診断演習（土屋一洋編） 秀潤社 184-197：2006
5. 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究研究費補助金 こころの健康科学 研究事業 パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究 平成 17 年度総括、分担研究報告書 30-37：2006
6. 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究研究費補助金 こころの健康科学 研究事業 パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究 平成 18 年度総括、分担研究報告書 13-21：2007
7. 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能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 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に関する研究平成 18 年度総括、分担研究報告書 1-9：2007
8. Tokumaru AM. et al. Optic tract hyperintensity on T2 weighted images among patients with pituitary macroadenoma :correlation with visual impairment *AJNR* 27:250-254:2006

9. 徳丸 阿耶、齊藤佑子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症：中枢神経系 クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見 感染症 37(3) 29-32:2007
10. 徳丸 阿耶、齊藤佑子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症：中枢神経系 高齢者の中枢神経感染症 感染症 37(3) 33-35:2007
11. 徳丸 阿耶 認知症：動的神経病理としての MRI 臨床検査：50(10)1090-1098:2006
12. 徳丸 阿耶 プロトン密度強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。小児内科 39 37-39：2007(39)増刊号
13. 徳丸 阿耶 拡散強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。小児内科 39 40-43：2007(39)増刊号

学会発表

1. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄ら：進行性核上性麻痺（PSP）の画像診断：MRI 正中矢状断 中脳被蓋、橋面積測定の有用性 神経病理学的に PSP を診断された 11 例での検証 35 回日本神経放射線学会 於東京 2006 年 2 月：優秀論文賞
2. 徳丸 阿耶ら 皮質基底核変性症：画像病理連関によって得られた新たな知見 第 48 回日本神経学会総会 2007 於名古屋
3. 徳丸 阿耶 全身の炎症性疾患と中枢神経系の炎症 第 43 回日本医学放射線学会秋季臨床大会 教育講演 2007 於名古屋
4. 徳丸 阿耶 神経眼科領域の画像診断 第 36 回断層影像法研究会 教育講演 2007 於東京
5. 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能障害における MRI の有用性—VSRAD 初期経験を踏まえて 第 36 回日本神経放射線学会 於香川
6. 徳丸阿耶ら クロイツフェルト・ヤコブ病は固有海馬を回避する 第 35 回日本神経放射線学会 於東京 2006 年 2 月 優秀論文賞（最優秀）
7. 徳丸阿耶ら 塞栓性梗塞と鑑別を要した中枢神経系重症感染症二題 画像病理連関の意義

第 42 回日本医学放射線学会 秋季臨床大会

於福岡

8. Tokumaru AM. Et al. Radio-Pathological
Correlation of two cases:Acute embolic
infarctions vs Severe CNS infectious disease
The 2nd Asian Stroke Forum at Kyoto
Japan

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班
分担研究報告書

軽度認知障害の背景病理推定における PET の意義：VSRAD 解析との比較

分担協力者：石井賢二	東京都老人総合研究所	ポジトロン医学研究施設
橋本昌也	東京都老人総合研究所	ポジトロン医学研究施設
川崎敬一	東京都老人総合研究所	ポジトロン医学研究施設
石橋賢士	東京都老人総合研究所	ポジトロン医学研究施設
織田圭一	東京都老人総合研究所	ポジトロン医学研究施設
石渡喜一	東京都老人総合研究所	ポジトロン医学研究施設
齊藤祐子	東京都老人医療センター	剖検病理科
徳丸阿耶	東京都老人医療センター	放射線科
仁科裕史	東京都老人医療センター	神経内科
金丸和富	東京都老人医療センター	神経内科
初田裕幸	東京都老人総合研究所	高齢者ブレインバンク
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

高齢者認知症の背景病理を推定する上で PET 検査の与えるインパクトを、近年急速に普及した MRI による AD 診断支援ツールである VSRAD 解析の結果と比較して検討した。健常者 6 例、軽度認知障害者 15 例と臨床的にアルツハイマー病または前頭側頭型認知症と診断された 37 例の計 58 症例に対して ^{11}C 標識 Pittsburgh Compound-B (^{11}C -PIB) と PET による脳アミロイド蓄積の評価、 ^{18}F -FDG による脳ブドウ糖代謝評価と 3D MRI と VSRAD 解析による海馬傍回萎縮の評価を合わせて施行した。 ^{18}F -FDG と ^{11}C -PIB 所見がアルツハイマー病診断に矛盾しない 26 例のうち 7 例 (27%) で有意な海馬傍回の萎縮を認めなかった。このような症例は若年発症例に限らず 80 歳代の高齢者にも見られた。一方、 ^{11}C -PIB 集積が無く、 ^{18}F -FDG でも前頭側頭型認知症の診断が支持された 10 症例のうち、8 症例 (80%) では有意な海馬傍回の萎縮を認められた。MRI による形態診断のみでは高齢者認知症の背景病理を正確に推定することは困難であり、診断支援ツールを用いる上で十分な注意が必要である。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の病態の進展を客観的に表すことのできるサロゲートマーカーとして、MRI による萎縮評価、 ^{18}F -FDG と PET による脳ブドウ糖代謝測定、 ^{11}C 標識 Pittsburgh Compound-B (^{11}C -PIB) と PET による脳アミロイド蓄積測定、髄液バイオマーカーなどが注目

されており、それらの評価法の世界的標準化と診断的意義の確立を目指した大規模追跡研究が北米、オーストラリア、EU そしてわが国でも開始されている (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: ADNI)¹²⁾。これらの指標の内 MRI は非侵襲的に施行することができ、装置の普及率も高いことから、わが国で

は最も広範に AD の補助診断として用いられている。特に、統計学的な画像処理により、AD で特異性の高いといわれる海馬傍回の萎縮を感度よく検出することのできる補助診断ツール VSRAD が松田らによって開発され³⁾、開業医レベルでも近隣の病院に依頼する形で広く用いられるようになってきている。一方、村山らによる、東京都老人医療センターの連続剖検例の検討から、高齢者認知症の背景病理としては、AD は最も重要な疾患であるが、老年者タウオパチーが AD に匹敵する頻度を有し、臨床上重要な位置を占めることが示されている⁴⁾。こうした背景を踏まえ、MRI の形態診断を含めた臨床診断が、認知症の背景病理をどの程度正確に捉えているか、より感度と特異性が高いと考えられる¹⁸F-FDG と¹¹C-PIB による PET 診断にもとづいて評価することを試みた。

B. 研究方法

臨床的に診断された AD 患者 27 例、嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化優位型認知症の疑いを含む前頭側頭型認知症 (FTD) 10 例、軽度認知障害 (MCI) 15 例、健常者 (HC) 6 例に対し、¹⁸F-FDG および¹¹C-PIB による PET 検査と 3D MRI と VSRAD 解析による海馬傍回萎縮評価を施行し、これらの所見を比較検討した。¹¹C-PIB PET は投与後 40-60 分の画像を PET カメラ SET2400W (島津) の 3D モードで撮影し、小脳皮質への集積に対する比 (SUVR) の画像を作成し評価し、SUVR>2.0 の局所的皮質集積がある場合を陽性所見とした。¹⁸F-FDG PET は視覚的読影に加え、SPM による統計画像解析結果を合わせて、Silverman の分類⁵⁾に従い、N 型 (正常あるいは非変性疾患)、P1 型 (AD 型)、P2 型 (FTD 型) に分類した。MRI は SIGNA EXCITE HD 1.5T (GE) で 3DSPGR により撮像した画像を VSRAD で解析し、海馬傍回の萎縮を示す Z スコア>1.3 を陽性とした。
(倫理面への配慮)

PET 検査は研究目的で東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設において施行した。PET 検査に用いる診断薬¹¹C-PIB および¹⁸F-FDG の合成法、品質管理基準、使用法は東京都老人総合研究所短寿命放射性薬剤臨床使用委員会において承認されたプロトコルに基づいて合成、投与を行っている。また、この研究の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。全ての被験者に対して検査の安全性、侵襲性、被曝量などの情報を詳しく説明した上で、文書による同意を得たあと、検査を実施している。

C. 研究結果

健常者 6 例は、いずれも VSRAD と¹⁸F-FDG PET は正常であったが、1 例で¹¹C-PIB の集積

		VSRAD				VSRAD	
		-	+			-	+
PIB	-	5	0	PIB	-	3	2
	+	1	0		+	3	7
		VSRAD				VSRAD	
		-	+			-	+
PIB	-	0	1	PIB	-	1	6
	+	7	19		+	1	2

図 1 MRI によるアルツハイマー病診断支援ツール VSRAD による海馬傍回萎縮評価と¹¹C-PIB PET によるアミロイドβ集積評価との関係。VSRAD では Z スコア 1.3 をカットオフ、PIB では大脳皮質への集積が SUVR 値 2.0 をカットオフとした。A 健常者 (n=6)、B 軽度認知障害 (n=15)、C アルツハイマー病 (n=27)、D 前頭側頭型認知症 (n=10)。それぞれにおける VSRAD と PIB 診断の一致率は健常者 83%、軽度認知障害 67%、アルツハイマー病 70.4%、前頭側頭型認知症 30%である。

が認められ、発症前の AD の可能性が疑われた (図 1)。

MCI 15 例のうち、VSRAD で海馬傍回の萎縮が見られたのは 9 例、見られなかった症例は

6例であった。海馬傍回萎縮を認めた9例のうち、7例は ^{11}C -PIB集積があり、 ^{18}F -FDG所見もADに矛盾しなかったが、2例は ^{11}C -PIB集積を認めず、FTDが疑われた。MCIで海馬傍回萎縮のない6例のうち3例は ^{11}C -PIB集積がありADが疑われたが、残りの3例は ^{11}C -PIB集積がなく、 ^{18}F -FDG所見より2例は正常、1例はFTDと診断された。

臨床的にADと診断された27例中、海馬傍回萎縮を認めたのは20例であり、7例はZスコアが1.3以下であった。臨床診断ADで海馬傍回萎縮のある20例中19例は ^{11}C -PIB集積を認めADと考えられたが、このうちの1例は ^{18}F -FDG所見ではFTDと診断された非典型例であった。 ^{11}C -PIB集積のない1例はFTDと考えられた。臨床診断ADで海馬傍回萎縮を認めない7例は、全例 ^{11}C -PIB集積があり、 ^{18}F -FDG所見もADに矛盾しなかった。これらの症例は54-86歳で罹患年数も1-10年と一定の傾向はないが、若年者では後部帯状回の萎縮が目立つ傾向が見られた。

臨床的にFTDと診断された10例のうち8例では海馬傍回の萎縮が認められたが、2例は萎縮を認めなかった。海馬傍回の萎縮のある8例中6例は ^{11}C -PIB集積がなく、FTDの診断に矛盾しなかったが、2例は ^{11}C -PIB集積を認めた。FTDと臨床診断され、海馬傍回萎縮のない2例のうち1例は ^{11}C -PIB集積があり、1例は ^{11}C -PIB集積がなかった。臨床的にFTDと診断され ^{11}C -PIB集積のある3例は、 ^{18}F -FDG所見上はADのオーバーラップが疑われた。

D. 考察

健常者のうち、 ^{11}C -PIB集積の見られた1例は発症前ADの可能性が否定できないが、 ^{11}C -PIB PET以外の全ての検査所見は正常であり、現時点で発症を予測する情報はない(髄液検査は実施)。今後 prospective studyにより同様の症例を蓄積し、どのような情報が発症の予測に繋

がるか探索する必要がある。

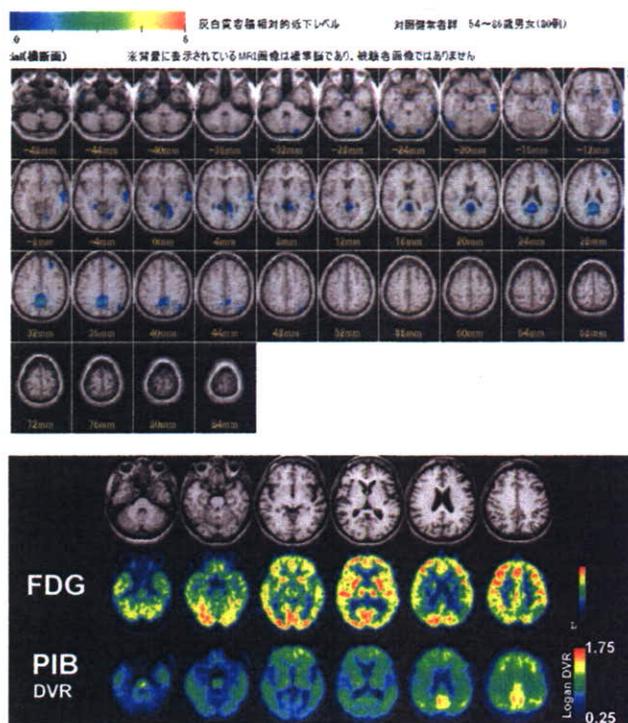


図2 海馬傍回の萎縮がみられないアルツハイマー病症例。54歳女性、経過2年。上：VSRAD解析結果。深部側頭葉の萎縮は検出されないが、後部帯状回の萎縮が目立つ。下： ^{18}F -FDGおよび ^{11}C -PIBによるPET画像をMRIとともに示す。FDGでは両側頭頂葉、後部帯状回の代謝低下が認められ、PIBでは後部帯状回に強い集積があるほか頭頂葉、前頭葉にも集積を認める。

VSRADで海馬傍回の萎縮が検出されなかったが、PET所見からアルツハイマー病が強く示唆された症例はMCI 15例中3例(20%)、AD 27例中7例(26%)存在した。このような症例は若年発症例に多いと従来指摘されているが、本研究の対象例ではそのような傾向は必ずしも無く、年齢分布は54歳から86歳に及ぶ。ただし、若年発症例では後部帯状回の萎縮が目立つとい

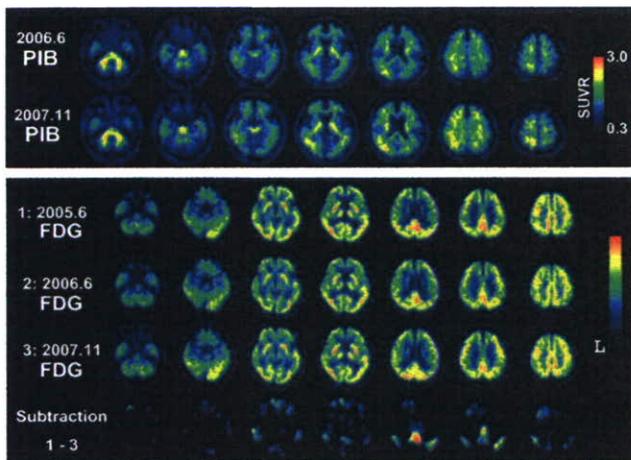


図3 非アルツハイマー型認知症を疑う症例に見られた代謝低下の進行と軽度のアミロイドβ蓄積の増加。

89歳男性。健忘症主体の症状が緩徐に進行。¹⁸F-FDG画像（上3段）では側頭葉内側部に強い代謝低下があるが、後方部皮質は保たれている。初回の¹¹C-PIB（下から2段目）は弱い局所集積あるがカットオフ値以下であり、FTDと診断。その後の追跡で後方皮質の代謝低下が進行し、¹¹C-PIBの集積がわずかながら増加している。アミロイドβ集積増加に病的な意義があるか？

う点は共通している。典型例を図2に示す。このような症例の見落としを少なくするためには、機能画像による評価を合わせて行う必要がある。VSRADで海馬傍回の萎縮が検出されたが、¹¹C-PIB集積が認められず、AD診断が否定的と考えられた症例はMCI 15例中2例、AD 27例中1例存在した。すなわち、MCIやADと臨床診断された症例の中にもある一定の割合で、FTDが混入している可能性がある。更にFTD 10例中7例は¹¹C-PIB集積がなく、非AD型変性疾患であることが強く示唆されているが、このうちの6例はVSRADで海馬傍回の比較的高度な萎縮が検出されている。これらの症例は、海馬傍回の萎縮のみに着目しているとADと誤診する可能性があり、きめ細かな臨床評価と機能画像による確認がやはり鑑別上有用と考えられる。

最後に、臨床的にもPET画像でもFTDと診断された症例の中で、今回の閾値を超えない軽

度の¹¹C-PIB集積を認める症例があり、経時的な観察で臨床症状の増悪とともに¹¹C-PIBの増加が確認されている症例が複数例存在する。嗜銀顆粒性認知症などではdiffuse plaqueの出現が認められる症例もあることは病理学的に確認されており、このような、非AD疾患におけるアミロイドβ蓄積が、正常加齢に伴う生理学的変化の範疇であるのか、あるいは、病態の修飾に何らかの役割を果たしているのかは、注意深い追跡と病理との対比による検討が必要となる。図3にそのような1例を提示する。

E. 結論

海馬傍回の萎縮がとらえられないADは若年から高齢まで少なからず存在するが、若年者では後部帯状回の萎縮が目立つ傾向がある。FTDでは海馬傍回の萎縮の強い症例が多いが、萎縮が目立たないFTDも存在する。臨床経過や¹⁸F-FDG所見からFTDと診断されている症例でも¹¹C-PIB陽性例があり、Aβ蓄積による病態の修飾が疑われる。¹⁸F-FDG PET、¹¹C-PIB PETは、認知症、軽度認知障害の背景病理の推定に有用であるが、今後prospective dataの蓄積と病理所見との対比が更に必要である。

【参考文献】

- 1) Mueller, Weiner, Thal et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's & Dementia*. 2005;1:55-66
- 2) 岩坪威 世界のADNIの現状とJ-ADNIの展望 *Cognition and Dementia* 2007;6:275-280
- 3) 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
- 4) 村山繁雄 高齢者ブレインバンクでの軽度