

認知障害 (MCI)・早期アルツハイマー病 (AD) 臨床神経学 2007;47:912-914

- 5) Silverman DHS, Small GW, Chang CY et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia. JAMA 2001;286:2120-2127

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. NeuroImage 40(1): 26-34, 2008.
- 2) Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, Nariai T, Mochizuki M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. Measurement of the ^{11}C -flumazenil in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia. J Neurol Sci doi:10.1016/j.jns.2007.11.017.
- 3) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K. Pre- and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic function in multiple system atrophy. NeuroReport 19(2):145-150, 2008
- 4) Kimura Y, Naganawa M, Sakata M, Ishikawa M, Mishina M, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Distribution volume as an alternative to the binding potential for sigma1 receptor imaging. Ann Nucl Med 21:533-335, 2007
- 5) Ishikawa M, Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Sakata M, Naganawa M, Oda K, Miyatake R, Fujisaki M, Shimizu E, Shirayama Y, Iyo M, Hashimoto K. High occupancy of sigma-1 receptors in the human brain after single oral administration of fluvoxamine: A PET study using [^{11}C]SA4503. Biol Psychiatry 62(8):878-883, 2007
- 6) Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y, Ishii K. Distribution of adenosine A2A receptors in normal human brain by [^{11}C]TMSX PET. Synapse 61(9):778-784, 2007
- 7) Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Ishii K, Chihara K, Ishiwata K. Mapping of human cerebral sigma1 receptors using positron emission tomography and [^{11}C]SA4503. NeuroImage 35:1-8, 2007
- 8) Sasaki T, Nariai T, Sato K, Oda K, Ishii K. A comparative study of bioradiography in human brain slice and preoperative PET imaging. Brain Res 114:19-27, 2007
- 9) Naganawa M, Kimura Y, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Time and spatial blood information estimation using Bayesian ICA in dynamic cerebral positron emission tomography. Dig Sig Proc 17(5):979-993, 2007
- 10) Oishi N, Mima T, Ishii K, Bushara KO, Hiraoka T, Ueki Y, Fukuyama H, Hallett M. Neural correlates of regional EEG power change. Neuroimage 15(4):1301-1312, 2007
- 11) 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 254(7):890-896, 2007
- 12) Mishina M, Ishii K, Kitamura S, Suzuki M, Kobayashi S, Ishiwata K, and Katayama Y. Correlation between each task of the Mini-Mental State Examination and regional glucose hypometabolism in at-rest Alzheimer's disease patients. Geriatr Gerontol Int 7: 124-130, 2007
- 13) 石井賢二. 高齢者医療における PET の役割. 日本老年医学会雑誌 44:143-153, 2007
- 14) 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 6:68-73, 2007
- 15) 石井賢二. アルツハイマー病に対する FDG-PET の有用性. PET Link No.7 13-15, 2007
2. 学会発表
- 1 Kimura, Y., Naganawa, M., Oda, K., Ishii K, and Ishiwata, K.:Omission of serial arterial blood sampling in thoracoabdomen for Logan plot using intersectional searching algorithm for receptor imaging;SNM 54th Annual Meeting;Washington, DC;2007.6.2-6
- 2 Mishina, M., Ishiwata. K., Ohyama. M., Kitamura. S., Kimura, Y., Oda, K., Kobayashi, S., Katayama, Y. and Ishii K.;Evaluation of sigma1 receptors in Alzheimer's disease using [¹¹C]SA4503 PET; Brain'07 and BrainPET'07;Osaka;2007.5.20-24
- 3 Kimura, Y., Naganawa, M., Sakata, M., Ishikawa, M., Mishina, M., Oda, K., Ishii K, and Ishiwata, K.;Distribution volumes as an alternative to binding potentials for sigma1 imaging;Brain'07 and BrainPET'07; Osaka;2007.5.20-24
- 4 Naganawa, M., Kimura, Y., Ishii K, Oda, K. and Ishiwata, K.;Elimination of arterial blood sampling in Logan plot using intersectional searching algorithm and clustering in [¹¹C]TMSX PET;Brain'07 and BrainPET'07; Osaka;2007.5.20-24
- 5 Saito Y, Ishii K, Sakuma K, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H;Neural correlates of song recognition - difference in familiarity judgement by lyrics, melody, and song;37th Annual Meeting of Society for Neuroscience; San Diego; 2007.11.3-2007.11.7
- 6 Hashimoto M, Ishii K, Kimura K, Oda K, Kawasaki K, Ishikawa M, Ishiwata K, Okamura N, Yanai K;Direct comparison of in vivo accumulation of two amyloid imaging probes [¹¹C]PIB and [¹¹C]BF227 in Alzheimer's disease;37th Annual Meeting of Society for Neuroscience;San Diego;2007.11.3-2007.11.7
- 7 Ishii K;The role of amyloid imaging in dementia;54th Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine;Washington DC;2007.6.2-2007.6.6
- 8 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 石井賢二, 石渡喜一;動態クラスタリング法を用いた ¹¹C-Verapamil PET による P 糖タンパク機能画像化;日本分子イメージング学会第 2 回総会・学術集会;福井市;2007.6.28-29
- 9 木村裕一, 長縄美香, 織田圭一, 石井賢二, 石渡喜一;動態クラスタリング法を用いた ¹¹C-Verapamil PET による P 糖タンパク機能画像化;日本分子イメージング学会第 2 回総会・学術集会;福井市;2007.6.28-29
- 10 石井賢二;アルツハイマー病の画像診断;第 17 回日本保健科学学会学術集会;東

- 京;2007.9.7-8
- 11 藤原佳典、大場宏美、小宇佐陽子、李相侖、西真理子、渡辺直紀、吉田裕人、深谷太郎、天野秀紀、佐久間尚子、石井賢二、明石圭子、角野文彦、内田勇人、新開省二;世代間交流型ヘルスプロモーションプログラム“REPRINTS”1.活動継続者と辞退者の比較;第66回日本公衆衛生学会総会、松山市、2007.10.24-2007.10.26
- 12 織田圭一、石井賢二、石渡喜一;円筒型ファントムと人頭型ファントムによるPET測定と比較;第35回日本放射線技術学会秋季学術大会;名古屋市;2007.10.25-2007.10.27
- 13 石井賢二;健常者脳代謝画像データベースとその応用(診断、応用病態探索から治験、疫学研究まで);第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 14 細田千尋、成相直、百瀬俊也、稲次基希、織田圭一、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎;もやもや病患者の高次脳機能障害と局所脳代謝異常との関連性・血行再建術による変化の検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 15 石井賢二、橋本昌也、木村裕一、石川雅智、織田圭一、川崎敬一、齋藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、村山繁雄、石渡喜一;認知症診断におけるPIB-PETの意義:Voxel Based Morphometryとの比較;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 16 石井賢二、橋本昌也、木村裕一、石川雅智、織田圭一、川崎敬一、齋藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、村山繁雄、石渡喜一;認知症診断におけるPIB-PETの意義:FDG-PETとの比較;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 17 橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦;アルツハイマー病脳におけるアミロイドプローベ ^{11}C PIB及び ^{11}C BF227の比較検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 18 嶋田裕之、石井賢二、安宅鈴香、河邊讓治、吉岡英斗、和田康弘、川村悦史、織田圭一、石渡喜一、塩見進、渡邊恭良;PIB-PET画像撮影における施設間格差の検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 19 川崎敬一、石井賢二、佐久間尚子、呉田陽一、伏見貴夫、藤原佳典、新開省二、橋本昌也、石川雅智、織田圭一、石渡喜一;健常高齢者における認知機能と安静時FDG-PET脳機能画像の相関;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 20 三品雅洋、石井賢二、木村裕一、長縄美香、織田圭一、橋本昌也、鈴木正彦、小林士郎、片山泰朗、石渡喜一; ^{11}C TMSX PETを用いた被殻アデノシン $\text{A}_{2\text{A}}$ 受容体分布の加齢変化の検討;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 21 木村裕一、長縄美香、志田原美保、関千江、織田圭一、石井賢二、石渡喜一; ^{11}C -Verapamil P糖タンパク機能画像化に対するクラスターリング動態法の適用;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 22 坂田宗之、木村裕一、長縄美香、石川雅智、織田圭一、石井賢二、橋本謙二、千原國宏、石渡喜一; ^{11}C SA4503-PETによるシグマ1受容体動態解析における撮影時間の短縮;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 23 織田圭一、石井賢二、石渡喜一;人頭型ファントムによるPET測定の有用性;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 24 石川雅智、石井賢二、木村裕一、坂田宗之、織田圭一、伊藤雅臣、橋本謙二、石渡喜一;ドネペジルによるシグマ受容体の占拠: ^{11}C SA4503-PETを用いて;第47回日本核医学会学術総会;仙台市;2007.11.4-6
- 25 石橋賢士、橋本昌也、川崎敬一、鈴木正彦、

- 織茂智之、山川通隆、齋藤祐子、村山繁雄、
織田圭一、石渡喜一、石井賢二;¹¹C-CFT,
¹¹C-Raclopride PET で診断を確認したパー
キンソン病での ¹²³I-MIBG 心筋シンチの検
討;第 47 回日本核医学会学術総会;仙台
市;2007.11.4-6
- 26 三品雅洋、石井賢二、石渡喜一;アデノシン
受容体-ドパミンとの関連-;第 48 回日本神経
学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 27 石井賢二;アミロイド・イメージング;第 48
回日本神経学会総会;名古屋市;
2007.5.16-2007.5.18
- 28 石井賢二、橋本昌也、石渡喜一、木村裕一、
織田圭一、齋藤祐子、徳丸阿耶、金丸和富;
アミロイドプローブ PIB と FDG-PET による
認知症の早期診断;第 48 回日本神経学会総会;
名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 29 金丸和富、金丸晶子、石井賢二、赤星建彦;
アルツハイマー病に対する音楽療法の PET
を用いた評価;第 48 回日本神経学会総会;名古
屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 30 三品雅洋、石渡喜一、石井賢二、北村伸、
木村裕一、長縄美香、織田圭一、橋本昌也、
鈴木正彦、小林士郎、片山泰朗;未治療パーキ
ンソン病におけるアデノシン A_{2A} 受容体とド
パミントランスポータの左右差;第 48 回日本
神経学会総会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18
- 31 西岡健弥、新井健夫、吉野浩代、小尾智一、
溝口功一、石井賢二、水野美邦、服部信
孝;SNCA duplication における臨床遺伝学的
解析の検討;第 48 回日本神経学会総会;名古屋
市;2007.5.16-2007.5.18
- 32 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連する
遠隔部位の機能亢進;第 48 回日本神経学会総
会;名古屋市;2007.5.16-2007.5.18

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

該当せず

2. 実用新案登録

該当せず

3. その他

該当せず

MCI およびアルツハイマー型認知症患者における PIB-PET と 髄液および血漿バイオマーカーの関連

嶋田裕之¹⁾、安宅鈴香²⁾、三木隆己¹⁾、渡邊恭良³⁾

- 1) 大阪市立大学医学部老年内科神経内科、2) 大阪市立大学医学部システム神経科学、
3) 理研分子イメージング研究プログラム

研究要旨

MCI およびアルツハイマー病(AD)患者において、PIB-PET におけるアミロイド沈着と髄液および血漿バイオマーカーとの関連について検討した。対象は MCI 患者 16 例、AD 患者 12 例、健常者(N)7 例。MCI 群と AD 群は全例 PIB-PET、髄液および血漿を採取した。N 群は PIB-PET のみ施行した。髄液 Aβ1-40、1-42、Tau、P-Tau、血漿 Aβ1-40、1-42 の測定を行った。その結果 PIB-PET の MCDVR は N 群に比し、MCI 群と AD 群は有意に高値を示したが、MCI 群と AD 群間には有意差を認めなかった。また MCDVR は髄液 Aβ1-42 と有意な負の相関($P<0.01$)、Aβ40/42 とは正相関($P<0.05$)を示した。また P-tau および tau はそれぞれ有意な正相関を示した($P<0.01$, $P<0.04$)。血漿 Aβ は Aβ1-42、Aβ40/42 とも有意な相関を認めなかった。これらのことより MCI の背景病理を判断するのに PIB-PET と髄液バイオマーカーは有用であると考えられた。

A. 研究目的

PIB-PET は脳内アミロイドを画像化する事が可能な方法であり、Klunk らにより報告¹されて以来、我が国においても多くの施設で行うことが可能となってきている。我々の施設でも PIB を用いたアミロイドイメージングを行い、MCI やアルツハイマー型認知症(AD)患者においてその診断への有用性について検討している。今回この PIB-PET において得られたアミロイドの沈着と髄液および血漿バイオマーカーとの関連について検討した。

B. 研究方法

対象は MCI 患者 16 例(男性 3 例、女性 13 例)、アルツハイマー病(AD)患者 12 例(男性 2 例、女性 10 例)、健常者(N)7 例(男性 2 例、女性 5 例)である。それぞれの平均年齢は MCI 群 73.4±5.1 才、AD 群 75.1±2.8 才、N 群 70.4±18.5 才であった。

方法は、すべての群で MMSE、HDS-R、リバーミード行動記憶検査を行った。MCI 群と AD 群は全例 PIB-PET を施行し、髄液および血漿を採取した。N 群は PIB-PET を施行した。髄液では Aβ1-40、1-42、Tau、P-Tau、血漿 Aβ1-40、1-42 の測定を行った。Aβ の測定方法は和光社の Elisa キット、Tau、P-Tau は Innogenetics 社のキットを用いた。PIB-PET は小脳をリファレンスとした Logan DVR 法で、脳内に関心領域(ROI)を設定し、各部位の DVR 値を求めた。

今回の解析ではこれらの ROI の平均を MCDVR として計算し、各種パラメーターとの比較を行った。また PIB-PET が陰性患者に関して MRI にて脳の形態に関して、詳細な検討を行った。

すべての研究は当院の倫理委員会の承認を得て行った。

C. 研究結果

心理検査結果は N 群、MCI 群、AD 群ではそれぞれ MMSE : 29.0±1.0、26.4±2.2、24.0±2.9、HDS-R : 28.0±1.6、24.2±3.5、21.4±3.4、RBMT : 17.3±3.2、10.8±4.3、8.0±3.2 で MCI 群、AD 群で有意に低値であった。これら 2 群の PIB-PET の MCDVR は N 群 1.05±0.1、MCI 群 1.37±0.27、AD 群 1.31±0.35 で N 群に比し、MCI 群と AD 群は有意に高値を示したが、MCI 群と AD 群間には有意差を認めなかった(図 1)。PIB-PET は MCI 群のうち 2 例で、また AD 群では 4 例で陰性であった。MCI 群のうち PIB-PET 陽性 14 例のうち 6 例がその後 AD に convert し、陰性であった 2 例のうち 1 例も進行し明らかな認知症となった。これらのうち AD 群で陰性であった 4 例において頭部 MRI にてその特徴を解析したところ 2 例で、扁桃体

と迂回回の変縮、1例で側頭極の変縮と側脳室下角の開大を認めた。またそれらの髄液バイオマーカーはAD群に比しAβ42は高値、Tau、P-tauは低値を示した。これらのことからこの2例は嗜銀顆粒性認知症の可能性が考えられた。以上のことよりPIB-PETが陰性の6例のうち一部は高齢者タウオパチーであると考えられた。

PIB-PETとバイオマーカーの比較では、PIB-PETが陰性な患者も含めたMCI群とAD群の全例での解析では、アミロイド蓄積の指標であるMCDVRは髄液Aβ1-42と有意な負の相関($P<0.01$) (図2)、Aβ40/42とは正相関($P<0.05$)を示した。またP-tauおよびtauはそれぞれ有意な正相関を示した($P<0.01$, $P<0.04$) (図3)。血漿AβはAβ1-42、Aβ40/42とも有意な相関を認めなかった。しかしPIB-PETが陰性な患者を除いて解析すると、いずれのバイオマーカーとも有意な相関は認められなくなった。またそれはMCI群単独およびAD単独での解析でも同様でMCDVRと髄液Aβ、Tauおよび血漿Aβは相関を認めなかった。

D. 考察

MCI患者や臨床的にはADと診断されてもPIB-PETが陰性でアミロイドの蓄積が認められない患者が存在し、それらは高齢者タウオパチーが考えられ、その背景病理を推測するのにPIB-PETは有用であると考えられた。また髄液バイオマーカーとアミロイド蓄積に関してはすでにAβ42は逆相関することが報告されている²が、今回の我々のデータもそれと合致するものであった。このためこれら髄液バイオマーカーは、脳内の背景病理を反映すると考えられたが、血漿は相関せず、血漿値は背景病理の推測に有用とは考えられなかった。一方前述のPIB-PETが陰性でアミロイド沈着が存在しないと考えられる6例を除くとそれらの相関は失われ、さらに症例数を増やして検討することが望ましいと考えられた。

E. 結論

MCI患者の背景病理を推測するのにPIB-PETは有用と考えられた。また髄液バイオマーカーは有用であるが、血漿測定に有用性は見いだされなかった。

1) Klunk, W. E., H. Engler, et al. (2004). "Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B." *Ann Neurol* 55(3): 306-19.

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

[雑誌] 著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.

[書籍] 著者名. 題名. In: 編集者名・編. 書籍名, 発行地, 発行所名, 発行年; 頁-頁.

F. 健康危険情報

G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

著者名. 題名. 誌名. 発行年: 巻数; 頁-頁.

2. 学会発表

発表者名. 題名. 学会名. 発表地, 発表日.

International Conference on Prevention of Dementia. June 6-12, 2007, Washington, DC

第26回日本認知症学会 10月17-18日、大阪

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

[参考文献]

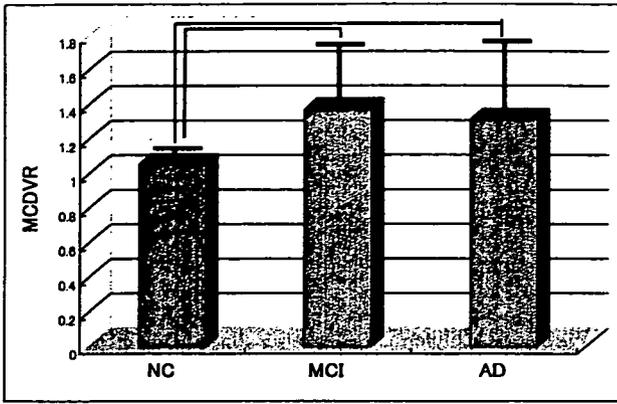


図1 各群におけるアミロイド蓄積の程度の比較

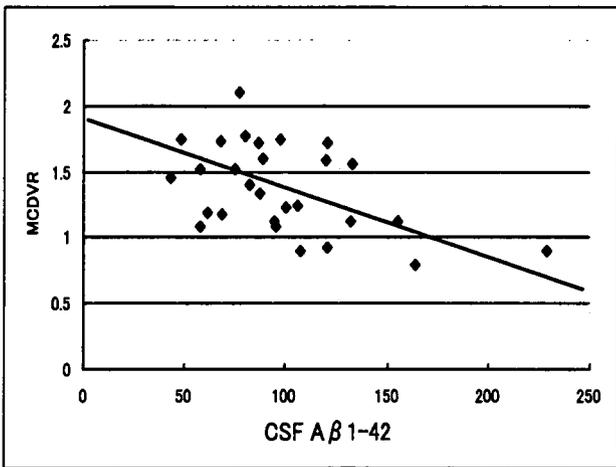


図2 アミロイド蓄積(MCDVR)と髄液 Aβ1-42 との相関

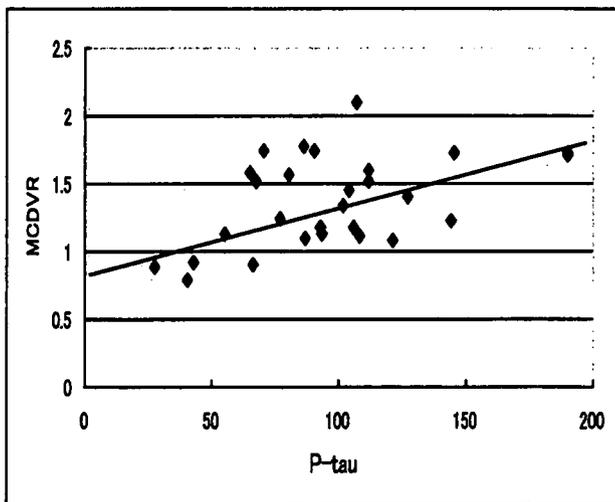


図3 アミロイド蓄積(MCDVR)と髄液 P-tau との相関

ヒト脳における各部位への β アミロイド蓄積の進展及び定量的評価

分担研究者：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
石井賢二 東京都老人総合研究所 附属診療所・ポジトロン医学研究施設
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 ($A\beta$) が脳で沈着する形態は、①老人斑 (senile plaque: SP) と②脳血管症 (cerebral amyloid angiopathy: CAA) の二つに分類される。細菌、 $A\beta$ の沈着については、Pittsburgh Compound B (PIB) を用いたアミロイドペット画像の出現により、後部帯状回や楔前部へ早期より沈着が起こる点、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が注目されている。在宅高齢者をほぼ代表とする高齢者ブレインバンク連続開頭剖検例を用い、脳の各部位における $A\beta$ の沈着を免疫組織化学的に検索した。それに加え、Image-Pro Plus[®] Version 5.1を使用した陽性部位の面積比を用いた定量的評価を試行した。陽性頻度では、後部帯状回や楔前部は他の大脳皮質とそれ程大差なく、また視床や被殻は大脳皮質に比し、低い傾向にあった。Image-Proを使用した検討では、ごく一部の淡く染色されるものを除くほとんどの老人斑が、特異度、感度ともに極めて高く描出され、面積比による定量的評価が可能であった。陽性頻度のみでは、PIB ペット画像との結果の不一致を認めたが、定量的評価を加えることで、より詳細な $A\beta$ の沈着、進展様式を表現できるものと判断され、PIB ペット画像とのより詳細な対比を行うことが可能と考える。

A. 研究目的

アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) が脳で沈着する形態は、①老人斑 (senile plaque: SP) と②脳血管症 (cerebral amyloid angiopathy: CAA) の二つに分類される。

最近、 $A\beta$ の沈着については、Pittsburgh Compound B (PIB) を用いたアミロイドペット画像の出現で、後部帯状回や楔前部へ早期より沈着が起こる点、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が注目されている。以上より $A\beta$ の初期沈着、進展形式が注目を集めている。

老人斑の進展に関して、 $A\beta$ に着目したもの

はBraakらのステージ分類しかなく、「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」とされているが、基底核の評価はされていない。また、CAAについては、数や血管変化の程度によるステージ分類を認めるのみで、進展ステージ分類の構築が必須である。後者は平成18年度の同班にて報告済みである。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、各部位における $A\beta$ 沈着、特に老人斑の頻度、また定量的な評価により程度を検討した。

B. 研究方法

平成17年4月より、前方視的に当施設開頭

剖検例（高齢者ブレインバンク）を蓄積、それらを対象とした。脳を20%中性緩衝ホルマリンに2週間固定後、両側頭葉・縁上回・海馬、右前頭極・後頭極・小脳半球、左後部帯状回・楔前部・中心前回・島回・被殻・視床・中脳、頸髄をパラフィン包埋した。6 μ m厚切片を作成し、ヘマトキシリン・エオジン染色、クリューパー・バレラ染色を通常染色とし、メセナミン銀染色、コンゴ赤染色を特殊染色とした。また、免疫組織化学的検索としては、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。

また、アミロイド β の沈着の定量的評価としては、アルツハイマー型老年性変化の強い1例 (Braak ステージC) と、弱い3例 (Braak ステージA) の計4例を抽出、各部位において抗 A β 11-28 抗体免疫染色で評価し最も老人斑密度の高い部位4箇所、低倍率光学顕微鏡にて1.25mm \times 0.93mmの範囲を一定の明るさにした上で撮像した。それにより得られた画像を Image-Pro Plus[®] Version 5.1 を使用し、全体に対する陽性部位を面積比として計測することで検討した。

C. 研究結果

現在、183例蓄積、男性96例、女性87例、年齢幅は58-100歳で、平均年齢は82.3 \pm 8.6歳であった。各々の部位における老人斑の出現症例数は以下のとおりである。右前頭極：138、右側頭葉：131、右海馬：69、左側頭葉：131、右海馬：68、左中心前回：82、右頭頂葉：133、左頭頂葉：137、左後部帯状回：127、左楔前部：128、右後頭極：130、左島回：109、被殻：80、視床：66、小脳半球：31、中脳：61、頸髄：0。

定量的検索としては、免疫染色の陽性部位を一定の色レンジを指定することで、極めて淡く

染まるものを除き、老人斑は特異度、感度とも極めて高く抽出され、面積比として数値化可能であった。その計測結果は、表に記した。

D. 考察

老人斑の陽性頻度では、中心前回を除く大脳皮質が最も高く、約70%に認めた。Braakらの老人斑の進展ステージ分類では、海馬の方が中心前回よりも先に出現するとされているが、本検討では、海馬の方が中心前回よりも出現頻度が低く、異なる結果を得た。PIB ペット画像で、早期より沈着が起こる点が注目されている後部帯状回や楔前部は他の大脳皮質と大差なかった。早期より取込みが上昇している視床や線条体の出現頻度は明らかに大脳皮質に比し、低かった。以上の結果は、PIB ペット画像における進展傾向と異なっており、留意が必要である。

Image-Pro を使った老人斑の定量的検討では、ごく一部の淡く染色されるものを除いて、ほとんどの老人斑を、特異度、感度ともに極めて高く描出することが可能であり、評価法の一つになりうると考える。また、老人斑の多い症例、少ない症例、多い部位、少ない部位というのはほぼ絶対数として表現されていると判断した。

陽性頻度のみでは、PIB ペット画像との結果の不一致を認めたが、定量的評価を加えることで、より詳細なA β の沈着、進展様式を表現できるものと判断され、PIB ペット画像とのより詳細な対比を行うことが可能と考える。

E. 結論

脳の各部位における老人斑を Image-Pro を使用し、定量的評価を加えることで、PIB ペット画像との詳細な対比を行うことが可能である。

[参考文献]

1. Braak, H and E. Braak, Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropath (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 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

表

症例1	Braak 老人斑ステージ A			
左前頭葉	0.06%	0.18%	0.27%	0.16%
左側頭葉	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左海馬	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左頭頂葉	0.00%	0.00%	0.01%	0.01%
左後頭葉	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左小脳	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右側頭葉	0.03%	0.02%	0.52%	0.07%
右海馬	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右中心前回	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右帯状回	0.00%	0.01%	0.01%	0.00%
右楔前部	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右頭頂葉	0.64%	0.32%	0.51%	0.87%
右島回	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右被殻	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右視床	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右中脳	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
頸髄	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

症例2	Braak 老人斑ステージ A			
右前頭葉	0.13%	0.22%	0.10%	0.06%
右側頭葉	2.49%	1.85%	0.92%	3.11%
右海馬	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右頭頂葉	0.88%	1.49%	1.02%	1.22%
右後頭葉	2.94%	2.86%	4.92%	4.40%
右小脳	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左側頭葉	2.55%	2.62%	3.39%	4.26%
左海馬	0.03%	0.00%	0.00%	0.00%
左中心前回	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左帯状回	0.21%	0.66%	0.16%	0.29%
左楔前部	0.24%	0.91%	0.16%	0.46%
左頭頂葉	3.69%	2.27%	4.27%	4.47%
左島回	2.60%	2.63%	1.36%	0.73%
左被殻	0.15%	0.45%	0.01%	0.03%
左視床	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左中脳	0.01%	0.23%	0.03%	0.09%
頸髄	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

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検討. 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. 5. 30.

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。

症例3	Braak 老人斑ステージ A			
左前頭葉	0.15%	0.02%	0.06%	0.08%
左側頭葉	0.17%	0.40%	0.13%	0.00%
左海馬	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
左頭頂葉	0.05%	0.00%	0.00%	0.00%
左後頭葉	0.29%	0.06%	0.19%	0.10%
左小脳	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右側頭葉	1.41%	4.26%	0.53%	0.88%
右海馬	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右中心前回	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右帯状回	0.06%	0.02%	0.04%	0.00%
右楔前部	0.03%	0.00%	0.00%	0.00%
右頭頂葉	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右島回	0.03%	0.00%	0.00%	0.00%
右被殻	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右視床	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
右中脳	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%
頸髄	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

症例4	Braak 老人斑ステージ C			
左前頭葉	8.89%	9.54%	9.48%	8.26%
左側頭葉	9.22%	9.54%	9.48%	8.26%
左海馬	5.19%	2.49%	2.33%	2.17%
左頭頂葉	9.61%	6.52%	7.82%	8.16%
左後頭葉	4.15%	2.60%	4.47%	4.47%
左小脳	2.74%	2.72%	2.90%	3.45%
右側頭葉	9.27%	8.14%	11.12%	8.50%
右海馬	2.74%	2.20%	2.27%	3.23%
右中心前回	3.76%	2.59%	2.65%	2.69%
右帯状回	2.61%	3.52%	4.12%	6.22%
右楔前部	4.45%	3.63%	3.78%	3.39%
右頭頂葉	7.62%	6.67%	8.78%	10.99%
右島回	5.42%	7.77%	7.96%	7.82%
右被殻	7.39%	4.18%	2.56%	3.43%
右視床	1.93%	1.81%	1.00%	2.36%
右中脳	1.61%	1.51%	1.35%	1.72%
頸髄	0.00%	0.00%	0.00%	0.00%

開頭連続剖検例を用いた変性型老化の網羅的研究

分担協力者：齊藤祐子¹⁾²⁾、山寺みさき²⁾、遠藤久子³⁾、上坂義和⁴⁾、竹内壮介¹⁾、村山繁雄¹⁾

1)東京都老人医療センター剖検病理科、2)東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク、
3)国立国際医療センター病理検査部、4)同神経内科

研究要旨

アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)に代表される、変性型老化性変化は、個体においても集団においても連続的変化であり、全貌を把握するためには網羅的検索が必要となる。この目的に基づき、一般病院の剖検脳全例において老化性変化の評価を可能とするべく、一般総合病院で処理・評価可能なプロトコルを考案し、適用を開始した。剖検数・開頭剖検率ともに高い国立国際医療センターにおいて全剖検脳より16箇所(脊髄がある場合は1箇所追加)を選定し、通常サイズのカセットに採取、パラフィン包埋ブロックを作成、ルーチンのHE、KB染色のほかに変性型老化性変化の網羅的スクリーニングとして、延髄、前方海馬、扁桃核、後頭葉の4箇所を抗アミロイドβ、リン酸化αシヌクレイン、リン酸化タウ、ユビキチン抗体を用いた免疫染色を行った。2007年の剖検数は114例、うち開頭剖検数は41例で本プロトコルを2007年7月より運用開始し、12月時点で10例の解析を終了した。うち扁桃核にレビー小体病理を伴ったAD 1例、老人斑優位型変化群 1例、高齢者ブレインバンク(BBAR)レビー小体病 Stage 0.5 1例、認知症を伴ったPD 1例を検出することが出来、ルーチンレベルのスクリーニングプロトコルの有用性を確認した。

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)、パーキンソン病(PD)に代表される、変性型老化性変化は、個体においても集団においても連続的変化であり、その全貌を把握するためには、バイアスのかからないコホート全体の網羅的検索が必要となる。病院剖検例を用いることの問題点は、剖検取得時点、さらに本邦では開頭剖検許可をさらに得る時点で生じるバイアスであるが、この点を克服するには、剖検数・開頭剖検率ともに高い施設を複数ネットワーク化し、検討することが現実的である。今回、上記目的で、高齢者ブレインバンク(BBAR)を中核施設とし、神経内科を有する一般総合病院において、開頭剖検例

全例に対し、処理・評価可能なプロトコルを考案し、適用を開始したので報告する。

B. 研究方法

剖検数、開頭剖検率ともに高い国立国際医療センター(IMCJ)において、固定期間が1ヶ月を超えない配慮のもとに、ブレインカッティングを施行した。臨床情報のサマリーと肉眼所見の記載は、東京大学医学部附属病院神経内科後期研修中、BBAR 3ヶ月教育コースを経験したローテーターが、臨床神経病理教育の継続として担当した。ブレインカッティングの実施は剖検医が行い、所見と切り出しの指導・監督を、本研究主任研究員が行った。全例

より通常採取部位として 16 箇所(脊髄がある場合は 1 箇所追加)を選定し(図1)、通常サイズのカセットに採取、パラフィン包埋ブロックを作成した。IMCJでは剖検脳切片は通常 H.E.染色のみ施行されていたので、K.B.染色以下の特殊染色は、未染標本を BBAR に持ち込み施行した。標本が外部に出ることに対し、IMCJ 倫理委員会に現在申請中である。変性型老化性変化の網羅的スクリーニングとして、延髄、前方海馬、扁桃核、後頭葉の4箇所抗アミロイドβ、リン酸化αシヌクレイン、リン酸化タウ、ユビキチン抗体を用いた免疫染色により、一次スクリーニングを行った(図2)。有所見例に対しては、Braak 神経原線維変化(NFT)については AT8 評価基準に基づき後頭葉を、老人斑に関しては中心前回を、レビー小体に関しては改訂コンセンサスガイドラインに従い青斑核、中脳、マイネルト基底核、前帯状回、第二前頭・側頭回、縁上回で、二次スクリーニングを施行した(図3)。

C. 研究結果

IMCJにおける2007年の剖検数は114例、うち開頭剖検数は41例であった。本プロトコルを2007年7月より運用開始し、12月時点で10例の解析を終了した。うち扁桃核にレビー小体病理を伴ったAD1例、老人斑優位型変化群1例、BBAR レビー小体病 Stage 0.5 1例、認知症を伴ったPD1例を検出することが出来た。

D. 考察

ADは老年人口の10%以上、PDは1%以上を占める普遍的变化とされるが、最終病理診断による裏付け、さらにMCIに代表される予備群の基盤評価は、依然として不十分である。本研究は、一般総合病院における、もの忘れ外来、パーキンソン病外来の、病理学的基盤構築の試みであり、ルーチンレベルのスクリーニングプロトコルの有用性が確認された。

E. 結論

一般病院で処理・評価可能なスクリーニングプロトコル考案し、それをを用いて、剖検数・開頭剖検率ともに高い施設を複数ネットワーク化し、剖検脳の老化性変化を検討することは、老化性変化の全容を把握する一助となりうる。

[参考文献]

1. Braak, H., et al., Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol*, 2006. **112**(4): p. 389-404.
2. McKeith, I.G., et al., Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*, 2005. **65**(12): p. 1863-72.
3. Saito Y, Kawashima A, Fujiwara H, Ruberu NN, Hasegawa M, Iwatsubo T, Murayama S: Accumulation of phosphorylated α-synuclein in aging human brain. *J Neuropath Exp Neurol* 2003; **62**: 644-654.

F. 健康危険情報

なし

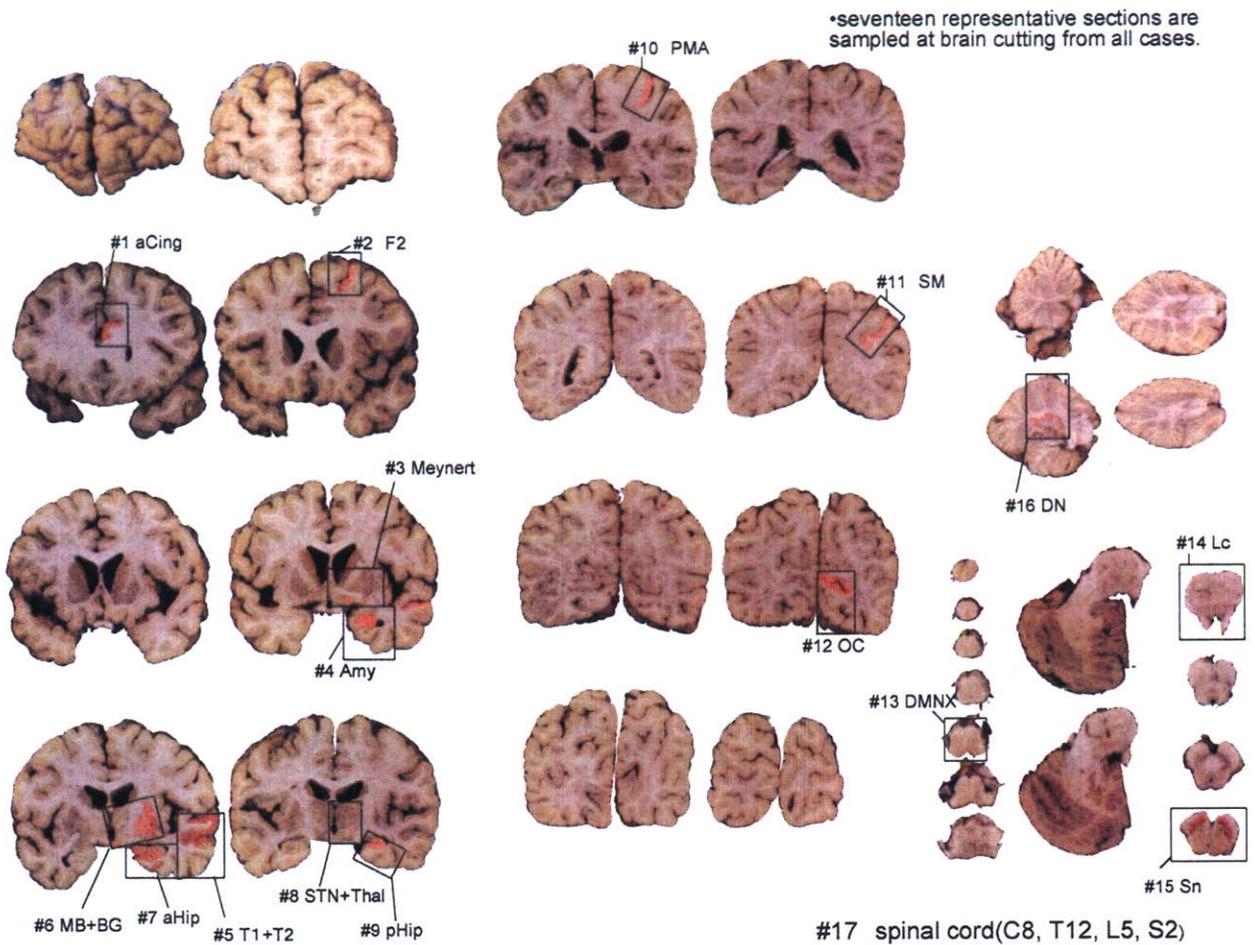
G. 研究発表 (2007/4/1~2008/3/31 発表)

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

図1 必須版17ブロックのシェーマ



- #1 aCing: 前帯状回
- #2 F2: 第二前頭回
- #3 Meynert: マイネルト基底核および同レベルの基底核
- #4 Amy: 扁桃核
- #5 T1+T2: 第一側頭回を含む第二側頭回
- #6 MB+BG: 乳頭体および同レベルの基底核
- #7 aHip: 前方海馬
- #8 STN+Thal: 視床下核及び視床
- #9 pHip: 後方海馬
- #10 PMA: 中心前回
- #11 SM: 縁上回
- #12 OC: 一次視覚領および視覚連合野
- #13 DMNX: 延髄迷走神経背側運動核
- #14 Lc: 橋青斑核
- #15 Sn: 中脳黒質
- #16 DN: 小脳歯状核
- #17 spinal cord: 脊髄 (C8, T12, L5, S2)

図2 老年性変化スクリーニングのための免疫染色

Targets	Antibody	Dilution	Pretreatments
神経原線維変化 (NFT) 嗜銀顆粒 (AG) 星状膠細胞原線維変化 (AT)	抗リン酸化タウ (AT8: Innogenetics)	x 1000	none
老人斑(SP) アミロイドアンギオパチー(AA)	アミロイド β (A β) (12B2: IBL)	x 50	99%FA 5 minutes
レビー小体 (LB)	抗リン酸化 α シヌクレイン (Psyn#64: WAKO)	x 20000	99%FA 5 minutes
ユビキチン化封入体	抗ユビキチン(Ub) (DAKO)	x 1000	Microwave 30 minutes

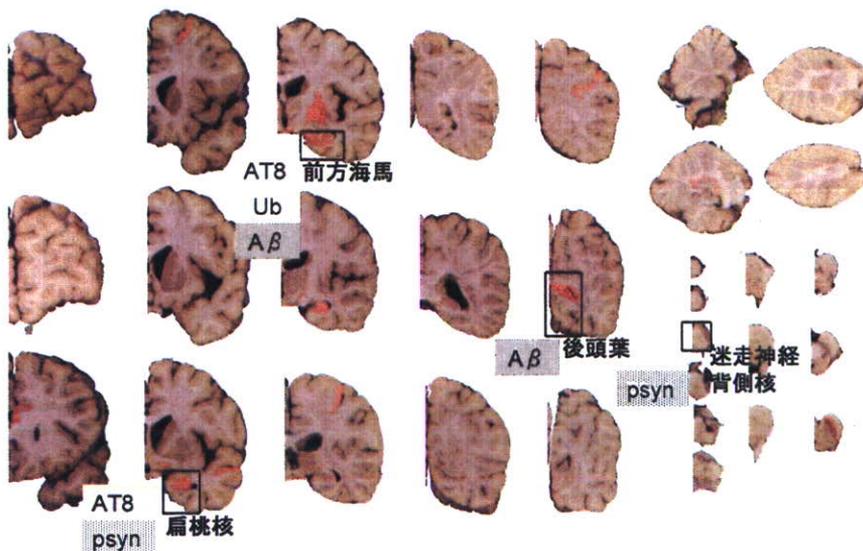
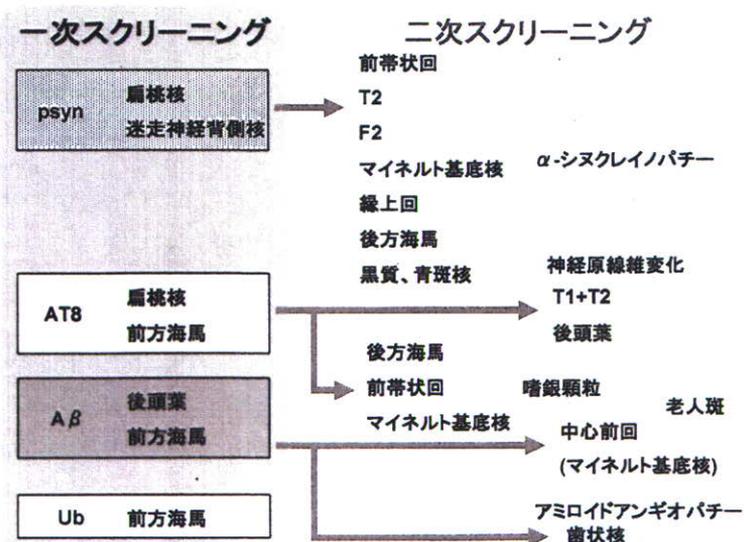


図3 二次スクリーニング



リバーミード行動記憶検査と脳脊髄液バイオマーカーとの関連

分担協力者：金丸和富¹⁾、小宮正¹⁾、村山繁雄²⁾

- 1) 東京都老人医療センター神経内科,
- 2) 東京都老人総合研究所老年病ゲノム神経病理

研究要旨

【目的】アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)において脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF) tau や ptau の濃度が上昇し、CSF Aβ42 が低下することがわかっており、脳脊髄液バイオマーカーのADの診断上の有用性については、すでに確立されている。しかし、その早期診断における意義、あるいは、軽度認知障害(MCI)における診断的意義については、さらに検討が必要である。今回、MMSEが24点以上の症例について、リバーミード行動記憶検査(Rivermead Behavioral Memory Test: RBMT)と脳脊髄液バイオマーカー(CSF tau, ptau, Aβ42)との関連について検討した。以前、同様の報告を行っているが、今回、症例数を増やして再検討を行った。【方法】対象は、2002年12月から神経内科に軽度認知障害(MCI)、あるいは、アルツハイマー病初期の疑いなどにて検査入院し、RBMTを施行した症例のうち、パーキンソン関連疾患を除き、かつMMSEが24点以上である70例(年齢75.9±6.0歳。男30例、女40例。MMSEの平均26.6±1.9)。CSF tau, ptau(181p), Aβ42はELISA(Innogenetics)によって測定し、RBMT SPS値(標準プロフィール点)とCSF tau, ptau, Aβ42値(pg/ml)との相関を検討した。

【結果】RBMT SPS値とCSF tau ($p < 0.005$, $r = -0.353$), ptau ($p < 0.005$, $r = -0.367$)は有意に相関し、RBMT SPS値が低値であるほどCSF tau, ptauが高値をとった。一方、RBMT SPS値とCSF Aβ42とは関連を認めなかった。CSF Aβ42の低下は、MMSEの低下と相関していた($p < 0.005$, $r = 0.338$)。

【結論】CSF tau, ptauの上昇は、RBMTで示される記憶障害を反映している。このことは、側頭葉内側(海馬や海馬傍回)など大脳皮質におけるtau pathologyの進展が、記憶障害の進行に関連していることを示唆している。一方、CSF Aβ42の低下は、むしろ、MMSEで示される全般的な認知機能の低下を反映していた。

A. 研究目的

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)において脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF) tau や ptau の濃度が上昇し, CSF A β 42 が低下することがわかっており, 脳脊髄液バイオマーカーの AD の診断上の有用性については, すでに確立されている. しかし, その早期診断における意義, あるいは, 軽度認知障害(MCI)における診断的意義については, さらに検討が必要である.

今回, MMSE が 24 点以上の症例について, 記憶障害の程度と脳脊髄液バイオマーカー(tau, ptau, A β 42)との相関を調べ, どのバイオマーカーが記憶障害を反映しているかを検討した. 以前, 同様の検討結果を報告しているが, 今回, さらに症例数を増やして検討した.

B. 研究方法

2002 年 12 月から軽度認知障害(MCI), あるいは, アルツハイマー病の初期の疑いなどにて神経内科に検査入院し, 記憶検査としてリバーミード行動記憶検査(RBMT)を施行した症例. そのうち, パーキンソン関連疾患を除外し, MMSE が 24 点以上の 70 例(年齢 75.9 \pm 6.0 歳. 男 30 例, 女 40 例. MMSE の平均 26.6 \pm 1.9)を対象とした. CSF tau, ptau(181p), A β 42 は ELISA(Innogenetics)によって測定し, RBMT SPS 値(標準プロフィール点)と CSF tau, ptau, A β 42 値(pg/ml)との相関を検討した.

(倫理面への配慮) 脳脊髄液の検査は, 研究の要旨の説明の後, informed consent を取得した症例について施行した.

C. 結果

1) MMSE との関連

MMSE のスコアは, CSF A β 42, tau と有意に相関したが(特に A β 42 と相関. A β 42; $p < 0.005$, 図 1. tau; $p < 0.05$), CSF ptau との関連はなかった.

2) RBMT SPS との関連

CSF tau, ptau と RBMT SPS との関連を図 2, 3 に示した. CSF tau, ptau と有意に相関したが ($p < 0.005$), A β 42 との関連はなかった.

RBMT SPS の cut off である 15 点以下で, CSF tau, ptau が異常高値をとる例が多かった.

3) 表 1 に, 結果のまとめを示した. CSF tau, ptau は, RBMT と, 一方, CSF A β 42 は MMSE との関連が主に認められた.

D. 考察

CSF tau, ptau は, RBMT SPS と有意に相関し, RBMT で示される記憶障害を反映していると考えられる. このことは, 側頭葉内側(海馬や海馬傍回)など大脳皮質における tau pathology の進展が, 記憶障害の進行に関与していることを示唆している.

一方, CSF A β 42 は, MMSE と相関しており, 記憶障害というより全般的な精神機能低下と関連していた.

CSF tau, ptau は, MMSE が 24 点以上, RBMT SPS が 15 点以下の MCI レベルで異常高値となる. しかし, RBMT SPS が 16 点以上の症例の中に CSF tau, ptau が異常高値である症例が存在した. いわゆる pre MCI における髄液バイオマーカーについては, 今後の追跡を含め, さらに検討が必要である.

E. 結論

1, CSF tau, ptau は, RBMT SPS と有意に相関し, RBMT で示される記憶障害を反映している
2, CSF A β 42 の低下は, むしろ MMSE で示される全般的な認知機能の低下と関連していた.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表（2007/4/1～2008/3/31 発表）

1. 論文発表

1, Fumimura Y, Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Mizusawa H, Murayama S. Analysis of the adrenal gland is useful for evaluating pathology of the peripheral autonomic nervous system in Lewy body disease. J Neuropathol Exp Neurol. 2007;66:354-362.

2. 学会発表

1, 金丸和富, 金丸晶子, 石井賢二, 赤星建彦. アルツハイマー病に対する音楽療法の PET を用いた評価. 第 48 回日本神経学会総会. 名古屋. 2007. 5. 18

2, 金丸和富, 齊藤祐子, 村山繁雄. レビー小体型認知症における脳脊髄液 HVA, 5HIAA 測定の意義 -剖検例を用いた検討. 第 49 回日本老年医学会. 札幌. 2007. 6. 21.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

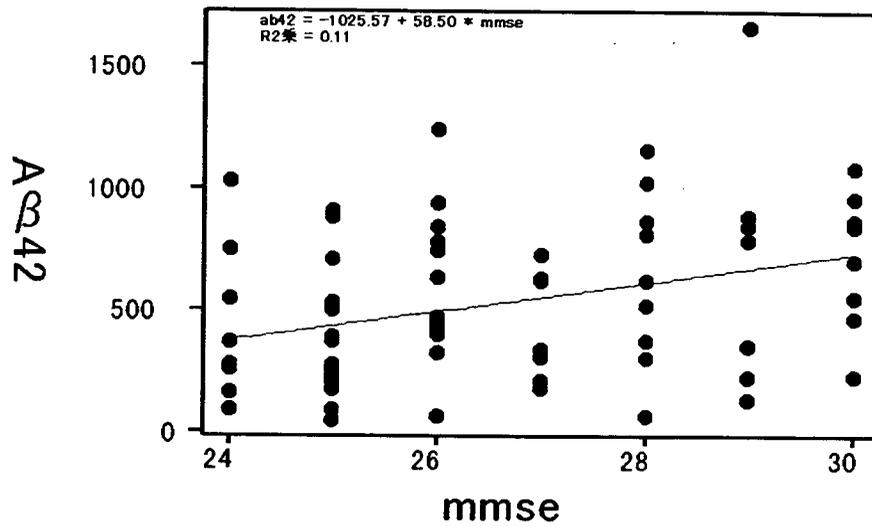
2. 実用新案登録

なし

3. その他

☒ 1

CSF A β 42 vs MMSE



☒ 2

CSF tau vs RBMT SPS

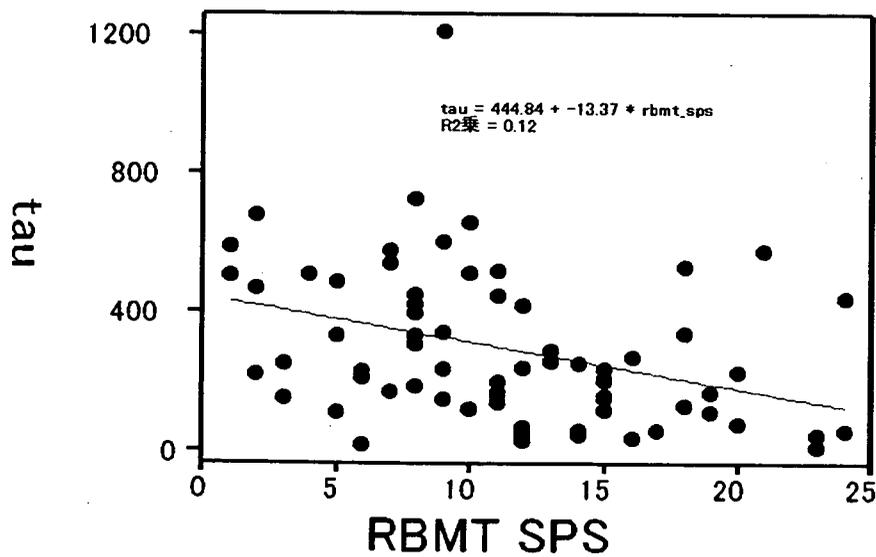


図 3

CSF ptau vs RBMT SPS

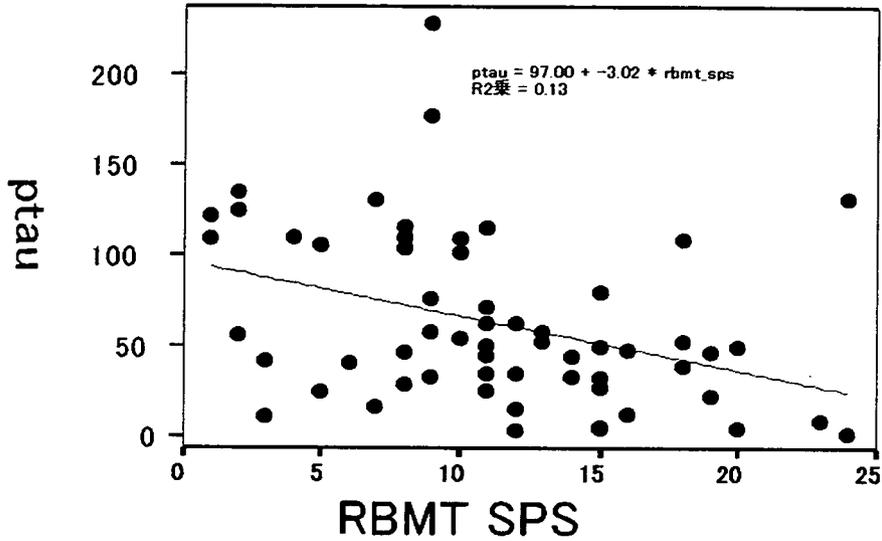


表 1

結果

	tau	ptau	Aβ42
MMSE (24以上)	r = -0.254 p = 0.034*	r = -0.227 p = 0.083	r = 0.338 p = 0.004**
RBMT- SPS	r = -0.353 p = 0.003**	r = -0.367 p = 0.004**	r = 0.228 p = 0.057

* p<0.05, **p<0.01

NINCDS-ADRDA による Alzheimer 病診断

分担協力者：小尾智一、寺田達弘、杉浦明、宍戸丈郎、山崎公也、溝口功一
所属機関 独立行政法人 国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター

研究要旨

【目的】Dementia 例と MCI 例に 2007 年版 NINCDS-ADRDA 診断基準を適用し、髄液 biomarker と統計画像解析(VSRAD と eZIS)を用いた Alzheimer 病 (AD) の臨床診断の有用性を検討する。

【対象】他の認知機能障害の合併の有無にかかわらず、6 か月以上にわたる緩徐進行性の記憶障害に加えて客観的にも出来事記憶の障害があることで NINCDS-ADRDA 診断基準の core diagnostic criteria に一致する 44 症例を対象とした。Dementia with Lewy body (DLB) と NINDS-AIREN の両診断基準で DLB と vascular dementia を除外した。

【方法】全例に神経心理学的検索 (MMSE、RBMT) を行った。Dementia と MCI は RBMT の cut-off で分類した。更に NINCDS-ADRDA の exclusion criteria を適用して AD type dementia(24 例)と non-AD type dementia(7 例)、AD type MCI(12 例)と non-AD type MCI(1 例)に亜分類した。supportive feature の検討のために、髄液 biomarker (hTau、pTau、Aβ42) の測定、MRI による VSRAD、ECD-SPECT による eZIS を施行した。髄液 biomarker の cut-off 値、VSRAD による海馬傍回の萎縮程度、eZIS による頭頂葉・楔前部・後部帯状回の血流低下程度により異常の有無を判定した。髄液 biomarker の測定は倫理委員会の承認の元に施行した。

【結果】髄液 biomarker と統計画像解析の陽性率は AD type dementia でそれぞれ 96%、92%。Non-AD type dementia では 14%、100%。AD type MCI で 92%、83%。Non-AD type MCI は 0、100%であった。

【結論】髄液 biomarker は probable AD の特異的診断に有用で、統計画像解析は dementia の形態学的診断に有用である。NINCDS-ADRDA 診断基準では、exclusion criteria に適合するか否かも重要である。様々な手法を組み合わせることで変性型認知症の背景病理を推定することが可能になると考えられる。

A. 研究目的

認知症の原因疾患は多く、その診断は症例ごとに多くの労力を要する。特に、神経変性型認知症の一つであるアルツハイマー病の診断は内科的疾患の鑑別、神経学的所見によるパーキンソン病をはじめとした認知症をともなう錐体外

路障害性疾患の鑑別、しばしば合併する脳血管障害の影響を判断する必要があり、診断の strategy を確立することが急務で多くの研究がおこなわれている。しかし、ここで問題となるのは前記の疾患を鑑別した後でもアルツハイマー病の特異的診断だけでなく、嗜銀顆粒型認知