

検査で規定するかは、今後の課題であるが、MMSE でみた場合は、改善傾向を認めた症例もあり、今後こういった MCI 症例が認知症に進展するのかを、予測する手段を得ることは重要である。

A. 研究目的

すでに多くの議論があるように、軽度認知障害 (MCI) という状態は、ひとつの臨床的過程を表す用語である。認知症における早期診断、治療介入を考える場合、この MCI 時点において、いかなる症例が将来真の認知症になるかどうかを、適切に診断できれば、認知症の早期介入が可能となる。一方、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きた。昨年の、本報告では、われわれは、MCI の段階で死亡した剖検例に関して、Alzheimer 病変化がなく、神経原線維変化と嗜銀性顆粒、一部 Lewy 小体を認めた症例を報告した。

本研究班の課題「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、本年は、当院で1年間フォローされた MCI 症例の経過をまとめた。本年は MCI 段階での死亡例はなかった。

B. 研究方法

(背景) 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、財団法人脳血管研究所美原記念病院 (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 2006 年より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 VSRAD, 3T 頭部 MRI による、通常の頭部検査を試行している。10 月から、分担研究者

高尾により、物忘れ外来を開始し、外来初診時には、3T 頭部 MRI, 脳波, 胸部レントゲン, 心電図, および以下の採血 (末梢血液: WBC, RBC, Plt, HB, Ht, 生化学: TP, Alb, AST, ALT, γ -GTP, CRTNN, BUN, TC, LDL-C, TG, HDL-C, 糖, HBA1C, FT3, FT4, TSH, ビタミン B12, 葉酸, ホモシステイン(オプション), ガラス板, TPHA, HB, HCV, ANA) を施行している。高次機能検査では MMSE に加え、JSS-H, うつ病スクリーニング (GDS15) を施行している。特に初診段階で、MCI 症例と診断され、協力が得られた症例は、脳脊髄液検査, リバーミード, ADAS-cog, NPI を施行するように努めている。当院では、SPECT を保持していないので、伊勢崎市民病院放射線科の協力を得て、e-zis による脳血流検査を施行している。また、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。

本年は、2006 年 6 月より認知症, MCI および、正常認知機能を有すると考えられ協力の得られた症例に関して、外来ベースで MMSE, VSRAD を追跡してきた結果、1 年目の検査が施行された症例に関して、経過を報告する。

対象は、物忘れを主訴に受診し、初回の MMSE が 24 点以上の症例に関し 1 年目の MMSE, VSRAD z-score に関して、比較検討した。

(倫理面への配慮)

倫理面への配慮として、行われている検査は、診断の一助として行っており、データ解析に関しては、個人が特定できるものはすべてのぞかれているの、問題はないものと考えられる。

C. 研究結果

初診時 MMSE24 点以上であった MCI のうち、2008 年 1 月現在、総数 61 例が、2 回目の検査

を施行されていた。初回検査時の平均年齢は、 70.4 ± 8.8 歳（以下、平均 \pm 標準偏差）、男：女 = 30：31 であった(図 1)。

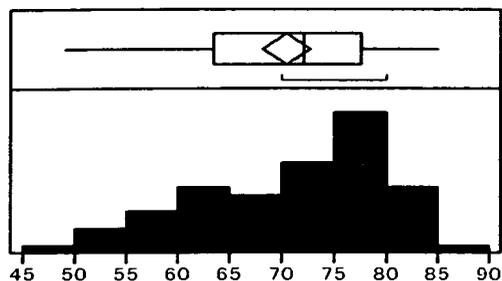
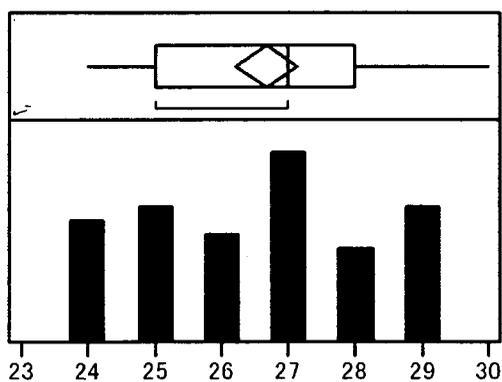


図 1

初回 MMSE 平均 26.7(図 2)，1 年後は 26.2 であった。



初回検査時 MMSE 平均 26.7

図 2

初回 VSRAD z-score は、 1.15 ± 0.73 、2 回目は 1.27 ± 0.76 であり、有意な変化は認められなかった(図 3)。また、初回検査時の MMSE と VSRAD z-score の間には、明らかな強い相関は認めなかった。(図 4)。上記 61 例のなかで、1 年後に MMSE が 24 点未満になった症例は 10 例(16%)で、初回検査時の平均年齢は 74.2 ± 7.1 歳、初回 MMSE 平均 25.6 (24-28)、1 年後は 20.3 (17-23) であった(図 5)。

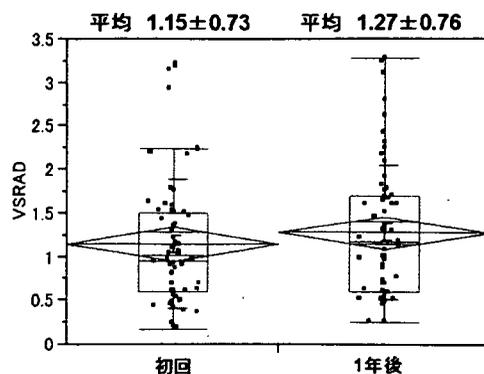


図 3

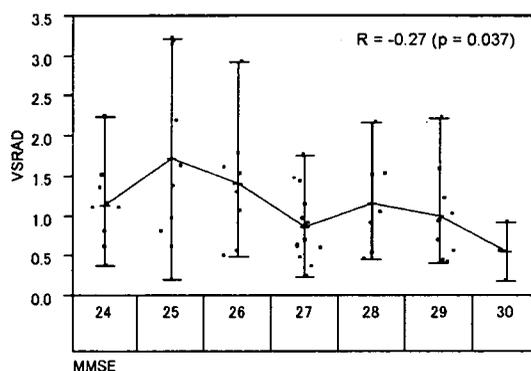


図 4

また、初回 VSRAD z-score は、 1.62 ± 1.05 、2 回目は 1.90 ± 0.97 と初回から高い数値であった(図 6)。1 年後も、MMSE が 24 点以上にとどまった症例は、51 例で平均年齢 69.7 ± 6.2 歳、初回 MMSE 平均 26.9、1 年後は 27.3、初回 VSRAD z-score は、 1.05 ± 0.39 、2 回目は 1.15 ± 0.45 であった。その 51 例中 21 例では、MMSE のスコアが、初回に比し 2 回目で改善が認められた。すなわち初回 MMSE 平均 25.7、1 年後 28.3(図 7) (VSRAD z-score は初回 1.02 ± 0.64 から 2 回目は 1.15 ± 0.66) であった。

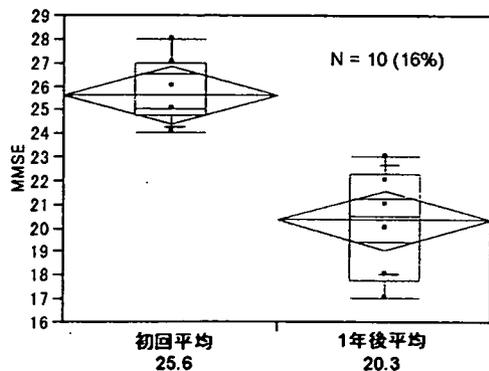


図 5

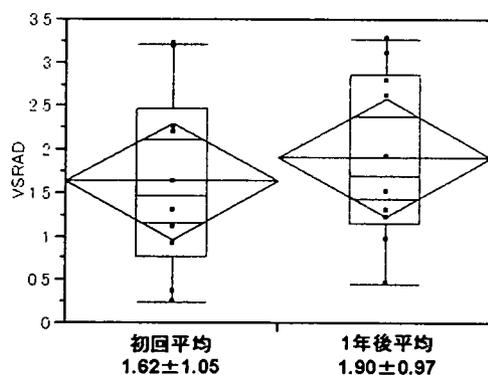


図 6

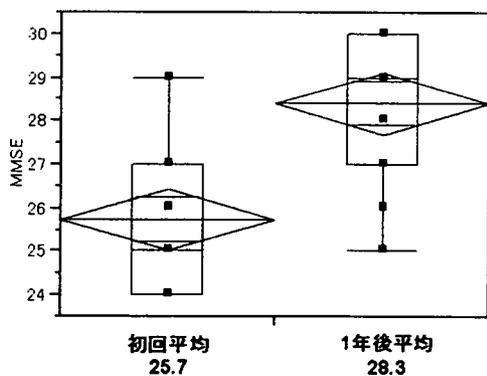


図 7

全症例で、塩酸ドネペジルによる、治療介入を検討したところ、MMSEが改善した群では、初期から同薬剤が投与されていた症例は少なく、一方1年後にMMSEが23点以下になった症例では、初回からすでに、多くの症例に投与されていた(表)。

表：塩酸ドネペジルが投与された症例

	初回	1年後
MMSEが悪化し、23点以下になった(10例)	5(50%)	6(60%)
MMSEは24点以上にとどまった(30例)	3(10%)	3(10%)
MMSEが改善した(21例)	1(4.7%)	2(9.5%)

D. 考察

明らかな物忘れを主訴に受診し、MMSE24点以上で区切ったMCI症例の1年間にわたる経過を検討した。全例で検討した場合には、MMSE、VSRAD z-scoreには有意な変化はなかった。一方、1年後にMMSEが23点以下に移行した症例に限れば、悪化しなかった症例に比し、初回MMSEの平均値に差はないものの(両群とも24点以上であり、その中でも差がないということ)、初回検査時にVSRAD z-scoreが、1年後にMMSEが悪化した群ですでに高い数値であったことは興味深い(図8)。MCIをどのような検査で規定し、そして真の認知症へ移行する症例を診断することが、もっとも重要でかつ困難であるわけだが、VSRAD z-scoreの1年間における変化は少ないものの(図8)、あるポイントで見た場合のz-scoreが、将来の認知症進展を判断する、一つの簡便な指標になる可能性がある。

また、MMSEでみた場合は、改善傾向を認めた症例もあったことは注目し得る(図9)。MMSEが改善した症例は、認知症とはいええないわけで、個々の症例の診療録をみても、特に認知症が顕在化していることはなかった。すなわち、ある一点だけで施行する、MMSEなどの簡便な高次機能検査の限界を示唆するものかもしれない。興味深いことに、MMSEが改善した症例では塩酸ドネペジルによる治療が初回から行われた症例がきわめて少ないことは(表)、医師により判断された何らかの他の因子が関与していたことも考えられる。

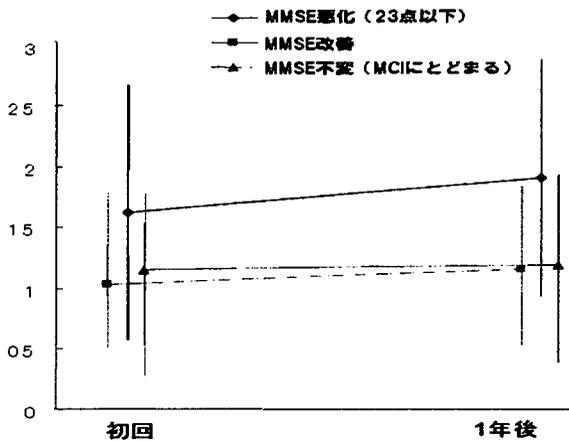


図 8

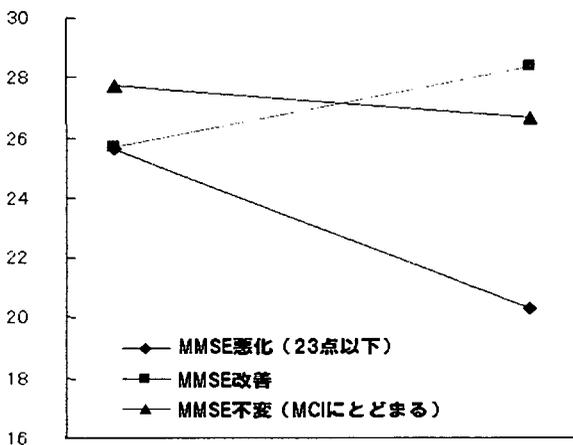


図 9

E. 結論

MCI が考えられる症例に対して、日常臨床で、多数の検査を行うことは、今後増加する患者数や、それに伴う医療経済を考慮すれば必ずしも实际的でない。今後こういった MCI 症例が認知症に進展するのかを予測できる、ある程度簡便で、信頼性の高い手段を得ることが重要である。従って、今後 MRI, VSRAD, 脳脊髄液や血液検査のバイオマーカー、高次機能検査の検討をかさね、見合ったものが選択され则认为られる。MCI はその性質上、さらには今回の検討からも改善する症例もあることから、MCI では短期間でなく、長期間にわたるフォローが必要であろう。

【参考文献】

【雑誌】

1. Maruyama M, Matsui T, Tanji H, Nemoto M, Tomita N, Ootsuki M, Arai H, Sasaki H. Cerebrospinal fluid tau protein and periventricular white matter lesions in patients with mild cognitive impairment: implications for 2 major pathways. *Arch Neurol*, 2004;61:716-20.
2. Petersen RC. Mild cognitive impairment: current research and clinical implications. *Semin Neurol* 2007;27:22-31.
3. Gauthier S, Reisberg B, Zaudig M, et al. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1262-1270.
4. Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 2006;63:665-672.
5. 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.
6. Feldman H, Scheltens P, Scarpini E, et al. Behavioral symptoms in mild cognitive impairment. *Neurology* 2004;62:1199-1201.
7. Jicha GA, Petersen RC, Knopman DS, et al. Argophilic grain disease in demented subjects presenting initially with amnesic mild cognitive impairment. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:602-609.
8. 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.

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

著者名.題名.誌名.発行年：巻数；頁-頁.

1. Takao M, et al. 'Hot-cross bun sign' of multiple system atrophy. Intern Med. 2007;46:1883.
2. Takao M, et al. Brain magnetic resonance imaging unveils the history of carbon monoxide poisoning. Neurol India. 2007;55:186.
3. Takao M, et al. Corticobasal degeneration as a cause of primary progressive nonfluent aphasia. Helix Review Series, Dementia. 2007; 9:17-23.
4. Bai J, Hashimoto J, Suzuki T, Nakahara T, Kubo A, Ohira M, Takao M, Ogawa K.. Use of scatter correction in quantitative I-123 MIBG scintigraphy for differentiating patients with parkinsonism: results from phantom experiment and clinical study. World J Nucl Med 2007; 6:12-18.
5. 藤田眞幸, 高尾昌樹. 法医学からみた脳卒中. 分子脳血管病 2008;7:72-77
6. 長田高志, 高尾昌樹. 大動脈炎症候群 (高安病). 講義録 神経学 (鈴木則宏, 荒木信夫 編), メジカルビュー社, 東京, 2007. 7, pp192-195
7. 長田高志, 高尾昌樹. エイズウイルス (HIV 脳症). 講義録 神経学 (鈴木則宏, 荒木信夫 編), メジカルビュー社, 東京, 2007. 7, pp224-225
8. 高尾昌樹, 百島祐貴. 脳腫瘍, 脊髄腫瘍, 末梢神経腫瘍. 講義録 神経学 (鈴木則宏, 荒木信夫 編), メジカルビュー社, 東京, 2007. 7, pp263-270
9. 大平雅之, 高尾昌樹. その他の先天奇形. 講義録 神経学 (鈴木則宏, 荒木信夫 編), メジカルビュー社, 東京, 2007. 7, pp494-497
10. 高尾昌樹. 先天性トキソプラズマ症. 講義録 神経学 (鈴木則宏, 荒木信夫 編), メジカルビュー社, 東京, 2007. 7, pp498-500

2.学会発表

発表者名.題名.学会名.発表地,発表日.

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

MCI の精神症状—軽微な精神症状から背景疾患の予想は可能か—

分担協力者：御名前 所属機関

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

研究要旨

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。対象は 17 名（男性 10 名、女性 7 名；平均年齢 75.4 歳）で、MCI は 5 例、ごく軽度認知症は 12 例であった。その結果、幻覚・妄想は DLB の前駆状態ないしごく初期でも出現している可能性が示唆された。

研究協力者：矢田部裕介, 橋本 衛, 兼田桂一郎,
一美奈緒子（熊本大学大学院医学薬学研究部）

A. 研究目的

MCI の診断基準¹⁾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、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した。

B. 研究方法

2007年5月-12月に熊本大学医学部附属病院神経精神科外来を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を対象とした。対象は17名（男性10名、女性7名；平均年齢75.4歳）で、MCIは5例、ごく軽度認知症は12例であった。認知症のう

ち、アルツハイマー病（AD）は4例、脳血管性認知症（VaD）は4例、レビー小体型認知症（DLB）は3例、前頭側頭型認知症（FTD）は1例であった。MMSEは平均24.0、ADAScogは平均12.6であった。精神症状の評価はNeuropsychiatric inventory (NPI)^{2,3)}で評価した。

（倫理面への配慮）

患者本人および家族に対し、十分研究内容を説明し、同意を得た。

C. 研究結果

NPI上、何らかの精神症状を有していたのは、17例中13例であった。もっともよくみられた精神症状は、無関心で10例（MCIは5例中3例）に認められた。うつは、AD2例、DLB2例、MCI1例にみられた。妄想はAD1例、DLB2例に、幻覚はDLBのみ3例全例に出現していた。

D. 考察

無関心は、ごく初期の認知症ならびに MCI で高頻度に出現していた。うつは、AD と DLB 両方にみられたが、幻覚・妄想はほぼ DLB のみに認められた。幻覚・妄想は DLB のごく初期でも出現し、本研究の対象には認めなかったが、DLB の前駆状態としての MCI にも出現している可能性がある。

E. 結論

幻覚・妄想は DLB の前駆状態ないしごく初期でも出現している可能性が示唆された。

[参考文献]

- 1) Petersen RC, Stevens JC, Ganguli M, Tangalos EG, Cummings JL, DeKosky ST. Practice parameter: early detection of dementia: mild cognitive impairment (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2001; 8; 1133-1142.
- 2) Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*. 1994; 44; 2308-2314.
- 3) Hirono N, Mori E, Ikejiri Y, Imamura T, Shimomura T, Hashimoto M, Yamashita H, Ikeda M. Japanese version of the Neuropsychiatric Inventory: a scoring system for neuropsychiatric disturbance in dementia patients. *Brain Nerve*. 1997; 49; 266-271. (in Japanese)

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

- ・Ishikawa T, Ikeda M: Mild cognitive impairment in a population-based epidemiology. *PSYCHOGERIATRICS*. 2007; 7; 104-108.
- ・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*. 2007; 22; 896-901.

- ・Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, Matsumoto T, Matsumoto N, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Komori K, Hokoishi K, Tanabe H: Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2007; 24; 42-47.

- ・Arai A, Matsumoto T, Ikeda M, Arai Y: Do family caregivers perceive more difficulty when they look after patients with early onset dementia compared to those with late onset dementia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2007; 22; 1255-1261.

- ・石丸美和子, 小森憲治郎, 真田順子, 池田 学, 田邊敬貴. 進行性失語の経過中に鏡現象を呈した一例. *高次脳機能研究*. 2007; 27; 327-336.

- ・田中康裕, 池田 学, 石川智久, 森 崇明, 小森憲治郎, 田邊敬貴. 軽度認知障害から初期アルツハイマー型認知症像を呈し、レビー小体病型認知症の診断に至った一症例. *老年精神医学雑誌*. 2007; 18; 646-651.

- ・石丸美和子, 真田順子, 小森憲治郎, 池田 学, 田邊敬貴. 伝導失語の要素を伴った進行性流暢性失語例の経時的検討. *神経心理*. 2007; 23; 144-150.

- ・櫻林哲雄, 小森憲治郎, 銚石和彦, 福原竜治, 蓮井康弘, 豊田泰孝, 池田 学, 田邊敬貴. 短期入院を経てグループホーム導入を行った意味性認知症の一例. *精神医学*. 2007; 49; 385-391.

- ・池田 学. 老人性認知症. *ガイドライン外来診療 2008*. 日経メディカル, 東京 (印刷中)

- ・池田 学. ピック病、レビー小体病の質問に答える (NHK 福祉ネットワーク編). *ここまでわかった認知症 2*. 旬報社, 東京, 76-89, 2007

- ・池田 学. 非アルツハイマー型変性認知症. *今日の治療指針 2008 年版—私はこう治療している*. 医学書院, 東京, 721-722, 2008

- ・池田 学. 認知症と自動車運転. *認知症の予防と*

- 治療. 長寿科学振興財団, 愛知, 209-215, 2007
- ・繁信和恵, 池田 学. MCI の告知と治療・生活指導. 軽度認知障害[MCI] 認知症に先手を打つ(朝田隆編著). 中外医学社, 東京, 118-120, 2007
 - ・矢田部裕介, 橋本 衛, 兼田桂一郎, 池田 学. 前頭側頭型認知症. 日本臨床. 2008 : 66 増刊号 1 ; 346-352.
 - ・池田 学. 精神科臨床における BPSD の今後の課題. 老年精神医学雑誌. 2007 : 18 ; 1287-1289.
 - ・品川俊一郎, 池田 学. ピック病の症状・経過について. 老年精神医学雑誌. 2007 : 18 ; 591-597.
 - ・池田 学, 橋本 衛. 前頭側頭型認知症と自己・他者の認知障害. 臨床精神医学. 2007 : 36 ; 965-970.
 - ・橋本 衛, 池田 学. 家族性アルツハイマー病症例の神経心理学的所見. Cognition and Dementia. 2007 : 6 ; 217-233.
 - ・福原竜治, 池田 学. 認知症の精神徴候. 中核症状と周辺症状. Medicina. 2007 : 6 ; 1056-1059.
- ・(Panel Session) Ikeda M. "Pharmacotherapy and Psychosocial Treatment for Patients with Fronto-Temporal Dementia (FTD)". Seventh Annual Meeting of the International College of Geriatric Psychoneuropharmacology, San Diego USA, October 30-November 2, 2007
 - ・(Symposium) 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

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

2. 学会発表

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

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物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、年度によっての変動はあるものの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る、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例で推移してきていたが、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（2007/4/1～2008/3/31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—少人数クローズドグループの「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, 2007.10.13

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. Osaka,
2007.10.17

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

III. 研究成果の刊行に関する一覧表

英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行社名	(発行地名)	出版西暦年	頁
なし							初め頁-終り頁

英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Ishida K., Mitoma H., Wada Y., Oka T., Shibahara J., Saito Y., Murayama S., Mizusawa H.	Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia.	J Neurol Neurosurg Psychiatry	78	190-192	2007
Kobayashi S, Sakurai M, Murayama S, Kanazaaw I	A Japanese family with early-onset ataxia with motor and sensory neuropathy	J Neurol Sci	254	44-48	2007
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 Lesy body disease.	J Neuropath Exp Neurol	66	469-480	2007
Maeda S, Sahara N, Saito Y, Murayama M, Yuji Y, Kim H, Miyasaka T, Murayama S, Ikai A, Takashima	A: Granular Tau Oligomers as Intermediates of Tau Filaments.	Biochemistry	46	3856-3861	2007
Mohri I, Kadoyama K, Kanekiyo T, Sato Y, Kagitani-Shimono K, Saito Y, Suzuki K, Kudo T, Takeda M, Urade Y, Murayama S, Taniike M	Prostaglandin D ₂ receptor, DP ₁ 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	66	469-480	2007
Kanekiyo T, Ban T, Aritake K, Huang Z-L, Qu W-M, Okazaki I, Mohri I, Murayama S, Ozono K, Taniike M, Goto Y, Urade Y	Lipocalin-type prostaglandin D synthase/β-trace is a major amyloid β-chaperone in human cerebrospinal fluid.	PNAS	104	6412-6417	2007
Cairns NJ, Bigio EH, Mackenzie IR, Neumann M, Lee VM, Hatanpaa KJ, White CL 3rd, Schneider JA, Grinberg LT, Halliday G, Duyckaerts C, Lowe JS, Holm IE, Tolnay M, Okamoto K, Yokoo H, Murayama S, Woulfe J, Munoz DG, Dickson DW, Ince PG, Trojanowski JQ, Mann DM	Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration.	Acta Neuropathol (Berl)	114	5-22	2007
Saito Y, Murayama S	Neuropathology of mild cognitive impairment.	Neuropathology	27	578-584	2007
Sahara N, Maeda S, Yoshiike Y, Mizoroki T, Yamashita S, Murayama M, Park JM, Saito Y, Murayama S, Takashima A	Molecular chaperone-mediated tau protein metabolism counteracts the formation of granular tau oligomers in human brain.	J Neurosci Res	85	3098-3108	2007
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	NeuroImage	40	26-38	2008
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	145-150	2008
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	878-883	2007

Mishina M, Ishiwata K, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Kobayashi S, Kitamura S, Katayama Y, Ishii K	Distribution of adenosine A _{2A} receptors in normal human brain by [¹¹ C]TMSX PET	Synapse	61	778-784	2007
Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Ishii K, Chihara K, Ishiwata K.	Mapping of human cerebral sigma 1 receptors using positron emission tomography and [¹¹ C]SA4503	NeuroImage	35	37993	2007
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
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	1301-1312	2007
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	890-896	2007
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
T Obi, K Niehioka, OA Ross, T Terada, K Yamazaki, A Sugiura, M Tanashi, K Mizoguchi, H Mori, Y Mizuno, N Hattori	Clinicopathologic study of a ANCA gene duplication patient with Parkinson disease and dementia	Neurology	70	238-241	2008
Ryu MY, Kim DW, Arima K, Mouradian MM, Kim SU, Lee G	Localization of CKII beta subunits in Lewy bodies of Parkinson's disease.	J Neurol Sci.	266	9-12	2008
Satoh J, Tabunoki H, Yamamura T, Arima K, Konno H.	Human astrocytes express aquaporin-1 and aquaporin-4 in vitro and in vivo.	Neuropathology	27	245-56	2007
Shinagawa S, Ikeda M, Toyota Y, Matsumoto T, Matsumoto N, Mori T, Ishikawa T, Fukuhara R, Komori K, Hokoishi K, Tanabe H	Frequency and clinical characteristics of early-onset dementia in consecutive patients in a memory clinic	Dement Geriatr Cogn Disord	24	42-47	2007
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
Ishikawa T, Ikeda M.	Mild cognitive impairment in a population-based epidemiology	PSYCHOGERIATRICS	7	104-110	2007
Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, Iizuka T, Nemoto K, Takemura N, Arai H, Homma A.	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	28	731-736	2007

邦文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	発行人名	(発行地名)	出版西暦年	頁
村山繁雄・齊藤祐子	PDD(認知症を伴うパーキンソン病)とDLB(レビー小体型認知症)の臨床と病理。	Annual Review神経2007		中外医学社	東京	2007	167-174
石井賢二	パーキンソン病	臨床医のためのクリニカルPET—病期・病態診断のためのガイドブック—	クリニカルPET編集委員会	先端医療研究所	東京	2007	187-191
石井賢二	脳PET、SPECT	自律神経機能検査(第4版)	日本自律神経学会	文光堂	東京	2007	409-413
有馬 邦正	ブレインバンクの整備の課題	精神医学の方位	坂口正道, 岡崎祐士, 池田和彦	中山書店	東京	2007	160-167
池田 学	ピック病、レビー小体型病の質問に答える	ここまでわかった認知症2	NHK福祉ネットワーク	旬報社	東京	2007	76-89
池田 学	非アルツハイマー型変性認知症	今日の治療指針2008年版—私はこう治療している		医学書院	東京	2007	721-722
繁信和恵, 池田 学	MCIの告知と治療・生活指導	軽度認知障害[MCI] 認知症に先手を打つ	朝田 陸	中外医学社	東京	2007	118-120

英文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Matsuda H	The role of neuroimaging in Alzheimer's disease with emphasis on brain perfusion SPECT	J Nucl Med	48	1289-1300	2007

邦文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
石丸美和子, 小森憲治郎, 真田順子, 池田学, 田邊敬貴	進行性失語の経過中に鏡現象を呈した一例	高次脳機能研究	27	327-336	2007
田中康裕, 池田学, 石川智久, 森 崇明, 小森憲治郎, 田邊敬貴	軽度認知障害から初期アルツハイマー型認知症像を呈し、レビー小体病型認知症の診断に至った一症例	老年精神医学雑誌	18	646-651	2007
石丸美和子, 真田順子, 小森憲治郎, 池田学, 田邊敬貴	伝導失語の要素を伴った進行性流暢性失語例の経時的検討	神経心理	23	144-150	2007
榎林哲雄, 小森憲治郎, 銚石和彦, 福原竜治, 蓮井康弘, 豊田泰孝, 池田学, 田邊敬貴	短期入院を経てグループホーム導入を行った意味性認知症の一例	精神医学	49	385-391	2007
石丸美和子, 小森憲治郎, 真田順子, 池田学, 田邊敬貴	進行性失語の経過中に鏡現象を呈した一例	高次脳機能研究	27	327-336	2007
田中康裕, 池田学, 石川智久, 森 崇明, 小森憲治郎, 田邊敬貴	軽度認知障害から初期アルツハイマー型認知症像を呈し、レビー小体病型認知症の診断に至った一症例	老年精神医学雑誌	18	646-651	2007
石丸美和子, 真田順子, 小森憲治郎, 池田学, 田邊敬貴	伝導失語の要素を伴った進行性流暢性失語例の経時的検討	神経心理	23	144-150	2007
榎林哲雄, 小森憲治郎, 銚石和彦, 福原竜治, 蓮井康弘, 豊田泰孝, 池田学, 田邊敬貴	短期入院を経てグループホーム導入を行った意味性認知症の一例	精神医学	49	385-391	2007

邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
村山繁雄, 齊藤祐子	【シヌクレイノパチーの臨床と基礎研究】 α-シヌクレイノパチーの病理	Dementia Japan	21	15-24	2007
村山繁雄, 齊藤祐子	PMLの神経病理	BRAIN and NERVE	59	119-124	2007
大場洋, 徳丸阿耶, 村山繁雄, 齊藤祐子, 松田博史	パーキンソン病の画像診断 MRI	Clinical Neuroscience	25	55-58	2007
徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富	クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見	感染症	37	97-99, 109-112	2007
徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄, 金丸和富	高齢者の中核神経感染症	感染症	37	100, 113-116	2007
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
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
徳丸阿耶, 齊藤祐子, 村山繁雄	高齢者における画像診断～高齢者に見られる画像変化を中心に	日獨医報	52	444-459	2007
齊藤祐子, 福田覚, 村山繁雄	末梢神経の基礎 解剖学的側面	Clinical Neuroscience	25	746-749	2007
村山繁雄, 齊藤祐子, 初田裕幸, 崎山快夫	プリオン病の病理診断	日本臨床	25	1401-1406	2007
村山繁雄, 齊藤祐子	神経障害を来す中毒物質 有機溶媒	Clinical Neuroscience	25	894-895	2007
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
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
石井賢二	アミロイドイメージング	臨床神経学	47	915-917	2007
三品雅洋, 石井賢二, 石渡喜一	アデニン受容体 -ドパミンとの関連-	臨床神経学	47	835-837	2007
石井賢二	アミロイドイメージング-Alzheimer病の超早期診断と根本治療に向けて-	医学のあゆみ	224	239-240	2008

矢田部裕介, 橋本衛, 兼田桂一郎, 池田 学	前頭側頭型認知症	日本臨床 66 増刊号1	66	346-352	2008
池田 学	精神科臨床におけるBPSDの今後の課題	老年精神医学雑誌	18	1287-1289	2007
品川俊一郎, 池田 学	ピック病の症状・経過について	老年精神医学雑誌	18	591-597	2007
池田 学, 橋本 衛	前頭側頭型認知症と自己・他者の認知障害	臨床精神医学	36	965-970	2007
橋本 衛, 池田 学	家族性アルツハイマー病症例の神経心理学的所見	Cognition and Dementia	6	217-233	2007
福原竜治, 池田 学	認知症の精神徴候 中核症状と周辺症状	medicina	6	1056-1059	2007

別刷り

SHORT REPORT

Selective loss of Purkinje cells in a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated cerebellar ataxia

Kazuyuki Ishida, Hiroshi Mitoma, Yoshiaki Wada, Teruaki Oka, Junji Shibahara, Yuko Saito, Shigeo Murayama, Hidehiro Mizusawa

J Neurol Neurosurg Psychiatry 2007;78:190-192. doi: 10.1136/jnnp.2006.091116

Anti-glutamic acid decarboxylase antibody is associated with the development of progressive cerebellar ataxia and slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus. Previously, the neurophysiological characteristics of IgG in the cerebrospinal fluid of a patient with anti-glutamic acid decarboxylase antibody-associated progressive cerebellar ataxia and slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus were reported. Using a voltage-gated whole-cell recording technique, it was observed that the IgG in the cerebrospinal fluid of the patient selectively suppressed the inhibitory postsynaptic currents in the Purkinje cells. The patient died from aspiration pneumonia. Postmortem examination showed almost complete depletion of the Purkinje cells with Bergmann gliosis. Therefore, the main cause of cerebellar ataxia observed in this case may be attributed to the near-complete depletion of the Purkinje cells. In this paper, the pathomechanisms underlying Purkinje cell damage are discussed.

Glutamic acid decarboxylase (GAD) is a catalytic enzyme that converts glutamic acid to γ -aminobutyric acid, a major inhibitory neurotransmitter. A disease group that is characterised by the presence of a circulating autoantibody against GAD (anti-GAD antibody) includes the following: slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus (SPIDDM), stiff-person syndrome (SPS) and progressive cerebellar ataxia (PCA).¹⁻³ Anti-GAD antibody is one of the serological diagnostic markers of these diseases. Honnorat *et al*⁴ reported a significant link between the anti-GAD antibody and cerebellar ataxia after screening 9000 serum samples. In addition, autoimmune mechanisms against GAD are presumed to be the causative agents of these diseases.⁵ Here, we report the autopsy findings of PCA with anti-GAD antibody and discuss the pathomechanism of this rare disease.

CASE REPORT

We previously reported part of the clinical course of a patient with PCA and SPIDDM, and showed the neurophysiological characteristics of IgG in the cerebrospinal fluid.⁶ In September 1996, a 66-year-old woman developed cerebellar ataxia of the limbs and trunk. In April 1997, she had sudden onset of hyperglycaemia, and was subsequently diagnosed with anti-GAD-associated SPIDDM. In May 1997, she was bedridden due to severe cerebellar ataxia; other symptoms such as extrapyramidal or pyramidal tracts were not observed. The patient was diagnosed with anti-GAD antibody-associated PCA, and received four rounds of plasma exchange and immunosuppressive treatment. After treatment, the patient showed slight improvement in cerebellar ataxia.

In December 2000, the patient experienced painful spasms and rigidity in the trunk that mimicked symptoms of SPS. Diazepam and baclofen were effective in ameliorating the

severe pain associated with the spasms and rigidity. The painful spasms subsided spontaneously within 2 months. The patient died of aspiration pneumonia in October 2001.

During the 5-year clinical course, repeated neuroradiological examinations showed no significant cerebellar atrophy. Using a voltage-gated whole-cell recording technique, we observed that the IgG in the cerebrospinal fluid of the patient, selectively suppressed the inhibitory postsynaptic currents in the Purkinje cells.^{6,7}

Postmortem examination

Postmortem examination was performed 22 h after death. The brain weighed 1150 g. The brain and the entire spinal cord were fixed in formalin and prepared for a morphological examination. Macroscopically, there was no atrophy of the cerebrum, brain stem, cerebellum (fig 1A) and spinal cord. The representative areas were examined by routine and immunohistochemical staining, as reported previously.⁸ In short, 6- μ m thick serial sections were stained with haematoxylin and eosin, Klüver-Barrera and Bodian silver staining. For the immunohistochemical study, 6- μ m dewaxed and microwave-irradiated sections were stained using a Ventana 20NX automatic stainer (Ventana, Tucson, Arizona, USA). Microscopical examination showed almost complete depletion of the Purkinje cells and diffuse proliferation of the Bergmann glia (fig 1B). The number of remaining Purkinje cells was no more than one per cerebellar folium. Bodian staining showed multiple empty baskets (fig 1C). There was no specific inflammatory response, and the other structures of the central nervous system, including the cerebral cortex, white matter, basal ganglia, brain stem and spinal cord, did not show marked pathological changes. The pancreas showed a definite and marked decrease in the islets in the tail (fig 1D), and lymphocytic infiltration in the islets situated in the pancreatic body.

DISCUSSION

The selective loss of both Purkinje cells and pancreatic islets was a characteristic finding in this case. The selective degeneration of the Purkinje cells partially mimics the pathological changes observed in paraneoplastic cerebellar ataxia associated with anti-mGluR1 or anti-Yo antibody; however, the exclusive pathological changes related to the Purkinje cells constitute a unique feature of this case.^{9,10} On the other hand, the lymphocytic infiltration in the pancreas and the selective decrease in the pancreatic islets corresponded with the pathological findings of autoimmune insulin-dependent diabetes mellitus.¹¹ Therefore, the main causes of cerebellar ataxia and diabetes mellitus seem to be related to the depletion of the Purkinje cells and the decrease in the pancreatic islets.

Abbreviations: GAD, glutamic acid decarboxylase; PCA, progressive cerebellar ataxia; SPIDDM, slowly progressive insulin-dependent diabetes mellitus; SPS, stiff-person syndrome

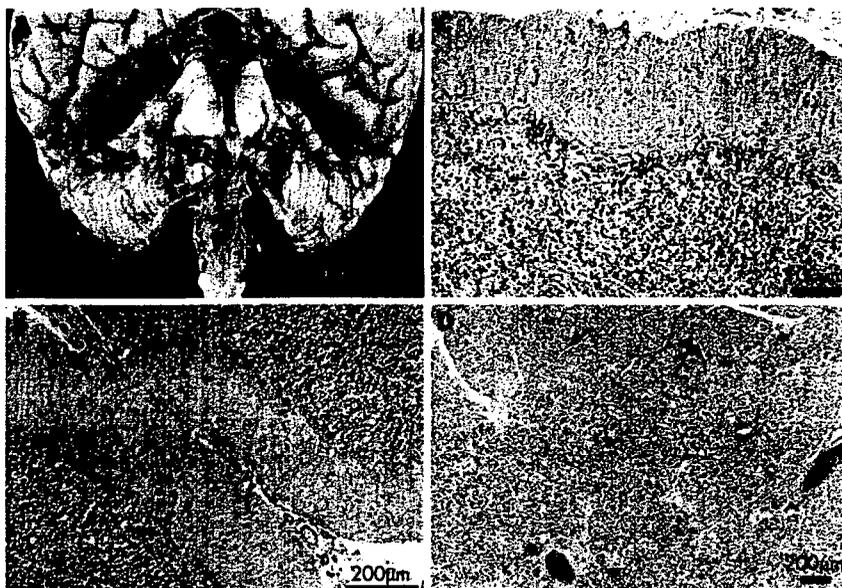


Figure 1 (A) Macroscopic appearance of the brain stem and cerebellum. There are no atrophic changes in the cerebellum and brain stem. (B) Haematoxylin and eosin staining of the cerebellar cortex. There is severe depletion of Purkinje cells and proliferation of Bergmann glia. (C) Bodian staining of the cerebellar cortex. Multiple empty baskets can be observed. (D) Pancreatic tail (haematoxylin and eosin staining). There is a selective decrease in the pancreatic islets.

respectively. To our knowledge, this is the first autopsy report of PCA associated with anti-GAD antibody.

Immunohistochemical staining using anti-GAD and anticalbindin antibodies failed to react with the patient's specimen; this indicated a complete loss of antigenicity in the patient's specimen, due to postmortem delay and excessive fixation. Therefore, it became difficult to analyse the morphological changes in the other GAD-containing neurones, such as the cerebellar basket cells and the spinal Renshaw cells. However, the existence of multiple empty baskets suggested that, in contrast to the Purkinje cells that were lost, the basket cells were relatively preserved.¹²

We inferred two possible pathomechanisms to explain the Purkinje cell damage: indirect and direct immune-mediated mechanisms. The indirect mechanism might be associated with excitotoxicity of the Purkinje cells by the selective suppression of inhibitory postsynaptic currents and the attenuation of inhibition of excitatory postsynaptic currents by the anti-GAD antibody.^{6,7,13} The direct mechanism might be mediated by cytotoxic reactions against the Purkinje cells caused by the invading leucocytes, as observed in the pancreatic islets. However, it is presently unclear whether the mechanisms that are more likely to have caused the Purkinje cell damage are indirectly or directly immune-mediated.

The patient experienced painful muscle spasms that mimic symptoms of SPS. The muscle spasms observed in SPS are considered to occur as a result of the dysfunction of the Renshaw cells that are γ -aminobutyric acid inhibitory interneurons in the spinal cord.¹⁴ Various pathological changes are observed in the spinal cord of patients with SPS; however, lymphocytic cuffing and a decrease in the number of anterior horn neurones are considered to be representative of SPS.¹⁵ In contrast, the pathological changes observed in our patient were unremarkable; this suggests that the Renshaw cells were not severely damaged. This may explain the transient nature of the muscular spasms in this case.

Based on the quantitative analysis of the brain autopsy of a patient with SPS and without cerebellar ataxia, Warich-Kirches *et al*¹⁶ reported diminished cell density of the inhibitory neurones in the cerebellar cortex. Combining their case results with ours might show the phenotypic overlap of the anti-GAD autoimmunity-associated neurological diseases.

Authors' affiliations

Kazuyuki Ishida*, Department of Neurology, Tamagawa Hospital, Setagaya-ku, Tokyo, Japan
Hiroshi Mitoma, Mitoma Neurological Clinic, Shinjuku-ku, Tokyo, Japan
Yoshiaki Wada, Department of Rehabilitation, Tamagawa Hospital, Setagaya-ku, Tokyo, Japan
Teruaki Oka, Department of Pathology, Kanto Central Hospital, Setagaya-ku, Tokyo, Japan
Junji Shibahara, Department of Pathology, University of Tokyo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan
Yuko Saito, **Shigeo Murayama**, Department of Neuropathology, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Itabashi-ku, Tokyo, Japan
Hidehiro Mizusawa, Department of Neurology and Neurological Science, Tokyo Medical and Dental University Graduate School, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan

Competing interests: None declared.

Informed consent was obtained from the family of the patient for the publication of her details in this paper.

Correspondence to: Dr Kazuyuki Ishida, Institute of Oriental Medicine, Tokyo Women's Medical University, School of Medicine, 4th floor, Shinjuku NS Building, 2-4-1 Nishi-Shinjuku, Shinjuku-ku, Tokyo 163-0804, Japan; k-ishida@iom.twmu.ac.jp

Received 17 February 2006

Revised 13 October 2006

Accepted 25 October 2006

Published Online First 17 November 2006

REFERENCES

- Seisler J, Amann J, Mauch L, *et al*. Prevalence of autoantibodies to the 65- and 67-kD isoforms of glutamate decarboxylase in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1993;92:1394-9.
- Saiz A, Arpa J, Sagasta A, *et al*. Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in three patients with cerebellar ataxia, late-onset insulin-dependent diabetes mellitus, and polyendocrine autoimmunity. *Neurology* 1997;49:1026-30.
- Vianello M, Tavolato B, Giometto B. Glutamic acid decarboxylase autoantibodies and neurological disorders. *Neurol Sci* 2002;23:145-51.
- Honnorat J, Saiz A, Giometto B, *et al*. Cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies: study of 14 patients. *Arch Neurol* 2001;58:225-30.
- Dalakas MC, Li M, Fujii M, *et al*. Stiff person syndrome: quantification, specificity, and intrathecal synthesis of GAD65 antibodies. *Neurology* 2001;57:780-4.
- Ishida K, Mitoma H, Song SY, *et al*. Selective suppression of cerebellar GABAergic transmission by an autoantibody to glutamic acid decarboxylase. *Ann Neurol* 1999;46:263-7.

- 7 Mitoma H, Song SY, Ishida K, et al. Presynaptic impairment of cerebellar inhibitory synapses by an autoantibody to glutamate decarboxylase. *J Neural Sci* 2000;175:40-4.
- 8 Saito Y, Suzuki K, Nanba E, et al. Niemann-Pick type C disease: accelerated neurofibrillary tangle formation and amyloid beta deposition associated with ApoE e4 homozygosity. *Ann Neurol* 2002;52:351-5.
- 9 Coesmans M, Smitt PA, Linden DJ, et al. Mechanisms underlying cerebellar motor deficits due to mGluR1-autoantibodies. *Ann Neurol* 2003;53:325-36.
- 10 Verschuuren J, Chuang L, Rosenblum MK, et al. Inflammatory infiltrates and complete absence of Purkinje cells in anti-Yo-associated paraneoplastic cerebellar degeneration. *Acta Neuropathol (Berl)* 1996;91:519-25.
- 11 Nakanishi K, Kobayashi T, Miyashita H, et al. Relationships among residual beta cells, exocrine pancreas, and islet cell antibodies in insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1993;42:196-203.
- 12 Gaffi RA, Vinters HV. Cerebellar pathology in ataxia-telangiectasia: the significance of basket cells. *Kroc Found Ser* 1985;19:225-32.
- 13 Mitoma H, Ishida K, Shizuka-Ikeda M, et al. Dual impairment of GABAA- and GABAB-receptor-mediated synaptic responses by autoantibodies to glutamic acid decarboxylase. *J Neural Sci* 2003;208:51-6.
- 14 Meinck HM, Ricker K, Hulser PJ, et al. Stiff man syndrome: clinical and laboratory findings in eight patients. *J Neurol* 1994;241:157-66.
- 15 Warren JD, Scott G, Blumbergs PC, et al. Pathological evidence of encephalomyelitis in the stiff man syndrome with anti-GAD antibodies. *J Clin Neurosci* 2002;9:328-9.
- 16 Warich-Kirches M, Von Bossanyi P, Treuheit T, et al. Stiff-man syndrome: possible autoimmune etiology targeted against GABA-ergic cells. *Clin Neuropathol* 1997;16:214-19.

Clinical Evidence—Call for contributors

Clinical Evidence is a regularly updated evidence-based journal available worldwide both as a paper version and on the internet. *Clinical Evidence* needs to recruit a number of new contributors. Contributors are healthcare professionals or epidemiologists with experience in evidence-based medicine and the ability to write in a concise and structured way.

Areas for which we are currently seeking contributors:

- Pregnancy and childbirth
- Endocrine disorders
- Palliative care
- Tropical diseases

We are also looking for contributors for existing topics. For full details on what these topics are please visit www.clinicalevidence.com/ceweb/contribute/index.jsp

However, we are always looking for others, so do not let this list discourage you.

Being a contributor involves:

- Selecting from a validated, screened search (performed by in-house Information Specialists) epidemiologically sound studies for inclusion.
- Documenting your decisions about which studies to include on an inclusion and exclusion form, which we keep on file.
- Writing the text to a highly structured template (about 1500-3000 words), using evidence from the final studies chosen, within 8-10 weeks of receiving the literature search.
- Working with *Clinical Evidence* editors to ensure that the final text meets epidemiological and style standards.
- Updating the text every 12 months using any new, sound evidence that becomes available. The *Clinical Evidence* in-house team will conduct the searches for contributors; your task is simply to filter out high quality studies and incorporate them in the existing text.

If you would like to become a contributor for *Clinical Evidence* or require more information about what this involves please send your contact details and a copy of your CV, clearly stating the clinical area you are interested in, to CECommissioning@bmjgroup.com.

Call for peer reviewers

Clinical Evidence also needs to recruit a number of new peer reviewers specifically with an interest in the clinical areas stated above, and also others related to general practice. Peer reviewers are healthcare professionals or epidemiologists with experience in evidence-based medicine. As a peer reviewer you would be asked for your views on the clinical relevance, validity, and accessibility of specific topics within the journal, and their usefulness to the intended audience (international generalists and healthcare professionals, possibly with limited statistical knowledge). Topics are usually 1500-3000 words in length and we would ask you to review between 2-5 topics per year. The peer review process takes place throughout the year, and our turnaround time for each review is ideally 10-14 days.

If you are interested in becoming a peer reviewer for *Clinical Evidence*, please complete the peer review questionnaire at www.clinicalevidence.com/ceweb/contribute/peerreviewer.jsp