

200821018A

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

平成20年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 村山繁雄

平成21年（2009）年 3月

目 次

I.	総括研究報告	
	「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	7
	研究代表者 <u>村山繁雄</u> 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク	
II.	分担研究報告	
	1. 軽度認知障害における画像診断の役割—推定背景病理に基づく画像診断とは	31
	<u>徳丸阿耶</u> 1)、 <u>齊藤祐子</u> 2)3)、 <u>村山繁雄</u> 3)、 <u>石井賢二</u> 4)、 <u>足立正</u> 3)、 <u>金丸和富</u> 5)、 <u>古田光</u> 6)、 <u>崎山快夫</u> 7)	
	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	
	7)自治医大大宮医療センター神経内科	
	2. 軽度認知障害の背景病理推定における PET の意義: ¹¹ C-PiB と髄液バイオマーカーの比較	49
	<u>石井賢二</u> 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設 <u>石橋賢士</u> 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設 <u>川崎敬一</u> 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設 <u>織田圭一</u> 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設 <u>石渡喜一</u> 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設 <u>齊藤祐子</u> 東京都老人医療センター 剖検病理科 <u>徳丸阿耶</u> 東京都老人医療センター 放射線科 <u>村山繁雄</u> 東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク	
	3. 嗜銀顆粒性疾患(AGD)の診断における左右差に関する検討	57
	<u>齊藤祐子</u> 1)、 <u>足立正</u> 2)、 <u>初田裕幸</u> 2)、 <u>徳丸阿耶</u> 3)、 <u>金丸和富</u> 4)、 <u>石井賢二</u> 5) <u>村山繁雄</u> 2)	
	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)東京都老人医療センター放射線科、4)同 神経内科、 5)東京都老人総合研究所ポジトロン研究施設	

4. 脳脊髄液バイオマーカー CSF tau と ptau の比較 61
金丸和富¹⁾、小宮正¹⁾、仁科裕史¹⁾、齊藤祐子²⁾、村山繁雄³⁾
 1) 東京都老人医療センター神経内科、
 2) 東京都老人医療センター病理
 3) 東京都老人総合研究所老年病ゲノム神経病理
5. DARTEL 手法を用いた MRI の Voxel-based morphometry による
 アルツハイマー病の診断 66
松田博史¹⁾、久慈一英¹⁾、今林悦子¹⁾、伊藤公輝¹⁾、瀬戸 陽²⁾、佐藤典子³⁾
¹⁾埼玉医科大学国際医療センター核医学科
 2) 埼玉医科大学病院核医学科、
 3) 国立精神・神経センター病院放射線診療部
6. MIBG 心交感神経シンチグラフィーで低下を示す軽度認知障害と認知症前駆症状の
 臨床的特徴と推定背景病理 69
有馬 邦正¹⁾、研究協力者 林 千晶¹⁾、安達 木綿子²⁾、佐藤 典子²⁾
 国立精神・神経センター病院 精神科¹⁾、放射線診療部²⁾
7. 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- 73
池田 学 研究協力者: 矢田部裕介、橋本 衛、兼田桂一郎、本田和揮、
 小川雄右、一美奈緒子、勝屋朗子
 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野
8. 地域病院における認知症症例追跡プロジェクト(第3報)
 美原記念病院における認知症追跡調査システムの構築 76
高尾 昌樹^{1,2)}、青柳 真一³⁾、田野 光敏³⁾、諏訪部 桂³⁾、相澤 勝健⁴⁾、金井 義弘⁵⁾
 今泉 房江⁶⁾、高橋 陽子⁶⁾、吉田 洋二¹⁾、美原 盤²⁾
 1) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経難病・認知症部門、
 2) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科、
 3) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 検査科、
 4) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 地域医療連携室、
 5) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 画像診断科、
 6) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 看護部

9. 臨床的診断はアルツハイマー病(AD)であったが PIB-PET では陰性であった 症例の特徴について	80
<u>嶋田裕之</u> ¹⁾ 研究協力者 <u>安宅鈴香</u> ¹⁾ 、 <u>竹内潤</u> ¹⁾ 、 <u>河邊譲治</u> ²⁾ 、 <u>重松誠</u> ⁴⁾ 、 <u>和田康弘</u> ⁴⁾ 、 <u>塩見 進</u> ²⁾ 、 <u>森 啓</u> ³⁾ 、 <u>渡邊恭良</u> ⁴⁾ 、 <u>三木隆己</u> ¹⁾ 大阪市立大学 1) 老年内科・神経内科、2)核医学、3)脳神経科学 4) 理研分子イメージング科学研究センター	
10. 推定背景病理に基づく、amnesic MCI の前方視的検討	85
<u>小尾智一</u> ¹⁾ <u>寺田達弘</u> ¹⁾ 、 <u>杉浦明</u> ¹⁾ 、 <u>山崎公也</u> ¹⁾ 、 <u>溝口功一</u> ¹⁾ 1) 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 神経内科	
11. 東京病院「物忘れ外来」で、どこまで MCI 推定背景病理を明らかにできたか	91
<u>栗崎博司</u> ¹⁾ 1) 国立病院機構東京病院神経内科	
12. 東京都老人医療センターもの忘れ外来の現況	96
<u>古田光</u> ¹⁾ 1) 東京都老人医療センター精神科	
13. 高齢者ブレインバンクの通信網整備	98
<u>本吉慶史</u> 独立行政法人国立病院機構下志津病院	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表 (研究業績録)	103
IV. 研究成果の刊行・別刷	109

I. 総括研究報告

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

研究代表者：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

軽度認知障害者に対し、連続多数剖検例の検討結果において、CDR0.5 例背景病理を明らかにしたところ、アルツハイマー病(AD)、レビー小体型認知症(DLB)、血管障害型認知症早期に加え、高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症・神経原線維変化優位型認知症）、欧米で問題となっている海馬硬化、さらに複合病理が原因と考えざるを得ない症例が多数認められた。これを背景に、もの忘れ外来初診時 CT と簡易知能検査（MMSE と長谷川式）で一次スクリーニングを行い、該当症例には二次スクリーニングとして、一泊二日のパス入院を組み、Rivermead 行動記憶検査、FAB、GDS、MRI(VSRAD)、脳血流シンチ eZis3.0 VAF、髄液 Aβ、タウ、リン酸化タウ値を測定後、関連各科による合同カンファで診断を確定した。診断困難例について、糖代謝（FDG）PET を行い、AD の存在が問題となる症例はアミロイド PET（PIB）を、DLB が問題となる症例にはドーパミン PET（11C-CFT: dopamine transporter、Raclopride: D2 receptor ligand）を施行した。髄液バイオマーカー、MRI、PET が診断上極めて有用であり、その結果、剖検症例と同様 MCI には多彩な病理学的背景が存在することが明らかとなった。また、病理学的背景を元に、確信を持って最適介入法を行える結果、療養全体に有用な結果を得ることが出来た。

研究分担者

徳丸阿耶：東京都老人医療センター（以下センター）放射線科・医長、
金丸和富：センター神経内科・医長、
齊藤祐子：センター剖検病理科・医員
石井賢二：東京都老人総合研究所（以下研究所）附属診療所長（ポジトロン医学研究施設）
小尾智一：独立行政法人国立病院機構（以下NHO）静岡てんかん・神経医療センター 神経内科 医長
栗崎博司：NHO 東京病院 神経内科・リハビリテーション科 医長
有馬邦正：国立精神・神経センター武蔵病院 臨床検査部長
松田博史：埼玉医科大学病院 脳核医学 教授
池田学：熊本大学精神科 教授

高尾昌樹：美原記念病院神経内科部長
嶋田裕之：大阪市立大学附属病院老年病科・神経内科講師
古田光：センター 精神科医長
本吉慶史：NHO 下志津病院 神経内科 医長

研究協力者

加藤貴行：センターリハビリテーション科 医長
小宮正、仁科裕史：センター神経内科 医長
椎名盟子、砂川昌子、広吉祐子、倉重毅志、江口桂：同医員
初田弘幸：研究所固有常勤研究員
足立正、舟辺さやか：同非常勤研究員

A. 研究目的

本研究の目的は、高齢者ブレインバンク (the Brain Bank for Aging Research、以下BBAR) 内に蓄積された、軽度認知障害 (MCI) 該当例の、臨床 (治療経過を含む)・画像・病理所見を比較検討することで、MCI期の病理学的背景と、予想される最適の診断・介入法を抽出し、物忘れ外来を基盤とした MCI の臨床前向き研究と組み合わせることで、認知症発症予防に貢献することである。

BBARは、臨床・画像・病理所見と蓄積脳資源の集積から構成され、認知症例について、後方視的検討で、MCI期の精神・神経症状を抽出することが可能である。

後方視的にその情報を抽出し、背景病理ごとの最適介入法について、検討することを試みた。

次いで、前方視的臨床研究としては、物忘れ外来並びに神経内科外来受診者より、MCI症例を抽出し、背景病理を明らかにすることを試みた。神経内科外来を含めるのは、レビー小体型 MCI は、物忘れでなく、空間認知障害、運動障害、自律神経障害を初発とする可能性があるからである。

一次スクリーニングとして、CT と簡易知能検査、二次スクリーニングとして、標準神経心理学的検査、MRI Voxel based morphometry (VBM) VSRAD、脳血流 SPECT eZis 3.0 specific voxel analysis (SVA)、症例によって MIBG 心筋シンチに加え、髄液バイオマーカーを測定することで、全参加施設で共通のプラットフォームでの背景病理推定を行った。

PET が用いることができる施設では、問題症例を、FDG、PIB、Dopamine PET による三次スクリーニングを行い、二次スクリーニングまでの結果を検証することを試みた。

このように背景病理を推定した症例に、最適な介入を行うこととした。

前方視的に追求し、これら症例が不慮の転機をとった時、できる限り剖検を得るこ

とで、後方視的病理研究と結合させることを試みた。

三年間という短い期間で最大限の効果をj得るため、MRI コア (徳丸)、FDG コア (石井)、PIB コア (嶋田)、髄液バイオマーカーコア (金丸)、神経病理コア (齊藤)、精神症状・神経心理コア、SPECT コア (松田)、ネットワークコア (本吉) が、症例蓄積参加施設 (小尾、栗崎、有馬、古田) を支援、統合 (村山) する構造をとった。

B. 研究方法

1. 後方視的病理研究

1.1. BBAR プロトコルによる検索

高齢者ブレインバンクは、在宅高齢者支援総合救急病院の連続開頭剖検よりなり、運動・認知機能障害の評価が看護サイドで入院毎に行われており、病歴と画像が全て保存されているため、後方視的に、死亡時 MCI 期症例の抽出、並びに死亡時認知症発症例の、MCI 期の症状の抽出とその後の経過の解析の、後方視的検討が、一定の制限がありつつも可能である点を活用した。

さらに参加施設には、高齢者ブレインバンクネットワークを構成し、BBAR プロトコル (www.mci.gr.jp/BrainBank/) を適用した。当施設以外に、国立病院機構東京病院、静岡てんかん・神経医療センター、下志津病院、亀田総合病院、横浜労災病院、はこれに基づき神経病理学的解析を行った (図1、表1)

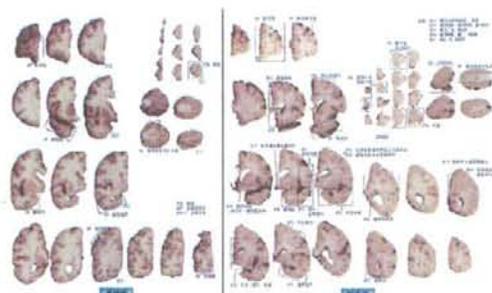


図1.高齢者ブレインバンク切り出し部位 (高齢者ブレインバンクホームページ www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

また、通常染色、特殊染色に、免疫染色による網羅的スクリーニングとして、ptau、A β 、リン酸化 α シヌクレイン (psyn)、

ubiquitin に対する抗体に加え、今年度よりリン酸化 TDP43 抗体 (pTDP43) による免疫染色を追加した(表 1)。

表 1. 検索方法

1. H. E.、K. B. 染色を全切片
2. 特染は一次スクリーニングと精査の二段階
Gallyas- Braak、Methanamine 銀：前方海馬
コンゴ赤：後頭葉、
Elastic- Masson：基底核
3. 免疫染色は初期沈着部位の一次スクリーニングと精査の二段階
リン酸化タウ：左右扁桃核・左前方海馬・右後方海馬
3R/ 4R タウ：右扁桃核・黒質
Aβ：右前頭・側頭・後頭極、右小脳、右後方海馬
リン酸化αシスクリン：左延髄・橋・青斑核・扁桃核・海馬
ユビキチン：前方海馬
リン酸化 TDP43：脊髄、延髄、前方海馬

1.2. BBAR 必須プロトコルによる検索

BBAR ネットワーク加盟施設中、BBAR プロトコルの採用が難しい、東京大学医学部附属病院、国立国際医療センターについては、最低限必要な部位を慎重に決定し、BBAR 必須プロトコルを設定、これに基づく老化変化の網羅的検索を継続した。

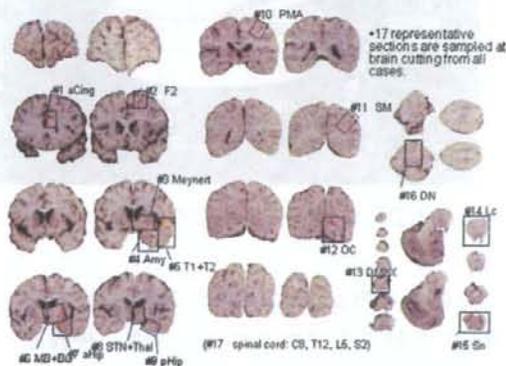


図 2. 高齢者ブレインバンク必須プロトコル切り出し部位
(高齢者ブレインバンクホームページ www.mci.gr.jp/BrainBank/より引用)

2. 前方視的臨床研究

2.1. もの忘れ外来初診時スクリーニング (全施設)

前方視的には、一次スクリーニングとして、CT scan で粗大病変と、慢性硬膜下血腫を除外した。本人及び介護者のインタビュー、さらに国立精神神経センター武蔵病

院版、Mini-mental State Examination (MMSE)・改訂版長谷川式簡易知能スケール(HDSR)同時評価バージョンを用いた。明らかなもの忘れの自覚・他覚所見があるが、MMSE・HDSR がカットオフ以上の症例を、MCI 候補者とした。

2.2. 汎用手法に基づく総合診断 (全施設)

早期アルツハイマー病診断手法として、MRI を用いた Voxel Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's disease (VSRAD、2005 松田作成)のもとに、神経放射線専門医が読影ないし援助するかたちをとった。Sequence として、T1 強調画像矢状断、T2 強調画像・拡散強調画像 (DWI) 水平断、FLAIR 冠状断に、適宜 T2 star (出血強調シーケンス)、SWI (susceptibility weighted image)、プロトン密度画像を加えることとした。

脳血流シンチグラフィとして、ECD-SPECT を使い、松田の開発した eZis 3.0 Specific Volumetric Analysis (SVA) による Extent、Ratio、Severity の三つのパラメーターを使い、ファントム補正を加えることで、検査機種間・施設間・検査者間誤差の是正を試みた。DLB が疑われる症例には、MIBG 心筋シンチグラフィを追加した。

神経心理検査として、Rivermead 行動記憶検査 (RBMT) を標準記憶検査として採用し、必要に応じ、Wechsler Memory Scale Revised (WMSR) を追加することとした。前頭葉機能評価には、Frontal Assessment Battery (FAB) を採用した。うつスケールには、Geriatric Depression Scale (GDS) を用いた。

髄液検査に関しては、Innogenetics の kit を使い、tau、phosphorylated tau、Aβ 1-42 測定を継続した。また、JADNI で採用予定となり、大阪市立大学で継続的に測定されていた、髄液・血漿の Aβeta 1-40/ 1-42 (和光社性) を追加した。

以上の検討の上、MMSE が 24 点以上であるが、RBMT が cut off を切っているか、MMSE の三語再生が 1 点以下の症例で、記憶障害の明らかなエビデンスを持つ症例を、関連科の総合カンファランスの上、MCI として分離した。

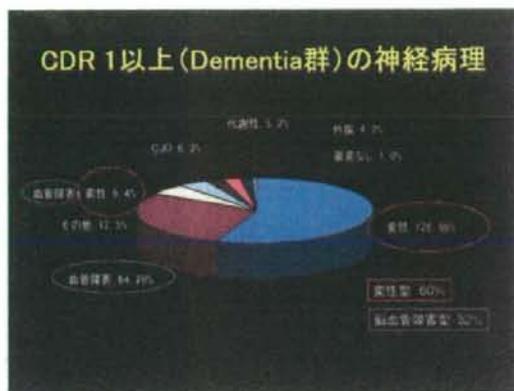


図 4.a. 認知症例の内訳

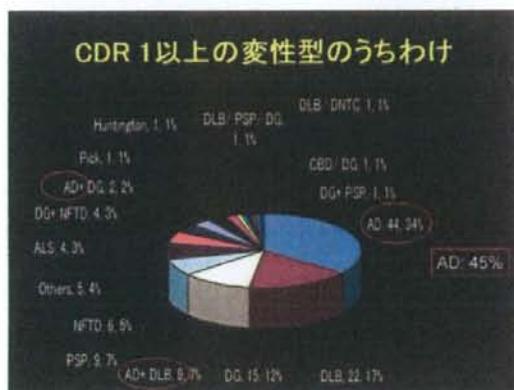


図 4.b. 変性型認知症例の内訳

AD: アルツハイマー病、DLB: レビー招待型認知症、DG: 嗜銀顆粒性認知症、PSP: 進行性格状性麻痺、NFTD: 神経原線維変化優位型認知症、ALS: 筋萎縮性側索硬化症、Pick: Pick 病、Huntington: Huntington 病、DNTC: 石灰化を伴うびまん性神経原線維変化症

重複病理を持つ症例が多数認められた。

注目すべき点が、PSP の比率の多さである。また、AD は変性型認知症中頻度として最も高いが、DLB 合併例を加えても、全認知症例の 3 割程度ということになる。

このことを確認するため、Gallyas-Braak 鍍銀染色と MMS (modified methenamine silver) 鍍銀染色に、抗リン酸化タウ抗体 (AT8) 免疫染色、抗 Abeta

1-42 抗体を加えることで、1,628 例について、老人斑と神経原線維変化のステージを組み合わせ、アルツハイマー病変化について評価し、微小変化群 (MSC)、神経原線維変化優位群 (NFTC)、老人斑優位群 (PSC)、アルツハイマー型変化群 (ADC) に分類した。ADC は、メルボルン大学ブレインバンクの AD の診断基準に該当するが、およそ 20%であった。より厳密な、Braak NFT Stage IV 以上、老人斑 (SP) ステージ C 以上を AD とする、BBAR 診断基準に基づくと、AD は 10%であった。また認知症全体が約 40%である点からは、認知症の 1/4 程度は AD であるという結論となった。

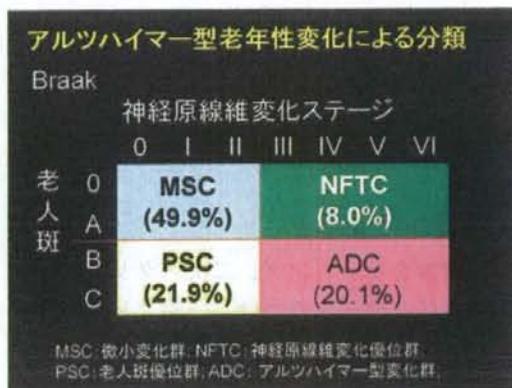


図 4.a. アルツハイマー型変化による老年性変化の分類



図 4.b. より細かい内訳。より厳密なアルツハイマー病理を呈する症例は 10%程度。

問題なのは、PSCである。PSCはADCと同程度存在し、アミロイドペット(PIB)では区別がつかない可能性が推定されるが、BraakのNFT分類からは認知症が認められないはずの群である。Washington大学(St. Louis)のMorris博士の診断基準だと、PSCとADCを足したものが、ADということになり、その頻度は40%に上ることになる。

1.2. BBAR 必須プロトコルの適応

国立国際医療センター37例、東京大学医学部附属病院31例の開頭剖検例全例に、脳16カ所、脊髄1箇所よりなる必須プロトコルを適応した。国立国際医療センターでは、今年度は変性疾患はDRPLA1例以外は全て血管障害であった。また東京大学医学部附属病院については、CDR 0.5の症例は認められなかった。

2. 前方視的臨床研究

一次スクリーニング、二次スクリーニングを主任研究員施設では、一泊二日の認知症パス入院で行った。また、パーキンソン症状を呈する場合は、五泊六日のパーキンソン病パスの中に、一次スクリーニング、二次スクリーニングを含めるかたちとしたのは例年通りである。

2008.4から2009.8までに190例の症例が二次スクリーニングとしての神経心理検査を受けた。うちMMSEが24点以上でRBMTのStandard Profile点が16点未満か、MMSEの三語再生が1点以下の症例が31例、MMSEが24点未満でRBMTが16点未満の症例が残りであった。MMSEが23点以下で、RBMTが25点以上の症例はなかった。なお、MMSEの三段階口頭命令を一括としなかった場合、2例はMMSEが24以上となったが、この2例は含めなかった。

31例の初診時臨床診断は、ADないし

AD疑いが12例、PDが5例、もの忘れ2例、血管障害2例、認知症を伴うPD(PDD)疑い、PD疑い、FTD疑い、MCI、OPCA、皮質基底核変性症(CBD)、診断保留1例であった。

この31例中、MRI VSRADの評価を試みたのは19例で、cut off 1.3以上の症例は、7例であった。ECD SPECT eZis 3.0 SVAを検索できたのが17例で、extent, severity, ratioのいずれかがcut off値以上の症例は12例であった。MIBG心筋シンチを撮像したのは6例で、うち3例が異常値で、全て診断はPDであった。MRIで中脳被蓋面積を計測したのは6例で、うち3例が異常、その診断の内訳は、1例はAD疑い、1例はもの忘れ、1例はPDであり、これらは進行性核上性麻痺(PSP)の除外が必要と考えられた。MRI、SPECTとも異常の症例は2例であった。

31例中髄液を採取できたのは9例であった。これらの症例中髄液Aβ1-42が低値を示したのは1例のみで、タウ、リン酸化タウのいずれかが高値だったのは3例のみであった。

これらの症例については、髄液・血漿のAβ1-42/1-40値も同時に測定した。しかし、キットの不安定性、検査者間のばらつきの双方が明らかとなり、9月の段階で、測定を中止することとなった。

このように、髄液Aβ測定ではかなりの回り道を強いられたが、Aβ1-42値が正常の場合、PIBは陰性であることが高い特異度・感度で言えることが明らかとなった。

さらに、剖検例の検討から、髄液HVA、5HIAAがDLBでは著明に低値をとること、これにMIBG心筋シンチグラフィを加えることで、低下している症例については、Dopamine PETでDLB patternをとることが明らかとなった。

さらにMRIの検討から、海馬硬化例の

検出が、冠状断 FLAIR 画像で明らかにすることが可能となった。これらの症例は、AD と合併している場合も単独の場合も存在するが、合併している場合は症状を増悪させている可能性が考えられる。単独例の場合は PIB で陽性か陰性化が予後を規定する可能性が明らかとなりつつある。

さらに、扁桃核の腫大を伴い、記憶障害を主訴とする群の存在が明らかとなった。これらの症例はもの忘れのパターンが異なり、短期記憶でなく、長期記憶の障害のため、CDR の構造面接で、1 週間でなく、1 ヶ月の記憶の障害で検出される。進行は明瞭でなく、脳波上はてんかん波はとらえられないが、ゾニサミドの投与を開始して、記憶障害の改善が得られるかいなかを検討中である。

D. 考察

認知症関連検索症例中神経心理検査で操作的に MCI と診断した症例中、それ以降の検索を行った例で、AD と確実に診断できる症例は極めて少ない結果を得た。これは、明らかに AD と主治医が診断した後に、以後の検索にかからず、問題症例と判断された例のみが精査されたバイアスも考えられるが、逆に、もの忘れ外来受診時に MCI にとどまっている症例は、神経病理学的検索が示すように、AD の比率が少ないためと考えられる。

髄液バイオマーカーについては、JADNI との整合性を考え、髄液・血漿の Aβ1-42/1-40 比 (和光純薬) が診断上有用であるかどうかを検討するため、自施設で測定している当施設と静岡てんかん神経医療センターはこれまで通り Innogenetics のキットを用い、他施設は和光純薬のキットに切り替えた。しかし、当施設での検定の結果、髄液に関しては、Innogenetics の kit と全く相関がなく、かつキットを換えると値が一致しないことが明らかとなった。さらに

施設間で検討してもばらつきが無視できなかった。これは、血漿においてより著明であり、基本的に使用不能と判断し、9 月の段階で、和光純薬のキットの使用を停止した。

また、髄液 Aβ1-42 については、日内変動を示し、早朝空腹時が最も高く、運動で上昇し、最大 4 倍程度の変動をきたすというショッキングな報告がされた。これに基づき、USADNI では Aβ1-42 については早朝空腹時採取が義務づけられた。しかし、一泊二日のパス入院の場合、二日目の早朝ではむしろ安静が夜間に守れない症例が多いため、昼食前採取に切り替えることにした。髄液 Aβ1-42 が正常である症例は、PIB は negative と考えて良い高い特異度が明らかとなり、髄液の有用性が強調される結果であった。

また、PIB を加えた利点は、これにより陰性と判断された症例は、AD でないことが明らかとなったことにより、DLB が MIBG 心筋シンチ、さらには Dopamine PET で否定されると、高齢者タウオパチーの範疇に入る可能性が高く、進行が緩徐であることが予想され、療養体制全般に余裕をもたらすことが明らかとなった。

また、海馬硬化、側頭葉てんかん、PSP 等、症例数としては少ないが、予後が全く異なる疾患群の存在も明らかとなってきており、いずれも治療的には AD とは全く異なる対応が必要で、今後さらに検討が必要である。

DLB に関しては、Dopamine PET を加えることで、より詳細に診断が可能となった

E. 結論

MCI は、操作的定義であり、その段階での背景病理を明らかにすることで、早期診断・早期治療に繋がる。髄液バイオマーカー中、特に髄液 Aβ1-42 値 が、時刻を正確

にして採取して正常であることは、PIB PETでの陰性所見を強く示唆し、ADの除外に極めて有用であることが明らかとなった点は重要である。またDLBについても、髄液バイオマーカーとMIBG心筋シンチを併用することで、診断効率が上昇することが明らかとなった。さらに、高齢者タウオパチー、海馬硬化、側頭葉てんかん等の、ADと異なる診断が行える点が明らかになったことが、今年度の重要な進歩である。

[参考文献]

Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology* 2007; 27: 578-584

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

紙上発表(英文)

1. Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, Uchikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, Murayama S, Kuroda S, Akiyama H: Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study. *Acta Neuropath* 2008; 115: 561-575
2. Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K: Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* 2008; 19: 145-150
3. Tokumaru AM, Kakamura K, Terada H, Kobayashi O, Kanemaru K, Kato T, Murayama S, Yamakawa M, Mizuo M: Asymptomatic self-limiting diffuse white matter lesions in subacute to chronic stage of herpes simplex encephalitis. *The Neurology Journal* 2008; 21: 316-322
4. Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, Murayama S: Lewy body pathology involves

cutaneous nerves. *J Neuropath Exp Neurol* 2008; 67: 945-953

5. Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, Murayama S, Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto, J, Tsuji S: Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol* 2008; 65: 1326-1332
6. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy-body related alpha-synucleinopathy in human aging olfactory bulb. *J Neuropath Exp Neurol* 2008; 67: 1072-1083

口頭発表(英文)

102. Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S: The incidence and extent of Lewy-body related alpha-synucleinopathy in human aging olfactory bulb. 2008 Annual Meeting of the American Association for Neuropathologists, 2008.4. 8, San Diego, U.S.A, *JNEN* 2008; 67: 443
103. Hatsuta H, Saito Y, Adachi T, Arai T, Sawabe M, Kuwano R, Mori H, Murayama S: Staging for Amyloid Angiopathy in Human Aging. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.15, Washington D.C., U.S.A.
104. Ishibashi K, Murayama S, Ishii K, Mizusawa H: Correlative study of MIBG cardiac scintigraphy and Dopamine PET scan in diagnosis of Parkinson disease. 2008 Annual Meeting of the Society for Neuroscience, 2008.11.17, Washington D.C., U.S.A.

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

I. その他 なし

軽度認知障害における画像診断の役割—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)3)、村山繁雄3)、石井賢二4)、足立正3)、金丸和富5)、古田光6) 崎山快夫7)

- 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 7) 自治医大大宮医療センター神経内科

研究要旨：軽度認知障害(MCI)の背景病理に基づいた正確な診断は、最適介入法開発に直結する。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亘る可能性を東京都老人医療センター、東京都老人総合研究所の過去の連続剖検例が示している。時相に従って非侵襲的に客観的な画像情報が得られるMRIは、解剖学的情報を最も正確に反映し、背景病理との対応に優れた手法である。統計解析手法も交え、病理、臨床、画像の連関をもった形態診断の立場から、MCI背景病理を推定しうる画像所見を明らかにすることが本研究の目的である

A.研究目的

統計解析手法も交え、病理、臨床、画像の連関をもった形態診断の立場から、MCI背景病理を推定しうる画像所見を明らかにすることが本研究の目的である

B.研究方法

2005年12月から2008年12月1日までに施行されたVSRAD1866例のうち、臨床診断に基づくMCI564例、50-94歳(平均76.4歳)、男性254例、女性310例につき、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。また、昨年までの検討でMCIに一定の割合で存在することが推定された嗜銀顆粒性認知症(DG)、海馬硬化症(HS)、進行性核上性麻痺(PSP)、可能な限り画像病理連関を試みた。また、画像が推測した所見の意義を検討するためにprobable AD群を含めて、前方視的に追跡し、統計解析を交えたMRI、臨床、剖検病理が得られた6例につき意義を検討した。

C.研究結果

MCI564例では、MMSEとZスコアに有意の相関は得られなかった。Zスコア1.3以上のうち68例は初期アルツハイマー病疑いであった。564例中46例8.1%は、いずれもMMSE27-29点と保たれているのにZスコアはすでに2.67-4.54と高値を示した。これらの症例のうち、28/46例には側頭葉萎縮に左右差、腹側優位の可能性が形態的に示唆された。4例にPIBを施行したが、3例に取り込みを確認できず、1例は土の所見であり、初期アルツハイマー病とは異なる病態の存在、嗜銀顆粒性認知症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認知症102例中画像病理連関が得られた18例中8例(6例が左優位—カルテ上記載では左利きは確認できない)には左右差ある側頭葉萎縮、15例に腹側有意の萎縮を指摘した。564例中7例1.1%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。連続剖検610例(CDR0.5以上の認知症例)では海馬硬化症疑い例のうちpure typeは8例で、画像が得られているのは4例であった。画質は不十分で信号異常を評価しえたものはないが、3例に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、嗜銀顆粒性認知症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。正中矢状断での中脳被蓋面積測定からPSP疑い例が4例0.7%、視床前内側核梗塞に追跡すると思われる同側乳頭体萎縮、過去の頭部外傷例が5例0.9%に指摘された。また、1例に両側扁桃腺腫大が認められ、同症例はPIB、VSRADとも陰性であった。前方視的に追跡した画像病理連関4例では、いずれも海馬傍回萎縮が疑われたが、剖検では1例がアルツハイマー病、1例がアルツハイマー病と嗜銀顆粒性認知症の混在、1例が変性型認知症病理ではなく両側内頸動脈の高度狭窄例、1例は90代と超高齢者で、萎縮の原因となる背景病理を特定できなかった。

包括的臨床概念であるMCIの高齢者群には、初期アルツハイマー病のほかに、嗜銀顆粒性認知症が多く混在している可能性があり、正確な画像評価が診断の端緒となる可能性がある。この事実は、患者のマネージメント、治療に有用な情報を与えうる。認知症疑いで検査に供された1%強に、海馬硬化症、乳頭体萎縮、PSP、外傷後、扁桃腺腫大などが画像的に示された。海馬硬化症など神経病理学的には近年報告が散見されるが、画像的に指摘しえたのは2007年度の本研究での報告が初めてである。認知症にどの程度関与しているのか、その病態生理はどのようなものであるかなどの検討を経て、さらに臨床的意義を検討する必要がある。他の病態についても、アルツハイマー病とは治療的、介護的介入が異なること、また予防的見地からも危険因子の差異が想定され、画像所見を的確に判断することは重要である。

E.結論

臨床的MCIに、適切な画像診断を付加することで背景病理推定が、一定の割合で可能である。

F.健康危険情報

特記事項なし

H.知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1.特許取得
 - 2.実用新案登録
 - 3.その他
- 特記事項なし

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

軽度認知障害の背景病理推定における PET の意義： ^{11}C -PiB と髄液バイオマーカの比較

分担研究者氏名：石井賢二¹⁾

研究協力者氏名：石橋賢士¹⁾、川崎敬一¹⁾、織田圭一¹⁾、石渡喜一¹⁾、

齊藤祐子²⁾、徳丸綾³⁾、金丸和富⁴⁾、村山繁雄²⁾

¹⁾東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設、²⁾同 高齢者ブレインバンク

³⁾東京都老人医療センター 剖検病理、⁴⁾同 神経内科、⁵⁾同 放射線科

研究要旨

東京都老人総合研究所では平成 18 年に ^{11}C 標識 Pittsburgh Compound B (PiB)を用いた PET の臨床研究を開始した。従来から実施してきた ^{18}F FDG PET と合わせ、これら PET 検査が軽度認知障害 (MCI) における背景病理推定にどのようなインパクトを与えるかを検討している。しかし、 ^{11}C -PiB PET を実施できる施設は限られおり、コストも高い。そこで、アルツハイマー病 (AD) のサロゲートマーカとして有用性の期待される髄液中 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度と ^{11}C -PiB PET の結果を比較検討し、その背景病理推定における意義について検討した。

A. 研究目的

^{11}C -PiB PET 検査と髄液バイオマーカ ($\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度) の測定値の相関を調べ、軽度認知障害 (MCI) の背景病理推定における、それぞれの検査の診断的意義について検討する

B. 研究方法

東京都老人医療センターにおいて MCI パス評価を受けた症例のうちで、髄液バイオマーカ検査とほぼ同時期 (前後 6 ヶ月以内) に ^{11}C -PiB PET 検査を実施した 58 例 (74.8 ± 8.8 歳) を対象とした。PET 検査は ^{11}C -PiB 投与後 40-60 分の加算画像を作成し、同日施行した ^{18}F -FDG PET 画像及び MRI 画像と重ねあわせの上、小脳皮質への取り込みを基準とした画像 (SUVR) を作成。大脳各部位に関心領域を設定し、それらのうちの最大値 2.0 以上を要諦とした。髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度カットオフ値は 500 pg/ml とした。

C. 研究結果

髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度と ^{11}C -PiB 集積指標である SUVR 値はほぼ逆相関の関係がみられた。 ^{11}C -PiB 集積陽性例 27 例中 23 例で髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度が低下しており、 ^{11}C -PiB 集積陽性例 30 例中 19 例は髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度が正常であった。

一方、髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度が正常で ^{11}C -PiB 集積を認めた例は 4 例、逆に髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度が低下しているにもかかわらず ^{11}C -PiB 集積陰性であった症例は 11 例存在した。

D. 考察

^{11}C -PiB PET よりも髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度測定の方が AD 関連病態検出感度が高い可能性がある。

E. 結論

髄液 $\text{A}\beta_{1-42}$ 濃度の低下は ^{11}C -PiB PET の結果とよく一致する。両者の感度や時間経過を更に検討する必要がある。

F. 健康危険情報：該当せず

G. 研究発表

1. Ishii K ら Alzheimer's & Dementia 4(4) Sup2:T288, 2008 (abst), ICAD 2008 Chicago, 2008.6.26-30
2. 石井賢二ら 第 49 回日本神経学会総会 2008.5.15-17 横浜市
3. 石井賢二ら 第 48 回日本核医学会総会 2008.10.24-26 千葉市

H. 知的財産権の出願・登録状況：該当せず

嗜銀顆粒性疾患 (AGD) の診断における左右差の検討

(分担) 研究者氏名 齊藤祐子¹⁾

研究協力者氏名 足立正²⁾、初田裕幸²⁾、徳丸阿耶³⁾、金丸和富⁴⁾、石井賢二⁵⁾、村山繁雄²⁾

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) 東京都老人医療センター放射線科、4) 同 神経内科、5) 東京都老人総合研究所ボジトロン研究施設

研究趣旨

軽度認知障害においては、嗜銀顆粒性疾患 (AGD) が一定の頻度を占めることを我々は示してきたが、臨床診断基準は未だない。嗜銀顆粒 (AG) 病変を伴う進行例について、神経病理学的所見と形態・機能画像を比較し、AG 出現の左右差が臨床診断に貢献しうるかを検討した。対象は AG ステージ 3 の 65 例。抗リン酸化タウ抗体 (AT8) を用い、AG の進展と密度を検討した。65 例中病理学的左右差は 59 例 (90.8%) に認められた。生前形態画像撮像は 48 例 (CT39、MRI23 例)、SPECT 撮像 5 例、¹⁸F-FDG-PET 施行 2 例。20 例で側頭葉内側面前方の萎縮の明らかな左右差を認め、いずれも病理学的左右差と一致していた。機能画像では全例に左右差を認めた。AG は進行期において組織学的に高頻度に左右差を伴う。側頭葉内側面前方の左右差を持った萎縮と機能画像における機能低下は、AGD のサロゲートバイオマーカーとなり得る。

A. 研究目的

4 リピートタウオパチーである嗜銀顆粒 (AG) の出現の左右差について、AG 病変を伴う進行例につき検討した。これらの症例群の形態・機能画像を後方視的に検討し、臨床診断に貢献し得るか検討した。

B. 研究方法

高齢者総合救急病院半脳凍結連続開頭剖検 653 例 (2001 年 7 月～2007 年 12 月、男性 361 例、女性 292 例、平均年齢 81.1 歳) 中、神経病理学的に AG ステージ 3 に相当する 65 例 (男性 37 例、女性 28 例、平均年齢 84.2 歳) を抽出。抗リン酸化タウ抗体 (AT8) を用い、AG の進展と密度を 5 段階に分類し、凍結側と固定側との比較を行った。これらの生前撮像画像を後方視的に検討し、左右差の有無について検討した。

C. 研究結果

65 例中、病理学的左右差は 59 例 (90.8%) に認められた。生前形態画像撮像は 48 例 (CT39、MRI23

例)、SPECT 撮像 5 例、¹⁸F-FDG-PET 施行 2 例であった。形態画像では側頭葉内側面前方の萎縮を全例に、20 例で明らかな左右差を認め、いずれも病理学的左右差と一致していた。機能画像では全例に左右差を認め、AG の左右差と一致した。

D. 考察

AG は進行期において、組織学的に高頻度に左右差を伴う。

E. 結論

側頭葉内側面前方の左右差を持った形態画像における萎縮と機能画像における機能低下は、AGD のサロゲートバイオマーカーとなり得る。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 1. 論文発表 なし

2. 学会発表 足立正、齊藤祐子、村山繁雄ら：嗜銀顆粒性認知症の動的神経病理。第 49 回神経病理学会総会、東京、2008 年 5 月。

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

脳脊髄液バイオマーカー CSF tau と ptau の比較

金丸和富¹⁾、小宮正¹⁾、仁科裕史¹⁾、齊藤祐子²⁾、村山繁雄³⁾

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

研究要旨

CSF tau と ptau の測定値につき比較検討した。対象は、脳脊髄液バイオマーカーCSF tau、および、ptau を測定した 454 例（平均年齢 76.2±7.4 歳）。CSF tau, ptau (ptau-181)の測定は、Innogenetics の ELISA kit により行った。これらの症例を CSF ptau の測定値により、1) CSF ptau < 50 pg/ml (n=208)、2) 50 ≤ CSF ptau < 60 pg/ml (n=50)、3) 60 ≤ CSF ptau < 70 pg/ml (n=42)、4) 70 ≤ CSF ptau < 80 pg/ml (n=33)、5) 80 pg/ml ≤ CSF ptau (n=121) の 5 群にわけて検討した。各群における CSF tau の平均値は、1) 130.9 ± 118.7 pg/ml、2) 231.9 ± 163.9 pg/ml、3) 267.5 ± 173.7 pg/ml、4) 289.6 ± 204.1 pg/ml、5) 594.5 ± 288.8 pg/ml となっており、2)・4) 群において、CSF tau の平均値は、いずれも基準値 (300pg/ml) 以下であった。両者の相関については、1)・5) 群までのすべての症例での検討では、有意に相関 (r=0.758, p<0.001) していたが、2)・4) 群を抽出すると有意な相関は認めなかった (r=0.137, p=0.126)。CSF ptau の境界値付近からやや上昇の症例においては、CSF tau は、ばらつきが大きく、ptau の上昇に沿った有意な上昇を認めなかった。

A. 研究目的

今回、CSF ptau と tau の測定値の比較について、特に、CSF ptau のカットオフ値(55pg/ml) 付近の症例について検討した。

B. 研究方法

対象は、脳脊髄液バイオマーカーCSF tau、および、ptau を測定した 454 例について検討した（平均年齢 76.2±7.4 歳。男 240、女 214 例）。CSF tau, ptau (ptau-181)の測定は、Innogenetics の ELISA kit により行った。

これらの症例を CSF ptau の測定値により、5 群にわけて検討した（要旨参照）。

（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

CSF ptau と CSF tau の相関については、1)・5) 群までのすべての症例での検討では、有意に相

関 (r=0.758, p<0.001) していたが、2)・4) 群を抽出すると有意な相関は認めなかった。

E. 結論

CSF ptau の境界値付近からやや上昇の症例においては、CSF tau は、ばらつきが大きく、ptau の上昇に沿った有意な上昇は認めなかった。

(Abeta42 の変化も同様で、ptau の上昇に沿った有意な低下は認めなかった)。CSF ptau 境界値付近の症例においては、その他のバイオマーカーの変化は一定せず、診断における有用性については、その他の検査を含めた追跡等でさらに検討したい。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表（学会発表）

金丸和富, 小宮 正, 村山繁雄. 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. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜. 2008. 5. 17 H. 特許取得 なし

DARTEL手法を用いたMRIのVoxel-based morphometryによるアルツハイマー病の診断

（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⁾、伊藤公輝¹⁾、瀬戸陽²⁾、佐藤典子³⁾

- 1) 埼玉医科大学国際医療センター核医学科、2) 埼玉医科大学病院核医学科、3) 国立精神・神経センター病院放射線診療部

研究要旨

MRIの新しいvoxel-based morphometry (VBM)であるDiffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL)手法を用いての解析法をアルツハイマー病のMRI診断に応用した。最初に、DARTEL解析用の灰白質と白質のTemplateを25例の若年健常者から作製した。このTemplateを用いて、健常高齢者82例とMCI段階のアルツハイマー病61例の軽度認知障害の段階のMRIの灰白質画像のグループ解析を行った。アルツハイマー病では、灰白質画像において両側海馬から海馬傍回に容積低下が観察された。灰白質画像での容積低下領域のZスコアを用いた、健常高齢者とMCI段階のアルツハイマー病の識別能の検討では、90%近い値が得られ、従来のVBMよりも10%近い向上が認められた。

A.研究目的

アルツハイマー病のMRIによる診断にvoxel-based morphometry (VBM)が良く用いられている。しかし、従来のVBMでは、解剖学的標準化が不完全である。このため、得られた容積変化の解剖学的位置が不正確である上に、萎縮が強い場合には統計精度も劣化することが指摘されている。この欠点を克服すべく、VBMの開発者であるAshburnerは、2007年に2005年度版(SPM5)を用いたDiffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra (DARTEL)手法を開発した。今回、われわれは、このDARTEL手法を軽度認知障害(MCI)段階のアルツハイマー病のMRI診断に応用することを目的とした。

B.研究方法

はじめに、DARTEL解析用の灰白質と白質のTemplateを1.5TのMRIを用いてMPRAGEシーケンスにより撮像された25例の若年健常者の3次元脳MRIから作製した。このTemplateを用いて、健常高齢者82例とMCI段階のアルツハイマー病61例の軽度認知障害の段階のMRIの灰白質画像と白質画像のグループ解析を行い、初期アルツハイマー病に特徴的な灰白質および白質の容積低下部位を求めた。なお、健常高齢者の撮像に関しては、国立精神・神経センター病院の倫理委員会にて承認を受け、文書による同意を得た。

C.研究結果

25例の若年健常者から作製されたTemplateは従来のTemplateに比べ詳細な脳回レベルまで識別可能であった。アルツハイマー病では、灰白質画像にお

いて両側海馬から海馬傍回、白質画像において、両側海馬傍回周囲から側頭葉深部白質に容積低下が観察された。灰白質画像での容積低下領域のZスコアを用いた、健常高齢者とアルツハイマー病の識別能の検討では、90%近い値が得られ、従来のVBMよりも10%近い向上が認められた。

D.考察

DARTEL手法を用いたVBM解析は、従来法よりも解剖学的標準化精度に優れ、アルツハイマー病の初期診断法として優れていることが判明した。さらに、白質のVBMも正確に行えることから他の変性疾患にも広く応用可能と考えられる。

E.結論

DARTEL手法を用いたVBM解析はアルツハイマー病の初期診断法として有用である。

F.健康危険情報 なし

G.研究発表

1.論文発表

Nishimiya M, Matsuda H, et al. Comparison of SPM and NEUROSTAT in voxelwise statistical analysis of brain SPECT and MRI at the early stage of Alzheimer's disease. Ann Nucl Med 22(10):921-927,2008

2.学会発表

Matsuda H, Imabayashi E, et al. High-dimensional warping elevates statistical significance in voxel-based analysis of brain perfusion SPECT in Alzheimer's disease. the 21st annual congress of the EANM in 2008, Oct 14, 2008, Munich

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 |

MIBG 心交感神経シンチグラフィで低下を示す軽度認知障害と
認知症前駆症状の臨床的特徴と推定背景病理研究分担者 有馬 邦正¹研究協力者 林 千晶¹, 安達 木綿子², 佐藤 典子²国立精神・神経センター病院 精神科¹, 放射線診療部²

研究要旨

レビー小体型認知症(DLB)の前駆あるいは早期症状は、軽度認知障害(MCI)やうつ状態など多様である。MIBG 心交感神経シンチグラフィ遅延像のH/M比(MIBG)の低下に注目し、臨床症状の変遷と臨床診断を検討した。MIBG 検査者総数76例のうちMIBGの高度低下(1.49以下)群は26例(男10,女16)であった。臨床診断は、probable DLB 12例, possible DLB 6例, Parkinson's disease dementia 2例, 記憶障害型DLB疑い2例, 幻聴や妄想を伴うDLB疑い2例, その他2例であった。probable DLBのうち10例は初診時から中核症状を2つ以上持っていた。健忘型MCIで数年間経過後に、また、反復性うつ病性障害や妄想性障害で数年以上治療後にDLBの診断基準を満たす例がある。初期症状は多様であり長期間の経過観察が必要である。

A. 研究目的

軽度認知障害(MCI)レベルの患者にレビー小体型認知症(DLB)が一定数含まれる。MIBG 心交感神経シンチグラフィ(MIBGと略)の低下に注目し、臨床症状と画像所見を総合した臨床診断により、背景病理を考察すること、およびDLBの前駆状態を明らかにすることが本研究の目的である。

B. 研究方法

2002年から2008年に「物忘れ外来」で心理検査、MRIとSPECTなどの画像検査、脳波検査などで精査し、更にMIBGを実施した76名を対象とした。MIBGの遅延像で、1.49以下を高度低下とした。また、1.5-1.74を中等度低下、1.75-1.99を軽度低下、2以上を正常と暫定分類し検討に加えた。対象者の臨床的特徴を前方視的および後方視的に検討した。DLBは2005年の臨床診断基準に従った。診断基準上は中核症状をもたないが、SPECT上の視領域の血流低下などの検査結果や幻聴や妄想などの支持徴候の存在からDLB類縁疾患を疑う場合は、「DLB疑い」とした。本研究は通常診療の範囲内の検査を行った。個別情報を削除し解析した。

C. 研究結果

1. MIBG 高度低下群: 男10例, 女16例, 計26例。MIBG 検査時年齢 63-84歳, 平均76歳。初診時MMSE 9-30/30, 平均20.5/30。初診時MMSE24/30以上が8例。

臨床診断内訳: probable DLB 12例, possible DLB 6例, PDD 2例, 記憶障害型DLB疑い2例, 幻聴や妄想を伴うDLB疑い2例, その他2例。

臨床経過の特徴: probable DLBのうち10例は初診時から中核症状を2つ以上持っていた。このうち2例はMMSEは30/30と27/30であり、認知障害に注目すれば軽度認知障害レベルであった。反復性うつ病性障害として7年治療後、あるいは3年治療後に記憶障害が顕在化し、その後probable DLBに診断変更した例がある。possible DLBの1例は健忘型MCIで発症し66か月の追跡でparkinsonismが顕在化しアルツハイマー病(AD)から診断を変更した。possible DLBの1例は10年間の幻覚妄想状態が先行していた。

2. MIBG 中等度低下群: 男2例, 女6例, 計8例。MIBG 検査時年齢 65-83歳, 平均75歳。初診時MMSE 15-28/30, 平均23/30。臨床診断内訳:

probable DLB 2例, possible DLB 3例, 記憶障害型DLB疑い3例。記憶障害型DLBの1例は健忘型MCIで発症し72か月の追跡で中核症状なし。

3. MIBG 軽度低下群: 男8例, 女12例, 計20例。MIBG 検査時年齢 60-88歳, 平均77歳。初診時MMSE 11-29/30, 平均22/30。臨床診断内訳: probable DLB 2例, possible DLB 3例, DLB疑い3例, AD 7例, 特定不能の認知症3例, 健忘型MCI 1例, NPH 1例, 臨床経過の特徴: possible DLBの1例は老年期妄想状態(不実妄想)。

4. MIBG 正常群: 男8例, 女14例, 計22例。MIBG 検査時年齢 56-88歳, 平均74歳。臨床診断: possible DLB 2例, probable DLB 1例, DLB疑い1例, AD 14例, 特定不能の認知症2例, 症候性部分てんかん1例, MCI 1例。

D. 考察

MIBG 高度低下群にはprobable DLBとpossible DLBが高頻度に含まれる。しかし、記憶障害を中心症状としSPECT上の視領域の血流低下を示すが、DLBの中核症状を欠くためにDLBの臨床診断基準を満たさない例が存在する。また、反復性うつ病性障害を初期症状とし、数年後に記憶障害が加わり、DLBに発展する症例が存在する。更に、妄想性障害や老年期幻覚妄想状態として数年間経過観察中に認知機能障害が顕在化し、器質性妄想性障害に診断変更し、機能画像検査でDLB圏の病態であることが明らかになる症例がある。一方、記憶障害を主症状とするが軽度認知障害レベルの患者群に将来DLB圏に発展する患者が含まれるので、経過観察が必要である。

E. 結論

MIBG 遅延像で低下を示す患者の臨床症状レベルの診断は、Parkinson病, DLB, うつ病性障害, 老年期幻覚妄想状態など多様である。DLBを見逃がさないためには背景病理の理解と経過観察が必要である。

F. 健康危険情報 なし。

G. 研究発表

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(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。

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)研究者氏名：池田 学

研究協力者氏名：矢田部裕介、橋本衛、兼田桂一郎、本田和揮、小川雄右、一美奈緒子、勝屋朗子

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

アルツハイマー病 (AD) などの認知症の前駆段階を高頻度を含むとされる MCI に特徴的な精神症状を抽出できれば、より汎用性・対費用効果に優れた診断指標となり得る。そこで、MCI 群と軽度 AD 群において主観的および客観的尺度を用いてうつ状態の比較を行った。MCI 群 35 例、軽度 AD 群 39 例を対象とした。NPI における客観的抑うつの頻度は軽度 AD 群が MCI 群より高頻度であったのに対し (38.5% vs 22.9%)、GDS を用いた主観的抑うつの頻度においては MCI 群の方が軽度 AD 群より高かった (25.7% vs 17.9%)。さらに、MCI 群では主観的抑うつはあるものの、客観的にはうつを伴うと評価されなかった例が多く、AD 前駆段階の患者では客観的には捉え難い患者精神内界の変化をきたしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

簡便な精神症状評価尺度によって、MCI に特徴的な精神症状を抽出できれば、より汎用性・対費用効果に優れた診断指標となり得る。近年、MCI から AD への進展を予測する危険因子として、また MCI に高頻度に伴う精神症状として、うつ状態が注目されている。そこでごく初期 AD 患者を含む MCI 群と、軽度 AD 群においてうつ状態を評価し、MCI 診断におけるその重要性を検討した。

B. 研究方法

2007 年 5 月から 2008 年 12 月に熊本大学病院神経精神科を初診した連続例のうち、CDR 0.5 かつ MMSE 24 点以上の amnesic MCI ないしは AD を MCI 群とし、CDR 1 の軽度 AD 群との間でうつ状態の比較検討を行った。うつの評価には主介護者による客観的精神症状評価尺度である NPI と患者本人の主観的抑うつ評価尺度である GDS を用いた。

C. 研究結果

対象は MCI 群 35 例、軽度 AD 群 39 例。NPI 下位項目の比較においては、うつ (38.5% vs 22.9%) を含むすべての精神症状で軽度 AD 群の方が MCI 群より有病率が高かった。一方、GDS にて示される抑うつの頻度は、MCI 群 9 例 (25.7%) に対し、軽度 AD 群 7 例 (17.9%) であり、MCI 群において主観

的抑うつを伴う頻度が高かった。また、主観的抑うつを伴う軽度 AD 群で客観的にもうつと評価されていたのは 71.4%、MCI 群では 44.4%であった。

D. 考察

これらの結果から、AD 前駆段階の患者では客観的には捉え難い患者精神内界の変化をきたしている可能性が示唆される。MCI や AD 患者の診療においては、通常 NPI や BEHAVE-AD といった介護者による客観的評価尺度を用いた精神症状評価がなされているが、GDS のような患者の主観に基づく評価尺度を用いることで、AD 前駆段階の MCI に特徴的な精神症状を抽出できるかもしれない。

E. 結論

精神症状から AD 前駆段階の MCI 患者の判別を試みる研究には、主観的な精神症状評価尺度を用いることが有用であ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

繁信和恵, 博野信次, 田伏 薫, 池田 学: 日本語版 NPI-NH の妥当性と信頼性の検討. Brain and Nerve 60: 1463-1469, 2008

2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

地域病院における認知症症例追跡プロジェクト（第3報）

美原記念病院における認知症追跡調査システムの構築

研究分担者氏名 高尾 昌樹^{1,2)}

研究協力者氏名 青柳 真一³⁾、田野 光敏³⁾、諏訪部 桂³⁾、相澤 勝健⁴⁾、金井 義弘⁵⁾、
今泉 房江⁶⁾、高橋 陽子⁶⁾、吉田 洋二¹⁾、美原 盤²⁾

1)財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経難病・認知症部門、2)同 神経内科、

3) 同 検査科、4) 同 地域医療連携室、5) 同 画像診断科、6) 同看護部

研究要旨

当院では初回のデータ（MMSE, VSRAD）が登録された段階で、外来1年ごとに再検査が自動的に施行される。高次脳機能検査、髄液検査、SPECT *exis* 解析なども施行できる。検査を均一化するため電子カルテ上で、認知症採血、頭部3T MRI, VSRAD, 脳波、心電図、胸部レントゲン、高次脳機能検査予約がワンクリックで可能である。初回検査が施行された症例数は713例で、MMSE24点以上のMCIは320例（44.8%）。さらに2年間（3回）の追跡がされている症例は75例で、初回MMSE24点以上の症例は50例。そのうち2年後に14例（28%）がMMSE24点未満となった。14例の初回VSRADは 1.30 ± 0.65 でMMSEが2回目24点以上だった症例の z score 0.95 ± 0.33 より有意に高値であった。剖検率は30%。死因に全例頭部3T MRIを施行している。MCI剖検例は1例で、神経原線維変化、嗜銀性顆粒を海馬、海馬傍回に認めた。MCIの背景病理を追跡するためには、3年間という短期間で、多数例を長期的に追跡し剖検を得るシステムを多施設で確立することが重要である。

A.研究目的

当院におけるものわけ外来の現状、剖検、MCIに対して施行してきた検査結果をまとめ報告する。

B.研究方法

初診時初回のデータが登録された段階で、受診1年ごとに再検査が自動的に施行される。初回時検査に差がないよう、電子カルテのワンクリックで、認知症採血、頭部3T MRI, VSRAD, 脳波、心電図、胸部レントゲン、高次脳機能検査予約がされる。2008年より、SPECTによる *exis* 解析（アルツハイマー疾患特異領域検出）も可能とした。高次脳機能検査は心理学部大学院生により施行。剖検例は、死後全例頭部3T MRIを施行している。脳の一部は -80°C にて凍結、左半球をルーチンブロック19箇所を採取し、多剤染色を自動染色装置で施行。

C.研究結果

初回VSRADおよびMMSEが施行された713例中、MMSE24点以上のMCI群は320例（44.8%）。さらに3回目（2年後）の検査が施行された症例75例のうち、初回MMSE24点以上の症例は50例で、2年後に14例（28%）がMMSE24点未満となった。この14例の初回VSRADは 1.30 ± 0.65 でMMSEが2回目も24点以上だった症例の z score 0.95 ± 0.33 より有意に高値であった。髄液バイオマーカー検査は入院の上施行し、10例（MCI 6例、AD3例、CBD1例）のデータを得た。MCI剖検

は1例で、病理学的に神経原線維変化、嗜銀性顆粒を海馬、海馬傍回中心に認めた。

D.考察

MCI 症例から進行症例を抽出することが重要である。日常診療レベルではVSRAD z score の有益性が示唆された。SPECTや髄液バイオマーカーに関しては、さらなる検討が必要である。

E.結論

MCI の背景病理を追跡するためには、3年間という短期間で、今後、多数例を長期的に追跡し剖検を得るシステムを多施設で確立することが重要である。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

1.論文発表

足立智英、高尾昌樹、森泰昌、北川泰久、福田隆浩、井上聖啓、横地正之、河村満、高木誠、織茂智之、藤ヶ崎純子. Neurological CPC : MPO-ANCA 陽性を認めた多発性硬皮症の74歳男性例. BRAIN and NERVE: 神経学研究の進歩 60: 1083-1092, 2008

2.学会発表

高尾昌樹、門脇太郎、美原盤、吉田洋二. amnesic-MCI(a-MCI)の追跡調査第一報. Dementia Japan 22:167, 2008.

H.知的財産権の帰属・登録状況（予定を含む）なし