

## 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

研究分担者 嶋田裕之<sup>1)</sup>

研究協力者 安宅鈴香<sup>1)</sup>、竹内潤<sup>1)</sup>、河邊譲治<sup>2)</sup>、重松誠<sup>4)</sup>、和田康弘<sup>4)</sup>、  
塩見進<sup>2)</sup>、森啓<sup>3)</sup>、渡邊恭良<sup>4)</sup>、三木隆己<sup>1)</sup>

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

### 研究要旨

【目的】臨床的にはADと診断されたが、PiB-PETでは皮質にアミロイド集積を認めなかったPiB陰性ADと皮質にアミロイド集積を認めたPiB陽性ADを比較検討した。【方法】ADと診断された患者44名中、PiB陽性が34名、陰性が10名であった。髄液ではAβ1-40、1-42、tau、P-tauを測定した。【結果】DVRは両群で有意差が認められた。髄液バイオマーカーはtau、p-tauで両群間に有意差が認められた。すべての検査を総合的に判断した結果、PiB陰性10症例のうち、前頭側頭型認知症疑い3例、嗜銀顆粒性認知症疑い4例、AD疑い1例、残り2例では特徴的な変化を認めなかった。【結論】臨床的にADと診断される症例の中にはPiBが陰性の非AD型認知症が一定数含まれている可能性が示唆された。また正確な診断のためにはPiB-PETを含めた画像診断や、髄液バイオマーカーなどの補助検査が有用である。

#### A.研究目的

臨床的にはADの診断であったが、PiB-PETでは皮質にアミロイド集積を認めなかったPiB陰性ADと皮質にアミロイド集積を認めたPiB陽性ADにおいて神経心理検査所見、MRI画像、FDG-PET所見、髄液バイオマーカー値を比較検討した。

#### B.研究方法

大阪市立大学老年科神経内科外来において臨床的にADと診断された患者でPiB-PETを含めた各種検査を入院にて施行した。PiB-PETは60分間のdynamic撮影で、定量解析は小脳を参照とした無採血Logan法を使用し、各脳皮質領域のDVR（distribution volume ratio）を算出した。神経心理検査はMMSE、HDSR、RBMTのほかにAD診断用心理検査セットとして記憶検査、視空間認知、注意実行機能を評価した。またGDSを行った。画像検査としてはFDG-PET、頭部MRIを行った。髄液バイオマーカー検査では髄液中Aβ1-40、1-42、タウ、リン酸化タウを測定した。

#### C.研究結果

PiB-PETを施行したAD患者44名中、PiB陽性が34名、PiB陰性が10名であった。DVRは両群で有意差が認められた。神経心理検査ではHDS-Rだけが陰性群で低値を示した。髄液バイオマーカーではtau、p-tauが陽性群で有意に高値を示した。またAPOE遺伝子解析では陽性群8例中6例でAPOE4が陽性であった。以上の検査結果とMRI、FDG-PET所見を総合的に判断して、PiB陰性10症例のうち、前頭側頭型認知症(FTD)疑い3例、嗜銀顆粒性認知症(AGD)

疑い4例、AD1例、残り2例は診断保留とした。

#### D.考察

本研究ではPiB-PETで陰性を示す患者群の背景病理を推測してみた。その結果APOEで比較すると陰性群では1例もE4を持つ患者がいなかったことは興味深い。このPiB陰性10例を頭部MRI、FDG-PET、髄液バイオマーカーにて詳細に検討してみると4群に分類できることが分かった。それらはAGD、FTD、AD群と診断不能群である。この診断不能群にはレビー小体型認知症、神経原線維優位型認知症などが含まれていると考えられた。

#### E.結論

臨床的にADと診断される症例の中にはPiBが陰性の非AD型認知症が一定数含まれている可能性が示唆された。これらの正確な診断にはPiB-PETを含めた画像診断、髄液バイオマーカーが有用であると考えられた。

#### F.健康危険情報

#### G.研究発表

##### 1.論文発表

##### 2.学会発表

Shimada H. Ataka S., Kawabe, J., Wada, Y., Shiomi, S., Mori, H., Miki, T., Watanabe, Y., Characteristics of the PiB negative patients who were clinically diagnosed as AD. Neuroscience 2008, USA, Washington

#### 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

## 推定背景病理に基づく、amnesic MCI の前方視的検討

研究分担者 小尾智一<sup>1)</sup>

研究協力者 寺田達弘<sup>1)</sup>、杉浦明<sup>1)</sup>、山崎公也<sup>1)</sup>、溝口功一<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 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

### 研究要旨

対象は MMSE が 24 以上で、かつ RBMT が低下しており aMCI の病態を持つ 53 症例。病歴、神経所見、VSRAD、eZIS、髄液 biomarker により背景病理を推定し前向きに検討した。MMSE  $\leq$  23 または CDR  $\geq$  1.0 となった時点を悪化点とした。parkinsonism を呈さない 29 症例 (aMCI w/o P) 中、Alzheimer 型と診断されたのは 58% (17 例) で、経過を観察しえた 15 例中悪化を確認したのは 73% (11 例、平均 14.7 $\pm$ 7.8 カ月後)。Parkinsonism を合併する 25 症例 (aMCI w P) では、80% (20 例) が DLB/PDD と診断され DLB の 67% (4 例、20 $\pm$ 14.5 カ月後) と PDD の 77% (10 例、22 $\pm$ 15.1 カ月後) に悪化を確認した。aMCI w/o P の多くが初期 Alzheimer 病と考えられ高率に認知症に進展する。aMCI w P は診断時に大部分が DLB/PDD に移行していた。

#### A. 研究目的

Amnesic MCI (aMCI) の臨床経過を前向きに検討する。

#### B. 研究方法

MMSE が 24 以上で、かつリバーミード行動記憶検査 (RBMT) が低下しており、aMCI の病態を持つ 53 症例を対象とした。臨床経過、神経学的所見、VSRAD、eZIS、髄液 biomarkers により背景病理を推定したのち 6 か月ごとに経過を前向きに観察し、MMSE  $\leq$  23 または CDR  $\geq$  1.0 となった時点を悪化点とした。DLB/PDD は 1 年ルールによる。髄液 biomarker の測定は、倫理委員会の承認を得て行った。

#### C. 研究結果

parkinsonism を呈さない 29 症例 (aMCI w/o P) の中で NINCDS-ADRDA 診断基準により Alzheimer 型と診断されたのは 58% (17 例)。17% (5 例) が DLB 疑い、7% (各 2 例) が FTD と aMCI の病態診断にとどまった症例、各 3% (1 例づつ) が NPH と vascular dementia であった。parkinsonism の合併を認めた 25 症例 (aMCI w P) では、20 例 (80%) が DLB/PDD と診断され 16% (4 例) が PD、4% (1 例) が PSP。

6 か月以上の経過を観察しえた aMCI w/o P の 15 例中悪化を確認できたのは 73% (11 例) で、平均 14.7 $\pm$ 7.8 カ月後であった。aMCI w P では DLB の 67% (4 例) と PDD の 77% (10 例) で、それぞれ 20 $\pm$ 14.5 カ月、22 $\pm$ 15.1 カ月後に悪化を確認した。

#### D. 考察

aMCI w/o P の多くは Alzheimer 病の初期であり、大部分が 1~2 年で症状の進行が明らかとなる。aMCI w P はほとんどが DLB/PDD であり約 2 年で認知機能障害の更なる悪化を認める。

#### E. 結論

aMCI の概念と、VSRAD、eZIS、髄液 biomarker による推定背景病理は診断と予後の推定に有用である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
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

## 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

栗崎博司<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>国立病院機構東京病院神経内科

### 研究要旨

東京病院「物忘れ外来」を受診し MCI 班クリティカルパス神経心理検査をした 821 名中、220 名が MCI、195 名が操作的 MCI であった。MCI66 名中 10 名が AD に転換、15 名が進行、41 名は MCI にとどまった。AD 転換・進行群では、記憶障害が高度であった。髄液 tau 蛋白は AD で高値、MCI の中でも AD 転換・進行群で高値であった。髄液 A $\beta$  は症例が少なく、今後の検討課題である。一方、典型的 DLB/PDD では tau, HVA, 5HIAA 低値であるが、非典型例が多く、診断的価値の大きいバイオマーカーが必要である。

#### A. 研究目的

MCI 背景病理推定のため、東京病院「物忘れ外来」で MCI、操作的 MCI と診断した症例の神経心理検査と髄液検査結果を検討する。

#### B. 研究方法

神経心理検査としては、HDS-R, MMSE, FAB, リバーミード行動記憶検査 RBMT は基本的に全例で施行した。MCI 背景病理の推定困難症例を中心に髄液検査を行った。髄液検査症例では、保険適応外項目の検査に関して文書で同意を得た。

#### C. 研究成果

- 1) MCI の経過を追跡できた症例で、AD 転換・進行群と非転換群に比べて検討すると、転換群では非転換群に比較して、初回検査時の記憶障害が高度 (RBMT 成績が不良) であった。さらに、髄液検査でも、転換群では髄液 tau 値が高値であった。
- 2) 髄液 A $\beta$  は症例数が少なく比較困難であったが、AD 転換群で低値の傾向があった。
- 3) 脳血管障害や糖尿病が合併している場合は、髄液 tau 高値が、AD 合併を診断する

上で有用であった。

4) DLB では、tau, HVA, 5HIAA 低値で、MIBG でも uptake 低下の典型例があるが、非典型例も多く、さらに有用なバイオマーカーの検討が必要である。

#### D. 考察

記憶検査、髄液検査は特に推定背景病理としての AD 診断上重要である。AD 以外の疾患に関しては、検討の余地がある。

#### E. 結論

推定背景病理に基づく MCI 診断は、治療薬と介護体制への組み込みなどの早期介入に有用なだけでなく、disease modifying therapy 開発のためにも重要と考える。

#### G. 研究発表

栗崎博司ほか: パーキンソン病の視覚機能障害—DLB, AD との比較。

栗崎博司ほか: 標準高次視覚検査 (VPTA) のよる、PDD, DLB, PCA の視覚機能の検討

表題 東京都老人医療センターもの忘れ外来の現況

研究分担者氏名 古田光<sup>1)</sup>

1) 東京都老人医療センター精神科

**研究要旨** 老人医療センターもの忘れ外来の診療状況を調査し、今後の課題について検討した。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～H（10～12 ポイント程度）

A. 研究目的

東京都老人医療センターもの忘れ外来の現状と役割について検討する。

B. 研究方法

平成20年1月1日～12月31日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. 研究結果およびD. 考察

平成20年のもの忘れ外来初診患者は、548名（男性172名、女性376名、30～96歳、平均年齢79±8歳）であった。初診時の診断内訳（重複あり）ではアルツハイマー型認知症（AD）が65.3%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。AD以外の変性型認知症としては、前頭側頭型認知症1.1%、レビー小体型認知症またはパーキンソン病の認知症1.6%などが認められた。血管性認知症に関しては、脳血管障害として神経内科を受診している中で認知障害についても評価されていると思われ、もの忘れ外来初診患者全体に占める割合は5.5%と少なかった。当診断は初診時診断であり頭部単純CT・経過・簡易的な神経心理検査（HDS-R、MMSE）・神経学的所見のみでの診断名で、その後の検査で診断名が変わっている例もある点に注意が必要である。

初診時軽度認知障害（MCI）とされたものは49例

（8.9%）、正常とされたものが75例（13.7%）であった。初診患者数が年々増加している中で、軽度認知障害例および正常例の比率は年々増加傾向である。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が、今後増加が続けば対応は困難であり、病診連携を活用し、今後物忘れ外来の対象患者や診療目的を限定していく必要があると思われる。

また、精神科・神経内科・内科の医師それぞれ、同一科内でも医師ごとに診療・検査内容が異なっており、専門外来として統一した診療手順が望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

2. 学会発表

1. 古田光、筒井啓太、須田潔子、山田健志、中島さやか、秋元和美、小山恵子：うつ病の経過中に、前頭側頭型認知症が疑われた3症例 第21回総合病院精神医学会総会（千葉）等

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

## 高齢者ブレインバンクの通信網整備

本吉慶史

国立病院機構下志津病院神経内科

### 目的

東京都老人研究所高齢者ブレインバンク（以下BBAR）では連続開頭剖検例資産をインターネットに公開して、認知症専門医の教育、認知症臨床研究者への情報提供に供する準備を進めている。

このインターネット接続環境を用いて、本研究班の前方視的な多施設共同研究に於ける診療情報の共有や情報交換を目的とした、共同研究施設間の仮想プライベートネットワーク（VPN）網を整備する。

### 方法

BBAR に敷設された光ファイバー網に VPN 対応ルータを設置し、下志津病院のルータとの間で IPsec による LAN 間 VPN 接続を設定した。IPsec はインターネット鍵交換方式に ISAKMP/Oakley、セキュリティプロトコルに ESP を用いたトンネリングモードで、共通鍵暗号アルゴリズムは AES、認証のためのハッシュアルゴリズムは SHA-1 とした。

また Windows クライアントから BBAR の LAN へのリモートアクセスを目的として、BBAR のルータで NAT-Traversal (NAT-T) パケット (UDP4500 番) と L2TP パケット (UDP1701 番) がファイアウォールを通過できる様にし、クライアントからの L2TP 経由の PPP 接続を可能とした。この NAT-T 接続では、Windows に標準的に備わる VPN 接続機能に準じ、事前共有鍵方式の ESP トランスポートモード、トンネリングは L2TP、共通鍵暗号には DES、ハッシュアルゴリズムには SHA-1 を用いた。

### 結果

BBAR と下志津病院はどちらも固定グローバルアドレスでインターネットに接続しており、各々のルータ間でメインモードの IPsec を設定することによって両者の LAN がレイヤー 2 レベルで接続され、BBAR のルータの遠隔管理が可能となった。

また Windows に標準的に備わる接続機能で BBAR ルータに VPN 接続することにより、各共同研究施設の種々のネットワーク環境に置かれたクライアントからも、BBAR に接続することができる様になった。

これにより、昨年度作成した診療情報ファイルを BBAR のサーバに置き、各共同研究施設から安全かつ透過的に操作することが可能となった。

### 考察

本研究班の共同研究の基盤として VPN 環境を構

築することを目的に、昨年度は SoftEther 社の VPN ソフトウェア PacketIX VPN を使い、クライアント間を VPN 接続した。今年度は BBAR に光ファイバー網が敷設されたのを機に、下志津病院との LAN 間接続、ならびにリモートアクセス環境の整備を行うことにした。LAN 間接続により、筆者が下志津病院から BBAR のルータにログインして、種々の設定やログの確認をすることが可能となった。

リモートアクセス VPN は、情報セキュリティの観点からは、施設のセキュリティポリシーで定められた保護すべき情報を有するマシンを安全な環境に置いたままリモートからアクセスできるため、LAN 間接続とともに企業でよく用いられる手法である。

この様な利点がある一方、IPsec VPN には幾つかの制限があり、その代表的なものはネットワークアドレス変換(NAT)機器を越えるのが難しい点である。一般のインターネット接続環境では WAN 側にグローバルアドレスが割り当てられ、NAT により LAN 内でプライベートアドレスを有するクライアントとの通信を可能としている。IPsec で通常用いられる ESP トンネリングモードではルータに UDP500 番パケットを通過させる設定を施さなくてはならないが、この様な設定をリモートアクセスを用いる利用者が各施設で行うのは現実的ではない。

NAT-T は UDP でパケットをカプセル化することにより既設の NAT 機器の背後にあるクライアントやルータからの VPN 接続を実現する技術であり、L2TP と併用することにより Windows 標準の接続機能でリモートアクセス VPN が可能となる。この設定を BBAR のルータで行うことにより、共同研究施設のクライアントから BBAR のネットワークリソースを安全かつ透過的に利用できる様になった。

昨年度、我々は本研究班の前方視的研究にエントリーされた症例の診療情報を集積する症例データベースを作成した。個人情報ファイルを VPN 接続された共同研究施設のクライアント、診療情報ファイルを BBAR のサーバの共有ディレクトリに置き、両者を施設コードと患者 ID を用いたリレーションにより両者を関連づけることにより、自施設の症例については個人情報を参照しながら入力ができ、他施設からは個人を特定しえない、安全かつ利便性の高いデータベースの運用が可能となった。この手法は個人情報保護法や臨床研究の倫理指針を満たし、多施設共同研究の推進に有用と考えられる。

### 結論

BBAR の光ファイバー網を用いて共同研究施設との VPN 網を整備した。これにより BBAR のサーバ上の診療情報ファイルの安全かつ利便性の高い共同利用が可能となった。

## II. 分担研究報告

## 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

### 研究趣旨

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

軽度認知障害(MCI)の背景病理に基づいた正確な診断は、最適介入法の開発に直結する。しかしMCIは、「ある臨床的狀態」を示す包括的概念であり個々における背景病理の推定は必ずしも容易でない。空間分解能などの限定が大きい視覚に頼った形態診断には限界があり、松田らが開発したアルツハイマー病早期診断解析ソフト VSRAD、さらに精密な統計解析評価による初期アルツハイマー病の形態診断の有用性は高まっている<sup>1,3-9)</sup>。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、その背景は多岐にわたる可能性が推測される。高齢者専門病院での認知症の正確な画像評価のために、統計解析法を導入し、病理、臨床、画像の連関をもった形態診

断の立場から見直すことは、意義があることと思われる<sup>2)</sup>。2005年12月から、2008年11月までに物忘れ外来、神経内科、精神科を窓口として認知症疑いでVSRADを含むMRI検査を施行した1866例のうち、MCI 564例の画像的再検討を行い、MCI背景病理を推定しうる画像所見を検討した。

#### B.研究方法

2005年12月6日から2008年11月30日までに施行されたVSRAD1866例のうち、臨床診断に基づくMCI 564例を検討した。50-94歳（平均76.4歳）、男性254例、女性310例である。ZスコアとMMSEの相関を検討し、さらに背景病理を推定しうる形態的特徴がないか検討した。うち12例には、PIB（Pittsburgh

Compound B) によるアミロイドイメージングが付加された。

昨年までの検討で、高齢者群の MCI には嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grain 以下 DG) の混在があることを示唆した。DG の画像的特徴をさらに確実なものとするために、当院の DG 剖検 102 例のうち、画像病理連関が可能であった 18 例を後方視的に比較検討し、画像所見の特徴を検討した。

また、前回の報告でも MCI に一定の割合で海馬硬化症が混在することを指摘し、臨床的意義、病理学定義再考のため、本院および東京都老人総合研究所神経病理剖検例のうち、pure type の海馬硬化症 8 例のうち、画像所見が得られた 4 例について、その所見をあわせて検討した。さらに、海馬硬化症にいたる病態として TDP-43 が関与する変性疾患のほか、画像所見の推移などから想定される原因がないか 2005 年 1 月から 2008 年 11 月に東京都老人医療センター MRI 検査に供され、海馬の信号異常が指摘された 82 例について、その臨床背景を併せて検討した。

進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy 以下 PSP) の混在もこれまでに示唆されたため、東京都老人医療センター、東京都老人総合研究所の PSP 剖検 72 例について認知症合併、先行例についての検討を行い、アミロイドアンギオパチー (amyloid angiopathy 以下 AA) と併せて、可能な限り画像病理連関を試みた。

MCI 群の 8% 程度に鬱症状が背景に認められた。これらについて、形態学的変化があるかどうか、認知症と鬱症状との関連について初期検討を施した。

さらに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 5 例に

つき意義を検討した。いずれも、患者あるいはご家族の同意を得、倫理面への最大の配慮を行った。

### 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。以下に示す MRI 所見から推定された背景病理、病態の内訳を図 1 に示す。

Z スコア 1.3 以下は、148 例 20.8% で、局在に意義ある萎縮のない正常群としてフォローアップ中である。図 2、3 に症例を示す。図 2 は、80 代女性で、菓の飲み忘れるようになったと言う訴えにて自ら物忘れ外来を受診された。MMSE は 28 点、VSRAD での Z スコアは 0.8、海馬傍回の局所的な萎縮は指摘されず、benign forgetfulness としてフォローアップ中である。図 3 は 60 代女性、形態的異常は統計解析を含めてとらえられず、PIB 集積もなく、正常例としてフォローアップ中である。

Z スコア 1.3 以上のうち 68 例 12.1% は、脳血流 SPECT (ECD eZIS) 所見、脳脊髄液中の tau 増加、Aβ 低下、あるいは PIB 陽性などの複数の要因が重なり、初期アルツハイマー病疑いとした。図 4 に一例を示す。図 2 の正常例とほぼ年齢、臨床的には同等の状況にある。MMSE は 28 点、近時記憶障害を主訴とする 80 代女性である。図 2 症例と比べ、Z スコアは 1.82 と高値を示し、萎縮を示す画像表示においても両側海馬傍回から海馬、帯状回に局在をもつ萎縮が明瞭である。同症例は、髄液中 tau 上昇、Aβ 低下があり、かつ PIB の取り込みが確認され、MCI 段階で初期アルツハイマー病が、形態的にも強く示唆しえたものである。

50 代女性の 4 例はいずれも VSRAD で海馬傍回萎縮は指摘されず、後部帯状回の萎縮が指摘しえた。PIB を施行した一例では MRI で萎縮を示した部位に取り込みが明瞭であった。若年で発症するアルツハイマー病については、高齢発症群と比べて初期の萎縮



パターンが異なる結果であった。図 5 に症例を示す。

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。図 6 に症例を提示する。図 2、4 と同年代 80 代女性である。MMSE は 26 点、病期 2 年のエピソード記憶の障害である。図 2、4 症例とほぼ同等程度の状況にありながら、統計解析で示される Z スコアは 4.2 と著しい高値を示し、かつ左腹側優位の萎縮が明瞭である。臨床的経過はごく緩徐で、アルツハイマー病とは異なる病態が想定される。

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窩萎縮、15 例に腹側有意の萎縮を指摘しえた。図 7 は、90 代男性 CDR1 程度の認知症があった。CT では、左腹側優位、内側側頭葉萎縮が指摘される。剖検病理では左優位の扁桃、迂回萎縮が明瞭で、同部は Gallyas Braak 染色で多数の嗜銀顆粒がとらえられ、嗜銀顆粒性認知症であった。

564 例中 7 例 1.1%に片側 (本検討 MCI 群では全例右側)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 (図 8)。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。過去の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 (図 9)。アルツハイマー病、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、海馬萎縮を示す症例の中に、海馬硬化症の病理が混在する。認知症あるいは MCI を主訴に検査に供された症例群のほかに、2005 年 1 月から 2008 年 11 月までの MRI 検査で、海馬の萎縮と信号異常を指摘されたのは 82 例あった。後大脳動脈領域あるいは前脈絡叢動脈領域の血管障害としての確認がなされたのは 28 例 (図 10)、パーキンソン病あるいはパーキンソン症候群疑いの臨床診断で検査に供されたのが 5 例、一過性意識消失発作を繰り返した症例が 2 例、他は発症機転を追跡し得なかった。痙攣で検査に供された 218 例中 6 例に海馬を含む拡散強調画像での信号異常が指摘され、経過観察された 2 例では海馬の萎縮と信号上昇が捉えられた (図 11)。

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従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。本院及び東京都老人総合研究所の連続剖検例のうち、pure type PSP39 例中 CDR1 以上の認知症状は 25 例 64%に認められた。また、39 例の生前診断において PSP は 33%にとどまり、パーキンソン病やアルツハイマー病と誤診される例がそれぞれ 14 例、6 例と高率であった。認知障害がパーキンソニズムなどに先行した症例は 6 例あった (崎山)。

2 例に、扁桃腫脹、皮髄質境界の不明瞭が疑われた。1 例に脳波上異常が指摘され、臨床的にも複雑部分発作様の臨床症状が疑われたが、1 例には脳波異常や明瞭なてんかん発作などの指摘は困難であった。同症例は PIB、VSRAD とともに陰性であった (図 12)。

アミロイドアンギオパチーは、5 例、0.8% に疑われた (図 13)。3 年の経過を追い認知症が著明に増悪した 1 例では萎縮を伴う白質病変が広範囲に生じていた (図 14)。

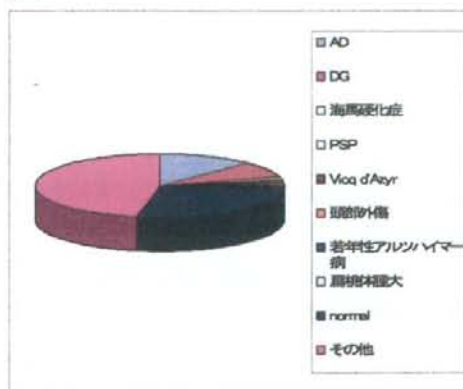
鬱が前景に認められた 35 例中 14 例に VSRAD において海馬傍回萎縮が指摘され

た。海馬傍回萎縮が認められない症例群と(図15)、萎縮が認められた症例群では(図16)、抑鬱気分、意欲低下の単独症状を示す例は、双方とも3例、2例と差はなかったが、抑鬱気分と意欲低下の双方が認められる例が萎縮+群では8例、萎縮-群では2例と差異が認められた。

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% (図17)、視床前内側核梗塞に追随すると思われる同側乳頭体萎縮、過去の頭部外傷例が5例 0.9%に指摘された。本院及び東京都老人総合研究所の連続剖検例のうち、pure type PSP39例中 CDR1 以上の認知症状は25例 64%に認められた。また、39例の生前診断においてPSPは33%にとどまり、パーキンソン病やアルツハイマー病と誤診される例がそれぞれ14例、6例と高率であった。認知障害がパーキンソニズムなどに先行した症例は6例あった(崎山)。

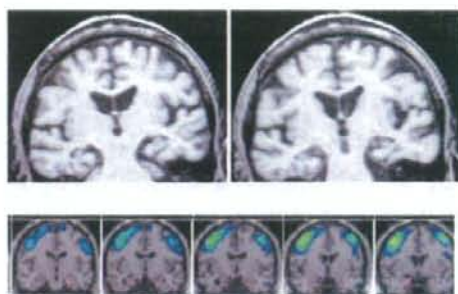
前方視的に追跡した画像病理関連6例では、いずれも海馬傍回萎縮が疑われたが、剖検では1例がアルツハイマー病(図18)、1例が嗜銀顆粒性認知症(図19)、1例がアルツハイマー病と嗜銀顆粒性認知症の混在(図19)、1例が変性型認知症病理はなく両側内頸動脈の高度狭窄例(図20)1例は90代と超高齢者で、萎縮の原因となる背景病理を特定できなかった(図21)。1例は嗜銀顆粒製認知症(図22)1例は生前診断も認知症を伴うパーキンソン病であったが、前頭側頭葉萎縮があり、Zスコアも高値を示した(図23)。

図1



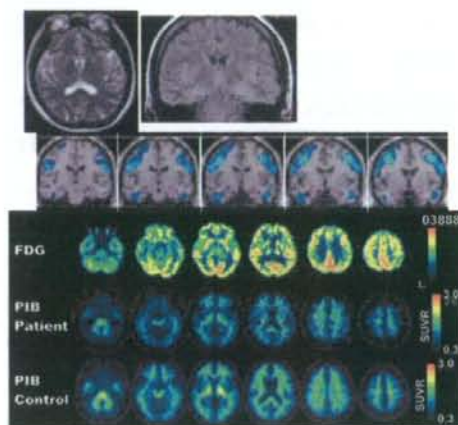
AD	68 例
DG	46 例
HS	7 例
PSP	4 例
Vici d'Azyr	5 例
頭部外傷	5 例
若年性AD	5 例
扁桃体腫大	1 例
Normal	148 例

図2



80代女性で、薬の飲み忘れるようになったと言う訴えにて自ら物忘れ外来を受診された。MMSEは28点、VSRADでのZスコアは0.8、海馬傍回の局所的な萎縮は指摘されず、正常範囲としてフォロー中である。

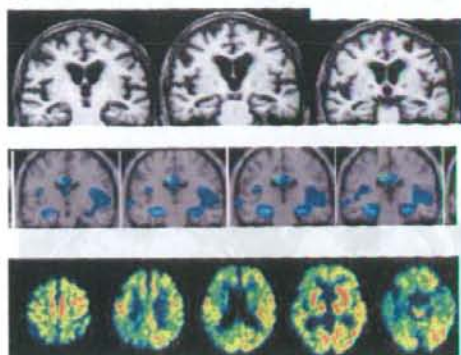
図3



60代女性。電話番号が覚えられなくなったと言う主訴にて物忘れ外来を初診。形態的異常はなく、統計解析上のZスコアも0.30とカットオフ値を大きく下回り、PIBの

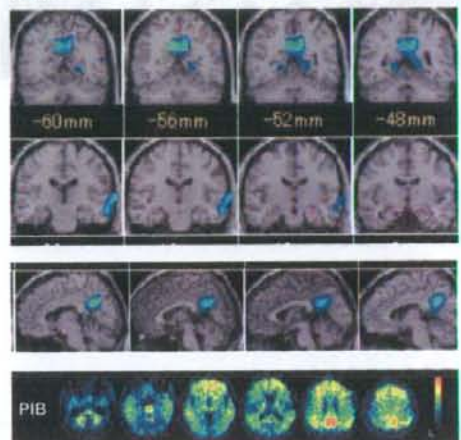
集積も認められない。正常例としてフォロー中である。

図 4



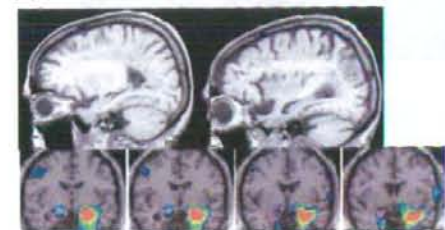
80代女性、MMSE28点、近時記憶障害。VSRADのZスコアは1.82。明らかな左右差のない深部内側側頭葉萎縮が形態的に示されている。髄液中tau上昇、amyloid  $\beta$ 低下、PIB沈着が明瞭で、アルツハイマー病（初期）を強く疑う。

図 5



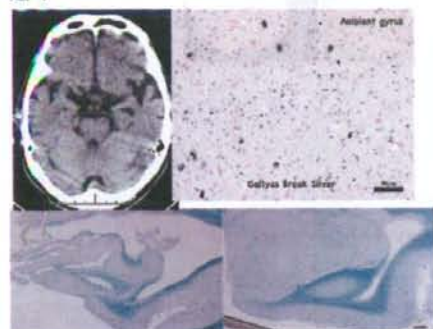
50代女性、物忘れ。VSRADでは海馬傍回萎縮は指摘されないが、画像表示上、後部帯状回萎縮が認められる。後部帯状回に最も強いPIBの局所集積を認める。両側頭頂葉、前頭葉にも局所的な集積が認められ、既報告のアルツハイマー病パターンと一致する。

図 6



80代女性、Episodicな物忘れ。MMSE25点、Zスコアは4.2、病期は2年。左深部側頭葉腹側有意の萎縮が指摘される。MMSEが保たれている割に、左有意の萎縮はすでに高度で、嗜銀顆粒性認知症を疑いうる画像所見である。

図 7



左

右迂回回

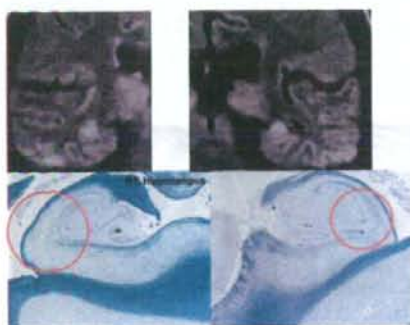
90代男性、CDR1程度の認知症。左腹側優位の側頭窩萎縮がCTで明瞭である。剖検病理でも左優位の迂回回萎縮が明瞭で、同部にはGallyas-Braak染色で嗜銀顆粒が多数認められ、嗜銀顆粒性認知症の病理であった。

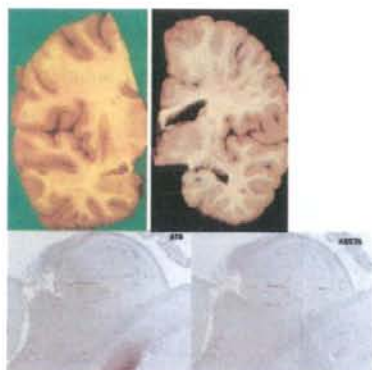
図 8



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

図 9





80代男性、CDR0.5症例である。AT8, A $\beta$  ともに優位所見は得られず、認知症の背景病理は左海馬硬化症であった(赤丸)。過去画像の画質は充分とはいえないが、少なくとも左優位の海馬萎縮を反映する側脳室下角の拡大が確認される。海馬硬化症が単独の因子として認知症を修飾する可能性を示す画像病理連関例である。

図 10



70代男性、CDR3の認知症としてフォローされていた。剖検病理所見は右海馬に強い神経細胞脱落があり、急性から亜急性期虚血を示している。MRI 拡散強調画像では、右海馬に限局した高信号強度が認められる。同領域の急性期虚血、痙攣後脳症などの可能性を考慮する必要がある(他の炎症性病態はルールアウトされている)。急性期の画像所見が得られていない場合には、海馬硬化症として評価はしえても、成因を推定することは難しくなる。

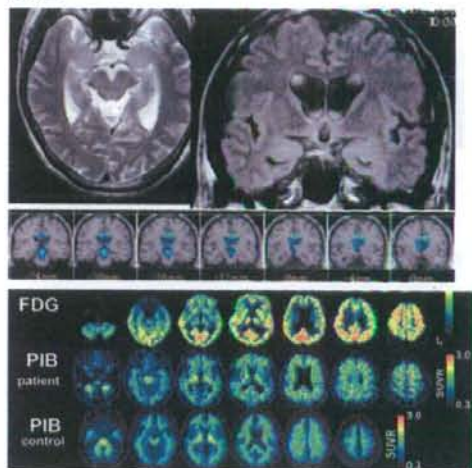
図 11



70代男性、右被殻出血後 late seizure を繰り返している。60年、数十分に及ぶ右優位の痙攣、意識レベル低下を示

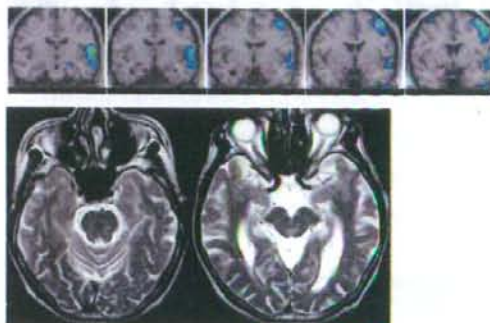
したときのMRIを左図に示す。右海馬に腫脹と高信号を認める。1年半後、右海馬は萎縮と信号上昇が明瞭で、形態的には海馬硬化症を示す。痙攣が先行、海馬にダメージが生じ、その後海馬硬化症に陥った可能性を示している。

図 12



60代男性、MMSE30点だが、一昨日の夕食が思い出せないとのことで受診。一過性全健忘の可能性はある。脳は正常、髄液データ正常、PIB取り込みはない。VSRADにおいても海馬傍回萎縮は指摘されない。一方、視診上やや左優位に扁桃の腫大が認められ、皮質髄質コントラストがやや不明瞭の可能性があり、フォローアップ中である。

図 13



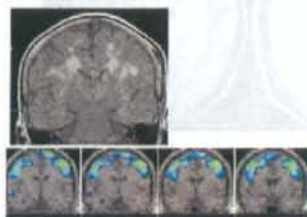
70代女性、MMSEは24点から22点に低下。VSRADで海馬傍回萎縮は指摘されないが、T2強調横断画像で、両側後頭側頭葉皮質下に点状低信号が無数に認められ、アミロイドアンギオパチーが示唆される。

図 14



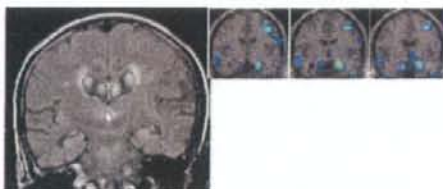
70代女性：左図 T2 強調画像では皮質下に複数の低信号が認められ、アミロイドアンギオパチー疑いである。3年後のフォローアップ時には認知症が著しく悪化、MMSE 測定も困難な状況となっている。萎縮とともに白質の高信号が広範囲に生じている。

図 15



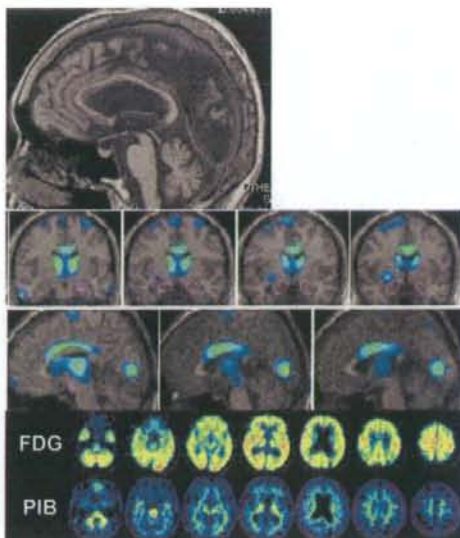
70代女性、病期1年の鬱症状。MMSE24点、物忘れの自覚があり、認知症検査に供された。小虚血梗塞があり、参考にとどまるが、Zスコア0.18と海馬傍回萎縮は特定できない。現時点では変性型認知症は考慮しがたく、鬱症状が認知症状を修飾している可能性がある。

図 16



70代女性、病期1年の健忘、うつ症状を主訴とする。MMSE24点。MRI 冠状断画像では軽度の側脳室下角の拡大が認められる。視覚的な評価のみでの判断は難しい。VSRAD でZスコアは2.11。アルツハイマー病を含む器質的な変性認知症患者を考慮する必要があると考えられる。

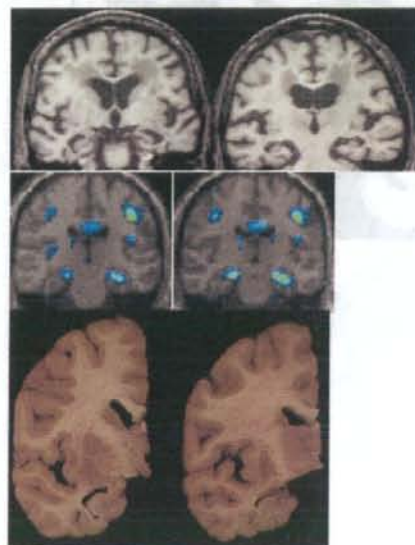
図 17



70代女性、物忘れを初発とする。MMSE24点。VSRADで海馬傍回萎縮は指摘されず。正中矢状断での中脳被蓋面積は72mm<sup>2</sup>と正常下限を大きく逸脱している。PIB取り込みはなく、ADとは異なる病態が示唆され、形態画像はPSPの可能性も示唆しており、フォロー中である。

以下の図は、前方視的に追跡した画像病理連慣例である。

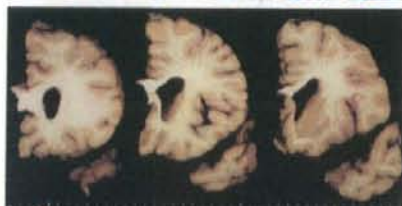
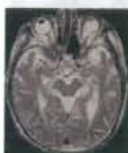
図 18：生前診断 AD 病理診断 AD





80代女性：MMSE18点、VSRAD Zスコアは2.21 海馬傍回、後部帯状回の萎縮が明瞭に描出され形態診断はADであった。神経病理もAβ、神経原線維変化陽性で、純粋なADであった。形態画像が神経病理に合致した症例である。

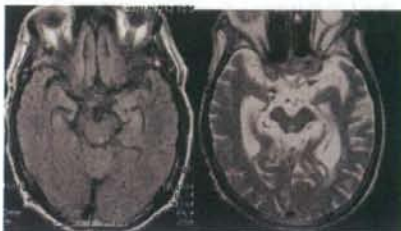
図 19：臨床診断 AD,病理診断 DG, AD 合併



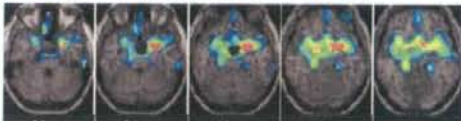
80代女性、病期6年の認知症。ADとして施設入所。発症4年目でMRI施行、Zスコア3.18と高値。硬膜下血

腫が混在していたため統計解析評価は参考にとどまる。形態的には腹側優位の萎縮が目立つことは指摘できるが、ADとDGの明確な鑑別に至らなかった。神経病理学的にはAD病変が軽微ながら、DG,ADの合併病理が示された。高齢者では合併病理に対する視点が重要であるが、同時に臨床、画像診断を困難とする要因である。

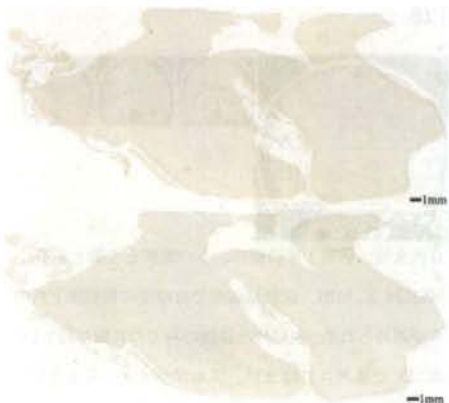
図 20：臨床診断 鬱病、AD 疑い、形態学 T2 強調画像は動脈硬化、内頸動脈狭窄の合併病理診断 変性型認知症は認められない。内頸動脈の高度狭窄による低灌流の影響の想定



左は72歳、右は77歳時のFLAIR、T2強調横断画像である。側頭窩の萎縮が進行していることは明らかにみえる。T2強調画像では内頸動脈壁肥厚が指摘され、動脈硬化は高度、内頸動脈狭窄の疑いは示唆された。



Zスコアも3.84、海馬傍回近傍の萎縮がやや左優位に指摘しうる画像と思われた。



しかし、上段Aβ、下段神経原線維変化とともに陰性で、変性型認知症の病理は得られなかった。



指摘しえたのは、両側内頸動脈の高度狭窄のみであった

図 21：生前診断 認知症（詳細評価に至らず）

病理診断 認知症の要因を特定できず。萎縮のみ（90代）



側脳室下角の拡大があり、統計解析ではZスコア 2.64と海馬傍回萎縮の疑いが示された。帯状回萎縮の可能性もあり、妻の介護が可能な状況であったが、ADの可能性も考慮しフォローされていた。



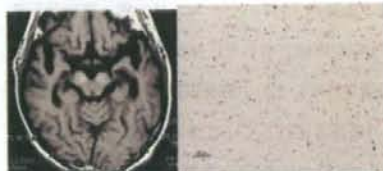
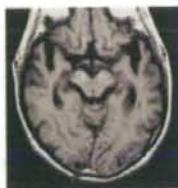
マクロ病理では、海馬領域に画像と対応するように、海馬領域に萎縮がとらえられる。



しかし、上段Aβ、下段神経原線維変化ともにごく軽微な変化で認知症、あるいは萎縮の要因となる病理所見をとらえられなかった。加齢のみが萎縮の要因として、また海馬近傍に萎縮が強調される可能性を示唆する症例で

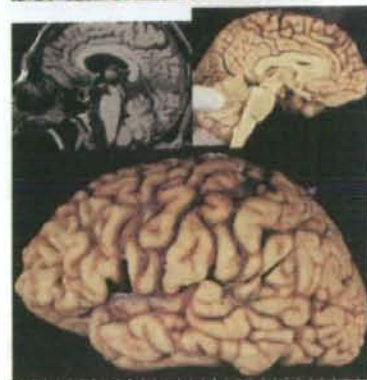
あるかどうか、今後の症例の積み重ねが必要である。

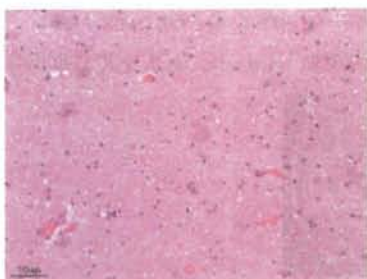
図 22：臨床診断 amnesic MCI 病理診断 DG



上段は80歳、下段は82歳時でのT1強調画像横断面画である。やや左優位に側頭極、側頭葉内側萎縮がみられ、2年間で信号が認められる。形態的にはDGも鑑別に挙がる。下段右は、左扁桃核核のGallyas-Braak染色で新銀顆粒が無数に認められ、嗜銀顆粒性認知症の病理診断であった。

図 23：臨床診断 認知症を伴うパーキンソン病 (Parkinson disease with dementia PDD) 病理診断 PDD





70代男性：全経過13年のパーキンソン病、発症から8年目で認知症が明瞭となった。発症8年目、13年目でMRIが撮像されている。中脳被蓋は軽度萎縮がある。前頭側頭葉の萎縮が進行している様子がとらえられ、VSRADではZスコア2.77と高値を示すが、前頭側頭葉の萎縮の程度に比べて海馬萎縮が目立たず、ADとは異なる萎縮パターンの可能性は示唆される。VSRADが全国で利用されるに当たっては、病期の長いパーキンソン病で萎縮が生じる可能性があり数値のみでADと誤診されないよう留意をする必要がある。MIBG心筋シンチ、脳血流SPECTなど他のmodality、臨床経過と併せた判断は必須である。マクロの病理は、前頭側頭葉の萎縮など形態画像と合致した。最下段は青斑核に見られるレビー小体を示す。今後、メラニンイメージなども含め、黒質青斑核の病理に即した形態診断の洗練が望まれる。

#### D. 考察

統計学的手法を交えても局在に意義ある萎縮を指摘できない148例、20.8%を暫定的正常としてフォローアップ中である。今回のMCI症例群には入らないが、家族性アルツハイマー病としてフォローする自験例では、PIBは既に陽性だが臨床、形態学的異常は全くつかまらない60代が経験されており、形態変化のみならず、個々例におけるリスクの把握、臨床経過、他のmodalityとあわせてのフォローアップが必要と思われる。

正常群では、21例14.2%に鬱症状が前景に認められた点は、高齢者の認知症を評価するうえで重要と思われる。MCI症例のうち8%が鬱症状を前景とし、形態変化が認められなかったのは上記21例であったが、14例は海馬傍回の萎縮を伴っていた。鬱症状は高

齢者においては認知症と見紛う可能性があり、また認知症状を修飾する。以前は認知症と鬱病の鑑別という二文法論的研究が盛んであったが、近年の総説では仮性認知症患者（＝抑うつ症状の強さから、一見すると認知症に見紛ううつ病患者）は年率9-25%で非可逆的な認知症に移行する<sup>17)</sup>とする論考もみられ、両者をスペクトラムとして縦断的に捉える立場も台頭している。MCIにおける抑うつ症状に関しては、近年の縦断的研究においてうつ症状が「MCI⇒認知症移行」のリスクとする報告、否定する報告があり、一定した見解はない。両者を二分することに意味がないとしても、介護、治療両面のアプローチが、形態変化を有するか否かで大きく異なる可能性がある。本報告のように形態学的変化との関連を検討した報告は渉猟しえた限りでは認められず、変性型認知症を背景病理としてもつ鬱、形態変化のない鬱における症状の差異などを通して、高齢者の認知症、鬱病の正しい評価につながるものとしてさらに、症例を積み重ねていく必要がある。

MCIの高齢者群では、Zスコア2.67-5.42と高値を示し、すでに高度萎縮が示唆される症例が46例8.1%認められた。うち28例は左右差を有し、腹側有意の深部側頭葉萎縮を示した。PIBを施行しえた4例中3例に取り込みは確認されず、1例は土であり、初期アルツハイマー病とは異なる病態が存在する可能性が示された。臨床的には緩徐な経過、自覚的な健忘症状が32例に確認された。MCIの状況であるのに関わらずVSRADで高度萎縮が示唆される特徴を有している。VSRADが全国の施設に無料配布されるにあたり、感度の問題から萎縮を統計評価する関心領域の設定が、嗅内野を中心とする海馬傍回に加え、扁桃体を含めたやや広い範囲に設定されていることは指摘されている。臨床的にアルツハイマー病と考えがたいがVSRADで陽性を示し、かつ高齢、深部側頭葉に左右



差のある腹側有意の萎縮がみられる症例群には、過去の文献、病理学的な報告から嗜銀顆粒性認知症が高率に混在している可能性があることは前年の報告でも考察した。今回、症例数が倍加しても、高率に存在することが示された<sup>11,13</sup>。Saito らの報告では、嗜銀顆粒性認知症はアルツハイマー病について高齢者では認知症の原因として大きな割合を占める。神経病理学的には、側頭葉腹側、ambient cistern に早期に局在があり、徐々に前頭側頭葉皮質に特徴的な病理所見が進展する。病巣の進展によって Stage I-III の staging も提唱されているが<sup>14</sup>、今回疑いを指摘した 46 例に staging を適応或いは推定することは困難であった。形態画像によって prospective に DG の可能性を指摘することによって、臨床病態、形態変化の経過、さらには病理変化との連関がさらに明らかになってくる可能性があり、統計解析によって、アルツハイマー病群の萎縮部位と異なる部位の萎縮を表出できるかどうか、さらには DG を抽出する関心領域の設定が可能かどうか、AD との鑑別を可能とするソフトの開発が可能かどうか今後の課題である。高齢者群では、単独の病理学的背景のみならず、複数の病理が重なって認知症が発現している場合もあり、鑑別は一筋縄にはいかない。複数の modality と併せた評価<sup>14</sup>、とくに  $\beta$ アミロイド蓄積を反映するとされる PIB を用いたアミロイドイメージングは<sup>15</sup>、アルツハイマー病と嗜銀顆粒性認知症を鑑別していく上でも有用なツールと思われる。

剖検病理で DG と確定診断され、MRI あるいは CT が撮像、撮影された 18 例は、残念ながら海馬近傍評価に有用な冠状断面画像は得られていないし、統計解析も施行されていない。しかし、18 例中 8 例には明瞭な左右差、15 例に腹側有意の側頭葉萎縮を疑うことが可能であった。高齢者群で、左右差ある腹側有意の側頭葉萎縮があり、認知症とし

ての程度が軽く、経過が緩徐例では、DG を示唆すべきであるとの、今回の画像検索を不十分ながら支持する結果である。適切な画像検査と、病理対応が今後も蓄積され、さらに詳細な臨床的検討とあわせることで、MCI の背景病理推定に有用性が得られるものと考えられる。

図 4 に示したように、MCI 段階でも AD を強く示唆しうる症例群が 68/564 例 12.1% に存在した。Z スコアは、1.13-2.12 と DG 疑い群に比べて低値で、左右差の指摘は困難であった。PIB 施行 8 例に取り込みがあり、DG との鑑別を明確にする。2 例に、当院でのカットオフ値を下回る Z スコアが示されたが、PIB 陽性、髄液タウ上昇などによって初期アルツハイマー病疑いとした例が存在するが、臨床的差異を抽出することは困難であった。萎縮を抽出しえない症例群をどのようにスクリーニングで評価していくかも又、重要な課題となる。本検討の症例群には入っていないが、家族性アルツハイマー病の 60 代女性例では、やはり萎縮はまったく認められず臨床的にも正常であるが、PIB での取り込みはすでに明瞭であった。医療がいつからどのように関与し、個々例において真の寄与ができるかが問われる。

50 代女性例 5 例は、いずれも VSRAD 陰性であった。しかし、画像表示上、後部帯状回萎縮が示唆され、若年性アルツハイマー病を強く示唆しえた (図 5 参照)。1 例に施行された PIB 検索においても後部帯状回に一致する明瞭な取り込みが示され、若年性アルツハイマー病では海馬傍回萎縮が先行する老年期アルツハイマー病とはことなる萎縮パターンが存在することが再確認された。VSRAD 導入によって、数値で萎縮が評価されることが多くの施設で行われているわけだが、特に若年例については海馬傍回萎縮では評価できないことを強調することは、臨床、社会的にも重要なことと考えられる。

海馬硬化症疑いが、7/564 例、1.1% 示された。認知症と関わる画像での報告は昨年の本研究班での報告が初めてのものである。若年例ではてんかんと関連が多く報告されている海馬硬化症であるが、高齢者の神経病理においては認知症との関連について検討が必要との報告が見られる<sup>10)16)</sup>。7 例の病歴上明らかなたんかん発作を確認するにいたっていない。高齢発症のてんかんが臨床的に存在するのか否か、これまでの報告のように麻酔、手術、心疾患などによる低酸素、低灌流にさらされることによって、海馬硬化症が生じうるのかどうかなど、背景の病態についての検討項目は多い。画像所見は、合併する梗塞、低酸素脳症についても評価することが可能であり、また適切な時間経過に従った評価ができることから、高齢者群、認知症疑いで検査に供され、偶然画像的に指摘しうる海馬硬化症について、臨床病態、病態整理との関連をさらに追及する上で有用な方法と考えられる。今回は、海馬硬化症の病態を考慮するため、本院での痙攣症例の画像を再検討した。218 例 232 検査のうち、6 例に海馬を含む拡散強調画像での信号異常が指摘され、経過観察された 2 例では海馬の萎縮と信号異常がとらえられた。小児の癲癇症例と同様に、高齢者群でも痙攣初発後に海馬がダメージを受け、その後海馬硬化症に移行する例が存在する可能性が示された(図 11)。また、本検討と同時期に施行された MRI 検査から海馬萎縮と信号上昇の診断をつけた 78 例について画像を再検討したところ、後大脳動脈、前脈絡叢動脈の血管障害の一部であった症例は 28 例(図 10)、他は海馬に限局した信号異常で海馬硬化症を疑うものであったが、発症機転を追跡し得なかった。その中には、一過性意識消失発作を繰り返した症例、パーキンソン病などを基礎にもつものが混在しているが、関係を特定するまでに至らなかった。いずれにせよ、高齢者の認知症疑いで受診されるうち、海馬

硬化症が存在することは重要な情報である。本検討で痙攣後に海馬硬化症に至った可能性のある症例も示され、高齢者の救急での重要課題である痙攣のコントロールが、海馬硬化を減少させる可能性があることを示すと考えられる。また、癲癇、痙攣が認知症に影響を与えている可能性についての議論があるが、形態画像が臨床像に付加されることで、さらに論点が明確になると考えられる。

剖検病理で示された海馬硬化症と CT あるいは MRI との比較評価では、海馬領域の萎縮の指摘はいずれも容易であった。過去症例では海馬評価に適当な撮像法が選択されておらず、詳細の検討はできなかったが、海馬萎縮が画像で示唆された場合、アルツハイマー病、DG などの変性型認知症を疑わざるを得ないが、病理学的にこれらの変性型認知症がなく、海馬硬化症のみであった症例が存在することを示すのは、臨床的意義がある。高齢者群では海馬硬化症が認知症の要因として考慮されるべきかどうかを明らかにすることで、患者の治療、サポート体制も大きく異なってくると思われる、画像評価の意義は大きい。

背景病理を特定するまでに至らないが、少数例に扁桃体腫大疑い例があり、今回記載した。ProbableAD 群ではさらに症例数が多くなるが、扁桃体腫大、皮髄境界の不明瞭があった。病態は不明ながら、小児例ではてんかんと関連が考慮されている所見である。画像の指摘によって、脳波、臨床的再検討が行われ、1 例は脳波異常、複雑部分発作の癲癇症状が疑われた。高齢者群ではてんかんが、認知症として認識されている例が混在することを示している可能性がある。

アミロイドアンギオパチーは少数例だが、T2\*強調画像をスクリーニングに加えることで指摘された。MCI 群でアミロイドアンギオパチーを指摘する意義は、皮質下出血のリスクとともに、単独の認知症のリスク

ファクターの意義を検討するうえで重要である。

また、近年アミロイドアンギオパチーに白質病変が合併、認知機能を修飾することが報告されている。白質病変の本体は必ずしも明確ではないが、血管原性浮腫である可能性、ステロイドによる可逆性についての報告もあり<sup>18)</sup>、その把握は治療的介入に直結する点からも需要である。図14に示した症例は、アミロイドアンギオパチーのフォロー中、3年の経過にて広範囲に白質病変が出現し、萎縮を伴う変化を示している。本例は萎縮が明瞭であり、可逆的な変化とはみなせない。アミロイドアンギオパチー疑い症例を積み重ねることで、ビンズワングー病とは異なる白質脳症が、アミロイドアンギオパチーに関連して形成されているかどうか検討する必要もあると考える。

多発梗塞や粗大梗塞例は、症例から除外されているが、視床前内側核梗塞に追隨する同側乳頭体萎縮例を形態診断で評価することが可能である。局在に意義ある戦略拠点型認知症(脳血管障害性)は、詳細な読影を伴うMRI検査のみが客観的に指標となりうるものである。鑑別によって、リスクの把握、治療方針は大きく変わるものと思われ、画像診断の役割は大きい。

前方指摘に画像病理連関が6例得られた。いずれも海馬傍回萎縮が疑われていたが神経病理の結果はそれぞれ異なるものであった。1例は、海馬傍回萎縮、後部帯状回の萎縮が明瞭で純粋なアルツハイマー病であり、形態画像診断が、神経病理診断と一致した。認知症—アルツハイマー病初期診断に、統計解析を含めたMRIが有用であることが示された。合併も含めて2例に嗜銀顆粒性認知症が神経病理学的に示された。一般に広く流布しているVSRADではアルツハイマー病として診断されかねない症例群の中に嗜銀顆粒性認知症が高齢者では高率に混在することを改

めて示した結果と考えられる。上述したような画像的特徴が示唆されるが、さらに洗練された統計解析を用いて、アルツハイマー病との鑑別、早期段階での診断の可能性を追求することが課題である。1例は、変性型認知症の病理は確認されず高度の内頸動脈狭窄による低灌流が萎縮の要因ではないかと考えられた。低灌流が海馬傍回に強調される萎縮を惹起するのかどうか、低灌流の認知症状に対する影響はどのようなものかなど、未知の課題は多いと思われるが、高齢者群には少なからず低灌流状態をもつ患者群が存在すると思われる、重要な検討課題と思われる。また、1例は、90代の超高齢者であったが、認知症を説明する変性、血管障害などを指摘することは困難であった。画像で指摘された萎縮に対応する萎縮病変は剖検病理でも得られ、海馬近傍の萎縮も指摘された。Ohnishiらは、加齢によって海馬傍回萎縮が強調されることはないという報告を<sup>6)</sup>行っているが、超高齢者における萎縮の意義の再考は必要であろう。統計解析の元となる正常対照群の限界(90代の正常対照を得る事には困難が伴う)も、問題となる。1例は認知症を伴うパーキンソン病の長期経過であった。経過やMIBG心筋シンチなど他のmodalityもあわせて生前診断も認知症と伴うパーキンソン病であったが、形態的には前頭側頭葉萎縮の進行が認められた。高齢のパーキンソン病ではこれらの領域に萎縮が生じることは病理学的には知られるが、本例は統計的数値のみでは、アルツハイマー病との鑑別が問題となってしまう。神経放射線学的には、前頭側頭葉萎縮は進行しているが、海馬の萎縮が軽微などの特徴があり、病期に沿った形態学的な変化について熟知する必要があるだろう。

## E. 結論

形態診断によって、包括的な疾患概念であるMCIのおおのこの病態を明らかに

する可能性が示された。統計解析と神経学的検査、髄液検査、アミロイドイメージングなどを組み合わせることで、より正確に初期アルツハイマー病を指摘することが可能である。

高齢者群の MCI では、嗜銀顆粒性認知症が高率に混在している可能性が、形態画像上示され、背景病理推定の可能性がある。アルツハイマー病とは異なる医療、介護的介入が考慮される疾患であり、広く社会に理解を求める必要がある。

若年で発症するアルツハイマー病の一群に、海馬傍回萎縮が不明瞭で後部帯状回萎縮が初期に描出される群が存在する。初期アルツハイマー病解析ソフトは、海馬傍回萎縮を抽出することを目的としているために見落とされる可能性がある。高齢発症とは、社会的な対応も大きく異なる群である可能性があり、初期に萎縮パターンが異なる指摘は重要である。

MCI として検査に供されたなかに海馬硬化症合併が確認される。その病態の一部は、癩癩後、血管障害などである可能性がある。TDP43 などが関与する変性を画像上鑑別することは難しいが、時相に沿った検索によって、海馬硬化症をきたすリスクを抽出する可能性が今回初めて示された。また、この所見は、高齢者のてんかんが認知症として認識されている可能性、あるいは認知症状を修飾する可能性を示唆する。

MCI、認知症疑い例に扁桃腫大例が混在する可能性が初めて示唆された。その病態は不明であるが、小児例ではてんかんの責任病巣として考慮がなされている所見に類似する。本検討でもてんかん症状が確認される例があり、てんかんが認知症を修飾している可能性を客観的な画像として描出している可能性がある。

認知症の背景としてアミロイドアングリオパチーを指摘することは重要である。認知症の単独要因となりうる可能性とともに、

生命予後に直結する皮質下出血のリスクを含有するためである。また、近年白質脳症合併の報告があり、浮腫性変化を伴うものとして論考があるが、本検討では非可逆性の白質脳症を惹起する可能性を示した。Binswanger 病とは異なる、高齢者認知症に関わる白質脳症の背景病理としての再考が必要と考える。

戦略拠点型脳血管障害を正しく診断する tool として MRI は有用である。その際、Vicq d'Azyr 東、Papetz 回路など記憶に関わる神経線維束に注目することが大切である。

#### 文献

1. 松田博史 アルツハイマー病の画像診断 神経研究の進歩 49:423-435:2005
2. 村山繁雄:神経病理の標準化、動的神経病理ならびに細胞神経病理。現代医療 33:135-140:2002
3. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K. et al. Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from control. Neuroscience Letters 382:269-274:2005
4. de Toledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M. et al. MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. Neurobiol Aging 25:1197-1203:2004
5. Killany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T. et al. MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. Neurology 58:1188-1196:2002
6. Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T. et al: Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? AJNR