

- 22:1680-1685:2001
7. Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T. et al. Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43:304-311:2002
8. 工富公子、大場洋、安達木綿子、松田博史。VSRAD(Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease)を用いたアルツハイマー病診断：初期経験 第35回日本神経放射線学会プログラム抄録集 p112,2006
9. 寺田一志、松田博史。MRIを用いたアルツハイマー型認知症の早期診断 第35回日本神経放射線学会プログラム抄録集 p57,2006
10. Leverenz JB, Agustin CM, Tsuang D. et al. Clinical and Neuropathological Characteristics of Hippocampal Sclerosis *Arch Neurol*:59:1099-106:2002
11. Saito Y, Ruberu N, Sawabe M. et al. Staging of Argyrophilic Grains: An Age-Associated Tauopathy *J Neuropathol Exp Neurol* 63:911-918:2004
12. Saito Y, Yamakzaki M, Kanazawa I, Murayama S. Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J of Neurological Sciences*. 196:71-75:2002
13. Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol* 61:789-796:2002
14. Silverman DH, Small GW, Chang CY. et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 28:2120-2127:2001
15. Klunk WE, Engler H, Nordberg A. et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 55:306-319:2004
16. Probst A, Taylor KI, Tolnay M. Hippocampal sclerosis dementia: a reappraisal. *Acta Neuropathol* 114:335-345:2007
17. Dobie DJ. Depression, dementia, and pseudodementia *Semin Clin Neuropsychiatry* 7:170-86:2002
18. Oh U, Gupta R, Krakauer JW. Et al. Reversible leukoencephalopathy associated with cerebral amyloid angiopathy *Neurology* 62:494-497:2004

G:研究発表
論文発表

1. Oba H, Yagishita A, Terada H, Barkovich AJ, Kutomi K, Yamauchi T. et al. New and reliable MRI diagnosis for progressive supranuclear palsy. *NEUROLOGY* 2005;64:2050-2055
2. Tokumaru AM. et al. Corticobasal degeneration :MR with histopathologic comparison *AJNR* 17:1849-1852, 1996
3. 大場洋、徳丸阿耶ら：パーキンソン病の画像診断—MRI *Clinical Neuroscience* 25:55-58:2006
4. 徳丸 阿耶 変性代謝疾患（アルツハイマ

- 一病、前頭側頭型痴呆、Binswanger 病、進行性核上性麻痺、多系統萎縮症、晩発性皮質小脳萎縮症)カンファレンス形式頭部画像診断演習(土屋一洋編) 秀潤社 184-197:2006
5. 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究 平成 17 年度総括、分担研究報告書 30-37:2006
 6. 徳丸 阿耶ら パーキンソン病及び関連疾患における MRI 厚生労働科学研究費補助金 こころの健康科学研究事業 パーキンソン病ブレインリゾースの構築に関する研究 平成 18 年度総括、分担研究報告書 13-21:2007
 7. 徳丸 阿耶ら 軽度認知機能障害における画像診断の役割 VSRAD 初期経験を踏まえて、推定背景病理に基づく画像診断とは 厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業) 軽度認知障害の、背景病理に基づく認知症予防最適介入法の開発に関する研究平成 18 年度 総括、分担研究報告書 1-9:2007
 8. Tokumaru AM. et al. Optic tract hyperintensity on T2 weighted images among patients with pituitary macroadenoma :correlation with visual impairment AJNR 27:250-254:2006
 9. 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症:中枢神経系③クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見 感染症 37(3) 29-32:2007
 10. 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、金丸和富 画像で診る感染症:中枢神経系④高齢者の中枢神経感染症 感染症 37(3) 33-35:2007
 11. 徳丸 阿耶 認知症:動的神経病理としての MRI 臨床検査:50(10)1090-1098:2006
 12. 徳丸 阿耶 プロトン密度強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。小児内科 39 37-39:2007(39)増刊号
 13. 徳丸 阿耶 拡散強調画像の特徴はなんですか。どのような病変に有用ですか。小児内科 39 40-43:2007(39)増刊号
 14. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 リハの基礎となる動的神経病理(画像・病理関連) (2) 脳出血 J of Clinical Rehabilitation 18:96-100:2009
 15. A.M. Tokumaru, K. Kamakura, H. Terada et al. Asymptomatic Self-Limiting Diffuse White Matter Lesions in Subacute to Chronic Stage of Herpes Simplex Encephalitis. The Neuroradiology Journal 21:316-319:2008
 16. A.M. Tokumaru, T. Hasebe, H. Terada, Y. Saito, S. Murayama et al. Significance of Radio-Pathological Correlations: Differentiating Severe Central Nervous System Infection from Acute Embolic Infarction The Neuroradiology Journal 21 :824 - 827 :2008
 17. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 リハの基礎となる動的神経病理 脳出血 J of Clinical Rehabilitation 18:96-100:2009
 18. Yanagawa Y, Isoi N, Tokumaru AM et al. Diffusion-weighted MRI predicts prognosis in severe hypoglycemic encephalopathy. J Clin Neurosci. 2006 Jul;13(6):696-9. Epub 2006.
 19. Murayama S, Saito Y, Kanemaru K, Tokumaru A, Ishii K, Sawabe M Establishment of brain bank for aging research Nippon Ronen Igakkai Zasshi. 2005 Sep;42(5):483-9

19. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 高齢者における画像診断～高齢者にみられる画像変化を中心に～1. 脳神経、MRI、CT 日獨医報：52(4)：444-459：2007
2007年度日獨医報最優秀論文賞
20. 村山繁雄、齊藤祐子、横山葉子、崎山快夫、石井賢二、徳丸阿耶 自己免疫疾患の動的神経病理(臨床、画像、病理連関) 日獨医報 53：89-106；2008
21. 徳丸阿耶 頭部画像診断の key, 症状と相關する脳解剖、失語、構音障害 臨床研修ブラケティス 12:58-63:2008 文光堂
22. 徳丸阿耶 医学書院 新臨床内科学 第9版 1：単純X線、CT MRI、医学書院 新臨床内科学 第9版 2009 in press
23. 徳丸阿耶 医学書院 新臨床内科学 第9版 2；脳血管撮影 医学書院 新臨床内科学 第9版 2009inpress
24. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄 神経系における全身性(自己免疫)疾患の画像診断 臨床放射線、53：783-796：2008
- 学会発表
1. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄ら：進行性核上性麻痺(PSP)の画像診断：MRI正中矢状断 中脳被蓋、橋面積測定の有用性 神経病理学的にPSPを診断された11例での検証
第35回日本神経放射線学会 於東京
2006年2月：優秀論文賞
2. 徳丸阿耶ら 皮質基底核変性症：画像病理連関によって得られた新たな知見 第48回日本神経学会総会 2007 於名古屋
3. 徳丸阿耶 全身の炎症性疾患と中枢神経系の炎症 第43回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 教育講演 2007 於名古屋
4. 徳丸阿耶 神経眼科領域の画像診断 第36回断層影像法研究会 教育講演 2007 於東京
5. 徳丸阿耶ら 軽度認知機能障害におけるMRIの有用性—VSRAD初期経験を踏まえて 第36回日本神経放射線学会 於香川
6. 徳丸阿耶ら クロイツフェルト・ヤコブ病は固有海馬を回避する 第35回日本神経放射線学会 於東京 2006年2月 優秀論文賞(最優秀)
7. 徳丸阿耶ら 塞栓性梗塞と鑑別を要した中枢神経系重症感染症二題 画像病理連関の意義
第42回日本医学放射線学会 秋季臨床大会 於福岡
8. Tokumaru AM. Et al. Radio-Pathological Correlation of two cases: Acute embolic infarctions vs Severe CNS infectious disease
The 2nd Asian Stroke Forum at Kyoto Japan
9. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、山川通隆、水野まゆみ、金丸和富、石井賢二 軽度認知機能障害(mild cognitive impairment MCI)と形態診断—はたして画像診断は背景病理推定に寄与しうるか
第37回日本神経放射線学会 於横浜 2008年2月
10. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、山川通隆、水野まゆみ、金丸和富、石井賢二 Probable AD(アルツハイマー病)の形態診断 VSRADが語らないAD以外の認知症への視点 第37回日本神経放射線学会 於横浜 2008年2月
11. 徳丸阿耶、齊藤祐子、村山繁雄、山川通隆、水野まゆみ、金丸和富、石井賢二 VSRADが示す海馬傍回萎縮の画像と病

- 理第 37 回日本神経放射線学会 於横浜
優秀論文賞受賞 2008 年 2 月
12. 徳丸阿耶神経眼科領域の画像診断 特別
講演多摩川画像診断カンファレンス
2008 年 2 月 於いて帝京大学溝口病院
 13. 徳丸 阿耶 神経眼科領域の画像診断：
放射線科医のために 第 16 回 DIC 研究
会 於 鳥取大学 2,008 年 3 月
 14. 徳丸 阿耶 認知症の画像と病理 高齢
者専門病院での VSRAD 経験を踏まえて
平成 20 年度雲も都県放射線科医会学術講
演会 於 熊本大学 2008 年 6 月
 15. 徳丸 阿耶 認知症の画像診断、その光と
闇 第 32 回三奈高次機能研究会 於 伊
勢 2008 年 6 月
 16. 徳丸 阿耶、齊藤祐子、村山氏誤、石井賢
二、金丸和富ら 軽度認知機能障害 MCI
と形態診断 はたして画像診断は背景病理
推定に寄与しうるか？ 厚生労働省長寿科
学総合研究事業 推定背景病理に基づく軽
度認知障害の最適介入法の開発サマーセミ
ナ、於東京 2008 年 8 月
 17. 徳丸 阿耶 認知症の形態診断：画像と
病理連関の意義 第 9 回鹿児島 AD 研究会
於鹿児島 2008 年 11 月
 18. 徳丸阿耶 認知症の形態診断：画像病理
連関の意義 第 59 回広島神経研究会 於
広島 2008 年 12 月

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：¹¹C-PiB と髄液バイオマーカの比較

分担協力者：石井賢二 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
石橋賢士 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
川崎敬一 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
織田圭一 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
石渡喜一 東京都老人総合研究所 ポジトロン医学研究施設
齊藤祐子 東京都老人医療センター 剖検病理科
徳丸阿耶 東京都老人医療センター 放射線科
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

東京都老人総合研究所では平成 18 年に [¹¹C] 標識 Pittsburgh Compound B (PiB) を用いた PET の臨床研究を開始した。これまでの検討でアルツハイマー病 (AD) のほぼ全例、軽度認知障害 (MCI) の訳 60%、健常者の 17% で ¹¹C-PiB 集積陽性例を認め、¹¹C-PiB PET は AD 診断の感度が非常に高い検査であることが分かった。また、嗜銀顆粒性認知症などの老年者タウオパチーが疑われる症例では、原則として集積が認められないが、経過とともに ¹¹C-PiB 集積が増加する症例が存在し、重複病理例における病態進展の時間的経過に注目する必要性が示唆された。しかし、¹¹C-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 A β ₁₋₄₂ 濃度と ¹¹C-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。その結果、¹¹C-PiB PET よりも髄液 A β 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示唆された。しかし、A β ₁₋₄₂ 陽性かつ PiB 陰性には様々な背景が含まれていると考えられ、今後両者の感度や時間経過を更に検討する必要がある。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の病態の進展を客観的に表すことのできるサロゲートマーカとして、MRI による萎縮評価、PET による脳ドブドウ糖代謝測定、¹¹C 標識 Pittsburgh Compound-B (¹¹C-PiB) と PET による脳アミロイド蓄積測定、髄液バイオマーカなどが注目されており、それらの評価法の世界的標準化と診断的意義の確立を目指した大規模追跡研究が北米、オーストラリア、EU そしてわが国でも開始されている (Alzheimer's Disease Neuroimaging

Initiative: ADNI)。我々は平成 18 年より ¹¹C-PiB を導入し臨床研究を開始した。本研究では ¹¹C-PiB を用いた 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する。特に、¹¹C-PiB PET 検査と髄液バイオマーカ (A β 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

2006年3月から2008年12月までに106症例に対し、計125回のPiB-PET検査を実施した。原則として同日にFDG-PETも実施し、東京都老人医療センター認知症パス評価症例では、合わせてMRI (VSRADを含む)と髄液バイオマーカー検査も実施している。14例では2回以上の経時的PiB-PET検査を実施した。PiB-PETは薬剤投与後60分ないし70分のダイナミック撮影と動脈採血を実施し、Logan graphical analysis法により分布容積(DV)を推定し、小脳皮質を参照領域とした対小脳比(DVR)と投与後40-60分の後期画像における放射能分布の対小脳比(SUVR)により評価した。一部症例ではSUVRによる評価のみを行った。DVRとSUVRのカットオフ値はそれぞれ1.5および2.0と定めた。FDG-PETは投与後45分から6分間の撮影を行い、得られた画像を視覚的読影、MRIとのfusionおよび統計画像(SPM)による正常データベースとの比較を行い評価した。PETカメラはSET2400W(島津)を用い3Dモードで撮影を行った。髄液A β 1-42濃度はInnogenetics社製キットにより測定し、500pg/mlをカットオフ値とした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

まず、PiB-PETにおける集積指標としての

DVRとSUVRとの相関を検討した(図1)。両者の相関は極めて良好であり、簡略化した検査方法によるSUVR測定の妥当性が示された(図1)。

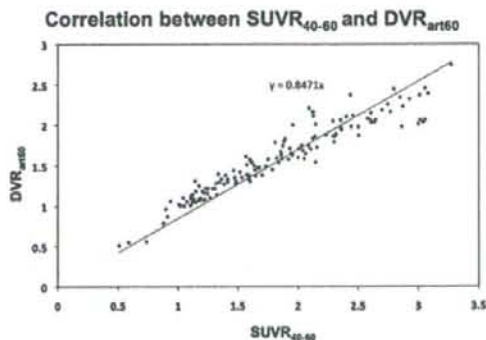


図1 ^{11}C -PiB集積の2指標(DVRとSUVR)の相関。DVRは定量的解析による分布容積にもとづき、SUVRは後期画像の放射能分布から推定する簡便法である。両者は良好な相関があり、SUVRを用いる妥当性が認められる。SUVRは高集積部位では過大評価、低集積部位では過小評価となる傾向があることに注意が必要である。

MCI 15例中9例で明らかなPiB集積を認め、同時にFDG-PETで後部帯状回、側頭頭頂葉皮質における代謝低下を認め、背景病理としてADが強く疑われた。また、PiB集積がない6例中4例は前頭側頭領域の代謝低下と萎縮所見があり、老年者タウオパチーを含む前頭側頭型認知症が疑われた(図2)。

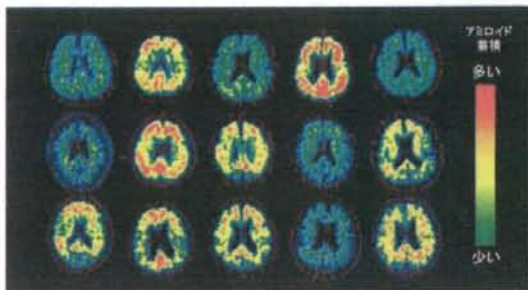


図2 軽度認知障害(MCI)における ^{11}C -PiB PET。15例中9例で ^{11}C -PiB集積が陽性であった(皮質が黄色ないし赤に相当)。

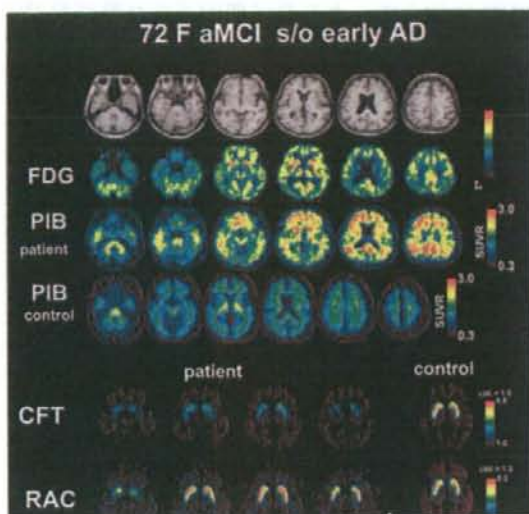


図3 Amnesic MCI で臨床的に早期アルツハイマー病が疑われた症例。PiB-PET は陽性で、FDG-PET では側頭頂葉と後頭葉に代謝低下が認められた。この時点ではパーキンソン症状はなかったが、¹²³I-MIBG 心筋シンチで集積低下、¹¹C-CFT でドパミン節前機能低下を認め、DLB と診断された。

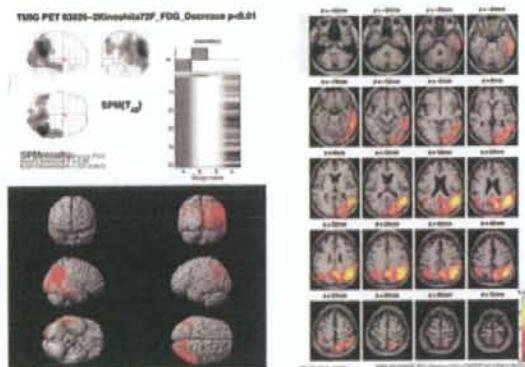


図4 図3症例の FDG 画像統計解析結果。健常データベースと比較して有意な代謝低下部位を表示している。側頭頂葉皮質から後頭葉一次視覚野に及ぶ代謝低下を認め、レビー小体型認知症 (DLB) が

PiB 陽性所見は AD 39 例中 38 例、前頭側頭型認知症 (FTD) 15 例中 3 例、レビー小体型認知症 (DLB) 8 例中 2 例で得られた。AD における PiB 陽性感度は極めて高く、PiB 集積がない症例は AD をほぼ否定して良いと考えられ

る。また、MCI 症例における PiB 陽性例は高率に AD に移行すると推定される。その正確な診断精度は今後 ADNI 研究等で確定されるであろう。

一方、FDG-PET の所見を含め臨床的に非 AD 型変性疾患と診断された症例においても一部で PiB 集積が認められ、症状の進行とともに集積増加を認める症例が存在することは注目に値する。Aβ 集積が AD 以外の病態を修飾する可能性が示唆され、経時的観察と病理所見との対比が望まれる。DLB における PiB 陽性例はいずれも健忘症状を主体とした初期症状を示しており、このような症例が amnesic MCI の中に入り込んでくることも注目に値する (図 3、4)。

更に、amnesic MCI と評価された時点で PiB 集積陰性で、非 AD タイプの変性疾患と評価された症例の中で、経時的に観察すると PiB 集積が徐々に増加していく症例が認められる。中には急速な集積増加を示す例もあり、評価時期によっては AD との鑑別が困難となることが予想される (図 5)。

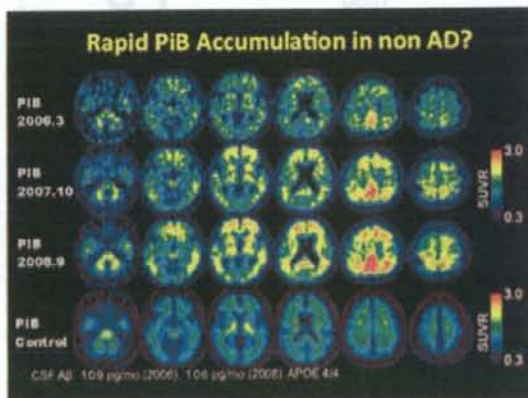


図5 72 歳女性。近時記憶障害を主訴に受診。MRI と FDG-PET では側頭葉内側のほぼ限局した左右差のある萎縮と代謝低下が認められ、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) が疑われた。経時的観察で PiB の集積が急激に増加した。

髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度と ^{11}C -PiB 集積指標である SUVR 値の検討では、この両者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 $A\beta_{1-42}$ 濃度が低下しており、 ^{11}C -PiB 集積陽陰性例 30 例中 19 例は髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度が正常であった。一方、髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度が正常で ^{11}C -PiB 集積を認めた例は 4 例、逆に髄液 $A\beta_{1-42}$ 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 (図 6)。

D. 考察

PiB-PET における集積指標である DVR と SUVR の集積指標は良好な相関を示し、60 分以上のダイナミック収集と動脈採血を必要とする

DVR に代えて、より非侵襲的であり簡便な 20 分間の後期画像測定のみによる SUVR を用いる妥当性が示された。ただし、SUVR は DVR と比べて集積を高集積領域では過大評価しバラツキが大きくなる一方、低積領域では過小評価する傾向が認められている。そのため、健常者や非 AD 疾患における少量の PiB 集積を評価する場合や、根本治療薬による治療効果判定を定量的に行う場合には、DVRの方がより精度が優れていると考えられ、目的に応じた使い分けが必要であろう。

MCI における PiB 陽性例は高率に AD に移行することが示唆されており、我々の自験例でも 1-2 年の観察期間の内に約半数が AD に移行している。Amnestic MCI で PiB 陽性例は、根本

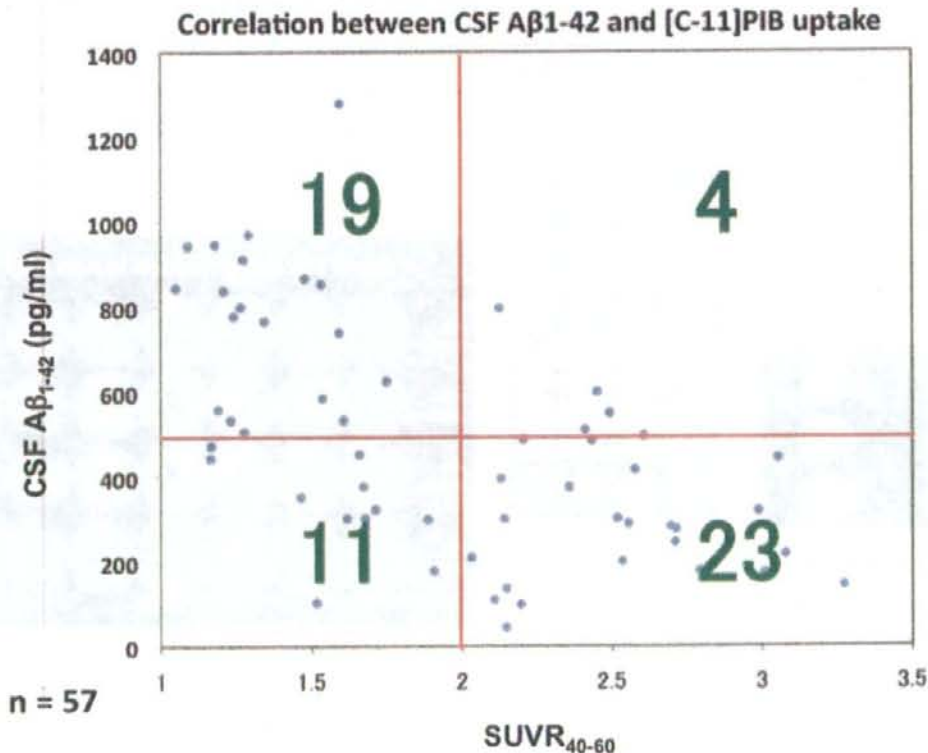


図 6 PiB 集積 (SUVR で評価) と髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度の相関を示すプロット。PiB 陽性例は $A\beta_{1-42}$ 濃度が低下し、PiB 陰性例では $A\beta_{1-42}$ 濃度は高く、概ね逆相関の関係があるが、 $A\beta_{1-42}$ 低下例で PiB 集積を認めない症例が 11 例あるのに対し、その逆の $A\beta_{1-42}$ 濃度正常例で PiB 集積陽性例が 4 例と少ないことは注目に値する。

治療薬が実用化した際の、早期介入の対象として考慮できる可能性がある。更に経過観察を行い、PiB 陽性 aMCI のどの程度の割合が最終的に AD に移行するかを見極める必要がある。

また、amnesic MCI の中に、AD 以外の変性疾患、特に DLB や老年者タウオパチーに相当する疾患群が含まれていることも、十分注意しなければならない。これらを念頭に置いて中樞ドパミン系あるいは交感神経系の評価を行うこと、髄液バイオマーカー診断を合わせて行うことなどが、早期の背景病理推定に寄与すると考えられる。

今回髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度と PiB 集積 (SUVR) との相関を検討したが、 $A\beta_{1-42}$ 濃度正常かつ PiB 集積陽性者数よりもその逆の $A\beta_{1-42}$ 濃度低下かつ PiB 集積陰性者数の方が多かった。この結果は、一見髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度測定の方がアミロイド蓄積に関連した病態を検出する感度が高い可能性を示唆する。しかし、 $A\beta_{1-42}$ 濃度低下かつ PiB 集積陰性者が実際、経過と共に PiB 集積陽性、更には AD へと移行するかどうかは、注意深い経時観察を必要とする。今回の β_{1-42} 濃度低下かつ PiB 集積陰性者の中には、小脳への PiB 集積が比較的高いために SUVR という単一の評価指標ではカットオフ値を下回ったが、視覚的評価では、大脳皮質に局所集積を認め、FDG-PET 所見からは AD を疑わせる症例が複数含まれている。また、臨床症状と FDG-PET 所見からは FTD と診断された症例も含まれており、評価法の検討や、病態別の検討も更に必要である。

E. 結論

^{11}C -PiB PET はアルツハイマー病の早期診断、鑑別診断だけでなく、重複病理の時間的形過程を明らかにすることが出来ると考えられ、MCI の背景病理推定に有用なツールである。今後の MCI に対する診断介入戦略を策定する上で、どのように用いてゆくことが出来るか、髄

液バイオマーカーや他の画像診断との関連を更に検討してゆく必要がある。

[参考文献]

- 1) Mueller, Weiner, Thal et al. Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimer's & Dementia*. 2005;1:55-66
- 2) 岩坪威 世界の ADNI の現状と J-ADNI の展望 *Cognition and Dementia* 2007;6:275-280
- 3) 石井賢二. アミロイドイメージング. *Clinical Neuroscience* 27(1): 108-109, 2009
- 4) 村山繁雄 高齢者ブレインバンクでの軽度認知障害 (MCI)・早期アルツハイマー病 (AD) *臨床神経学* 2007;47:912-914

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表 (2008/4/1-2009/3/31 発表)

1. 論文発表

- 1) Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, and Ishiwata K. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D_2 -like receptors in human striatum. *Synaps* 63(4):282-290, 2009.
- 2) 石井賢二. アミロイドイメージング. *Clinical Neuroscience* 27(1): 108-109, 2009
- 3) Saito T, Nakamura M, Shimizu T, Oda K, Ishiwata K, Ishii K, Isse K. Neuroradiologic evidence of pre-synaptic and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic basal ganglia calcification: a case report. *J Neuroimaging* (in press)

- 4) Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, and Ishiwata K. Adenosine A1 receptors: decrease in the temporal and medial temporal cortices in Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22:841-847, 2008
- 5) Mishina M, Ohyama M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Oda K, Kawamura K, Sasaki T, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Low density of sigma1 receptors in early Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 22(3):151-156, 2008
- 6) Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T, Yoshino Y, Nagaoka T, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg* 110(1):163-172, 2009
- 7) Ohta Y, Nariai T, Ishii K, Ishiwata K, Mishina M, Senda M, Hirakawa K, Ohno K. Voxel- and ROI-based statistical analyses of PET parameters for guidance in the surgical treatment of intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Ann Nucl Med* 22(6):495-503, 2008
- 8) Ishiwata K, Ishii K, Kimura Y, Kawamura K, Oda K, Sasaki T, Sakata M, Senda M. Successive positron emission tomography measurement of cerebral blood flow and neuroreceptors in the human brain: an 11C-SA4503 study. *Ann Nucl Med* 22(5):411-416, 2008
- 9) Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and Ishii K. Decreased dopamine D2 receptor binding in essential blepharospasm. *Acta Neurol Scand* 119(1):49-54, 2009
- 10) Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K. Influence of mild hyperglycemia on global and regional cerebral accumulation of ¹⁸F-FDG. *Ann Nucl Med* 22(3):191-200, 2008
- 11) Shidahara H, Kimura Y, Lord SR, Oda K, Ishii K, Suzuki T, Ishiwata K. Comparison of regional lower limb glucose metabolism in older adults during walking. *Scand J med Sci Sports* (in press)
- 12) Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Hashimoto K, Chihara K, and Ishiwata K. Shortened protocol in practical [¹¹C]SA4503-PET studies for the sigma1 receptor quantification. *Ann Nucl Med* 22(2):143-146 2008.
- 13) Shimada H, Suzuki T, Kimura Y, Hirata T, Sugiura M, Endo Y, Yasuhara K, Shimada K, Kikuchi K, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Effects of an automated stride assistance system on walking parameters and muscular glucose metabolism in elderly adults. *Br J Sports Med* 42(11):622-629, 2008
- 14) 石井賢二. ラクロプライド. *PET Journal* 4:20-22, 2008
- 15) 石井賢二. アミロイドイメージングのインパクトと今後の展望. *映像情報Medical* 40(8): 730-732, 2008
- 16) 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(3):239-240, 2008
- 17) Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K. Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching

- algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging. *NeuroImage* 40(1): 26-34, 2008
- 18) Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, Nariai T, Mochizuki M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K. Measurement of the ^{11}C -flumazenil in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia. *J Neurol Sci* 268(1-2):102-107, 2008.
- 19) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K. Pre- and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic function in multiple system atrophy. *NeuroReport* 19(2):145-150, 2008
- 2.学会発表
- 1 Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Kimura Y, Sakata M, Kawasaki K, Hashimoto M, Ishikawa M, Ishibashi K, Nishina Y, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S. Does amyloid- β accumulation modify clinical features of frontotemporal dementia? *Alzheimer's & Dementia* 4(4) Sup2:T288, 2008 (Abst), Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease; Chicago: 2008.6.26-31
- 2 Ishii K, Hashimoto M, Kimura Y, Sakata M, Oda K, Kawasaki K, Ishiwata K, Okamura N, Yanai K. Direct comparison of in vivo accumulation of ^{11}C -PIB and ^{11}C -BF227 in Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 4(4) Sup2:T373, 2008 (Abst), Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease; Chicago: 2008.6.26-31
- 3 Kambe T, Nakamura S, Motoi Y, Ishii K, Hattori N : Carbon 11-labeled Pittsburgh compound B retention in the occipital cortex in posterior cortical atrophy. International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, 2008.7.26-2008.7.31
- 4 Murayama S, Saito Y, Ishii K, Kanemaru K, Tokumaru A, Matsuda H, Arima K, Shimada H, Takao M, Obi T, Ikeda M, Kurisaki H : Biology-based approach to mild cognitive impairment. International Conference on Alzheimer's Disease, Chicago, 2008.7.26-2008.7.31
- 5 Kawasaki K, Ishii K, Sakuma N, Fujiwara Y, Shintakai S, Nariai N, Sakata M, Oda K, Ishiwata K : Relationship between cognitive, physical and mental test scores, and regional cerebral glucose metabolism at rest in healthy older adults. Neuroscience 2008, Washington DC, 2008.11.15-2008.11.19
- 6 Ishibashi K, Ishii K, Kawasaki K, Saito Y, Murayama M, Mizusawa H, Oda K, Ishiwata K : Does the degeneration of the cardiac sympathetic nerve system in Parkinson's disease synchronize with that of the nigrostriatal dopaminergic system? Correlation study of 123I-MIBG scintigraphy and ^{11}C -CFT PET . Neuroscience 2008, Washington DC, 2008.11.15-2008.11.19
- 7 Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Shidahara M, Seki C, Oda K, Ishii K, and Ishiwata K : Reduction of noise-induced underestimation in Logan graphical analysis using invariant linear estimation. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburgh,, 2008.7.17-19
- 8 Kimura Y, Naganawa M, Oda K, Ishii K, Ieiri I and Ishiwata K : Evaluation of k2 imaging algorithm with ^{11}C -verapamil using clustering kinetic approach. Neuroreceptor Mapping 2008, Pittsburgh,,

2008.7.17-19

- 9 石井賢二、橋本昌也、石橋賢士、織田圭一、石渡喜一、徳丸阿耶、仁科裕史、齋藤祐子、金丸和富、村山繁雄：PIB-PET で評価される脳アミロイド集積の病的意義. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 10 橋本昌也、石井賢二、木村裕一、織田圭一、川崎敬一、石川雅智、石渡喜一、岡村信行、谷内一彦：PET アミロイドプローベ^[11C]PIB、^[11C]BF227 の比較検討. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 11 崎山快夫、齋藤祐子、金丸和富、石井賢二、辻省次、村山繁雄：進行性核上性麻痺(PSP)剖検例の画像病理関連. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 12 齋藤祐子、徳丸阿耶、仁科裕史、金丸和富、石井賢二、村山繁雄：PIB PET による純粋レビー小体病の抽出. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 13 三品雅洋、石渡喜一、石井賢二、北村伸、木村裕一、長縄美香、織田圭一、橋本昌也、鈴木正彦、濱本真、小林士郎、片山泰朗：未治療パーキンソン病におけるアデノシン A2A 受容体の治療開始後の変化. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 14 石橋賢士、石井賢二、川崎敬一、齋藤祐子、村山繁雄、織田圭一、石渡喜一、水澤英洋：ドパミン PET で診断を確認したパーキンソン病での ¹²³I-MIBG 心筋シンチの診断感度の検討. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜,

2008.5.15-17

- 15 村上善勇、橋本昌也、石井賢二、石渡喜一、鈴木正彦、井上聖啓：アミロイドアンギオパチ・症例におけるアミロイドプローベ^[11C]PIB の集積特徴. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 16 石井一弘、武田徹、岩崎信明、中馬越清隆、石井賢二、玉岡晃：ジフェニルアルシン酸(DPAA)暴露による脳血流低下の経時的変化. 第 49 回 日本神経学会総会, 横浜, 2008.5.15-17
- 17 石井賢二：脳糖代謝画像と中枢性ベンゾジアゼピン受容体画像による器質性同名半盲の予後予測. 第 45 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 2008.6.4-2008.6.6
- 18 石井賢二：認知症診断と介入効果判定のための脳代謝画像データベース. 第 45 回日本リハビリテーション医学会学術集会, 横浜, 2008.6.4-2008.6.6

H.知的財産権の出願・登録状況

- 1.特許取得
該当せず
- 2.実用新案登録
該当せず
- 3.その他
該当せず

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

嗜銀顆粒性疾患（AGD）の診断における左右差に関する検討

分担協力者：齊藤祐子¹⁾、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ポジトロン研究施設

研究要旨

【目的】4 リピー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。

【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（Saito Y et al, JNEN 2004）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。凍結側で標本を作成している扁桃核、後方海馬のレベルと固定後切り出した反対側との比較を行った。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。進展・密度グレードとしてそれぞれ 5 段階に分類し、左右で進展・密度のいずれかでグレード 1 以上の差があるものを病理学的左右差ありと判定した。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。

【結果】65 例のうち Clinical dementia rating 0.5 以上は 87.5%(56/64)で、認知症を来しうる他の病理を伴わず、かつ Braak NFT ステージ 2 以下の単独型 AGD は 15 例（23%）であった。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。

【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。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 のサラゲートバイオマーカーとなり得る。

A. 研究目的

嗜銀顆粒（Argyrophilic grain ; AG）とは、1987 年に Braak らによりはじめて報告された、大脳辺縁系を中心とした neuropil に出現する嗜銀性顆粒状構造物である¹⁾。認知症の責任病変は、AG の出現でしか説

明できない一群が嗜銀顆粒性認知症という疾患概念として抽出された^{2, 3)}。2002 年に AG は 4 repeat (R) tauopathy であることが明らかとなった⁴⁾。我々は、肉眼所見では迂回に強調された萎縮が特徴的であることを報告し^{5, 6)}、嗜銀顆粒性疾患の進展ステ

ジ分類を提唱し、病期とともに側頭葉内側面から後方へ進展していくことを明らかにした⁷。また、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報告してきた⁸が、臨床診断基準は未だない。一方 3+4 R tauopathy である Alzheimer 神経原線維変化 (NFT) に比べ、4 リピートタウオパチーである皮質基底核変性症 (CBD) は左右差を原則とした疾患であり、3 リピートタウオパチーである Pick 球を伴う Pick 病では左右差を伴いやすいことが知られている。また、我々の初期経験で、臨床画像病理連関のとれた少数例において、左右差を伴うことを経験していた。そこで、4R tauopathy である AG の出現の左右差について、AGD 進行例につき検討し、画像との対応を図り臨床診断に貢献しうるか検討した。

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) を対象とした。凍結側で標本を作成している扁桃核、後方海馬のレベルと固定後切り出した反対側との比較を行った。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。高齢者ブレインバンク切り出し部位のうち左右の扁桃核最大割面の切片と外側膝状体を通る後方海馬の切片を評価対象とした。これらの切片について、抗リン酸化タウ抗体 (AT8) を用い、Gallyas-Braak 鍍銀染色、抗 4 リピートタウ抗体 (RD4) 免疫染色を参考にし、AG の進展と密度について凍結側パラホルム固定切片とホルマリン固定後切り出した反対側との対比を行った。進展グレード分類として、第四側頭回 (T4) 内側までの広がりをも、T4 頂部までを 2、T4 外側までを 3、第三側頭回 (T3) までを 4、第二側頭回 (T2) までを 5 とした。密度グレード分類として、400 倍視野で扁桃核では AG の最も多い所 (外側基底核)、及び後方海馬のレベルの T4 内側面で AG の数を計測し、0-20 個を 1、20-50 個を 2、50-100 個を 3、100-200 個を 4、200 個以上を 5 とした。左右の扁桃核あるいは後方海馬におい

て、進展・密度分類のいずれかでグレード 1 以上の差があるものを、病理学的に左右差ありと判定した。また、生前撮像画像 (CT、MRI、SPECT、¹⁸F-FDG-PET) を後方視的に検討し、形態画像および機能画像における側頭葉内側面前方の左右差の有無について、盲目的に異なる時期に検討した。CT では側頭極が出るスライスで、側頭極及び側頭葉内側面腹側の左右差、側頭窩、側脳室下角、シルビウス裂の左右差を比較した。MRI 水平断では CT と同様に行い、冠状断が撮像されている症例では、視診による脳回全体の萎縮を評価に加えた。AG ステージ 3 うち、他の変性疾患 (含む変性型認知症) 病理を伴うものを変性複合型、脳血管性認知症、代謝障害を伴うものを非変性複合型、残りのうち Braak NFT stage 2 以下のものを AGD 単独型、それ以外のものを AGD-NFT 型と分類した。臨床情報については、後方視的に病歴、看護記録を詳細に検討し、関係者との面接にて clinical dementia rating (CDR) を決定した。

C. 研究結果

【結果】凍結半脳が存在する 653 例のうち、AG ステージ 3 の症例は全部で 65 例 (男性 37 例、女性 28 例、平均年齢 84.2 歳 \pm 7.6(SD)) であった。65 例中 CDR が評価可能なものは 64 例であり、その内訳は、0 が 8 例、0.5 が 14 例、1 が 17 例、2 が 5 例、3 が 20 例であった。CDR 0.5 以上の軽度認知障害なし認知症の割合は 87.5% であった。65 例のうち単独型は 15 例 (23%)、AGD-NFT 型は 14 例 (21%)、変性複合型は 14 例 (進行性核上性麻痺 (PSP) 4 例、皮質基底核変性症 (CBD) 3 例、アルツハイマー病 (AD) 2 例、レビー小体型認知症 (DLB) 1 例、AD+DLB 1 例、PSP+DLB 1 例、認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 1 例、ALS 1 例)、非変性複合型は 22 例 (34%) であった。ステージ 3 の 65 例のうち、病理学的な左右差を認める症例は 59 例 (90.8%) であった。この 59 例 (左優位 36 例、右優位 23 例) の内訳は、平均年齢 83.8 \pm 7.4 歳 (男性 35 例、女性 24 例)、平均 Braak NFT ステージ 2.22 であった。左右差がない 6 例の内訳は、平均年齢 88.5 \pm 7.8 歳 (男性 2 例、女性 4 例)、

平均 Braak NFT ステージ 3.5 であった。CDR 0.5 以上の軽度認知障害ないし認知症群は、病理学的左右差あり群で 51 例、左右差なし群で 5 例であった。ApoE4 carrier は 9 例存在し、すべて病理学的左右差ありの症例であった。病理学的左右差あり 59 例及び AGD 単独型 14 例の右優位、左優位での CDR の比較を示す (図 1, 2)。全体では左優位の方が、CDR が高い傾向にあった。また、AGD 単独型では日常生活に支障を来すような CDR2 以上はすべて左優位側であった。全 65 例のうち形態画像が存在するものが 48 例 (CT39 例、MRI23 例うち冠状断 12 例) あり、そのうち形態学的に左右差を認める症例が 20 例 (CT17 例 (43.6%)、MRI13 例 (56.5%)、うち冠状断 4 例) 存在した。これら 20 例は右優位萎縮例が 11 例、左優位萎縮例が 9 例であり、いずれも病理学的左右差と一致した。機能画像撮像例は SPECT5 例、FDG-PET2 例 (SPECT との重複 1 例) の合計 6 例であり、いずれも左右差を認め、機能低下優位側はいずれも病理学的左右差と一致していた。

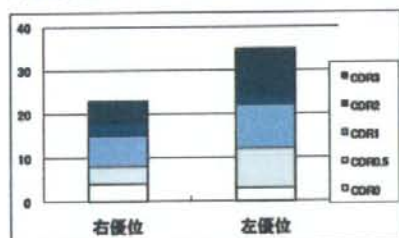


図 1 病理学的左右差あり 59 例の CDR

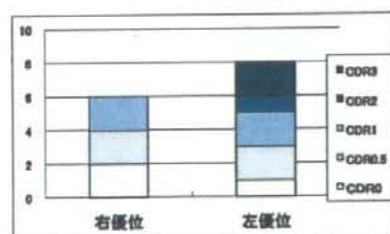


図 2 うち単独型 AGD14 例の CDR

単独型 AGD の画像病理連関を 2 例示す。

症例 1 は、死亡時 86 歳男性。40 歳台より妻に対して被害妄想あり。近所付き合いでせず。徐々に物忘れ出現。82 歳時物忘れにて検査入院するも易怒性あ

り、検査拒否にて強制退院。認知症経過約 6 年。MRI では 80 歳 (図 3A,B) から 82 歳 (図 3C,D) にかけてやや左優位の側頭葉内側面の萎縮と、シルビウス裂の拡大を認める。FDG-PET では左優位の側頭葉内側面及び眼窩面の代謝低下を認める (図 3 右 A,B)。肉眼像では扁桃核、迂回回の萎縮を認め、側脳室下角の内側面が観察される (図 4 左)。組織学的には、Gallyas-Braak 鍍銀染色で多数の AG を認め (A)、RD3 では認識されず (B)、RD4 で多数の AG を認める (C)。AT8 では、左右の扁桃核において左優位に多数の AG を認めた (D,E)。症例 2 は 80 歳女性。CT にて明らかに右優位の側頭葉内側面および側頭極の萎縮、側脳室下角の開大、シルビウス裂の拡大を認め、病理学では扁桃核に右優位に多数の AG を認めた (図 5)。

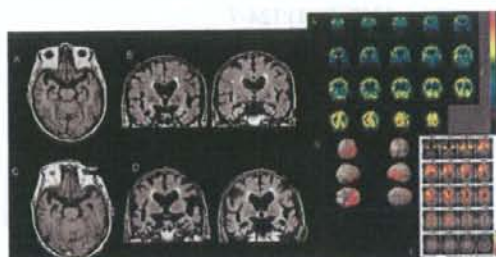


図 3 症例 1 の MRI および FDG-PET

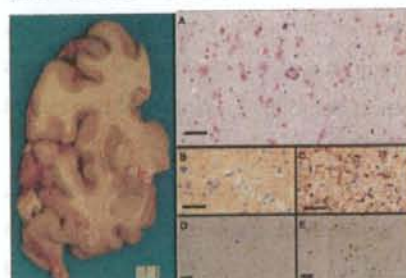


図 4 症例 1 の肉眼像と組織所見

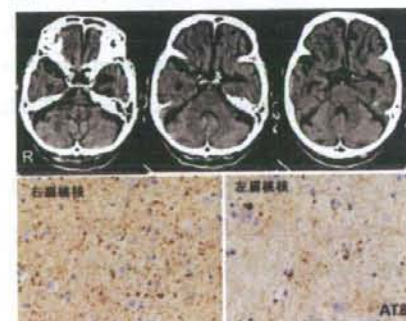


図 5 症例 2 の画像病理連関

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。現時点では、機能画像における左右差が診断上より有用である可能性があるが、将来 MRI 冠状断を含む正確な左右差判定が行われれば、形態画像で診断できる可能性がある。

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。

[参考文献]

- [1] Braak H, Braak E. Argyrophilic grains: characteristic pathology of cerebral cortex in cases of adult onset dementia without Alzheimer changes. *Neurosci Lett.* 1987; 76(1):124-7
- [2] Braak H, Braak E. Argyrophilic grain disease: frequency of occurrence in different age categories and neuropathological diagnostic criteria. *J Neural Transm.* 1998;105(8-9):801-19
- [3] Jellinger KA. Dementia with grains (argyrophilic grain disease). *Brain Pathol.* 1998; 8(2):377-86
- [4] Togo T, Sahara N, Yen SH, Cookson N, Ishizawa T, Hutton M, et al. Argyrophilic grain disease is a sporadic 4-repeat tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002; 61(6):547-56
- [5] Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, Murayama S. Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci.* 2002; 196(1-2):71-5
- [6] Saito Y, Nakahara K, Yamanouchi H, Murayama S. Severe involvement of ambient gyrus in dementia with grains. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2002; 61(9):789-96
- [7] Saito Y, Ruberu NN, Sawabe M, Arai T, Tanaka N, Kakuta Y, et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2004;63(9):911-8

[8] Saito Y, Murayama S. Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology.* 2007; 27(6):578-84.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表 (2008/4/1~2009/3/31 発表)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 足立正、齊藤祐子、徳丸阿耶、三谷和子、笠原一郎、石井賢二、村山繁雄：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
- 2) 齊藤祐子、村山繁雄：嗜銀顆粒性認知症。第 27 回日本認知症学会総会、前橋、2008 年 10 月 10 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

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

1、目的

脳脊髄液 CSF tau や ptau の測定は、アルツハイマー病 (AD) の診断に有用であるが、今回、CSF tau と ptau の測定値につき比較検討した。特に、CSF ptau の境界値・カットオフ付近の症例について両者の関連について検討した。

2、対象と方法

対象は、認知症パス入院やパーキンソン関連疾患のパス入院にて、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 例、女 214 例)。CSF tau, ptau (ptau-181) の測定は、Innogenetics の ELISA kit により行った (CSF ptau は、一部を除き SRL にて測定)。

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。

3、結果

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。両者の関連については、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)。

4、結語

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。

A. 研究目的

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)において脳脊髄液(cerebrospinal fluid: CSF) tau やリン酸化 tau (phosphorylated tau: ptau)の濃度が上昇し、CSF amyloid beta42 (Abeta42)が低下することがわかっており、脳脊髄液バイオマーカーのADの診断上の有用性については、すでに確立されている。しかし、その早期診断における意義、あるいは、軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)における診断的意義については、さらに検討が必要である。

今回、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。また、CSF ptau と CSF Abeta42 との関連についても検討を加えた。

B. 研究方法

対象は、認知症パス入院やパーキンソン関連疾患のパス入院にて、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 例、女 214 例)。CSF tau, ptau (ptau-181)の測定は、Innogenetics の ELISA kit により行った(CSF ptau は、一部を除き SRL にて測定)。

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。

(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

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(表1、図1)。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(図2)、2)・4)群を抽出すると有意な相関は認めなかった($r=0.137$, $p=0.126$, 図3)。

一方、CSF Abeta42 の各群の測定値は、1) 599.8 ± 308.7 pg/ml、2) 593.3 ± 366.6 pg/ml、3) 541.8 ± 315.6 pg/ml、4) 494.7 ± 368.6 pg/ml、5) 412.0 ± 250.2 pg/ml であった(表1)。CSF ptau と CSF Abeta42 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($r=0.222$, $p<0.001$)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。

D. 考察

CSF ptau と tau との関連では、ptau が明らかに低値(ptau < 50 pg/ml)、および、ptau が明らかに高値群(ptau > 80 pg/ml)まで含めると、有意に相関していた。しかし、カットオフ(境界値)付近の症例における検討では、ばらつきが大きく関連を認めなかった。この点に関しては、CSF ptau と Abeta42 との関連の検討でも同様の結果であった。

境界値付近では、それぞれのバイオマーカーが一定の変化を呈さないことが示唆されたが、診断上何が重要であるかは、今後、追跡などで検討していきたい。

保険で認められず、高価なキットを用い研究費で測定している状況が、1995年から続いている。有用なバイオマーカーの絞り込みが必要であり、なんとか、結論を出したい。

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 (2007/4/1～2008/3/31 発表)

1. 論文発表

1, Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Hatsuta H, Sakiyama Y, Kanemaru K, Arai T, Sawabe M, Tanaka N, Mochizuki H, Inoue K, Murayama S. Incidence and extent of Lewy body-related α -synucleinopathy in aging human olfactory bulb. J Neuropathol Exp Neurol 67:1072-1083, 2008

2. 学会発表

1, 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

2, 金丸和富, 村山繁雄, 小宮 正. パーキンソン病および関連疾患における脳脊髄液 HVA, 5HIAA と MIBG 心筋シンチとの関連 (第 2 報) - その後の追跡結果. 第 50 回日本老年医学会. 千葉. 2008. 6. 21.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

表 1 各群の平均値

CSF ptau 1-5 群	ptau, mean	tau pg/ml	Abeta42 pg/ml
1, < 50 pg/ml (n=208)	33.9 ± 10.1	130.9 ± 118.7	599.8 ± 308.7
2, 50 ≤ CSF ptau < 60 pg/ml (n=50)	54.7 ± 2.7	231.9 ± 163.9	593.3 ± 366.6
3, 60 ≤ CSF ptau < 70 pg/ml (n=42)	64.7 ± 2.5	267.5 ± 173.7	541.8 ± 315.6
4, 70 ≤ CSF ptau < 80 pg/ml (n=33)	75.0 ± 3.5	289.6 ± 204.1	494.7 ± 368.6
5, 80 pg/ml ≤ CSF ptau (n=121)	116.5 ± 31.3	594.5 ± 288.8	412.0 ± 250.2

図 1 CSF ptau vs CSF tau

