

図2 CSF ptau vs CSF tau (1-5 群)

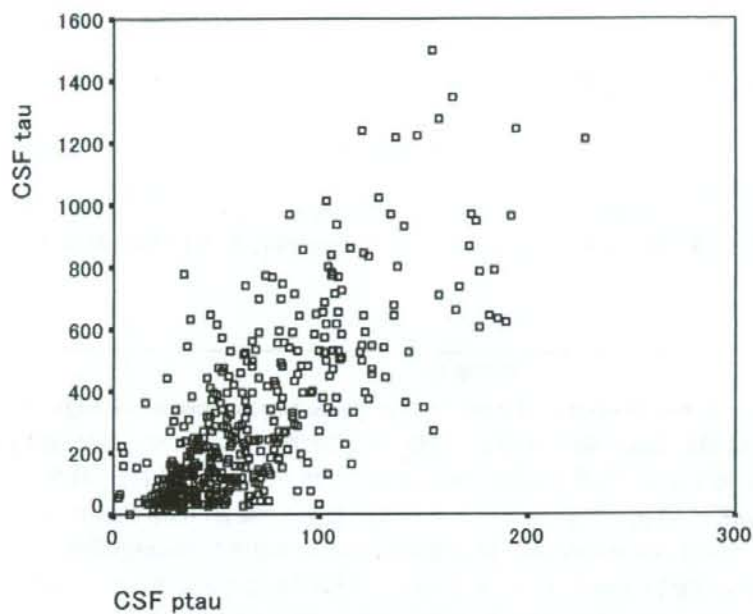
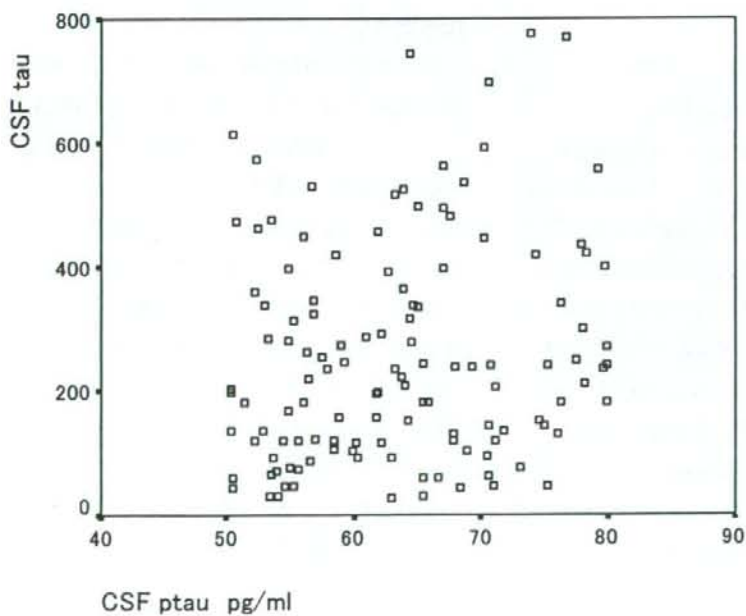


図3 CSF ptau vs CSF tau (2-4 群)



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

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

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確立し、の初期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 Statistical Parametric Mapping 2002 年度版 (SPM2) を用いた 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 VBM 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。この手法は、2008 年度 β 版 (SPM8b) に正式に採用されている。今回、われわれは、この DARTEL 手法を用いての VBM 解析法を確立し、初期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 DARTEL 手法を用いた解剖学的標準化と平滑化を行った。さらに、健常高齢者 82 例とアルツハイマー病 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 SPM5 で行い、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、関心領域とした。

(倫理面への配慮)

健常高齢者の MRI 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灰白質の 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。

図6 DARTELによるVBMで解析されたMCI段階でのアルツハイマー病での灰白質容積低下部位

DARTELにより白質画像において、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。

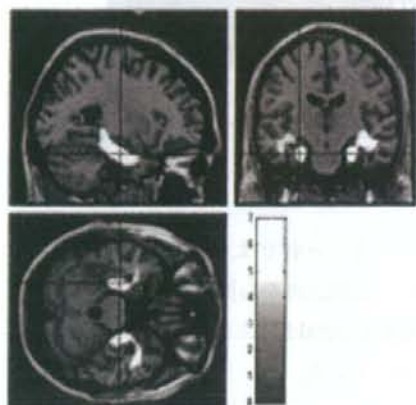


図7 DARTELによるVBMで解析されたMCI段階のアルツハイマー病での白質容積低下部位

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。

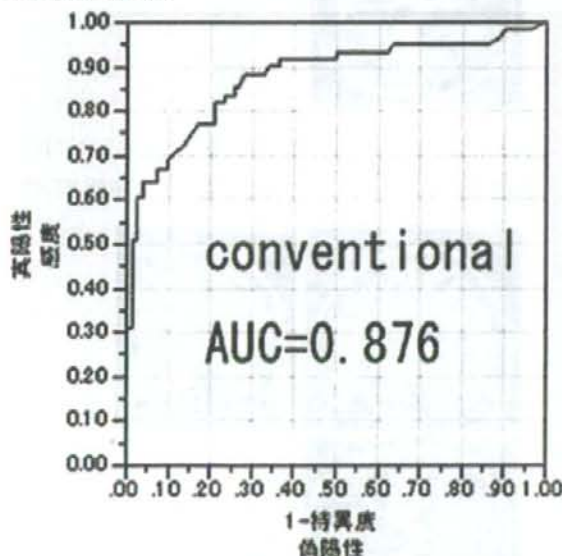


図8 SPM2による従来のVBMで解析された健常高齢者とMCI段階のアルツハイマー病の識別に関

するROC解析。

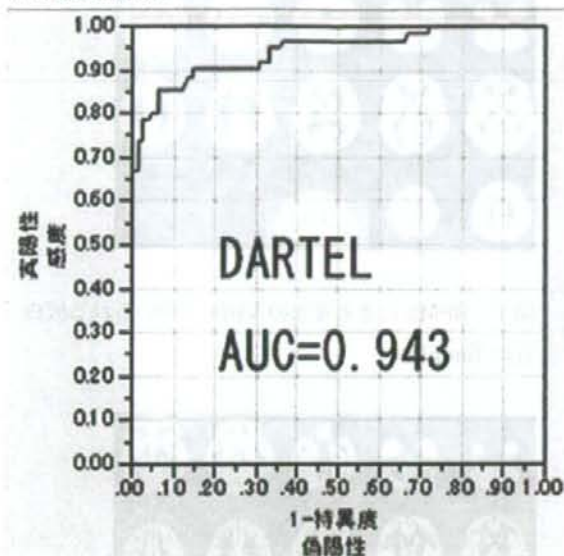


図9 DARTELによるVBMで解析された健常高齢者とMCI段階のアルツハイマー病の識別に関するROC解析。

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 |

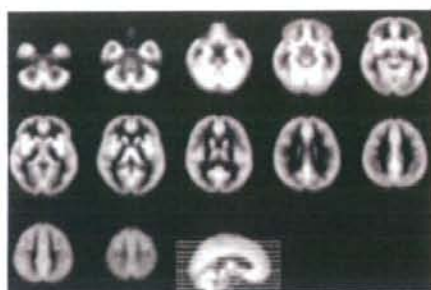


図1 SPM2による従来のVBMで用いられる灰白質のTemplate

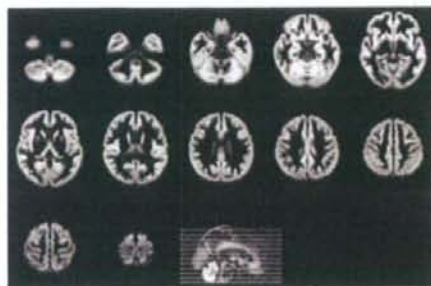


図2 DARTELのVBM用に作製された灰白質のTemplate

また、同様に作製された白質のTemplateも従来のTemplateに比べ解剖学的位置精度が高く、鮮明であった。

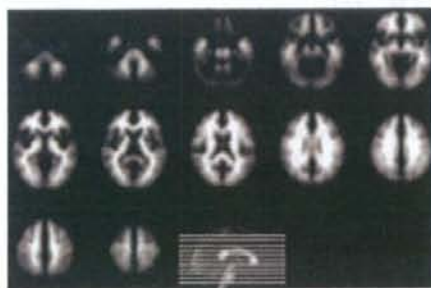


図3 SPM2による従来のVBMで用いられる白質のTemplate

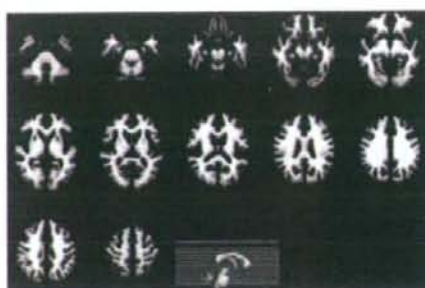


図4 DARTELのVBM用に作製された白質のTemplate

初期アルツハイマー病では、DARTELにより灰白質画像において両側海馬から海馬傍回到容積低下が観察され、従来のSPM2によるVBMよりも解剖学的構造に一致していた。

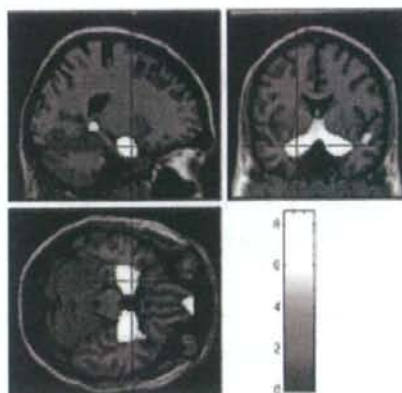
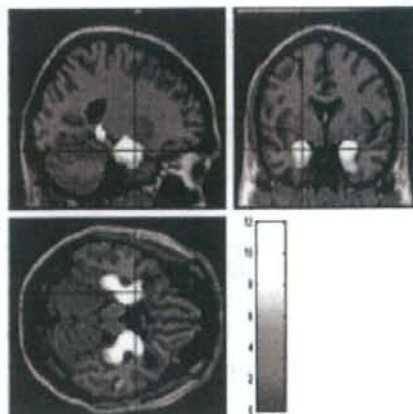


図5 SPM2による従来のVBMで解析されたMCI段階でのアルツハイマー病での灰白質容積低下部位



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の診断基準を充たす例がある。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と略)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”で一例の精神科医師が診察し、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名を対象とする。MIBGの遅延像で、1.49以下を高度低下とした。また、MIBGの遅延像での低下は連続的事象であることから、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した。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¹。診断基準上は中核症状をもたず

DLB unlikelyであるが、SPECT上の視領域の血流低下などの検査結果や幻聴と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

MIBG遅延像のH/M比で分類した対象者の臨床診断を表1に示す。

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(初診時MMSE24以上が3例)、possible DLB 6例(初診時MMSE24以上が2例)、PDD 2例(初診時MMSE24と26)、記憶障害型DLB疑い2例。幻聴や妄想を伴う

DLB 疑い 2 例。反復性うつ病性障害から MSA に進展した 1 例。多発脳梗塞+糖尿病 1 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(症例 2)、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(症例 1)。possible DLB の 1 例は 10 年間の幻覚妄想状態が先行していた(症例 3)。

2. MIBG 高度低下群の非定型的臨床経過を呈する症例提示

【症例 1:健忘型 MCI で発症し 66 ヶ月後に probable DLB に進展した女性例】

(現病歴)69 歳時、記憶障害を主訴に当院初診。MMSE 30/30。記憶検査では境界域。MRI では前頭葉と頭頂葉の軽度の萎縮。SPECT では頭頂葉、後部帯状回、楔前部の血流低下。経過観察とした。70 歳時、自覚的には記憶障害が進行。MMSE 27/30、記憶検査で遅延再生の障害が疑われた。MRI で軽度の海馬の萎縮。SPECT では頭頂葉、後部帯状回、楔前部の血流低下が進行。AD の臨床診断でアリセプト治療を開始。以後継続的に検査を行い、遅延再生障害を中心とした記憶障害の進行が確認されたが、全般的な認知機能障害の

進行は軽微であり軽度認知症のレベルにとどまっていた。初診から 66 ヶ月後の 75 歳時、構音障害と軽度の parkinsonism を認めた。MRI 上の海馬萎縮は進行し、SPECT では前頭葉、頭頂葉、後部帯状回、楔前部の血流低下を認めたが、後頭葉の血流低下は認めなかった。MIBG 遅延像で 1.32。変動する認知機能障害と幻視は認めなかった。臨床診断を possible DLB に変更。以後の 1 年で parkinsonism が進行するとともに、全般的な認知機能障害は中等度に進行した。

【症例 2:反復性うつ病性障害発症 40 年後、治療再開 7 年後に probable DLB に進展した女性例】

(現病歴) 30 歳代にうつ病エピソードを発症。71 歳、意欲低下、抑うつ気分を主訴に当院初診。うつ病の診断で以後継続的に薬物治療。79 歳、幻視が出現し、変動する認知機能が顕在化、parkinsonism は認めず。このころから抑うつ気分は目立たなくなり抗うつ剤は中止し、幻視と睡眠障害が主症状となった。心理検査(WMS-R 後記)で記憶障害が確認されたため、probable DLB に診断変更。81 歳時に軽度の筋強剛が出現したが、全般的認知機能障害は軽度にとどまる。

(79 歳時の検査) WMS-R 言語性記憶 65、視覚性記憶 63、一般的記憶 62、注意/集中力 66、遅延再生 66。MRI: 海馬萎縮、軽度小脳萎縮、側頭葉-前頭葉萎縮。ECD-SPECT: 大脳皮質の血流は、外側前頭前野-内側前頭前野-前帯状回、内側側頭葉、脳梁後部皮質で低下。後頭葉は比較的保たれている(図 1)。MIBG 遅延像で 1.48。

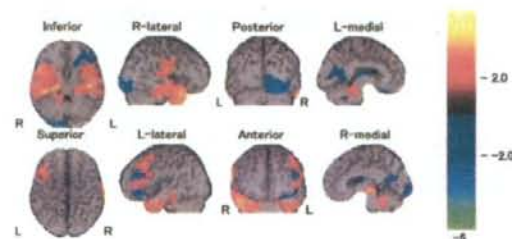


図 1. 79 歳時 ECD-SPECT の eZIS 画像

【症例 3:妄想性障害から 14 年後に possible DLB に進展した女性例】

(現病歴) 59 歳、隣人に悪口を言われていると訴え始めた。61 歳、精神科を受診、幻聴、被害妄想あり、老年

期精神障害(妄想性障害)の診断で少量の抗精神病薬治療を開始した。その後悪口が少し気にならなくなった。70歳、引越しが決まってから短期間の混乱状態を認めたが、やがて落ち着き、単身生活をしていた。

70歳時、当院に転医、初診時主訴は記憶障害。老年期幻覚妄想状態、AD疑と診断した。MMSE 13/30, HDS-R 11/30。MRI: び慢性脳萎縮、両側側頭葉、小脳半球の萎縮、海馬萎縮は軽度。橋、内包前脚などに虚血性変化。ECD-SPECT: 両側頭頂葉(左優位)、両

側側面～内側前頭葉、両側外側側頭葉、後部帯状回で低下。脳血流低下はADパターン。

73歳時、MRIは前回に比して変化なし。ECD-SPECT左優位前頭前野で低下。頭頂葉皮質-後部帯状回は相対的に保たれていた(図2)。MIBG遅延像で1.42。診断をpossible DLBに変更、変動する認知機能障害とparkinsonismは目立たなかった。74歳時、手術の後から急速に認知機能障害が進行した。

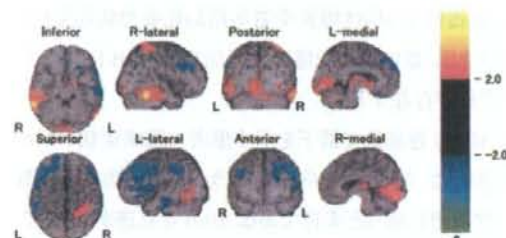


図2. 73歳時ECD-SPECTのeZIS画像

表1. MIBG遅延像のH/M比で分類した対象者の臨床診断

範疇	MIBG 高度低下群	MIBG 中等度低下群	MIBG 軽度低下群	MIBG 正常群
MIBG遅延像でのH/M比	1.49以下	1.5-1.74	1.75-1.99	2.0以上
総数(男:女)	26(10:16)	8(2:6)	20(8:12)	22(8:14)
probable DLB	12例	2例	2例	1例
possible DLB	6例	3例	3例	2例
DLB疑い	記憶障害型 2例 幻聴妄想を伴う 2例	記憶障害型 3例	3例	1例
その他の診断	反復性うつ病性障害からMSAに進展 1例 多発脳梗塞+糖尿病 1例		AD 7例 特定不能の認知症 3例 記憶障害型MCI 1例 NPH 1例	AD 14例 特定不能の認知症 2例 記憶障害型MCI 1例 症候性部分てんかん 1例
MIBG検査時年齢(平均)	63-84(74)歳	65-83(75)歳	60-88(77)歳	56-88(74)歳
初診時MMSE(平均)	9-30/30(20.5/30)	15-28/30(23/30)	11-29/30(22/30)	13-30/30(22.5/30)

3. 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。初診時MMSE24/30以上が5例。

臨床診断内訳: probable DLB 2(初診時MMSE24/30以上が1例)。possible DLB 3(初診時MMSE24/30以上が2例)。記憶障害型DLB疑い3(初診時MMSE24/30以上が3例)。

臨床経過の特徴: 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。

4. 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。初診時MMSE24/30以上が11例。

臨床診断内訳: probable DLB 2(初診時MMSE24以上が0例)。possible DLB 3(初診時MMSE24/30以上が2例)。DLB疑い3(初診時MMSE24/30以上が1例)。

AD 7(初診時 MMSE24/30 以上が 3 例). 特定不能の
認知症 3(初診時 MMSE24/30 以上が 3 例). 健忘型
MCI 1 (MMSE 29/30). NPH 1(MMSE 27/30).
臨床経過の特徴:possible DLB の 1 例は老年期妄想状
態(不実妄想, MMSE29/30).

5. 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. 初診時
MMSE13-30/30, 平均 22.5/30. 初診時 MMSE24/30 以
上 8 例.

臨床経過の特徴:possible DLB 2. probable DLB 1.
DLB 疑い 1. AD 14. 特定不能の認知症 2. 症候性部
分てんかん 1. MCI 1.

D. 考察

MIBG 心交感神経シンチの DLB の補助検査への使用
はほぼ確立されているが^{2,3}, 意義づけの程度につい
ては必ずしも一致していない¹. また後期像における H/M
比の cut off 値 1.5 では DLB を AD から鑑別する感度は
96.3%, 特異度は 100%とする報告があるが⁴, cut-off
値設定は明確ではない. 合併する糖尿病, 抗うつ剤の
内服など MIBG の取り込みを低下させる要因も存在する.
今回の検討では, MIBG の遅延像での H/M 比が 1.49
以下を高度低下群とし, その臨床的特徴を解析した.

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 の臨床診断基準を充たさない例
が存在する. また, うつ状態を合併する認知症では DLB
が鑑別に上がるが, 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しているうちに脳萎縮や認知機能
障害が顕在化し, 器質性妄想性障害と診断変更し, 機
能画像検査で DLB に類似する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 圏に発展すると推測される患者
が含まれるので, 経過観察が必要である.

E. 結論

1. 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 の臨床診断基準を充たさ
ない例が存在する.
2. 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 圏に発展すると推測される患者が含
まれるので, 経過観察が必要である.
3. 反復性うつ病性障害や老年期幻覚妄想状態を初期
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.
4. 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.

参考文献

1. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Consortium on
DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy
bodies: third report of the DLB consortium. *Neurology*
2005; 65: 1863-72
2. Yoshita M, Taki J, Yamada M. A clinical role for
[123I]MIBG myocardial scintigraphy in the distinction
between dementia of the Alzheimer's-type and dementia
with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;
71: 583-8.
3. Oide T, Tokuda T, Momose M et al. Usefulness of
[123I]metaiodobenzylguanidine ([123I]MIBG) myocardial
scintigraphy in differentiating between Alzheimer's
disease and dementia with Lewy bodies. *Intern Med* 2003;
42: 689-90.
4. Yoshita M, Yamada M. Occipital cerebral hypoperfusion
and cardiac sympathetic dysfunction in the dementia with
Lewy bodies and dementia of the Alzheimer's type and
dementia (abstract). *Neurology* 2003; 60: A208.

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：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

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軽度認知障害 (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、うつ状態が注目されており、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 (男性 16 名、女性 19 名; 平均年齢 75.3 歳)、軽度 AD 群 39 例 (男性 12 名、女性 27 名; 平均年齢 75.6 歳) 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、客観的には抑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。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。

A. 研究目的

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軽度認知障害 (MCI) を診断するためには、現在のところ脳機能および形態画像検査が最も鋭敏とされる。次いで、広範な神経心理学的検査が実施されているが、信頼性の低さが指摘されている。当初は MCI の認知機能障害のみが注目されていたが、最近では精神症状に関する報告も増えつつある。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 群において主観的および客観的尺度を用いてうつ状態を評価し、MCI の診断における重要性を検討した。

B. 研究方法

2007 年 5 月から 2008 年 12 月に熊本大学医学部附属病院神経精神科専門外来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 Neuropsychiatric Inventory (NPI) と患者本人の主観的抑うつ評価尺度である Geriatric Depression Scale (GDS) を用いた。
(倫理面への配慮)

患者本人および家族に対し、十分研究内容を説

明し、同意を得た。

C. 研究結果

MCI 群 35 例（男性 16 名、女性 19 名；平均年齢 75.3 歳）、軽度 AD 群 39 例（男性 12 名、女性 27 名；平均年齢 75.6 歳）が解析対象となった。NPI で示される何らかの精神症状を有していたのは MCI 群では 28 例（80.0%）、軽度 AD 群では 36 例（92.3%）であり、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 5 例（71.4%）であったが、MCI 群では 4 例（44.4%）であった。

D. 考察

MCI の診断基準において、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、GDS による主観的抑うつの頻度においては MCI 群の方が軽度 AD 群より高く、注目すべき点である。さらに、MCI 群では、主観的には抑うつを伴っているにも関わらず介護者にはうつと評価されていないことが多かった。これらのことから、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 Behavioral Pathology in Alzheimer's Disease (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

- Shinagawa S, Toyota Y, Ishikawa T, Fukuhara R, Hokoishi K, Komori K, Tanimukai S, Ikeda M : Cognitive function and psychiatric symptoms in early- and late-onset frontotemporal dementia. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25 : 439-444, 2008
- 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 Neuropathol* 115 : 561-575, 2008
- 石川智久, 中川賀嗣, 小森憲治郎, 池田 学, 田辺敬貴 : 右側優位の側頭葉萎縮をともなった相貌認知障害の一症例. *高次脳機能研究* 28 : 1-10, 2008
- 松本直美, 小森憲治郎, 伏見貴夫, 池田 学, 田邊敬貴 : Semantic dementia 例の語彙に関する多角的検討. *神経心理* 24 : 266-274, 2008
- 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

- Ikeda M, Shigenobu K, Fukuhara R. Symposium: Dementia Research in Asia
- "The prevalence of dementia among the community-dwelling elderly in Japan: Findings from the 2nd Nakayama Study". 13th Pacific Rim College of Psychiatrists Scientific Meeting, Tokyo, October 30-November 2, 2008
- Ikeda M, Shinagawa S. Symposium: Behavioral and Psychological Symptoms in dementia
- "Eating problems of dementia patients". 2nd Asian Society Against Dementia, Kaohsiung Taiwan, October 17-19, 2008

Ikeda M. Symposium: Dementia and depression in Thailand and Japan: What are differences from the West? "Neuropsychiatric Symptoms of Dementia in Japanese Patients". World Federation of Societies of Biological Psychiatry 2nd WFSBP Asia-Pacific Congress, Toyama Japan, September 10-13, 2008

Ikeda M., Shinagawa S, Kamimura N, Hashimoto M. Symposium: Food for Thought: Alterations in gustation and olfaction in FTD "Characteristics of abnormal eating behaviours in FTD -a cross-cultural point of view". World Federation of Neurology, Aphasia and Cognitive Disorders Research Group Conference, Edinburgh UK, August 28-31, 2008

池田 学. シンポジウム「前頭側頭型認知症 (FTD) をめぐる基礎と臨床の最前線」. FTD の症候学. 第 49 回日本神経学会総会, 横浜, 5 月 15-17 日, 2008

池田 学. シンポジウム「地域社会における認知症医療」. 地域の認知症ケアで医療に求められるもの. 第 50 回日本老年医学会, 幕張, 6 月 19-6 月 21 日, 2008

池田 学. シンポジウム:「RBD とその近縁領域」. レビー小体型認知症の症候学. The Fourth Sleep Symposium in Kansai-Kumamoto, 熊本, 8 月 2 日, 2008

池田 学. シンポジウム:「前頭側頭葉変性症 (FTLD) と ALS における TDP-43 をめぐる最近の進歩」. FTLD の臨床と治療. 第 27 回日本認知症学会, 前橋, 10 月 11 日, 2008

池田 学. シンポジウム:「臨床の技 (スキル)」. 認知症. 第 32 回日本高次脳機能障害学会, 愛媛, 11 月 20 日, 2008

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

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

報告者氏名：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

研究要旨

当院では外来ベースで認知症、軽度認知障害および、協力の得られた正常認知機能を有する症例に関して、MMSE、VSRADを中心にデータを蓄積してきた。各症例において、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システムを構築した。高次脳機能検査、髄液検査、SPECT e-zis 解析なども可能となった。また、診察医によるばらつきをなくし、初回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。本研究班が発足してから、上記の初回検査が施行された症例数は713例で、特にMMSE24点以上のMCIは320例（44.8%）であった。さらに2年間（計3回）の追跡がされている症例は75例で、そのうち初回MMSE24点以上の症例は50例であった。50例中、2年後に14例（28%）がMMSE24点未満になった。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。当院では、積極的に剖検を施行しており、剖検率は約30%であった。死後に全例頭部3T-MRIを施行してから剖検を行っている。3年間の間に、MCI剖検例は1例だけで、神経病理学的に神経原線維変化、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年間は短期間であり、多数例を長期的に追跡し剖検を得るシステムを、多施設間で構築することが重要である。

A.研究目的

当院において、2006年6月より認知症、MCIおよび、正常認知機能を有すると考えられ協力の得られた症例に関して、外来ベースでMMSE、VSRADを中心にフォローを継続している。本班会議の最終年にあたる今回は、当院におけるものわずれ外来の現状、剖検、および特に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

ものわずれ外来：初回のデータが登録された段階で、外来受診1年ごとに再検査が自動的に施行されるシステムを構築してきたが、基本的検査内容はMMSE、VSRADに限ったものであった。2007年後半から分担研究者（高尾）が開始したものの忘れ外来では、MCI症例を中心に、ADAS-cog、RBMTといった高次脳機能検査、髄液検査によるバイオマーカーなども施行できるようにした。2008年より、SPECTによるe-zis解析（アルツ

ハイマー疾患特異領域解析)が、近医放射線科に依頼することで可能となった。高次脳機能検査に関しては、医師だけで検査に対応することは困難となったため、毎週月曜日の午後を高次機能検査外来とし、近隣大学の心理学部大学院生による検査を行うシステムを2008年10月から開始した。終了後医師とカンファレンスを行うこととしている。

当院を受診する患者は、ものわずれ外来を受診する以前に、一般神経内科外来を受診する患者が多いため、初診医による初回検査に差がでないようにするため、電子カルテの特性を生かして、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、高次機能検査予約が行われるようにシステムを改変した。

剖検：院内死亡例だけでなく、在宅で死亡した症例も、極力剖検を行うようにしている。剖検直前に全例頭部3T-MRIを施行し、剖検を行っている。右前頭葉、小脳の一部は -80°C にて凍結、左半球は中性ホルマリン固定後、ルーチンブロック19箇所(SPECTで初期から血流低下が生じる部位を含む)を採取している(表1)。組織染色は、HE、K-B、メセナミン銀に加え、免疫染色として、アミロイド β 、リン酸化タウ、リン酸化 α シヌクレイン、GFAP、ユビキチンを自動免疫染色装置(ペンタナディスカバリー)で施行している。症例によっては、TDP-43、プリオンに対する抗体も使用している。

表1：剖検時ルーチンで検索される解剖学的部位。

1	Frontal and Cingulate	11	Cerebellum and dentatus
2	Caudate	12	Midbrain
3	Putamen and Meynert	13	Upper pons
4	Amygdala	14	Medulla
5	Sup and middle temp.	15	Sup. Frontal (watershed)
6	Thalamus	16	Globus pallidus, basal ganglia
7	Ant. hippocampus	17	Supramarginal
8	Post. hippocampus	18	Posterior cingulate
9	Motor and sensory	19	Cerebellar vermis
10	Visual cortex		C5, 7, 8, T1, 4, 6, 10, L1, 2, 4, S

倫理面への配慮：各種検査は通常診療範囲内であり、通常の医療倫理で許容される内容と考慮される。

C.研究結果

MCI 症例：2008年12月11日までに初回VSRADおよびMMSEが施行された症例数は713例で、そのうちMMSEが24点以上を呈する症例をMCI群とすると320例(44.8%)であった。図1に示すように、MMSEとVSRAD z-scoreとの間に明らかな相関を認めなかった。

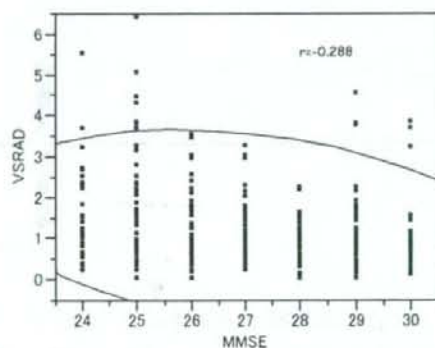


図1：MMSE24点以上におけるMCI症例で、MMSEとVSRAD z-scoreとの間に明らかな相関を認めない。

713例のなかで、2回目(1年後)のVSRAD、MMSEが施行された症例は194例(その時点でMCIは93例；47.9%)、3回目(2年後)のVSRAD、MMSEが施行された症例は75例(その時点MCIは38例；50.6%)であった。3回のフォローがなされた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点未満になった(図2)。この14例の初回VSRAD z-score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(図3)。

SPECT：現在まで38例において、データがそろったが、この38例のなかで、MMSE24点以上の症例(14例)と23点以下の症例(24例)の比較では、severity, extent, ratioに、有意差はなかった。

髄液バイオマーカー：検査対象には、入院の上髄液採取を施行し、9例のデータを得た。臨床的に amnesic-MCI を対象にしたが、4例は MMSE が 22-23 点で、3例は臨床的に AD と考えられた。ADAS-cog は 9.1 ± 2.6 (5.0-13), RBMT-SPS 13 ± 5.8 (4-19), tau 320 ± 180 (300pg/ml 以上 4例), p-tau 68 ± 27 (55pg/ml 以上 6例)であった。SPECT は severity 1.39 ± 0.52 , extent 20.6 ± 17.7 , ratio 4.25 ± 3.66 であった。

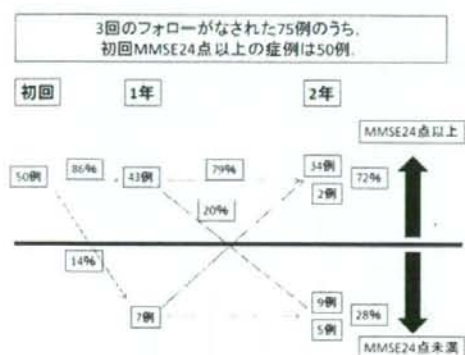


図 2: MCI 症例の MMSE 得点の推移。2年間で約 28% が MMSE23 点以下に低下した。また、MMSE の得点が改善する症例もある。

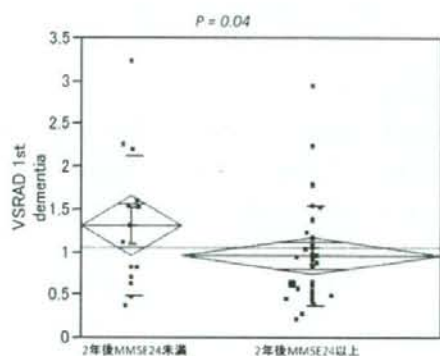


図 3: 2年後に MMSE が 24 点未満に低下する症例では、初回 VSRADz-score が 1.30 程度まで上昇し、2年後も MMSE が 24 点以上出会った症例よりも、有意に高値であった。

高次脳機能検査：ADAS-cog, RBMT はルーチンとして施行しているが、当院における対象の特性もあるが、RBMT 検査の実施が困難で、他の検査と比

較しても得点になりにくい傾向が示唆された。今後どういった検査を施行すべきか検討を要する。
剖検：本会議期間中に当院で得られた剖検数は、2006年7例、2007年26例、2008年27例、2009年1例である。内訳は AD 4例、MCI 1例、レビー小体病 (含むパーキンソン病) 3例、プリオン病 3例、筋萎縮性側索硬化症 10例、脊髄小脳変性症 (多系統萎縮症を含む) 6例、進行性核上性麻痺 1例、筋疾患 2例、脳血管疾患 17例、などであった (表 2)。

表 2: 剖検症例の内訳

Diagnosis	No. of cases
CVA	17
ALS	10
SCA, MSA	6
CJD	3
Dementia, AD	4
PD, DLB	3
PSP	1
MCI	1
Controls	2
Others	15

MCI で死亡し、剖検になった 1 症例は、神経病理学的には神経原線維変化、嗜銀性顆粒が海馬、海馬傍回中心に認められた (図 4)。



図4: MCI の状態で死亡した症例に剖検例。海馬から海馬傍回りに神経原線維変化、嗜銀性顆粒を認めるが、アルツハイマー病を示唆する所見を認めなかった。

D. 考察

3年間の検討期間中に、ものわすれ外来を中心とする、認知症診療システムの改善を行うことができた。

MCI 症例においては、経過中に進行する症例と、進行しない症例をどのように初期の段階で鑑別できるかが重要である。また、MMSE でみた場合は、改善傾向を認めた症例もあったことは注目に値する。MMSE が改善した症例は、認知症とはいえないわけで、個々の症例の診療録をみても、特に認知症が顕在化していることはなかった。すなわち、MCI の診断には、ある一点だけで施行する、MMSE などの簡便な高次機能検査では限界があると考えられる。

当院における現在までの結果および、日常診療のレベルでは初期の段階で、MCI 症例が、将来的に認知症に移行するか否かの判定材料の検査方法の1つとして、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、症例数に限りがあり、今後さらなる検討が必要である。

E. 結論

MCI と考えられる症例に対して、日常臨床の場面では、一律に多数の検査を行うことは、診療レベルの違い、対象の違いに加え、今後増加する患者数や、それに伴う医療経済的側面を考慮すれば必ずしも実際のでない。

そのためにも、今後どういった MCI 症例が認知症に進展するのかが予測可能な、ある程度簡便で、信頼性の高い手段を得ることが重要である。

MCI はその性質上(定義上)、さらには今回の検討からも、経過とともに改善する症例もあることから、その自然歴を検討するには、長期間にわた

るフォローが必要であろう。加えて、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、MCI 症例の剖検を得ることも困難であり、限界がある。

従って、今後 MRI, VSRAD, 脳脊髄液や血液検査のバイオマーカー、高次機能検査の検討に加え、さらに剖検を得ることで、詳細なデータを蓄積し解析することが、日常臨床における MCI 早期介入手段を得ることを可能とするものである。今後引き続き、MCI 症例を長期的に追跡し、剖検まで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

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

足立智英, 高尾昌樹, 森泰昌, ら. Neurological CPC: MPO-ANCA 陽性を認めた多発性脳梗塞の74歳男性例. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 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 Japan22:167, 2008

H. 知的所有権の取得状況(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

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

嶋田裕之¹⁾、安宅鈴香¹⁾、竹内潤¹⁾、河邊譲治²⁾、重松誠⁴⁾、和田康弘⁴⁾、塩見進²⁾、森啓³⁾
渡邊恭良⁴⁾、三木隆己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

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において神経心理検査所見、FDG-PET、MRI画像、髄液バイオマーカーを比較検討した。【方法】臨床的にADと診断された患者44名中、PiB陽性が34名、PiB陰性が10名であった。画像検査はFDG-PET、頭部MRIを行った。髄液バイオマーカーはAβ1-40、1-42、タウ、リン酸化タウを測定した。【結果】PiB定量値であるDVRでは両群で有意差が認められた。髄液バイオマーカーではtau、p-tauで両群間に有意差が認められた。またAPOE遺伝子でも差が認められた。MRI、FDG-PETをあわせた結果からは、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MRI、FDG-PET、髄液バイオマーカーとも特徴的な変化を認めず、DLBやNFTDなども疑われたが、診断は保留とした。【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

Pittsburgh大学のKlunk博士らのグループによって始められたアミロイドイメージングはその後、種々の化合物が開発され、多くの施設で研究や臨床診断に用いられるようになってきた。それらの化合物の中で最も頻用されている物質がKlunk博士らが開発したPittsburgh Compound B (PiB)である。2005年以来我々の施設でもPiBの合成に成功し、その後現在までに検査を行った患者数はのべ140人に達した。その内訳は、アルツハイマー型認知症(AD): 55例、MCI: 40例、健常者: 10例、レビー小体型認知症: 5例と前頭側頭型認知症: 5例、その他: 5例、そして複数回施行した患者が20例である。

基本的にアミロイドイメージングは脳内アミロイドつまり老人斑を画像化する方法であり、アミロイドの沈着する疾患、特にアルツハイマー型認知症の診断において大きな力を発揮することが期待されている技術である。しかし我々が臨床的にはADと診断した症例でアミロイドイメージングを行っても陰性で老人斑の蓄積が否定的である症例が存在することが分かってきた。

本研究ではこれらの臨床的には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、APOEなどの値を比較検討した。

B.研究方法

大阪市立大学老年科神経内科外来において外来主治医が、神経学的診察、スクリーニング血液検査（一般生化学、血清梅毒反応、甲状腺機能、ビタミンB1、B12、葉酸）、心理検査（HDS-R、MMSE）、スクリーニングMRIにて臨床的に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撮影で動脈採血は行っていない。PiBの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(ROI)のDVR(distribution volume ratio)を算出した。PiB陽性陰性の判断は、その各ROIのDVR値の平均値と最も高い数値を示した部位のDVR値を参考に視覚的評価も加えて総合的に陽性陰性の判断を行った。

神経心理検査はMMSE、HDSR、RBMTのほか、より詳細な心理検査としてAD診断用心理検査セットを行った。その詳細は以下の通りで、それらはADで障害されやすく、その認知機能障害を特徴づけるものとして記憶機能、視空間認知能、注意実行機能をそれぞれ複数の検査にて評価するように設定されている検査である。その内訳は記憶機能の検査としてcategory-Cued memory test、Picture memory test、WMS-Rの中の視覚再生課題I、II、視空間認知能検査としてClock drawing、Block design test、注意実行機能評価としてはWord fluency、kana dual attention test、Trail making testを行うようになっている。またうつ病の鑑別のためにGeriatric Depression Scale(GDS)を行い診断の参考とした。

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、I-42、タウ、リン酸化タウを測定し、また白血球より抽出したDNAによりPCR法にてAPOEの遺伝子型を決定した。統計学的解析はSPSSを用いて行った。

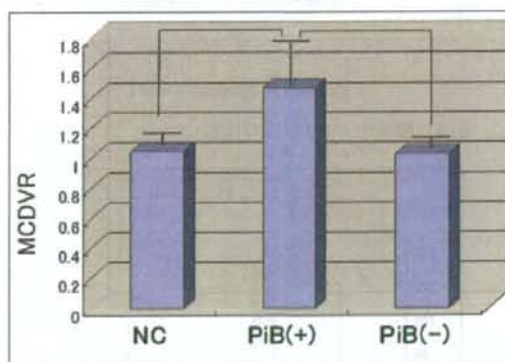
本研究における、すべての部分は当大学の倫理委員会にて承認されている。

C.研究結果

入院後上記の検査を行えた患者のうち、AD診断用心理検査セットにて、その認知機能障害が明らかにアルツハイマー型認知症と診断される患者44名(男性16例、女性28例、平均年齢72.5±9.0才、mean±SD、以下同様)にてPiB-PETを施行した。その中でPiB陽性が34名(男性13例、女性21例、平均年齢73.3±7.4才)であり、陰性が10名(男性3例、女性7例、平均年齢75.1±2.4才)であった。

この両群において心理検査を比較するとMMSEは陽性群23.5±3.4、陰性群23.9±2.6で有意差はなく、リバーミード行動記憶検査もそれぞれ7.6±3.4、8.3±4.0、CDRも1.2±0.5、1.1±0.4ですべて有意差は認めなかった。しかしHDS-Rは陽性群22.6±3.0、陰性群18.4±2.8と陰性群で有意(P<0.01)に低値を示した。またアミロイド蓄積を定量的に表した値であるDVRは陽性群1.47±0.25、陰性群1.01±0.14で陽性群の方が有意に高値であった(図1)。

図1 AD患者においてPiB陽性群と陰性群および健常者におけるアミロイド蓄積の比較



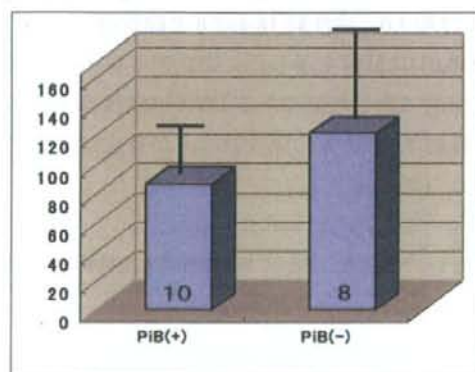
NC: 健常者、PiB(+): 陽性群、PiB(-): 陰性群

以下のAPOE遺伝子型および髄液バイオマーカーに関する検討はそれぞれの測定を行えた患者が陽性群では10例であったため、その症例数での検討である。

APOE 遺伝子型は PiB 陽性群では APOE4 を有する患者が 8 例中 6 例で認められたのに対し、陰性群では 1 例も認められなかった。

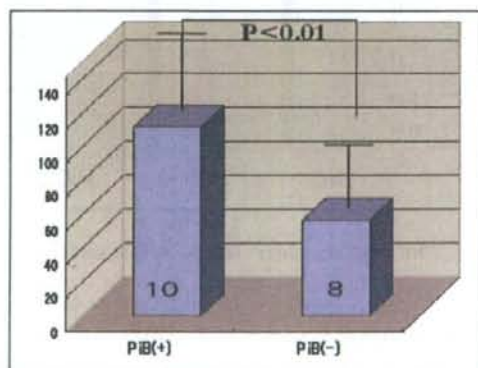
髄液中のバイオマーカーに関する検討では Aβ1-42 は陽性群 86.4±20.8 pmol/l, 陰性群 121.6±55.9 pmol/l で陽性群において低値を示す傾向にあったが有意ではなかった (P<0.13) (図 2)、Aβ1-40 は陽性群 1734.4±485.6 pmol/l, 陰性群 1625.2±518.7 pmol/l であり有意差は認めなかった。また tau は陽性群 589.3±222.6 pmol/l 陰性群 236.5±205.6 pmol/l, p-tau は陽性群 111.2±37.8 pmol/l、陰性群 62.9±41.9 pmol/l であり、ともに陽性群で有意に高値を示した (図 3)。

図 2 髄液中 Aβ1-42 濃度の比較



PiB 陽性群で低値傾向を示した。

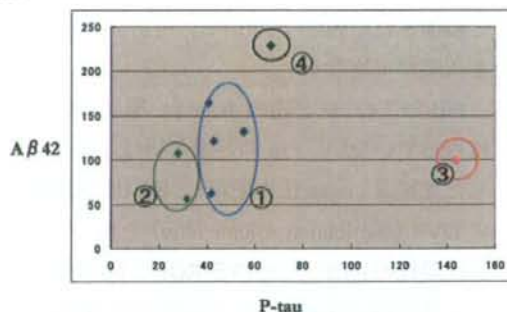
図 3 髄液中 P-tau 濃度の比較



PiB 陽性群で有意に高値を示した。

PiB 陰性群において、これらの髄液バイオマーカーの分布をグラフにしてみると図 4 のようになった。

図 4 PiB 陰性群における髄液バイオマーカーによる分布図



この図においてそれぞれの症例の頭部 MRI の詳細な解析、FDG-PET の結果、それに髄液バイオマーカーを組み合わせると上図の様に 4 群に分類することができた。

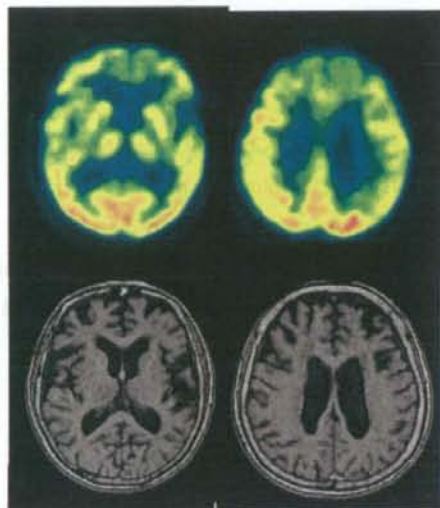
このうちグループ①は以下の図 5 の MRI 像のように側頭葉内側部に明らかに左右差を認め、さらに迂回回、側頭極の萎縮などの特徴が認められた。これらの MRI の特徴は嗜銀顆粒性認知症 (Argyrophilic grain dementia : AGD) で報告されているものと合致する特徴であり、この群は AGD であると考えられた。

図 5 グループ①の頭部 MRI 画像



さらにグループ②は図6の様にFDG-PETにて前頭葉の糖代謝の低下が認められ、またMRI上前頭葉の萎縮が認められ、前頭側頭型認知症が疑われた。

図6 グループ②の頭部FDG-PETおよびMRI画像



上段がFDG-PET画像、下段がMRI画像

さらにグループ③は頭部MRI上明らかな萎縮は認められず、FDG-PETでも特に低下は認められず正常所見であった。またPiB-PETの平均DVR値は陰性群の中で最も高値の1.23であった。髄液バイオマーカーではp-tauが144 pmol/lときわめて高値を示し、Aβ1-42は他のAD群と同様程度の100.5 pmol/lと低値を示した。このことはPiB-PETの視覚的評価は陰性であったが、すべての検査結果を総合的に判定するとADが最も考えやすいと思われた。

グループ④は以上のどの検査にても特徴的な所見が得られず、今回は判定保留とせざるを得なかった。

D. 考察

現在の医学におけるアルツハイマー型認知症の診断は神経学的所見、画像所見、神経心理検査結果に基づいて除外診断で行われているのが現

状である。このためそれらの項目において異常が認められない疾患はすべてADと臨床的には診断されている可能性がある。しかし早期にはAD様の臨床像を呈しながらも、実際にはADと異なる病理像を持つ疾患が混入している可能性があり、経過を追って詳しく検査診察を繰り返せば、他の疾患と診断できる可能性があると思われる。しかしそれでは診断までに時間がかかりすぎるし、今後アルツハイマー型認知症を中心に治療法が開発される時代が訪れるときに、患者に不利益が生じる恐れがある。そのため積極的にそれらを診断していく必要があると思われる。

これらのアルツハイマー型認知症に似て異なる群を抽出するのに最も優れた方法がアミロイドイメージングと思われる。つまり臨床的にADと診断された患者群にアミロイドイメージングを行うとある一定数の陰性群が認められるのである。我々の研究ではほぼ2割程度と考えられ、決して少ない数ではないと考えている。

本研究ではこのアミロイドイメージングで陰性を示す患者群の背景病理に生前どこまで迫れるかを検討してみた。APOEで比較すると陽性群では8例中6例でAPOE4が陽性であったのに比し、陰性群では1例もAPOE4を持つ患者がいなかったことは全く異なる患者群を見ている事を示唆しており興味深い。

この我々が発見した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。まず①群であるが、これは頭部MRIにて、側頭葉内側部に著明な左右差を認める群である。つまり側頭極の萎縮、側脳室下角の開大、迂回回の萎縮などが認められるのである。これらの特徴は斎藤らが報告しているように嗜銀顆粒性認知症(AGD)に合致する所見であり、髄液バイオマーカーでp-tau、tauの増加がAD群ほどに目立たず、AGDとして矛盾しない所見であった。

また②群で頭部MRI、FDG-PET上、前頭、側頭葉の萎縮、ブドウ糖代謝の低下が認められた群

である。この画像萎縮を有意にとれば前頭側頭型認知症(FTD)が最も疑われるが、症候学的に FTD に特徴的な脱抑制、常同性の亢進、被影響性の亢進などの所見が認められず、診断学的には FTD とは断定できない。しかしこれらの疾患は認知症として発症早期であり、まだ FTD としての特徴的な所見が乏しいため、臨床的に AD と診断されていた可能性があると考えられる。今後はこういった症例の経過を追跡し、症状がどう変化していくか検討することが重要であると考えられる。

次に③群であるが、これは PiB-PET の視覚判定では陰性であった患者で非 AD 型と考えられた例である。本例は髄液バイオマーカーで tau、p-tau が他群に比較し著明に高値を示していることが特徴である。この上昇は通常 AD 群として判断しても良い高値である。また本例の PiB-PET の最高 DVR 値は 1.25 であり、陰性例の中では最も高い値を示していた。しかし画像上は海馬萎縮ははっきりしなかったが、本例は AD である可能性が高いと考えられた。

最後に④群であるが、これは上記のいかなる検査でも特徴的な異常がつかまらず、判断できなかった症例である。可能性のある背景病理としてはレビー小体型認知症(DLB)、神経原繊維優位型認知症(NFTD)などが上げられる。DLB としてパーキンソニズムを認めないことが合致しないが、初期ははっきりしないこともあり、否定はできない。このためその診断には MIBG 心筋シンチを行い、その取り込み低下を認めることが最も良い方法と考えられる。

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。特に AGD や NFTD、また非典型的な FTD やパーキンソニズムを呈しない DLB などは臨床症状から AD との鑑別は困難である。これらの正確な診断のためには PiB を含めた PET や MRI などの画像診断や、髄液バイオマーカー、

APOE 遺伝子診断などの補助検査が有用である。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

Ataka,S., Shimada,H., Kawabe,J., Yoshioka,E., Wada,Y., Tsutada,T., Shiomi,S., Mori,H., Miki,T., Watanabe.Y., : 4 cases of clinically diagnosed as Alzheimer's disease without accumulation of amyloid in the brain revealed by PiB-PET., 第 26 回日本認知症学会総会, 2007 大阪

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, Washington

H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他