

## 推定背景病理に基づく、amnesic MCI の前方視的検討

小尾智一<sup>1)</sup>

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

Amnesic MCI (aMCI) の臨床経過を前向きに検討することを目的とした。対象は 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。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 となった時点が悪化点とした。parkinsonism を呈さない 29 症例 (aMCI without 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 例において悪化を確認したのは 73% (11 例、平均 14.7 $\pm$ 7.8 ヶ月後) であった。Parkinsonism を合併する 25 症例 (aMCI with P) では、80% (20 例) が DLB/PDD と診断され DLB の 67% (4 例、20 $\pm$ 14.5 ヶ月後) と PDD の 77% (10 例、22 $\pm$ 15.1 ヶ月後) に悪化を確認した。aMCI without 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 with P は診断時に大部分が DLB/PDD に移行していた。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。

### A. 研究目的

高率に認知症に移行するとされている Amnesic MCI (aMCI) の臨床経過を前向きに検討することを目的とした。

### B. 研究方法

対象：MMSE が正常 (23/30 以下) かつ RBMT が低下しており、aMCI の病態を持つ 53 症例。aMCI without Parkinsonism (aMCI without P、29 症例) は Parkinsonism の合併なし。aMCI with Parkinsonism (aMCI with P、25 症例) は Parkinsonism を合併していた。

方法：まず、aMCI without P と、aMCI with P 症例の基礎疾患を推定した。Alzheimer 病の診断には NINCDS-ADRDA 診断基準 (2007) を用いた。側頭葉内側面の萎縮程度の判定は VSRAD によった ( $Z$ -score  $\geq$  1.2)。髄液バイオマーカーの異常の有無は hTau/A $\beta$  42 ( $\geq$  0.78) および pTau/A $\beta$  42 $\times$ 100 ( $\geq$  13) により判定した。PET

検査は SPECT (eZIS) により代替し、severity にて判定した ( $\geq$  1.19)。脳血管性認知症は NINDS-AIREN 診断基準 (1993) を用いた。DLB は DLB consortium (3rd) の診断基準により、1 年ルールを適用して PDD と DLB に亜分類した。Parkinson 病は厚生省・神経変性疾患調査研究班診断基準 (1996)、PSP は厚生労働省・神経臨床研究班の臨床診断基準 (2002) を用いて診断した。

以上の方法により、aMCI の背景病理推定に基づく診断をおこない、aMCI without P と、aMCI with P 症例の臨床経過を 6 か月ごとに前向きに検討した。悪化は、MMSE が 23 以下となったか、または CDR が 1.0 となった時点とした。

髄液 biomarker の測定は、当院倫理委員会の承認の元に行った。

### C. 研究結果

parkinsonism を呈さない 29 症例 (aMCI without 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 eZIS で後頭葉の血流低下を認めたため DLB 疑いと診断した。7% (各 2 例) が FTD と aMCI の病態診断にとどまった症例であり、各 3% (1 例づつ) が NPH と vascular dementia と診断された (表 1)。

6 か月以上の経過を観察しえた aMCI without

P の 15 例中悪化を確認できたのは 73% (11 例) で、平均 14.7±7.8 か月後であった (表 1)。このうち、側頭葉内側面の萎縮に左右差を認め、argyrophilic grain disease (AGD) を疑った症例は 24 か月後も不変であった。この症例には記憶障害を認めたが、不定愁訴が主という特徴があった。

表 1 推定疾患	例数	VSRAD 陽性	Biomarker 陽性	eZIS 陽性	経過 観察 例数	改善	不変	悪化	悪化時期
					経過観察が 6 か月未満の場合は判定していない				
Probable Alzheimer disease	17	10/17	11/14	11/17	15	1/15	3/15	11/15	14.7±7.8 ヵ月
DLB ? (eZIS で後 頭葉の取り込 み低下あり)	5	2/4	1/1	2/4	3	0/3	2/3	1/3	12 ヶ月
FTD	2	0/1	0/1	0/1	1			1/1	6 ヶ月
Amnestic MCI	2	0/2	/0	0/2	1		1/1 (12 ヶ月)		
NPH	1	1/1	/0	1/1	1		1/1 (48 ヶ月)		
Vascular dementia	1	0/1	/0	1/1	0				
AGD ?? 側頭葉内側面 の萎縮に左右 差あり	1	1/1	/0	0/1	1		1/1 (24 ヶ月)		

これに対して、parkinsonism の合併を認めた 25 症例 (aMCI with P) では、DLB consortium (3rd) の診断基準により 20 例 (80%) が DLB/PDD

と診断され 16% (4 例) が PD、4% (1 例) が PSP であった (表 2)。

6 ヶ月以上の経過を観察した aMCI with P の

22例では、DLBの67%（4例）とPDDの77%（10例）で、それぞれ20±14.5か月、22±15.1か月後に悪化を確認した（表2）。このうち、PSP

の1例は錐体外路症状の悪化に伴い認知機能の判定が困難であった。

表2 推定疾患	例数	VSRAD 陽性	Biomarker 陽性	eZIS 陽性	経過 観察 例数	改善	不変	悪化	悪化時期
					経過観察が6か月未満の場合は判定していない				
DLB	7	2/5	4/6	3/7	6	0/6	2/6	4/6	20±14.5 ヵ月
PDD	13	4/10	2/11	10/14	12	0/12	2/12	10/12	22±15.1 ヵ月
PD	4	1/4	0/3	1/4	3		2/3	1/3	48ヵ月
PSP	1	/0	0/1	0/1	1		錐体外路症状のため判定不能		

次に、aMCI without P症例の中で、probable ADと診断された17例を時系列に沿って解析し

た（図1）。時系列では、6か月ごとに認知機能を判定している。



悪化を認めた 11 例をみると、悪化の時期には 6 か月から 24 か月と大きな差があることがわかる。また、不変である症例の中には、24 か月の経過観察時点でも悪化を認めず、panic 障害のみを呈する症例 (★) があつた。この症例は eZIS が異常所見を示していたため probable AD と診断されたが、髄液 biomarker は正常範囲であつた。その病態について再検討を進めている。また、12 か月後に改善した症例を 1 例 (\*) 認めた。この症例は、VSRAD が高値であつたことから probable AD と診断されたが、不随意運動に対し minor tranquilizer を処方されており、減量とともに認

知機能の改善を認めている。

aMCI without P 症例群のうち、probable AD 以外の疾患と診断された症例を時系列にて検討した (図 2)。観察期間が短い症例が多いが、parkinsonism を認めないにもかかわらず eZIS にて後頭葉の血流低下を認めたため DLB 疑いとした症例 (※) が 36 か月を経過してもなお悪化の兆候が認められていないなど、大きなばらつきを認めている。他疾患との鑑別のため更に前向きに経過観察する予定である。また、AGD の疑い症例 (◎) も不定愁訴のみで不変であつた。

図2 Probable AD以外と推定された12例の経過と判定時期

	推定疾患	0	6	12	18	24	30	36	42	48 months
悪化 (悪化点を示す)	DLB?									
	NPH									
	FTD									
不変 (経過観察した時点までを示す)	DLB?									
	DLB?									
	DLB?									
	DLB?							ADL不変 (※)		
	FTD									
MCI	Amnestic MCI	うつ傾向 VSRAD、eZIS は正常								
	Amnestic MCI	VSRAD、eZIS は正常								
	AGD??	VSRAD高値、 eZIS正常				不定愁訴のみ(◎)				
	Vascular Dementia	後部帯状回の梗塞								

aMCI with P と診断された 22 症例の経過を時系列により検討した (図 3)。

DLB/PDD/PD のうち、悪化を認めた 15 症例の悪化判定時期は 6 か月から 48 か月であり大きなばらつきを認めた。また、悪化症例と不変と判定した 6 例の経過と比較すると、症例数が少ないの

で明確な判定はできないが、あまり大きな差がないように考えられた。特に、塩酸ドネペジルによる治療を行ってはいるが、48 か月にわたり症状が安定して不変である症例 (▽) が認められている。

図3 aMCI with Parkinsonism 25例の経過と判定時期

		0	6	12	18	24	30	36	42	48 months
悪化 (悪化点を示す)	DLB									
	PDD									
						Drop out				
PD										
不変 (経過観察した時点までを示す)	DLB				突然死					
									(♡)	
	PDD									
	PD									
PSP	?									

#### D. 考察

今回の検討で aMCI without P は、その多くが probable AD と診断され、大部分が 1~2 年で症状の進行が明らかになっていった。これは、今回用いた推定背景病理学的手法が診断に有用であることを示唆している。また、Alzheimer 病と parkinsonism を合併していない DLB は鑑別が困難なことがあり、parkinsonism の有無により Alzheimer 病と DLB の鑑別診断が行われる傾向があるが、eZIS を用いた今回の検討では後頭葉の血流低下から DLB を疑われる症例が 17% あり、今後の前向き検討によりこの病態を明らかにしていきたい。

aMCI with P はほとんどが DLB/PDD/PD であり、約 2 年で認知機能の更なる悪化を認めた。Probable AD と診断された症例群と比較すると、悪化までの期間が長く、また、不変例の中に aMCI の状態のまま安定して比較的長期に経過してい

る症例が存在していることが推察された。これについても、塩酸ドネペジルをはじめとした治療効果によるものなのか、あるいは自然経過で説明できるのかを明らかにするために、更なる前向き経過観察が必要である。

近年、認知症性神経変性疾患は増加しており、これに呼応するように治療薬の開発も進んでいる。また、医療資源には限りがあることから確かな診断手法の開発が急がれる。今回用いた推定背景病理学的手法を用いて診断し、前方視的に検討することでその意義を検証することがこれからも重要と考えられる

#### E. 結論

Amnesic MCI without parkinsonism の多くは Alzheimer 病の初期であり、1~2 年で症状の進行が明らかとなった。

Amnesic MCI with Parkinsonism はほとんど

がDLB/PDDであり約2年で認知機能障害の悪化を認めた。

**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

## 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

東京病院「物忘れ外来」では、2002 年開設以来、2008 年までに 821 名に対し MCI 班クリティカルパスに基づく神経心理検査を行った。この中で、220 名を MCI と診断、また、195 名を操作的 MCI(MMSE $\geq$ 24, RBMT SPS $\geq$ 16)と診断した。2005-2008 年に限ると MCI/操作的 MCI は 86/115 名であった。MCI/操作的 MCI と診断した症例の背景病理を推定するために、さらに、クリティカルパスに基づき大部分の症例で頭部画像検査(MRI、SPECT)、さらに、これらの約 1 割の症例で髄液検査を行った。これらの所見に経過を加え、推定背景病理を検討した。

#### 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。アルツハイマー病と診断、あるいは転換した症例では可能

な限り ADAS を施行した。失語症が疑われる場合は WAB、前頭葉症状が疑われる場合は WCST、視知覚障害が疑われる場合は標準高次視知覚検査 VPTA を適宜行った。

MRI は 2008 年から VSRAD による Z score を計測、2008 年夏からは 1.5T で測定している。SPECT は IMP を使用し、統計処理画像は 3D-SSP で行っている。

髄液は、検討した全例で tau 蛋白を測定し、大部分の症例で HVA、5-HIAA も測定した。また、MCI 中心に限定した症例ではリン酸化 tau(p-tau)蛋白、ヒト $\beta$ アミロイド蛋白(1-42)(A $\beta$ )を測定し検討した。測定は、tau, p-tau は Innogenetics 社、A $\beta$  は Wako 社のキットで行った。

さらに、経過を検討した MCI と診断した症例として、神経心理検査を複数回施行した 66 名(男:女=26:40)を、AD 移行群(C)、進行群(P)、非移行群(N)にわけ、診断と検査上の特徴を検討した。髄液検査に関しては MCI を含む変性型認知症 48(男:女

=25:23)名の検査結果を診断、経過、神経心理検査結果と比較した。

(倫理面への配慮)

髄液検査を行った症例に関しては、保険適応のない検査であることを説明し文書で同意を得た。

	MCI	操作的 MCI
男:女	84:136	90:104
平均年齢	71.9±11.2	74.5±7.7
HDS-R	24.4±3.3	21.8±3.4
MMSE	26.4±2.8	25.9±1.5
FAB	13.8±2.5	12.4±4.7
RBMT SPS	14.5±6.0	8.5±3.8
RBMT SS	6.0±3.5	2.8±1.7

表 1 MCI と操作的 MCI の比較

	Convert	Progress	nonconvert
MCI	4	5	20
MCI(AD?)	4	2	5
MCI(va)	1	7	14
MCI(DLB)			1
preMCI			1
others	1	1	
合計	10	15	41
	15%	23%	62%
	2.5%/年	3.8%/年	

表 2 MCI の経過と初期診断

憶障害はないか軽度な症例が含まれるため

### C. 研究結果

操作的 MCI の臨床診断は、MCI 86, AD 21, DLB 7, PD 43, その他 38 名であった。MCI と診断した症例と比較すると、操作的 MCI は MCI に比較して記憶障害が高度であった (表 1)。この理由は、MCI と診断した症例には物忘れ感が強いが、検査では記

である。MCI の経過を進行別に検討すると、66 名中 10 名が AD に転換、15 名が AD には転換していないが記憶障害が進行、41 名は操作的 MCI レベルにとどまっていた。表 2 には経過とともに初期診断も示した。

経過別に神経心理検査所見を検討すると、転換・進行群は、非転換群に比較し、神経心理検査得点が低かった。特に

RBMT 得点低下が目立ち、記憶障害の高度な MCI は認知症に転換する危険の高いことが示された。これに対して、初期診断と経過には関連が見られなかった。すなわち、脳血管障害所見のある操作的 MCI 症例で、vascular MCI と診断しても、経過をみると認知機能障害と記憶障害が進行し AD+脳血管障害であることが判明することが少なくなかった。

髄液検査は、このように MCI で記憶障害に関与する背景病理診断が困難な症例中心に行った。髄液検査時診断は、AD 19 例、MCI 16 例、DLB 5 例、FTD 3 例、PD 4 例、その他 7 例、合計 50 例である。



	全体	convert	progress	nonconvert
男:女	66(26:40)	10(3:7)	15(3:12)	41(20:21)
平均年齢	74.7±9.0	76.1±4.7	76.1±6.0	71.6±9.9
HDS-R	23.2±4.6	23.3±1.8	23.7±3.2	25.1±2.9
MMSE	25.2±3.5	24.9±1.4	26.9±1.6	27.1±2.0
FAB	13.4±2.6	13.4±3.0	14.1±1.4	13.7±2.1
RBMT SPS	11.9±6.9	9.6±4.9	10.5±6.5	15.0±5.1
RBMT SS	4.6±3.3	3.2±2.3	4.2±3.1	5.8±3.0

表3 MCIの経過と神経心理検査

髄液採取時診断でADとMCIを比較すると、ADのほうが高齢、認知機能障害は高度で、MRI VSRAD Z score は高かったが、SPECT 後部帯状回病変には差が見られなかった。髄液 tau は差がなかったが、p-tau

MCIとADを比較すると、MCIでは tau 176.6±54.9, p-tau 50.3±12.6 (n=23)に對し、AD では tau 467.0±201.6, p-tau 83.1±30.5(n=9)と高値であった(図1)。

髄液採取時MCIと診断した症例のAD転換群と非転換群を比較すると、tauは転換群で高値であった(表5)。

一方、Aβに関しては、髄液採取時で差が見られず、最終診断をもとにしても、MCI 150.3±65.8(n=5)に對し、AD 159.6±116.6(n=9)と差が見られなかった。

	MCI	AD
症例数(男:女)	16(6:10)	19(9:10)
平均年齢	70.6±7.7	75.1±5.1
HDS-R	24.3±3.4	16.5±4.1
MMSE	26.6±1.9	20.5±4.5
FAB	14.2±2.3	11.3±3.3
RBMT SPS	11.6±6.3	2.9±2.8
RBMT SS	4.7±2.9	0.8±1.2
VSRAD Z score	0.9±0.5 (n=7)	1.8±1.2 (n=12)
SPECT(+++/++/+/-)	2/4/4/4	2/3/10/2
tau	332.1±257.5	399.0±172.8
ptau	69.1±36.2(n=9)	75.1±21.6(n=8)
Aβ1-42	154.5±60.2(n=9)	175.0±135.4(n=8)
HVA	36.1±11.9(n=9)	44.1±20.9(n=17)
5HIAA	21.1±10.9(n=11)	25.6±11.3(n=17)
apoE4+	7/12	4/10

表4 髄液採取時の診断による比較

はやや高い傾向があった(表4)。しかし、経過を考慮して診断した結果で

DLB、PD

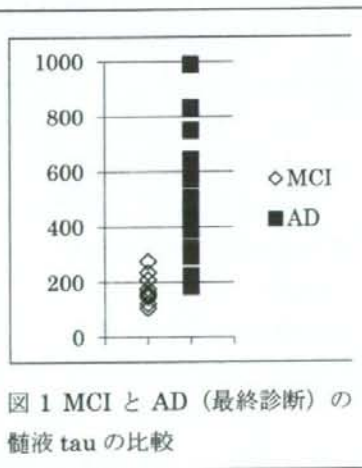


図1 MCIとAD(最終診断)の髄液tauの比較

	convert	Non-convert
症例数(男:女)	5(1:4)	9(5:4)
年齢	74.8±3.6	69.7±8.8
tau	507.4±192.9	176.6±54.9
Apo E4	3/3	3/7
HDS-R	23.6±2.9	24.9±4.0
MMSE	25.6±1.3	26.9±2.1
FAB	16.3±1.5	13.6±2.1
RBMT SPS	7.4±3.4	13.4±6.4
RBMT SS	2.4±1.3	5.7±3.0

表5 AD convert 群と非 convert 群の tau と記憶検査の比較

診断のために測定した HVA, 5-HIAA に関しては、MCI と AD で差は見られなかった(表4)。髄液採取時の DLB/PD/PDD と診断した症例と AD/MCI と診断した症例を比較しても、HVA は DLB/PD 47.2±27.5(n=5), AD/MCI と差が見られなかった。5HIAA は 23.9±11.1 に対し 17.7±11.7 と DLB/PD で低値傾向が見られた。どちらの測定値もばらつきが大きく、たとえば、AD と診断した中に、HVA, 5HIAA 低値症例があったり、パーキンソニズムがあっても高値症例があった。

最後に、非典型的例を示す。

症例1: 72歳男性 非AD?

MMSE 25, FAB 10, RBMT SPS 2, SS 0

髄液 tau 850, p-tau 169, Aβ 110, HVA

16.1, 5HIAA 14, Apo E 4/3

Zscore 1.21, SPECT 後部帯状回で軽度低下

MIBG early 2.64, delay 2.80

髄液 HVA, 5HIAA 低値だが、その他はADに合致する。

症例2: 75歳女性 MCI(DLB)

MMSE 26, FAB 11, RBMT SPS 7, SS 4

tau 990, p-tau 157, Aβ 74, HVA

453., 5HIAA 23.7, Apo E 4/4

Z score 1.17, SPECT 後部帯状回、前頭葉底面、左頭頂葉で低下

ADに合致するが、パーキンソニズムは Yahr stage III, UPDRS III 17

症例3: 68歳男性 DLB

HDS-R 19, FAB 15, RBMT SPS 6, SS 1

tau 500, HVA 22.1, 5HIAA 8.5

Z score 2.64, SPECT 前頭葉で低下が目立ち、FTD型

MIBG early 1.62, delay 1.50

SPECTはFTD型だがその他の所見はDLB WCSTで保続が高度、VPTAは正常

#### D. 考察

MCI 班クリティカルパスの神経心理検査による客観的な記憶の評価の重要性は、最近増加傾向にある独居高齢者や「認認介護」高齢者の診断だけではなく、MCIの予後も予測でき、MCIの背景病理としてのAD推定に重要である。さらに、髄液 tau 蛋白も背景病理としてのAD診断に重要であり、MCIの予後予測の正確さを向上することのできる検査であることが示された。

髄液 Aβ に関しては、1) 検査症例数が少なく、2) 測定法が変更されたためカットオフ値の設定が必要なため、有用性を明らかにできず、今後の検討課題である

MCIの背景病理の推定にとってADの診断とともに重要なことは、AD以外の背景病理のバイオマーカーを明らかにすることで

ある。髄液 tau は、脳血管障害や糖尿病などの合併症がある場合、AD が背景にあるかを推定する上で有用であった。

DLB のバイオマーカーに関しては、髄液 HVA, 5HIAA とともに、MIBG 心筋シンチも加え検討した。典型的な PD あるいは PDD では、tau 上昇はなく、HVA, 5HIAA が低下し、MIBG uptake 低下がみられたが、非典型的な症例も多かった。さらに、FTD 型 SPECT 所見を示す症例もあり、髄液検査や MIBG は症例を広げて検討が必要と思われる。

#### E. 結論

- 1) 記憶検査と髄液 tau 蛋白は、MCI の背景病理推定と予後予測にとって重要である。
- 2) 髄液 tau 蛋白は脳血管障害や糖尿病に合併した AD の推定にとって有用である。
- 3) DLB に関しては、典型的な所見を示す症例だけではなく、様々な臨床象と検査所見を示す可能性が考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表

栗崎博司、井上里美、板東充秋：パーキンソン病の視覚機能障害-DLB, AD との比較。第 49 回日本神経学会総会、横浜、2008

栗崎博司、井上里美、板東充秋：標準高次視覚検査(VPTA)のよる、PDD, DLB, PCA の視覚機能の検討。第 32 回神経心理学学会総会、東京、2008

井上里美、栗崎博司、板東充秋：認知症に

おける着衣動作障害の分析。第 32 回神経心理学学会総会、東京、2008

板東充秋、林秀明、栗崎博司、井上里美：左一側性失行の右半球の病巣に関する検討。第 32 回神経心理学学会総会、東京、2008

H. 知的財産権の出願・登録状況  
なし

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物忘れ外来の現状と役割について検討する。

**B.研究方法**

平成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）であり、もの忘れ外来として診療を開始した平成12年度の330名と比べると増加はしているが、もの忘れ外来初診枠の減少により、前年より減少している。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。その他嗜銀顆粒性認知症1例、大脳皮質基底核変性症2例、てんかん2例、アルコール関連障害4例、その他の器質性認知症2例、せん妄2例であった。精神疾患としては気分障害6例、神経症圏7例、不眠症2例と計15例（2.7%）であった。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。ただ、DLBやアルコール関連障害の診断名が少なく、ADの診断が便宜的に多用されている可能性がある。

初診時軽度認知障害（MCI）とされたものは49例（8.9%）であった。初診患者数が年々増加している中で、軽度認知障害例の比率は増加傾向である。また、正常とされたものが75例（13.7%）（認知症以外の診断がついたものは正常に含まず）の

比率も多くなっていることが特徴である。現在もの忘れ外来の受診申し込みから初診までの期間は半年以上あるにもかかわらず、年々正常もしくはMCI患者の比率が増えている。認知症の早期診断、早期介入の重要性に対する社会的な認知の向上の結果、健康診断的な意味合いで受診する一群がさらに増えているものと思われる。また、認知障害や行動心理症状で切迫した例は他院や比較的予約待機時間の短い、神経内科もしくは精神科の外来を受診していると思われる。もの忘れ外来は限られた人的資源で対応しているため、健診目的の受診がこれ以上増加しては対応は困難である。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

(発表雑誌名巻号・頁・発行年なども記入)

##### 2.学会発表

1.秋元和美、山田健志、中島さやか、細田益弘、古田光：両足壊疽・呼吸不全の治療同意者不在にて、治療方針決定に苦慮した認知症路上生活者の一例 H20年10月27日文京板橋精神医療研究会

2.筒井啓太、小山恵子、山田健志、中島さやか、秋元和美、須田潔子、古田光：Schneiderの一級症状を呈し統合失調症との鑑別を要したレビー小体型認知症の一例 第21回総合病院精神医学会総会（千葉）

3.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）

#### 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

分担研究者：本吉慶史 独立行政法人国立病院機構下志津病院

### 研究要旨

高齢者ブレインバンクに敷設された光ファイバー網を用いて、共同研究施設との LAN 間 VPN 接続、リモートアクセス VPN 接続環境を整備した。Windows 標準の接続機能を用いて高齢者ブレインバンクのサーバにリモートアクセスすることにより、多施設共同研究に於ける安全で利便性の高い情報共有が可能となった。

### A. 研究目的

東京都老人研究所高齢者ブレインバンク（以下 BBAR）では、インターネットに接続し、BBAR の連続開頭剖検例資産を公開して、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（Virtual Private Network: VPN）網を整備する。

### B. 研究方法

共同研究施設間の情報共有・交換を目的として、昨年度は SoftEther 社が開発した VPN ソフトウェア PacketIX VPN を用い、インターネット上の仮想ハブを介してクライアント間を VPN 接続し、サーバ上のファイル共有を行った。

本年度は、BBAR に光ファイバー網が敷設され、固定グローバルアドレスを取得したのを機に、VPN 対応ルータを用いて共同研究施設との間の IPsec による VPN 網を設計した。

BBAR の光ファイバー網には Allied-Telesis 社の VPN ルータ CentreCOM AR550S を設置し、インターネットに接続した。筆者の所属する下

志津病院神経内科のネットワークは同じく光ファイバーを用いてインターネットに固定グローバルアドレスで接続しており、下志津病院の VPN ルータ CentreCOM AR550S 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 (Internet Key Exchange: IKE) に ISAKMP (Internet Security Association and Key Management Protocol) / Oakley, セキュリティプロトコルに ESP (Encapsulating Security Payload) 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 (Advanced Encryption Standard), 認証のためのハッシュアルゴリズムは SHA-1 (Secure Hash Algorithm) 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 (Layer 2 Tunneling Protocol) 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 (Point to Point Protocol) 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 (Data

Encryption Standard), ハッシュアルゴリズムには SHA-1 を用いた。

#### (倫理面への配慮)

本システムを共同研究参加施設で運用するにあたっては各施設で倫理委員会の承認を得る。

### C. 研究結果

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り、両者の LAN がレイヤー2 レベルで透過的に接続された。これにより BBAR のルータや配下のネットワークの遠隔管理が可能となった。

また Windows Vista/XP に標準的に備わる VPN 接続機能で BBAR ルータに VPN 接続することにより、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 ネットワークに接続できるようになった。

これにより、BBAR にサーバを置き、ここに保存した診療情報等のファイルを、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。

### D. 考察

インターネットの普及によりデータの利用や保管を行なう拠点の地理的な制限が撤廃され、これを安全に利用する SSL や VPN などのネットワーク技術も確立され、同一施設内でないと困難であったデータの共同利用が、多施設で安全かつリアルタイムに行なえる環境が整いつつある。

VPN は、インターネットや電気通信事業者が提供する Ethernet 網などの広域網 (Wide Area Network: WAN) においてデータグラムを暗号化し通信路をトンネリングすることにより、複数拠点を恰も同一 LAN 上にあるかのようにレイヤー2 レベルで結ぶ技術である。

従来 VPN は、固定グローバルアドレスを有する拠点のルータ間で IPsec により構築され、企

業の拠点間通信が主な用途であつたが、近年は VPN 対応ルータや VPN ソフトウェアが安価に入手出来るようになった。そこで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 社が開発した VPN ソフトウェア PacketiX VPN を使い、インターネット上の仮想ハブを介してクライアント間の VPN 接続を行った。PacketiX VPN は、ルータやスイッチングハブ、LAN カードなどのハードウェアの機能をソフトウェアでエミュレートするもので、VPN ルータの設定に比べて導入が比較的容易であり、端末間の接続が可能などの利点があるが、実際には共同研究施設での利用は少なかった。これはソフトウェアのインストールや設定が一般のユーザにとっては敷居が高いためと思われ、より透過的な接続環境の整備が必要と考えられた。

そこで今年度は BBAR に固定グローバルアドレスを有する光ファイバー網が敷設されたのを機に、BBAR に VPN 対応ルータである AR550S を設置し、下志津病院との LAN 間接続によるネットワーク機器の遠隔管理と、リモートアクセス環境の整備を行うことにした。LAN 間接続は、企業の拠点間通信で用いられる ESP トンネリングモードの IPsec を用いた。これにより、ネットワーク技術者が遠隔地から 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。リモートアクセスは、ESP トランスポートモードで暗号化、L2TP でトンネリングして PPP で認証、さらに NAT-T で UDP カプセルリングを行って、Microsoft の Windows に標準的に備わる L2TP /VPN が利用できる様にした。

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ログインできること、公衆のインターネット環境から安全にインターネットを利用できる利点がある。前者については、保護すべき情報を有するマシン

に Windows 標準のリモートデスクトップでログインでき、外部に持ち出すクライアントをシンクライアントとすることが出来る。後者については、公衆インターネット接続環境では DNS の詐称でフィッシングサイトに誘導されるなどの危険があるが、BBAR に VPN 接続するとデフォルトゲートウェイが BBAR に向けられるため、BBAR で設定されたポリシーが適用され、安全なインターネット接続が担保されることになる。

この様な利点がある一方、VPN には少なくとも一方が固定グローバルアドレスを有する必要があるなど幾つかの制限があり、ネットワークアドレス変換(Network Address Translation: NAT)機器を越えられないことが代表的な制限の一つである。一般のインターネット接続環境ではルータの WAN 側にグローバルアドレスが割り当てられ、LAN 内ではプライベートアドレスを用い、NAT により LAN 内のクライアントとインターネットの通信を可能としている。このためサーバを公開するなど外部からのアクセスを特定のマシンが受ける場合には、静的にフォワーディングを行う等の設定が必要になる。IPsec も NAT の背後では利用しにくい通信の一つで、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 は既設の NAT 機器の背後にあるクライアントやルータから VPN 接続を実現する技術で、UDP パケットでカプセル化することにより NAT を越えるため、クライアントが NAT の下流にあっても、ファイアウォールで UDP4500 番のアウトバウンドが許可されていれば VPN 接続が可能となる。

NAT-T によるリモートアクセス環境が整備されたことにより、共同研究施設のクライアントから VPN 接続して BBAR のネットワークリソースを安全に利用することが可能となった。

昨年度の研究で、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 DB をクライアント用 DB ソフトウェア、ファイルメーカー Pro を用いて作成し、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た。この症例の個人情報ファイルを各施設のクライアント、診療情報ファイルを BBAR 配下のサーバの共有ディレクトリに置けば、診療情報ファイルには施設コードと患者 ID 以外の個人情報が含まれないため、他施設からは個人を特定しえない。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るため、利便性が高く、個人情報保護法や臨床研究の倫理指針を満たす安全な運用が可能となる。

## E. 結論

本研究班の多施設共同研究の基盤として、VPN 環境を構築した。Windows 標準の接続機能を用いて BBAR のネットワークにリモートアクセスすることにより、診療情報の共有と情報交換を安全かつ透過的に行える様になった。

## F. 健康危険情報

### 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

本吉慶史, 浅川岳大, 内田以大, 三方崇嗣. 二重 X 線吸収(DXA)法による筋量の推定. 第 49 回日本神経学会総会. 横浜, 2008 年 5 月 16 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



### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 研究成果の刊行に関する一覧表(研究業績録)

### 英文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	出版社名	(出版地)	出版西暦年	頁
なし							

### 英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Sengoku R, Saito Y, Ikemura M, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Mochizaki H, Inoue K, <u>Murayama S</u>	The incidence and extent of Lewy- body related alpha- synucleinopathy in human aging olfactory bulb.	J Neuropath Exp Neurol	67	1072-1083	2008
Takahashi Y, Seki N, Ishiura H, Mitsui J, Matsukawa T, Kishino A, Onodera O, Aoki M, Shimozawa N, <u>Murayama S</u> , Itoyama Y, Suzuki Y, Sobue G, Nishizawa M, Goto, J, Tsuji S	Development of a high-throughput microarray-based resequencing system for neurological disorders and its application to molecular genetics of amyotrophic lateral sclerosis.	Arch Neurol	67	1072-1083	2008
Ikemura M, Saito Y, Sengoku R, Sakiyama Y, Hatsuta H, Kanemaru K, Sawabe M, Arai T, Ito G, Iwatsubo T, Fukayama M, <u>Murayama S</u>	Lewy body pathology involves cutaneous nerves.	J Neuropath Exp Neurol	67	945-953	2008
Tokumaru AM, Kakamura K, Terada H, Kobayashi O, Kanemaru K, Kato T, <u>Murayama S</u> , Yamakawa M, Mizuo M	Asymptomatic self- limiting diffuse white matter lesions in subacute to chronic stage of herpes simplex encephalitis.	The Neuroradiology Journal	21	316-322	2008
Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, <u>Murayama S</u> , Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, Ishii K, Inoue K	Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy.	Neuroreport	19	145-150	2008
Yokota O, Tsuchiya K, Terada S, Ishizu H, U+chikado H, Ikeda M, Oyanagi K, Nakano I, <u>Murayama S</u> , Kuroda S, Akiyama H	Basophilic inclusion body disease and neuronal intermediate filament inclusion disease: a comparative clinicopathological study.	Acta Neuropath	115	561- 575	2008
A.M. Tokunaru, 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
Ishibashi K, <u>Ishii K</u> , Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, and Ishiwata K	Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D <sub>2</sub> -like receptors in human striatum.	Synaps	63(4)	282-290	2009
Fukumitsu N, <u>Ishii K</u> , 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
Mishina M, Ohyama M, <u>Ishii K</u> , Kitamura S, Kimura Y, Oda K, Kawamura K, Sanaki T, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K	Low density of signal receptors in early Alzheimer's disease.	Ann Nucl Med	22(3)	151-156	2008
Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tonori T, Yoshino Y, Nagaoka T, Ishiwata K, <u>Ishii K</u> , Ohno K	Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images.	J Neurosurg	110(1)	163-172	2009

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
Ohta Y, Nariai T, <u>Ishii K</u> , 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
Ishiwata K, <u>Ishii K</u> , 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
Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and <u>Ishii K</u>	Decreased dopamine D2 receptor binding in essential blepharospasm.	Acta Neurol Scand	119(1)	49-54	2009
Kawasaki K, <u>Ishii K</u> , Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K	Influence of mild hyperglycemia on global and regional cerebral accumulation of <sup>18</sup> F-FDG.	Ann Nucl Med	22(3)	191-200	2008
Sakata M, Kimura Y, Naganawa M, Ishikawa M, Oda K, <u>Ishii K</u> , Hashimoto K, Chihara K, and Ishiwata K	Shortened protocol in practical [ <sup>11</sup> C]SA4503-PET studies for the sigma <sub>1</sub> receptor quantification.	Ann Nucl Med	22(2)	143-146	2008
Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, <u>Ishii K</u> , 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
Suzuki Y, Horie C, Kiyosawa M, Nariai T, Mochizuki M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, <u>Ishii K</u>	Measurement of the <sup>11</sup> C-flumazenil in the visual cortex predicts the prognosis of hemianopia.	J Neurol Sci	268(1-2)	102-107	2008
Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, Mitani K, Murayama S, Mishina M, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K, <u>Ishii K</u> , Inoue K	Pre- and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic function in multiple system atrophy.	NeuroReport	19(2)	145-150	2008
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 $\alpha$ -synucleinopathy in aging human olfactory bulb	J Neuropathol Exp Neurol	67	1072-1083	2008
Waragai M, Yamada T, Matsuda H.	Early diagnostic value of brain perfusion SPECT using an easy Z-score imaging system in patients with neurodegenerative disease.	Dement Geriatr Cogn Disord	26	547-555	2008
Nishimiyama M, Matsuda H, Imabayashi E, Kuji I, Sato N	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	921-927	2008
Oide T, Nakayama H, Yanagawa S, Ito N, Ikeda S, Arima K.	Extensive loss of arterial medial smooth muscle cells and mural extracellular matrix in cerebral autosomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CARASIL).	Neuropathology	28	132-42	2008
Iakao M, Sakiyama Y, Saito Y, Aoyama M, Shiroyama H, Kurisaki H, Ishikawa K, Tsuchiya K, Mihara B, Murayama S	Alpha-synucleinopathy is associated with spinocerebellar ataxia type 2 with parkinsonism	J Neuropath Exp Neurol	67	489	2008
Tomiyama, T. Nagata, T. Shimada, H. Terakura, R. Fukushima, A. Kanemitsu, H. Takuma, H. Kuwano, R. Imagawa, M. Ataka, S. Wada, Y. Yoshioka, E. Nishizaki, T. Watanabe, Y. Mori, H.	A new amyloid $\beta$ variant favoring oligomerization in Alzheimer-type dementia	Ann of Neurology	63	377-387	2008
2. Kitamura K, Nakayama K, Kosaka S., Yamada E., Shimada, H., Miki, T., Inoue, Y.	Diffusion tensor imaging of the cortico-ponto-cerebellar pathway in patients with adult-onset ataxic neurodegenerative disease	Neuroradiology	50	285-292	2008

## 邦文単行本

著者名	論文題名	書名	(編集者名)	出版社名	(出版地)	頁	出版西暦年
村山繁雄、齊藤祐子	認知症の神経病理	認知症テキストブック	日本認知症学会	中外医学社	東京	21-38	2008
徳丸阿耶	1:単純X線、CT MRI	新臨床内科学	水澤英洋ら	医学書院	東京	in press	2009
徳丸阿耶	脳血管造影	新臨床内科学	水澤英洋ら	医学書院	東京	in press	2009
嶋田裕之	問診による評価と鑑別	歩行障害ハンドブック	三木隆己、嶋田裕之	新興交易	東京	24-33	2009

## 邦文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
崎山快夫、齊藤尚太、齊藤祐子、吉野正俊、村山繁雄	MRI上、脳幹部にring enhancementを呈した急性型Behcet病の長期追跡剖検例	神経内科	68	583-590	2008
金澤俊郎、巖茂智之、服部亮、足立朋子、笠井揚介、岡輝明、石井賢二、村山繁雄、河村謙	後頭葉の糖代謝が低下し、臨床症状よりDLBDが疑われた76歳男性例	Brain and Nerve	60	1199-1208	2008
菊地豊、藤本幹雄、門脇 太郎、高尾昌樹、美原 盤	短期間の理学療法介入が筋萎縮性側索硬化症患者の呼吸機能に及ぼす影響	神経治療学	3	290	2008
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1報)	日本認知症学会誌	2	167	2008
菊地豊、常田 康司、野中 美奈、山口 麻美、藤本 幹雄、栗原 真弓、相澤 勝雄、高尾 昌樹、美原 盤	筋萎縮性側索硬化症患者に対する短期リハビリテーション入院プログラム	群馬医学	87	207-211	2008
足立智英、高尾昌樹、森澤昌、北川泰久、福田隆浩	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	108-1092	2008

## 邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	頁	出版西暦年
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
村山繁雄、齊藤祐子	多発性硬化症とDevic病の病理	Clinical Neuroscience	26	732-735	2008
村山繁雄、齊藤祐子、徳丸阿耶	パーキンソン病のMRIとCT	成人病と生活習慣病	38	904-908	2008
村山繁雄	類椎症の発症病理	医学のあゆみ	226	1131-1133	2008
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
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
徳丸 阿耶	頭部画像診断のkey、症状と相関する脳解剖、失語、構音障害	臨床研修プラクティス	12	58-63	2008
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
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