

厚生労働省長寿科学総合研究事業
軽度認知障害の推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発
平成18年度班会議プログラム

場所：東京都老人総合研究所病棟3階大会議室

日時：2007年1月27日(土)10:00～17:30

座長 金丸和富

10:00～10:10

1. 本年度の展望

東京都老人総合研究所・老人医療センター 高齢者ブレインバンク ○村山繁雄

10:10～10:50(発表30分、質疑10分)

**2. 軽度認知障害(mild cognitive impairment MCI)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**

○徳丸 阿耶¹⁾、齊藤祐子²⁾、村山繁雄²⁾、石井賢二³⁾、金丸和富⁴⁾、小山恵子⁵⁾

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・老人総合研究所高齢者ブレインバンク、3) 研究所附属診療所、4) センター神経内科、5) 同精神科

10:50～11:35(発表35分、質疑10分)

3. 軽度認知障害診断スタンダードとしてのPET

東京都老人総合研究所附属診療所 ○石井賢二、橋本昌也、川崎敬一

11:35～11:50(発表10分、討論5分)

4. 「Pittsburgh Compound B 大阪市立大学での経験(II)」

○嶋田裕之¹⁾、安宅鈴香²⁾、和田康弘³⁾、三木隆己¹⁾、渡邊恭良^{2),3)}

1) 大阪市立大学 老年内科・神経内科、2) 同 システム神経科学、3) 理研分子イメージング研究プログラム

11:50～12:00(発表7分、討論3分)

5. 脳実質アミロイド初期沈着部位(第一報)

高齢者ブレインバンク：○初田裕幸、齊藤祐子、村山繁雄

12:00～12:30 昼食

座長 村山繁雄

6. 12:30～12:50(発表10分、質疑10分)

独立行政法人国立病院機構下志津病院：○本吉慶史：MCI Web

12:50～13:00(発表7分、質疑3分)

7. 筋強直性ジストロフィーにおける認知機能の経年的変化

○本吉慶史¹⁾²⁾、関谷智子²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構下志津病院神経内科、2) 同リハビリテーション科

座長：有馬邦正

13:00～13:40(発表30分、質疑10分)

8. 認知障害の原因としての、神経原線維変化優位型変化

東京都老人医療センター精神科：○坂田増弘、高齢者ブレインバンク：齊藤祐子、村山繁雄

13:40～14:00(発表15分、質疑5分)

9. 筋萎縮性側索硬化症と軽度認知障害

高齢者ブレインバンク：○初田裕幸、齊藤祐子、池村雅子、仙石鍊平、崎山快夫、村山繁雄

14:00～14:15(発表10分、質疑5分)

10. MCIの背景病理推定における、バイオマーカーの有用性・剖検例との対比

東京都老人医療センター神経内科：○金丸和富

14:15～14:30(発表10分、質疑5分)

11. 認知症を伴うパーキンソン病におけるアルツハイマー病様変化

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:○小尾智一、寺田達弘、杉浦明、山崎公也、溝口功一

14:30~15:00(発表 20 分、質疑 10 分)

12. 「美原記念病院における認知症患者の追跡プロジェクト」および「軽度の認知障害で受診し精査準備中に突然死した 1 剖検例」

○高尾昌樹^{1,2)}、永島隆秀²⁾、富田 裕²⁾、相澤勝健³⁾、金井義弘⁴⁾、今泉房江⁵⁾、栗原真弓⁵⁾、高橋陽子⁵⁾、百島祐貴⁶⁾、美原 盤²⁾

1) 慶應義塾大学医学部 法医学教室、2) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科、3) 同地域医療連携室、4) 同画像診断科、5) 同看護部、6) 慶應義塾大学医学部放射線診断科

15:00~15:15 休憩

座長:小山恵子

15:15~15:45(発表 20 分、質疑 10 分)

13. 軽度認知障害の診断における神経心理学的検査の有用性と限界

○池田 学¹⁾、石川智久²⁾、足立浩祥³⁾

1) 熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野、2) 愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学分野、3) 大阪大学保健センター

座長:石井賢二

15:45~16:15(発表20分、質疑10分)

14. MRI の Tensor-based morphometry によるアルツハイマー病の早期診断

○松田博史¹⁾、山下典生²⁾、根本清貴²⁾、久慈一英¹⁾、今林悦子¹⁾、佐藤典子³⁾

1) 埼玉医科大学病院核医学、2) 筑波大学臨床医学系精神医学、3) 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部

16:15~16:30(発表 10 分、質疑 5 分)

15. 武蔵病院もの忘れ外来における MCI の WMS-R、VSRAD を用いた検討

○古田 伸夫¹⁾、有馬邦正¹⁾、佐藤典子²⁾

1) 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部、2) 同放射線部

座長:池田学

16:30~16:45(発表 10 分、質疑 5 分)

16. 相模原病院でのMCI症例について。2. PSP患者の睡眠脳波。

○長谷川一子¹⁾、岩本康之介¹⁾、堀内恵美子¹⁾、瀧川政和²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構 相模原病院 神経内科、2) 同放射線科

16:45~17:00(発表10分、質疑5分)

17. 東京病院「物忘れ外来」での神経心理検査の経過

-MCI での DLB の診断可能性とパーキンソン病 MCI の検討-

○栗崎博司¹⁾、井上里美²⁾

1) 独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科、2) 同 物忘れ外来・高次脳機能外来

17:00~17:10(発表 7 分、質疑 3 分)

18. 老人医療センターもの忘れ外来における MCI

東京都老人医療センター精神科:○小山恵子

17:10~17:25(発表 10 分、質疑 5 分)

19. 独立行政法人国立病院機構西広島医療センター物忘れ外来の MCI の現状と経過

独立行政法人国立病院機構柳井病院:○片山禎夫、渡辺千種

17:25~17:30

終わりの言葉:東京都老人総合研究所・老人医療センター 高齢者ブレインバンク ○村山繁雄

事務局:東京都老人総合研究所・老人医療センター高齢者ブレインバンク 齊藤祐子 (内 3043)

平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 厚生労働省長寿科学総合研究事業「軽度認知障害の推定背景病理に基づく、最適認知症進展予防法の開発」

[主任研究員] 氏名： 村山繁雄

所属： 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク

[共同研究者] 氏名： 齊藤祐子 所属：東京都老人医療センター剖検病理科、高齢者ブレインバンクプロジェクトチーム

[目的]

軽度認知障害 (MCI) は、認知症危険群として介入による予防が最も有効と考えられる。MCI は、Alzheimer 病 (AD) に年率一定の確率で移行すると Petersen らにより表現されているがこれは誤りで、MCI の中に極初期か初期の AD が一定数含まれると言うのが正しい理解である。従って、MCI の段階で、背景病理を推定し、的確に介入ないし非介入を選択することが、最も生産的である。

国際的コンセンサスとして、臨床情報は本人の治療・介護において重要な意味を持ち、画像・髄液バイオマーカー等の生物学的指標が、診断に重要であることはほぼ確定している。本研究班では、この二つを組み合わせることで、MCI の最適治療法の開発を試みる。

[方法]

1. 鑑別対象

AD、DLB、嗜銀顆粒性認知症 (dementia with grains: DG)・神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle-predominant form of dementia: NFTD)・進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)・皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration: CBD)・Pick 球を伴う Pick 病、石灰化を伴うびまん性神経原線維症 (diffuse neurofibrillary tangles with calcification: DNTC) 等の高齢者タウオパチー、ユビキチン封入体を伴う前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal dementia with ubiquitinated inclusions: FTD-U)・認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis with dementia: ALS/D)・脳血管障害性認知症の前駆状態、うつ等の精神疾患、正常のバリエーションが、鑑別対象である。

2. 臨床症状

神経心理検査として、Mini-mental State Examination (MMSE)、長谷川式簡易認知症スケール (HDSR)、にリバーミード行動記憶検査 (RBMD)、FAB (frontal assessment battery)、SDS (self assessment depression scale) を採用する。

AD における記憶障害、DLB の時に問題となる変動する注意集中力障害、高齢者タウオパチーとユビキチンパチーで問題となる、前頭・側頭葉型認知症の傾向と言語障害については、経時的に慎重に評価する。

PD/ PDD/ DLB 群には、tilt test、CVRR に加え、嗅覚検査の有用性の検討を、施行可能施設において行う。

3. 汎用放射線画像

全参加施設採用生物学的指標として、最も汎用性の高い MRI に関しては、松田らの開発による VSRAD の有用性を検討する。微小出血については出血強調 sequence を採用する。剖検との対応を考え、FLAIR 冠状断を加える。

次に汎用性の高い SPECT に関しては、やはり松田らの開発による eZis v. 3.0 の有用性を検討する。DLB の可能性については、後頭葉血流低下と、MIBG 心筋シンチで検索する。

4. 髄液バイオマーカー

β アミロイドーシスについてはアミロイド β 蛋白 ($A\beta$)、タウ沈着については、タウ (τ) とリン酸化タウ ($p\tau$) の有用性について検討する。 α シヌクレイン (αsyn) 沈着については、間接的であるが、ドーパミン代謝産物である HIV と、セロトニン代謝産物である 5HIAA 測定で対応する。

5. PET による感度・特異度の検討

東京都老人医療センターにおいては、感度・特異度が最高である FDG-PET を中核とし、 β アミロイドーシスについてはアミロイドプローブによる PET (Pittsburgh Compound B: PIB)、PD/ PDD/ DLB については Dopamine 合成脳 (5CFT: dopamine transporter)・結合能 (raclopride) を評価することで、上記放射線画像・髄液バイオマーカーの感度・特異度を検討する。

AD 病変に関しては、VSRAD、eZis 3.0、髄液 $A\beta$ 値と、間接的であるが、髄液 τ 、 $p\tau$ 値との関係について検討する。また併存する可能性のある αsyn 病変については、MIBG 心筋シンチグラフィの特異度・感度を検討する。

PD/ PDD/ DLB 病変に関しては、MRI VSRAD に加え中脳被蓋計測、eZis 3.0 における後頭葉血流低下、髄液 HIV、5HIAA 値、DLB には高頻度で合併する β アミロイドーシスについては上記項目について検討する。

高齢者タウオパチーについては、特徴的萎縮パターン、eZis 3.0 による血流パターン、髄液 τ 、 $p\tau$ 値の検出を、PET におけるパターンから検出することを試みる。

ユビキチノパチーについては、SPECT における中心前回を含む前頭・側頭葉血流低下の特異度・感度を検討する。

6. 病理学的診断に基づく特異度・感度の検討と、MCI 病理の抽出

前方視的に臨床経過観察中に不慮の転帰をとった場合、極力剖検をとり、高齢者ブレインバンクプロトコル (<http://www.mci.gr.jp>) に従い、網羅的に検索する。

脳血管障害については画像を参照に検索する。戦略拠点破壊性梗塞、Binswanger 型白質脳症、多発性脳梗塞に加え、最近問題となっている微小出血についても同様に検索する。

変性型病理について、 β アミロイドーシスはメセナミン銀染色と抗アミロイド β 免疫染色で検索する。タウオパチーについては、Gallyas-Braak 鍍銀染色に抗リン酸化タウ (AT8)、抗 3 repeat、4 repeat アイソフォルム特異抗体を組合せ検索する。 α シヌクレイノパチーについては、抗リン酸化 α シヌクレイン抗体で検索するが、DLB コンセンサスガイドラインの部位 (迷走神経背側核、青斑核、中脳黒質、扁桃核、マイネルト基底核、嗅内野、第前帯状回、第二前頭回、第二側頭回、頭頂間溝) に加え、嗅球、海馬 CA2-3、脊髄、交感神経節、副腎、皮膚、左室前壁を検索する。またユビキチノパチーについては、抗 TDP43 抗体の特異度・感度を検討する。

また、病歴と主治医・看護師・介護者へのインタビューを通じ、後方視的に CDR を評価、CDR 0.5 例の病理学的背景の検討、認知症例の、CDR 0.5 予測時の症状の抽出を行う。

[結果および考察]

上記方法論の達成度並びに修正を、本班会議を通じ行う。東京都老人医療センターにおいてのこれらの方法論の達成度を、MRI・PET・髄液バイオマーカーに関して、また神経病理学的検討については、ユビキチノパチーと高齢者タウオパチーについて行う。共同研究施設については、臨床症状、汎用画像、髄液バイオマーカーとの関連を発表いただく。

これらの結果を基に、プロトコルの修正を行うことを、本版会議で行う。



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] MCI 推定背景病理 抄録

演題名：軽度認知障害（mild cognitive impairment MCI）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

[協力研究者] 氏名： 徳丸阿耶

所属： 東京都老人医療センター 放射線科

[共同研究者] 氏名： 所属：

東京都老人医療センター	剖検病理	齊藤佑子
東京都老人総合研究所	神経病理	村山繁雄
東京都老人総合研究所	PET センター	石井賢二
東京都老人医療センター	神経内科	金丸和富
東京都老人医療センター	精神科	小山恵子

[目的] 軽度認知障害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。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 によって、初期アルツハイマー病の形態診断の有用性は高まっており、高齢者専門病院での初期経験を、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重要である。MCI 72 例の検討に加え、神経病理学的診断がなされた AD 症例などを呈示し、VSRAD の有用性、診断における留意点、さらには MCI の推定背景病理を示す画像所見を検討する。

[方法] 2005 年 12 月の VSRAD ソフトの一般配布以来解析された 320 例のうち、probable AD 162 例、MCI 74 例、うつ病と認知症鑑別を要する症例 19 例を検討した。MCI は、50-94 歳（平均 75.5 歳）、男性 25 例、女性 49 例である。神経病理可能例については画像との対応を試みた。MCI 例のうち、Z スコアが高値の高齢者群について画像の特徴を検討し、また、AD 疑い、うつ病疑い例について VSRAD の結果のみでは診断に至らない認知症に関わるだろう形態診断の可能性を検討した。

[結果および考察] 剖検を得た 80 代女性は、Z スコア 2.21 を示し VSRAD からアルツハイマー病が示唆された。神経病理診断もアルツハイマー病が得られ、VSRAD の神経病理学的裏づけとなった。Probable AD 162 例中、VSRAD ではアルツハイマー病を示唆しえず、形態診断から進行性核上性麻痺 (PSP) 疑いが 5 例、海馬硬化疑いが 4 例、capillary amyloid angiopathy 疑いが 1 例、腫瘍疑いが 1 例、嗜銀顆粒性痴呆疑いが 2 例あった。

MCI 74 例のうち、Z スコアが 3 を越える群は 14 例、平均年齢 78.3 歳であった。このうち 4 例に左右差を有する深部内側、腹側側頭葉萎縮が認められ、うち 1 例には、PET によるアミロイドイメージングが施行され、PIB の取り込みは確認されなかった。また、1 例は海馬硬化を疑う片側海馬の萎縮と信号変化が捉えられた。

うつ病と認知症の鑑別を有した 19 例中、12 例は Z スコアは 0-1.5, 7 例が 1.5 以上を呈した。VSRAD でアルツハイマー病を示唆しえた 1 例は、神経病理学的背景も AD であり、VSRAD の有用性が示された。MCI 高齢者群で、左右差のある深部側頭葉腹側萎縮が高率に捉えられる。MMSE が 24-30 と比較的保たれているのに、VSRAD Z スコアは高値を示すものの中に、嗜銀顆粒性痴呆などの関与を考慮する必要がある。Dual pathology の存在も推定され、PIB は重要なツールになりうる。VSRAD が低値例も少ないが存在し、Saito らの AGD grading、臨床病期との関連などを形態変化とともに積み重ねて評価する必要がある。海馬硬化疑い、PSP 疑い例も、probable AD と

合わせると各3%程度存在し、合併病理への考慮を含めて留意を要する。CAAの鑑別には、T2*強調画像を付加することで診断率は上がるだろう。

高齢者うつ病は、認知症との鑑別を要する場合があり、器質的変化の有無を評価するために、形態診断、VSRADは有効なツールである。

〔結論〕VSRADは認知症診断に一定の役割を果たす有効なツールである。MCIの推定背景病理には、初期アルツハイマー病のほかに、嗜銀顆粒性痴呆、PSP、海馬硬化症などの存在があり、VSRADの数値を超えた、臨床—画像連関を密にした形態診断が必要である。

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 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. Saito Y, Ruberu N, Sawabe M. et al. Staging of Argyrophilic Grains: An Age-Associated Tauopathy J Neuropathol Exp Neurol 63:911-918:2004
9. 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

軽度認知障害診断スタンダードとしての PET

東京都老人総合研究所 附属診療所・ポジトロン医学研究施設：

○石井賢二、橋本昌也、川崎敬一、織田圭一、木村裕一、石渡喜一

東京都老人総合研究所 高齢者ブレインバンク：村山繁雄

東京都老人医療センター 剖検病理：齊藤祐子

東京都老人医療センター 放射線科：徳丸阿耶

東京都老人医療センター 神経内科：金丸和富

抄録：FDG-PETにより、軽度認知障害の背景疾患の診断を行うため、我々はこれまで、約 150 例よりなる健常老年者の画像データベースを構築し、これに基づく SPM を用いた統計画像解析法による診断システムを作成した。神経内科外来及び物忘れ外来を入口とする高齢者軽度認知障害 26 例の検討では、初回の FDG-PET で 76%がアルツハイマー病、6%が前頭側頭型認知症と診断され、軽度認知障害診断における FDG-PET の有用性が示された。また、FDG-PET の画像において海馬／後頭葉比を見ることで、アルツハイマー病とレビー小体型認知症の鑑別が早期に可能であることを示した。

我々は昨年からアミロイドプローベ Pittsburgh Compound B (PIB)を用いたアミロイドイメージングを開始した。自験例 20 例のまとめを報告する。PIB-PET はアルツハイマー病脳における A β の蓄積を発症前から検出可能であることを示唆するデータが既に多く出されており、FDG-PET に PIB-PET を加えることでアルツハイマー病の早期確定診断の精度を向上させることができると考えられる。また、高齢者軽度認知障害の背景疾患として重要な嗜銀顆粒性認知症や神経原線維変化優位性認知症では PIB の集積がないことが我々のデータから示唆されており、PIB-PET の導入によりこれらの疾患の早期鑑別診断が可能となり、臨床経過をより明確にできることが期待される。更に、PIB-PET によりレビー小体型認知症における A β の蓄積が病態をどのように修飾しているのか、その経時的プロセスを明らかにすることができると期待される。

本研究ではこれまでの経験にもとづき、FDG と PIB を用いた PET による診断ストラテジーを構築するとともに、PET による診断と対比することにより、MRI や髄液バイオマーカーなどの他のモダリティの診断精度を検証する試みを行ってゆく予定である。今回は PIB-PET と髄液バイオマーカーの対比についての自験データを紹介する。

Pittsburgh Compound B 大阪市立大学での経験 (II)

嶋田裕之¹、安宅鈴香²、和田康弘³、三木隆己¹、渡邊恭良^{2,3}

- 1、大阪市立大学 老年内科・神経内科
- 2、 システム神経科学
- 3、理研分子イメージング研究プログラム

【目的】アルツハイマー病(AD)、非アルツハイマー型認知症(non-AD)、MCI 患者において PIB-PET によるアミロイドイメージングを行い各群において脳内アミロイド蓄積を評価した。またアミロイドの蓄積量と髄液、血液生化学的マーカーとの相関を検討した。

【方法】AD 4 例、前頭側頭型認知症(FTD) 1 例、レビー小体型認知症(DLB) 1 例、MCI 4 例および健常者に PIB-PET を行い reference Logan 法にて各脳領域の distribution volume ratio(DVR)を算出。皮質の平均 DVR 値 (Mean Cortical DVR=MCDVR) をアミロイド蓄積の指標とした。AD および MCI 患者で髄液 A β 40、42、Tau、p-tau、血漿 A β 40、42 を測定した。MCDVR と各生化学検査値との相関係数を SPSS にて算出した。

【結果】AD の MCDVR は 1.92、健常者では 0.9 で有意差を認めた。MCI は AD、健常者のいずれかに類似の結果であった。DLB では MCDVR は 1.49 で AD と同様に皮質にアミロイドの蓄積が認められたが、FTD ではアミロイド蓄積は認められなかった。また MCDVR は髄液 A β 42 とは有意な負の相関 (P<0.03) を認め、髄液 tau、p-tau とは正の相関傾向が認められた。髄液 A β 40、血漿 A β 40、42 は MCDVR との相関は認められなかった。

【結論】AD と DLB では PIB-PET でともにアミロイドの蓄積が認められ、両者の鑑別は困難であるが、FTD やその他の認知症との鑑別には PIB-PET が有用である。MCDVR と髄液 A β 42 との間に有意な相関が認められた。アミロイドイメージングと生化学検査の併用にて認知症の診断精度がさらに高まることが期待される。



平成 18 年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 5. 脳実質アミロイド初期沈着部位 (第一報)

[協力研究者] 氏名: ○初田裕幸
所属: 東京都老人総合研究所高齢者ブレインバンク
大阪市立大学大学院脳神経科学

[共同研究者] 氏名: 齊藤祐子¹⁾、村山繁雄²⁾
所属: 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

[目的]

アミロイドβ蛋白 (Aβ) が脳で沈着する形態は、①アルツハイマーにより命名された老人斑 (senile plaque) と②脳血管症 (cerebral amyloid angiopathy) の二つに分類される。③脳軟膜直下 (subpial deposition) 沈着は、びまん性老人斑 (diffuse plaque: DP) から neuritic plaque (NP) への種々の形態を示すが、Aβが神経細胞で産生され、実質内に沈着し、髄液に移行し血管に沈着する代謝の、移行部に存在する点を重視し、本研究では別に評価する。

老人斑の進展に関して、Aβのみに着目したものは Braak らのステージ分類しかなく、0:なし、A: 新皮質に少量出現、B: 海馬にも出現、C: 一次野にも出現とされている。

最近、アミロイドβの沈着については、Pittsburgh Compound B (PIB) を用いたアミロイド PET 画像の出現により、後部帯状回や楔前部へ早期より沈着が起こる点が注目されている。また視床や線条体への取込みが、早期より上昇している点も注目されている。

在宅高齢者をほぼ代表する高齢者ブレインバンク連続剖検例を用い、後部帯状回・楔前部・視床・基底核を含む各部位における、アミロイドβ沈着の程度を、PIB との関係で検討した。

[方法]

2006年 7 月よりの当施設開頭剖検例(高齢者ブレインバンク)を対象とした。両側頭葉・海馬、頭頂間溝、右前頭極、後頭極、小脳・歯状核、左後部帯状回、楔前部、島回、基底核、中脳、頸髄のホルマリン固定パラフィン包埋切片をコンゴ赤染色に加え、抗 amyloid β 11-28, 1-40, 1-42 抗体により免疫組織化学的に検索した。

[結果]

各部位における出現症例数(老人斑/アミロイドアンギオパチー/軟膜下への沈着)は、前頭葉(22/14/13)、右側頭葉(21/10/12)、左側頭葉(19/12/13)、右頭頂葉(21/12/12)、左頭頂葉(20/14/14)、後頭極(22/14/11)、後部帯状回(17/10/13)、楔前部(17/9/11)、島回(16/8/13)、右海馬(9/2/7)、左海馬(8/3/4)、基底核(11/1/2)、視床(9/1/0)、小脳(3/7/4)、中脳(6/3/1)、頸髄(0/3/2)であった。また、老人斑が島回には認めず、島回以外の大脳皮質と基底核に出現している症例を 1 例認めたが、それ以外の基底核もしくは視床に老人斑を認めた全ての症例は、全ての大脳皮質に老人斑を認めた。

[考察]

上記の結果より、大脳皮質へ広がりをもってアミロイドβが沈着した後に、基底核や視床へ沈着すると考えるのが妥当である。また、後部帯状回や楔前部へのアミロイドβの沈着は、大脳の他の部

(様式2)

位に比し、特に早期より生じるとは言えない。このことは、PIBの進展傾向と異なっており、留意が必要である。ただし、後部帯状回、楔前部ともに、広い構造物であり、一切片で評価している点に問題がある可能性がある。この点については、本班会議で、評価部位の統一を図りたい。

[結論]

後部帯状回や楔前部へのアミロイド β の沈着は、大脳皮質の他の部位に比し、特に早期より生じるとは言えない。基底核や視床はアミロイド β の初期沈着部位ではなく、大脳皮質に比し明らかに遅い。



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] MCI WEB

[班 員] 氏名： 本吉 慶史

所属： 独立行政法人国立病院機構 下志津病院

[目的]

本研究班関連 Web 構築を説明する。

[方法]

Web を用い、本研究班の情報交換手段として、文献と、症例登録システムを解説する。

[結果および考察]

当日、具体的な Web の利用法を解説する。

Web 登録において、施設内では連結可能匿名化における情報共有、施設外では場所情報を持つかたちでの情報のみの共有を前提とし、本研究班内で共有し、一般公開は行わない。情報希望者は、協力研究員となっただくことを前提とする。

筋強直性ジストロフィーにおける認知機能の経年的変化

○本吉慶史¹⁾²⁾, 関谷智子²⁾

独立行政法人国立病院機構下志津病院 神経内科¹⁾, リハビリテーション科²⁾

〔目的〕

当院は筋ジストロフィーの専門医療施設であり、筋強直性ジストロフィーの定期的な合併症評価の一つとして認知能検査を実施している。今回は本疾患の認知機能が経年的に低下するか否かを明らかにするために、WMS-Rを複数回施行し得た症例について検討したので報告する。

〔対象と方法〕

WMS-Rを複数回施行した筋強直性ジストロフィー男性3例(初回検査時31~48歳), 女性7例(同33~58歳), 計10例を対象とし, 初回と最終回の言語性記憶, 視覚性記憶, 一般性記憶, 注意/集中力, 遅延再生の各スコアを比較した。観察期間は10ヶ月~3年0ヶ月, 初回検査時のWAIS-RのFIQは59~113, 平均86.8である。

〔結果〕

FIQ 59で精神薄弱域の51歳女性例は, 初回検査では視覚性記憶52, 注意/集中力53, 遅延再生68であったが, 3年後にはこれら3項目はいずれも50未満となり, 他の2項目も低下し記銘力低下が進行した。一方, 他の9例では注意/集中力を除く4項目で, 初回より最終回のスコアが高いものが過半数であった。初回と最終回のスコアをG1, G2, 仮説H0を「G1とG2の分布に差がない」, 対立仮説を「G1よりG2が高い」として符号検定による片側検定を行ったところ, 遅延再生はG1>G2となるものが1例のみであり有意水準0.05で仮説H0が棄却された。

〔考察〕

筋強直性ジストロフィーは筋症状の他に知能低下や病識の欠如, 無気力など中枢神経症状を呈することが知られているが, 記銘力については短期記憶の低下が報告される一方, 成人患者では認知能力に差がないとする報告もあり一定の見解が得られていない。

我々は本疾患を遺伝性背景を有するMCIと位置づけて検討しており, 本疾患の認知能の特徴として, WAIS-RではVIQに比べてPIQの低下が認められること, WAIS-Rが保たれる症例でもWMS-Rでは視覚性記憶と遅延再生の低下がみられることを報告してきた。RBMTはWMS-Rに比べて保たれWMS-Rより感度が低いと考えられたが, 複数回の検査ではSPSの低下傾向を示す症例があり, 今回はWMS-Rでも低下傾向がみられるか確認するために初回と最終回のスコアを比較した。

個々の検査での各項目間の比較では視覚性記憶と遅延再生が他に比べて低いこと, 観察期間の前後では精神薄弱域の女性例で低下傾向のあることが確認できたが, 他の9例では各項目毎のスコアの低下傾向はみられず, 遅延再生では初回よりも最終回が高いという予想に反した結果となった。認知能が改善する様な介入は行なっておらず, 注意/集中力にも差はなく, 検査に「慣れ」していたためと考えられるが, 10ヶ月以上の観察期間の間「慣れ」が保持されたとすれば特筆すべきことである。

本疾患では一見無気力, 無関心にみえるものの, 検査の予定や受診予約など約束事に関心が高いなど独特の思考・行動パターンがみられることが知られており, 今回の「慣れ」についても手順や手続きに対する記憶が長期間保持されたことが示唆される。今後, WMS-Rから抜粋した予備的検査を施行した後に本検査を行うなどWMS-Rの再現性を高める工夫をするとともに, 行動記憶検査であるRBMTや他の心理検査を併せて施行して本疾患の特徴を明らかにしていく必要がある。

〔結論〕

筋強直性ジストロフィー10例について観察期間前後のWMS-Rスコアを比較した。精神薄弱域の女性1例では3年間で各スコアが低下し, 記銘力低下の進行が明らかであった。他の9例では低下傾向は認められず, 本疾患では手順や手続きに関する記憶が長期間保持される可能性が示唆された。

平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 認知機能障害の背景病理としての神経原線維優位型変化

[班 員]

氏名： 坂田増弘

所属： 東京都老人医療センター精神科

[共同研究者]

氏名： 齊藤祐子^{1,2)}, 初田裕幸¹⁾, 池村雅子¹⁾, 仙石鍊平¹⁾, 崎山快夫¹⁾, 村山繁雄¹⁾

所属： 1) 東京都老人総合研究所・高齢者ブレインバンク

2) 東京都老人医療センター剖検病理科

[目的] 大脳辺縁系を中心に多量の神経原線維変化 (Neurofibrillary tangle、以下 NFT) の集積を認め、老人斑 (Senile plaque、以下 SP) の出現は生理的範囲内であることを特徴とする神経原線維変化優位型認知症 (Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia、以下 NFTD)¹⁻³⁾ は、近年は高齢者タウオパチーの一型として捉える見方が有力であり、軽度認知障害の原疾患のひとつでもある⁴⁾。しかしながら、NFTD の臨床病理学的疾患単位としての独立性は確立しておらず、その背景病理たる NFT 優位型変化の、AD 病理あるいは生理的加齢変化との異同が論じられている。本研究は、多数の高齢者コホートから病理学的に抽出された NFT 優位型変化を呈する症例群の特徴と、同病理変化の認知機能に対する影響について検討した。

[方法] 高齢者ブレインバンクの、1995年1月から2006年3月までの連続剖検脳 1590 例に、1972年から1994年までの連続剖検百寿脳 38 例を加えた 1628 例を、Braak らの NFT および SP の stage 分類⁵⁾ を利用して 4 群に分類した：1) 微小変化群 (NFT stage II 以下かつ SP stage A 以下)、2) SP 優位型変化群 (SP 変化群、NFT stage II 以下かつ SP stage B 以上)、3) AD 型変化群 (AD 変化群、NFT stage III 以上かつ SP stage B 以上)、4) NFT 優位型変化群 (NFT 変化群、NFT stage III 以上かつ SP stage A 以下)。これら 4 群における、合併病理を含む病理学的特徴、ApoE 遺伝子多型、及び認知機能につき、臨床病理学的に比較した。

[結果および考察] 131 例が NFT 変化群に分類され、NFT 変化群の年齢層別頻度は加齢とともに直線的に増大した。NFT 変化群の平均死亡時年齢は 87.7 歳であり、他の 3 群より高齢で、微小変化群、SP 変化群とは有意差があったが、AD 変化群とは有意差がなかった。性差は、85 歳未満では女性が有意に多かったが、85 歳以上では有意ではなかった。129 例は Braak NFT stage IV を超えず、stage V であった残りの 2 例は、石灰沈着を伴うび慢性神経原線維変化病とレヴィー小体病の合併病理例と、左大脳半球の広範な陳旧性脳梗塞に伴い、新皮質や皮質下諸核に左優位の NFT の出現を認めた症例であった。ApoE 遺伝子多型の比較において、NFT 変化群は e4 の所有率が 4 群の中でもっとも低く (1.9%)、85 歳以上の微小変化群とは有意差が検出されなかったが、SP 変化群および AD 変化群とは有意差があった。NFT 変化群は、85 歳未満では他の 3 群よりも合併する嗜銀顆粒病変の程度⁶⁾ が有意に高かったが、85 歳以上では AD 変化群とのみ有意差があった。Thorn-shaped astrocyte⁷⁾ の合併率は、他の 3 群より NFT 変化群が有意に高かった。レヴィー小体病⁸⁾ の合併については、AD 変化群より低い傾向があったが有意差はなかった。アミロイドアンギオパチーの合併は SP 変化群および AD 変化群より有意に軽度であった。後方視的に認知機能が評価可能であった全 1456 例中、認知症を有した NFT 変化群は 60 例 (4.1%)、認知症を有し合併症を持たない「純粋 NFT 変化群」は 11 例 (0.7%) であった。認知症を有し合併症のあった「合併 NFT 変化群」49 例の合併症の内訳は、脳血管障害：13 例、嗜銀顆粒疾患：13 例、脳血管障害と嗜銀顆粒疾患の合併：5 例、進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy: 以下 PSP)：3 例、嗜銀顆粒疾患と PSP の合併：5 例、脳挫傷：1 例、脳挫傷と嗜銀顆粒疾患の合併：2 例、レヴィー小体病：4 例、石灰沈着を伴うび慢性神経原線維変化病とレヴィー小体病の合併：1 例、クロイツフェルト・ヤコブ病：1 例、レヴィー小体を伴わない黒質変性症：1 例であった。全認知症例 660 例に占める純粋 NFT 変化群の割合は 1.7%

であった。認知症を有した純粋 NFT 変化群の平均死亡時年齢 (92.0 歳) は、認知機能正常であった NFT 変化群の死亡時年齢 (85.1 歳) および認知症を有した純粋 AD 変化群 (86.1 歳) より有意に高かった。認知症を有した純粋 NFT 変化群 11 例の臨床症状は、ほぼ記憶障害と見当識障害に限られていたが、少数ながら関係妄想、好褥傾向を呈する症例 (それぞれ 1 例) があった。NFT 優位型変化の認知機能に与える影響は、微小変化および SP 優位型変化より明らかに強く、単独で認知機能障害の原因となりうるが、AD 型変化より弱いことが示された。同じ NFT ステージ内での AD 変化群との比較で、NFT 変化群は、他の合併する病理と相加的に作用して認知機能低下の原因となることが多く、合併病理として主要なものは脳血管障害および高齢者タウオパチーであり、とくに嗜銀顆粒病変の関与が大きかった。また AD 変化群と比較すると、たとえ合併症を有しても軽度認知障害レベル (CDR=0.5) にとどまる症例が多かった。

[結論] NFT 優位型変化の特徴は以下の通りである: 1) 加齢に伴い直線的に頻度が増加する、2) ApoE e4 の所有率が低い、3) 単独でも認知機能低下を引き起こしうるが、その影響は SP と NFT の両方を伴う老年性変化である AD 型変化よりも小さく、他の合併する病理と相加的に作用して認知機能低下の原因となることが多い、4) 合併病理として主要なものは脳血管障害および高齢者タウオパチーであり、とくに嗜銀顆粒病変は比較的若い症例でも合併率が高く、認知機能への影響も大きい。NFT 優位型変化は、SP を伴う老年性変化と別個の加齢変化として、また軽度認知障害の背景病理として、特別に検索の対象とする価値があり、特に嗜銀顆粒病をはじめとする他のタウオパチーとの関連の中での位置づけを明らかにする視点が重要であることが示された。

1. Ulrich, J., Spillantini, M.G., Goedert, M., Dukas, L. & Staehelin, H.B. Abundant neurofibrillary tangles without senile plaques in a subset of patients with senile dementia. *Neurodegeneration*, 257-264 (1992).
2. Bancher, C. & Jellinger, K.A. Neurofibrillary tangle predominant form of senile dementia of Alzheimer type: a rare subtype in very old subjects. *Acta Neuropathol (Berl)* 88, 565-70 (1994).
3. Yamada, M. et al. Senile dementia of the neurofibrillary tangle type: a comparison with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 12, 117-26 (2001).
4. 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜. 軽度認知障害の神経病理. *神経研究の進歩* 48, 441-9 (2004).
5. Braak, H. & Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 82, 239-59 (1991).
6. Saito, Y. et al. Staging of argyrophilic grains: an age-associated tauopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 63, 911-8 (2004).
7. Ikeda, K. et al. Thorn-shaped astrocytes: possibly secondarily induced tau-positive glial fibrillary tangles. *Acta Neuropathol (Berl)* 90, 620-5 (1995).
8. Saito, Y. et al. Accumulation of phosphorylated alpha-synuclein in aging human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 62, 644-54 (2003).



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 9. 筋萎縮性側索硬化症と軽度認知障害

[協力研究者] 氏名：○初田裕幸
所属：東京都老人総合研究所高齢者脳バンク
大阪市立大学大学院脳神経科学

[共同研究者] 氏名：齊藤祐子¹⁾、池村雅子²⁾、仙石鍊平²⁾、崎山快夫²⁾、村山繁雄²⁾
所属：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脳バンク

[目的]

歯状回・嗅内野におけるユビキチン化細胞質内封入体 (UI) は、湯浅三山型認知症を伴う筋萎縮性側索硬化症(ALSD)と UI を伴う前頭側頭型認知症(FTD-U)の必須病理所見である。高齢者専門病院連続剖検例で、認知障害と UI との関連を検討した。

[方法]

孤発性 ALS 18 例/ ALSD 2 例/ FTD-U 2 例、平均年齢 73.7±5.8 歳、男:女=8:14、正常コントロール 20 例、平均年齢 75.6±5.3、男:女=11:9 を対象とし、パラフィン切片を、抗 ubiquitin、TDP-43 抗体免疫組織化学的に検索した。臨床的には、後方視的に病歴より運動機能障害、認知障害を検索した。

[結果および考察]

FTD-U/ ALSD 全例に UI を認め、ALS 18 例中 6 例に UI を認めた。臨床的に ALS と診断され、CDR(clinical dementia rating)≥1 であった 3 例は、UI を伴う ALS であるか、認知障害を説明しうる他の病理を合併していた。上記を除いた ALS 中、UI を伴う ALS では 4 例中 3 例が、UI を伴わない ALS では 10 例中 1 例が CDR=0.5 であり、軽度認知障害に UI が関与していることを示唆する所見を得た。

UI を認める症例には、全て TDP-43 陽性細胞質内封入体を認めた。UI 陰性 12 例のうち、3 例に TDP-43 陽性封入体を認め、TDP-43 免疫染色は、UI やその前駆体を検出するのに優れていることを示した。TDP-43 陽性封入体を認めない症例では、CDR=0 が 8 例、CDR=0.5 が 1 例で、CDR≥1 は認めなかった。CDR=0.5 の 1 例は、日常生活にはほとんど問題ないが、近時記憶は不良で、時間の軽度見当識障害を伴っていた。

[結論]

高齢者 ALS で、UI を高頻度に認め、MCI を含む認知障害と深い関わりを持つことを明らかにした。TDP-43 免疫染色は、UI やその前駆体を検出するのに優れていることを示した。

平成18年度 軽度認知障害班 抄録

[演題名] MCI の背景病理推定における、バイオマーカーの有用性・剖検例との対比

[班員] 氏名: 金丸和富

所属: 東京都老人医療センター神経内科

[共同研究者]

氏名: 齊藤祐子¹⁾, 村山繁雄²⁾

所属: 東京都老人医療センター病理²⁾

東京都老人総合研究所老年病ゲノム³⁾

[目的]

脳脊髄液バイオマーカー測定 (CSF tau, ptau, A β 42) の診断的意義について、剖検例を用いて検討した。

[方法]

対象は、脳脊髄液所見と病理像を対比できた 56 症例 (男 38 例, 女 18 例, 検査時平均年齢 75.7 \pm 9.2 歳)。病理診断の内訳は、アルツハイマー病 (AD) 6 例, パーキンソン病 (PD) 1 例, レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies: DLB) 10 例, 進行性核上性麻痺 (PSP) 9 例, 大脳皮質基底核変性症 (CBD) 3 例, 嗜銀顆粒性認知症 (DG) 2 例, 運動ニューロン疾患 (MND) 5 例, 脊髄小脳変性症 (SCD) 2 例, ピック病 (Pick) 1 例, 血管性認知症 (VD) 6 例, Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 3 例などである。CSF tau, ptau, A β 42 の測定は、ELISA (Innogenetics) を用いて行った。

[結果および考察]

CSF tau (pg/ml) は、AD 648.2 \pm 397.1, PD 127.4, DLB 102.5 \pm 60.0, PSP 119.1 \pm 107.3, CBD 156.3 \pm 76.3, DG 338.0 \pm 357.4, MND 179.6 \pm 167.7, SCD 205.1 \pm 39.1, Pick 122.6, VD 116.4 \pm 115.4, CJD 1990.4 \pm 2762.6, CSF ptau (pg/ml) は、AD 62.4 \pm 23.2, PD 29.5, DLB 39.8 \pm 11.4, PSP 39.3 \pm 15.2, CBD 36.6 \pm 4.0, DG 50.8 \pm 27.5, MND 36.0 \pm 10.0, Pick 38.8, VD 27.4 \pm 4.6, CSF A β 42 (pg/ml) は、AD 236.5 \pm 115.3, PD 652.7, DLB 407.1 \pm 128.1, PSP 579.0 \pm 147.6, CBD 483.1 \pm 439.3, DG 858.8 \pm 197.8, MND 587.3 \pm 244.1, SCD 817.6 \pm 152.5, Pick 630.5, VD 814.6 \pm 499.6, CJD 513.3 \pm 484.2 であった。AD において、CSF tau, ptau は AD で高値、また、CSF A β 42 は、AD, ついで DLB において低値をとった。DG の 1 例で経過中 CSF tau, ptau が高値をとった。CJD における CSF tau は、進行が速く経過が短い症例で異常高値をとった。

[結論]

脳脊髄液バイオマーカーの剖検例における検討では、AD における CSF tau, ptau の高値、CSF A β 42 の低値が顕著であった。DLB においては、CSF tau, ptau は上昇せず、A β 42 が低値となった。CJD における CSF tau の上昇は、臨床経過に関連していた。

[演題名] 認知症を伴うパーキンソン病におけるアルツハイマー病様変化

[班 員] 氏名:小尾智一

所属: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

[共同研究者] 氏名:寺田達弘、杉浦明、山崎公也、溝口功一

所属: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

[目的]

認知症を伴うパーキンソン病(PD)患者のアルツハイマー病(AD)様変化について、髄液バイオマーカーと統計画像解析を用いて検討する。

[方法]

対象は当院にて精査入院をおこなったパーキンソン病患者 65 名(男 28、女 37。46-89 歳)。病歴、神経学的所見により、対象を以下の 3 群に分類した。つまり、1) 社会的または職業機能に障害が無く、Dementia with Lewy Body (DLB)の診断基準をあてはまらない PD with No dementia 群(PDN:31 例。男 12、女 19)、2) パーキンソン症状が出現した 1 年以上後に probable DLB の診断基準を満たした PD with dementia 群(PDD:20 例。男 8、女 12)、3) パーキンソン症状が出現した 1 年以内に probable DLB の診断基準を満たした DLB 群(DLB:14 例。男 9、女 5)である。全例に Mini-Mental State Examination (MMSE)、Rivermead Behavioral Memory Test (RBMT)、髄液 biomarker (hTau、pTau、 $A\beta 42$)測定、ECD-SPECT (eZIS3.20。正常対象は松田らによる 50-79 歳の normal data base)、MRI (VSRAD。対象健常者は松田らによる 54-86 歳の normal data base)を 1 ヶ月以内に施行した。髄液 biomarker の測定は当院倫理委員会の承認の元におこなった。

[結果および考察]

パーキンソン症状の発症年齢は DLB 群が有意に高齢(PDD = PDN < DLB)、今回の検討時年齢は PDD と DLB 群が有意に高齢(PDN < PDD = DLB)。MMSE の点数は PDD と DLB 群が有意に低下(PDN > PDD = DLB)、RBMT の点数も PDD と DLB 群が有意に低下(PDN > PDD = DLB)。髄液 biomarker では、hTau と pTau は 3 群間に差なし。 $A\beta 42$ の値は DLB 群が有意に低値(PDD = PDN > DLB)。eZIS3.20 によるアルツハイマー病特異性は DLB 群が有意に高値(PDD = PDN < DLB)。VSRAD による海馬傍回の萎縮の程度(Z-score)は DLB 群が有意に高度(PDD = PDN < DLB)

DLB 群は、発症年齢が高く MMSE と RBMT が高度に低下していた。社会的または職業機能に障害が無い PDN 群に比較して、髄液中の $A\beta 42$ 低下、後部帯状回・楔前部・頭頂葉の血流低下、海馬傍回の萎縮などのアルツハイマー病様変化が明らかであった。

[結論]

髄液 biomarker と統計画像解析により、1 年ルールによる DLB にはアルツハイマー様変化が合併していることが示唆され、これまでの病理学的報告に一致する。



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 「美原記念病院における認知症患者の追跡プロジェクト」および「軽度の認知障害で受診し精査準備中に突然死した1剖検例」

[班 員]

氏名：○ 高尾昌樹 1,2)

所属：1) 慶應義塾大学医学部 法医学教室, 2) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科

[共同研究者]

氏名：永島隆秀 2), 富田 裕 2), 相澤勝健 3), 金井義弘 4), 今泉房江 5), 栗原真弓 5), 高橋陽子 5), 百島祐貴 6), 美原 盤 2)

所属：

2) 財団法人脳血管研究所美原記念病院 神経内科

3) 同 地域医療連携室

4) 同 画像診断科

5) 同 看護部

6) 慶應義塾大学医学部 放射線診断科

[目的] 軽度認知障害という状態は、Alzheimer 病をはじめ、様々な神経疾患からなる可能性がある。近年、様々な神経変性疾患が認知症に関与することが明らかになるにつれ、生前に行われる臨床診断と、神経病理診断との解離も指摘されている。画像診断の精度が上がっても、生前に施行された画像と病理学的検索がなされた時期との間の時間的開きの影響も常に認識されなければならない。我々は、長期的に認知症のフォローの可能な地域において、前向きに検討し、剖検症例には、可能なかぎり剖検直前（死後）の3TMRIを施行し、症例の蓄積を開始した。

[方法] 以下の3点①から③に関して検討中。① 美原記念病院（群馬県伊勢崎市太田町，外来患者総数約2400人/月）に通院中で認知症がありすでに治療されている方，物忘れなどを主訴に受診された方，認知症以外の理由で（有症候性の脳血管障害は極力除く）通院中でご協力くださるかたを前方視的に登録。高次機能検査，MRI（1.5TによるVSRADを含む）の施行を開始してきた（現在のところ1年に1回は同一の検査を行う予定を組んだ）。② 2006年12月からは，前回の班会議での討議をもとに，同病院で討議を重ね，新規認知症疑い症例に対して，以下の項目を，外来あるいは一泊二日入院で，1）一般身体所見，血圧，脈拍，喫煙本数，アルコール量，2）神経学的所見，3）高次機能検査（ア）MMSEとHDS-R（統一用紙で），（イ）リバーミード，（ウ）NPI，（エ）うつ病スクリーニング，4）血液検査，（ア）末梢血液：WBC, RBC, Plt, HB, Ht, （イ）生化学：TP, Alb, AST, ALT, γ -GTP, CRTNN, BUN, TC, LDL-C, TG, HDL-C, 糖, HBA1C, （ウ）特殊：甲状腺ホルモン FT3, FT4, TSH, ビタミン B12,

葉酸，ホモシステイン（オプション），(エ)血清：ガラス板，TPHA，HB，HCV，ANA，5）パルスオキシメーターによる酸素飽和度（症例により血液ガス），6）脳波，7）心電図，レントゲン（オプション）8）MRI，冠状断で T1,T2,FLAIR,T2* 適応があれば DWI も（特に CJD に対して）9）VSRAD，10）脳脊髄液検査（入院例）：初圧，細胞数，総蛋白，糖，タウと A β などを施行することとした．当院では，SPECT と MIBG が施行できない．③経過中に何らかの原因で死亡した際，剖検直前に 3TMRI（頭部，症例により脊髄）を施行したのち剖検をする．今回，MCI と考えられる 1 例の剖検が得られた．

[結果および考察] ① 現在までに従来の方法による VSRAD を施行され追跡開始された登録症例は 263 例に増加した．認知症として治療されていない群でも，すでに MMSE が比較的低い症例や，MMSE の低下は軽度であるが，臨床的にすでに MCI といえる症例も多く，こういった症例の経過を追跡する必要がある．③ 剖検直前に施行する画像診断は，頭部，脊髄 MRI，頭部 CT などを施行することに関し，倫理委員会の承認のもと施行している．現在まで MRI を 7 症例に行った（ALS3 例，SCD1 例，DLB1 例，舞蹈病+認知症 1 例，MCI? 1 例）であった．MCI の 1 例に関しては以下に病理所見を記載する．症例：81 歳男性．高血圧で加療中．ラクナ梗塞による構音障害と妄想（?）で入院し，加療で症状は急速に改善した．以前から家族に気付かれていた物忘れに関して精査を開始．HDS-R 25/30，26/30 で，検査予定を組んでいたが，突然の吐血，腎不全，ショックで死亡．剖検により腹部大動脈瘤破裂が確認された．脳重は 1,150 グラム．死亡後の MRI では，両側基底核の小虚血性病変，側脳室の軽度拡大などを認めた．一方，A β 陽性の老人斑は極めて軽度で，その多くはびまん性老人斑であった．海馬，海馬傍回にかけて AT8 陽性の神経原線維変化 NFTs と pretangles を多数認め，Braak の stageIII にほぼ相当する．Neuropil threads も多数認め，一部に grain の存在が示唆された． α -synuclein 陽性沈着を青斑核に認めた．

[結論] ① 現在まで，順調に症例数は増加しているが，これらの症例は②の方法で検討されていなかったため，今後特に軽度認知障害が疑われる症例に関して，②のプロトコールで再検討を行う．③の意義は，今後の症例の蓄積が必要．当院では，患者の移動が少ないこと，訪問看護，介護老人保健施設，特別養護老人ホームを併設していることで，長期フォローを可能としていることから，徐々に症例が蓄積されると考えられる．



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 軽度認知障害の診断における神経心理学的検査の有用性と限界

[班員] 氏名：池田 学

所属：熊本大学大学院医学薬学研究部脳機能病態学分野

[共同研究者] 氏名： 所属：

石川智久，愛媛大学大学院医学系研究科脳とこころの医学分野

足立浩祥，大阪大学保健センター

[目的]

軽度認知機能障害 (MCI) 及び軽症 Alzheimer's disease (AD) の診断における、リバーミード行動記憶検査 (Rivermead Behavioural Memory Test:RBMT) の有用性について MMSE 及び ADAS-J cog と比較検討する。

[方法]

高次脳機能外来に物忘れを主訴に受診し、NINCDS-ADRDA の possible ないし probable AD, あるいは Petersen の提唱する基準で amnesic MCI と診断された者に対して、ADAS-Jcog、RBMT を施行した。このうち、CDR が 0.5 及び 1 に該当するものに対し、各検査間の相関関係を検討した。また、標準化された通常用いられるカットオフ値によって、どの程度の患者が検査上異常と捉えられるか検討を行った。

[結果および考察]

対象者は計 56 名で、CDR=0.5 に該当する者が 22 名、CDR=1 に該当する者が 34 名であった。MMSE ないし ADAS-Jcog と RBMT profile score 及び screening score の相関関係を検討したところ、Pearson の相関係数はいずれも 0.5 前後であり、統計学的にも $p < 0.01$ と有意な相関を認めた。次に、個々の症例の RBMT profile score 及び screening score と ADAS-Jcog の得点について、これまで報告されている標準化されたカットオフ値を用いることにより、実際の症例をどの程度異常と捉えられるかどうか検討を行った。この結果、それぞれのカットオフ値による CDR 0.5 の患者の偽陰性 false-negative となる割合は、ADAS-Jcog で 68% であった。これに対し、RBMT profile score では 9%、RBMT screening score では 18% であり、MMSE、ADAS-Jcog と比して良好な結果が得られた。CDR 1 の場合は、ADAS-Jcog の偽陰性の割合も、35%に減少した。

[結論]

MCI 及び軽症 AD の適切な診断を行っていく上で、日常記憶の障害を評価する RBMT は、通常のスクリーニング検査では見落とされうる極早期の日常生活場面で必要とされる多様な記憶形態の障害を測定し、診断に役立つものと考えられる。一方、ADAS-Jcog は、MCI から AD への移行、AD の進行過程をとらえる場合に有用であると思われる。当日は、地域疫学研究における神経心理学的検査の有用性と限界についても触れてみたい。



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] MRI の Tensor-based morphometry によるアルツハイマー病の早期診断

[班 員] 氏名： 松田博史
所属： 埼玉医科大学病院核医学

[共同研究者] 氏名： 山下典生 所属： 筑波大学臨床医学系精神医学
根本清貴 筑波大学臨床医学系精神医学
久慈一英 埼玉医科大学病院核医学
今林悦子 埼玉医科大学病院核医学
佐藤典子 国立精神・神経センター武蔵病院放射線診療部

[目的]

アルツハイマー病の MRI による診断に最近、voxel-based morphometry (VBM) が良く用いられている。しかし、VBM では、解剖学的標準化、特に非線形変換が不完全なために得られた変化が、その領域と隣接する領域のどちらで起こっているかを識別することは困難である。VBM に対して、各人の脳を標準脳に変換する際の非線形変換のパラメータを定量的に評価する Tensor-based morphometry (TBM) は、より正確で妥当性に優れた定量的脳形態評価法として注目されている。今回、われわれは、TBM 解析法を確立し、初期アルツハイマー病に応用した。

[方法]

3次元収集 T1 強調画像を標準脳テンプレートに対して線形変換を行った後、再度、標準脳テンプレートへの高次元非線形変換を Statistical Parametric Mapping 2002 年度版(SPM2)により行った。その非線形変換から得られたヤコビアン決定要素画像を自然対数変換し、標準脳に対する縮小と拡大の2つの画像に分離した。この縮小画像を用いて、正常画像データベースを作製し、個人のアルツハイマー病脳との統計解析を Z 検定により行った。

[結果および考察]

SPMによる健常高齢者20例とアルツハイマー病20例の軽度認知障害の段階のMRIのTBMのグループ解析では、海馬傍回を主とする内側側頭部、および視床内側部を中心に縮小、すなわち萎縮が顕著であった。個人のアルツハイマー病の縦断的検討では、萎縮程度および範囲が増大し、経過観察に有用であった。TBMは画像の歪みによる解析エラーは生じやすいものの、信号不均一性には影響を受けにくく、臨床上有用な解析方法と考えられた。

[結論]

MRI の TBM 解析は、アルツハイマー病の早期診断に有用である。



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 武蔵病院もの忘れ外来における MCI の WMS-R、VSRAD を用いた検討

[班 員] 氏名: 有馬 邦正

所属: 国立精神・神経センター武蔵病院臨床検査部

[共同研究者]

氏名: ○古田 伸夫¹⁾、佐藤典子²⁾

所属: 1)国立精神・神経センター武蔵病院第一病棟部

2)国立精神・神経センター武蔵病院放射線部

[目的]

認知症スクリーニング検査において正常域にあるが詳細な検査で記憶障害を認める群(MCI)の早期発見法の検討

[方法]

武蔵病院もの忘れ外来を受診したスクリーニング正常例につき、その記憶障害を WMS-R、全般知能を RCPM を用いて評価し、VSRAD を用いた MRI での形態学的変化との関連を検討する。

WMS-R の下位項目のうち、言語性記憶、視覚性記憶、一般的記憶、遅延再生項目の全てにおいて Index85 以上のものを記憶障害なし(Pre-MCI)、1 つ以上の項目において Index85 未満のものを記憶障害あり(MCI)とした。

年齢、性比をマッチさせた健常例を含めて MRI 画像を VSRAD にて解析、嗅内野皮質の萎縮について検討した。

[結果および考察]

対象 88 例は Pre-MCI 38 例、MCI 50 例であり、2 群間で MMSE、HDS-R、RCPM 得点に有意差を認めた。また、WMS-R については記憶関連の 4 項目に有意差を認めたが、注意・集中力には有意差を認めなかった。RCPM については MCI48 例中 30 例において正常域にあり、軽度記憶障害においては全般知能の低下が目立たないことが多いといえる。

全例に MRI を施行しているが、VSRAD の解析に用いることができたものは健常 16 例、Pre-MCI 26 例、MCI 25 例であった。解析の結果、Pre-MCI 群は他の 2 群との間に有意差を認めなかったが、健常-MCI 間において嗅内野皮質の萎縮率、Z-score に有意差を認めた。

[結論]

Screening 正常例のうち、WMS-R において記憶障害を認めるものを MCI と定義したが、VSRAD を用いた検討により健常例との間に嗅内野皮質の萎縮率、Z-score で有意差を認め、記憶障害との関連、早期発見への有用性が示唆された。一方、記憶障害の訴えはあるが検査上正常域にある群は健常例と有意差は認めないものの決して同一の群とはいえず、SPECT や他の簡便な心理検査との組み合わせなどにより MCI 前段階での早期発見には開発・検討の余地があるものと考えらる。



)

平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 1. 相模原病院でのMCI症例について. 2. PSP患者の睡眠脳波

[班員] 氏名: 長谷川一子

所属: (独)国立病院機構 相模原病院 神経内科

[共同研究者] 氏名: 岩本康之介 所属: 相模原病院神経内科
堀内恵美子 相模原病院神経内科
瀧川政和 相模原病院放射線科

[目的]

1. 軽度認知障害患者の心理学的, 画像評価. 目的: 高齢化社会においてMCI患者のNatural courseが注目されている. 今回自検(5例)について心理学的, 画像評価を検討した.
2. PSP例については少数例につき, 睡眠脳波の検討を行い, 睡眠構築につき予備的検討を行う.

[方法] 方法: MCI患者の心理テスト(MMSE, HDS-R, WAIS-R, FAB, 三宅式記銘力検査, レーブン, リバーミード)を行い, 画像検査(ECD-SPECT, MRI, 必要に応じてMIBGシンチ, 脳波検査等)を施行した. 睡眠脳波については睡眠脳波解析ソフトを用いてPSP症例の睡眠脳波の解析を行った.

[結果および考察]

1. MCI症例は男性3例, 女性2例. 発症平均年齢70才. 罹病期間1~3年であった. 全例WAIS-Rは正常~正常下限であったが, FAB平均13.4, リバーミード平均8.4と低下を認めた. MRIにては全例側頭葉の萎縮を認め, ECD-SPECTにおいては5例中4例で前頭葉, 後頭葉の血流低下を認めたが一例では側頭葉のみに血流低下を認めた. 結論: MCI症例ではWAIS-Rは検出率が劣りFAB, リバーミードが有用であった. 画像所見では脳萎縮部位の拡大, 血流低下部位の変化について今後前方視的な臨床研究を継続する必要がある.
2. PSP3症例について睡眠脳波の検討を行った. 3症例ともにREM期の判定は頤筋筋電図で行った. 2症例ではREM期がなかった. PSPでは睡眠構築の障害があると思われるが, 症例の蓄積が必要である.

[結論] MCI例については今後さらに, 経過観察を行い, 病像の進展について検討していく必要がある. PSP例については年齢層を一致させた対照例との比較, シヌクレイノパシーとの比較を今後行っていく予定である.

東京病院「物忘れ外来」での神経心理検査の経過
-MCIでのDLBの診断可能性とパーキンソン病MCIの検討-

○栗崎博司¹⁾、井上里美²⁾

- 1) 独立行政法人国立病院機構東京病院神経内科
- 2) 東京病院物忘れ外来・高次脳機能外来

[目的]東京病院「物忘れ外来」では、MCI 班のプロトコールに従い、2006 年までに 468 例に RBMT を含む神経心理スクリーニング検査を行った。この中から、MCI の検査経過と診断、特に、MCI 段階で DLB の診断可能性を検討した。また、DLB と診断された症例と PD MCI/PDD との経過のちがいの有無を検討した。

[対象]検査時に MCI と診断した症例は 140 例で、この中の 31 例に複数回検査を施行した。この中で、AD?7 例、非 AD2 例、血管性 10 例、診断不明 12 例であった。この間に AD61 例中 16 例、DLB4 例中 2 例で複数回検査を施行した。この期間中に、PD98 例で同様の検査を行い、normal(N)44, MCI31, dementia(D) 23 例であったが、この中の 21 例で複数回検査を施行した。

[結果]1) MCI31 例中 8 例が認知症に移行した。その内訳は、初期診断 AD が 3/7, 非 AD 1/2, 血管性 2/10, MCI(?) 2/12 例であった。移行後の診断は、AD 6, VaD 2 であり、MCI から DLB への移行はなかった。

2) AD16 例中 3 例は、検査上 3 例で MCI となった。また、初期に AD と考えた 3 例で、DLB と診断を変更した。

3) PD 症例では、最初は N8, MCI11, D2 例であったが、最後は N10, MCI6, D5 例となった。改善例 6, 不変 8, 悪化 7 例で、MMSE ではそれぞれ 5,6,10 例, RBMT SPS では 9, 2, 10 例で、RBMT SPS が改善していても MMSE では不変/悪化例があり、逆の場合もあった。PD MCI で PDD に進行した症例 3 例であった。

[考察]1) 複数回神経心理検査を施行した MCI のなかで、DLB にと診断された症例なく、認知症に移行した大部分がアルツハイマー病と考えた。しかし、現在 MCI(DLB?)としてフォローしている症例があり、経過を見たい。

2) PD MCI では記憶障害の進行がないことが多く、PD MCI の原因として DLB のような海馬や大脳皮質病変が責任病巣でない可能性が大きい。



平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 老人医療センター物忘れ外来における MCI

[班 員] 氏名： 小山 恵子

所属： 東京都老人医療センター精神科

[目的]

東京都老人医療センター物忘れ外来における MCI と、精神科主導もの忘れ外来の意義を検討する。

[方法]

東京都老人医療センターの本年度受診中 MCI の位置づけに言及する。また、もの忘れ外来は、精神科主導、神経内科主導、老年病科主導のタイプが存在するが、精神科主導もの忘れ外来の意義について言及する。

[結果および考察]

当日に最新統計を呈示する。

認知症の膨大な症例数を考慮した場合、それぞれの施設で利用可能な人的資源を用い、対応することが現実的であり、病診連携がないと対応できない。しかし、精神科・神経内科・老年病科の相互協力関係が存在することが望ましいことは、言うまでもないと考えられる。もの忘れ外来においては症例数が最重視されており、国立長寿医療センター年間受診者数、新患者数がレファランスとなっている。しかし、継続観察率、患者満足度が、今後は課題となろう。

平成18年度 軽度認知障害 班 抄録

[演題名] 国立病院機構広島西医療センターもの忘れ外来における MCI の現状と経過

[班 員] 氏名：片山禎夫 1)

所属：国立病院機構柳井病院神経内科

[共同研究者] 氏名：渡辺千種 所属：国立病院機構広島西医療センター神経内科

[目的] 広島西医療センターは広島県大竹市に位置し、人口約3万人で高齢化率の高い地域である。隣接する市に総合病院があるが神経内科がないため、当院神経内科は周辺の地域からの受診者も多い。2004年6月に「もの忘れ外来」を設け2年半経過するが、現在の状況を報告する。当院「もの忘れ外来」における MCI の特徴、経過を検討する。

[方法] 2004年6月～2006年6月に、もの忘れを主訴に広島西医療センターもの忘れ外来を受診した者に対し、①病歴／内科・神経学的診察 ②一般血液・生化学検査、梅毒血清反応、ビタミンB₁、ビタミンB₁₂、葉酸、ホモシステイン、甲状腺機能 ③頭部 MRI/MRA を施行した。以上から他の疾患を除外でき、著明な精神症状のない例で MMSE, RBMT を施行した 89 例 (M:F 23 : 66, 74.3 ± 15.2 歳) を対象とした。そのうち、MMSE ≥ 24, SPS ≤ 15 を MCI 群として抽出した。

MRI (シーメンス社 MAGNETOM Harmony 1.0T,) coronal section で海馬、側頭葉、前頭葉、頭頂葉の萎縮の程度と白質病変の程度を半定量的 0(なし)～3(高度)に評価し、MMSE, RBMT と MRI スコアの関係を検討した。また、26 例で VSRAD 解析を行い z スコアと MMSE, RBMT の関係を検討した

I¹²³-IMP SPECT (東芝 7200 A-DI) (3D-SSP) の結果を Stereotactic Extraction Estimation の Level 3 classification を用い、上前頭回、中前頭回、下前頭回、上頭頂小葉、角回、楔前部、縁上回、上側頭回、中側頭回、下側頭回、後方帯状回における z スコアを算出した。対象者を MMSE, RBMT により pre MCI 群、MCI 群、Dementia 群の 3 群に分け、各群の平均 z スコアを検討した。また、32 例では ^{99m}Tc-ECD SPECT の eZIS 解析を行い、MMSE, RBMT との関係を検討した。

MCI 5 名では経過を観察した。

[結果および考察] 結果：MCI は 24 名 (F:M 18:6, MMSE mean 25.4, SPS mean 6.17, SS mean 1.69,) であった。MRI 海馬萎縮と MMSE, RBMT は相関関係を認めた。pre MCI 群、MCI 群、軽度 Dementia 群では明らかな平均 z スコアの差は見られなかった。中、高度 Dementia 群では、頭頂葉、側頭葉で平均 z スコアの高値を認めた。MMSE, RBMT の SPS、SS と VSRAD 海馬傍回萎縮程度、脳全体萎縮割合、海馬傍回萎縮割合、海馬傍回萎縮／脳全体萎縮比および eZIS 解析における特異領域血流低下程度、特異領域血流領域割合、特異領域血流低下領域の割合／全脳血流低下領域の割合比それぞれとの単回帰分析を行ったところ、有意 (p < 0.05) に負の相関を認めたのは、MMSE では VSRAD 海馬傍回萎縮程度と海馬傍回萎縮割合のみ、SPS と SS は脳全体萎縮割合とのみであった。MCI 5 名

は4～22ヶ月の経過で4名がDementiaへ移行した。考察：当院外来受診者は高齢者が多く、一般病院の神経内科なので精神症状の強い例や高度認知症例は少ないと思われ、amnesic MCIが多い可能性はあると思われるが今後の検討が必要である。I¹²³-IMP SPECTでは、pre MCI群、MCI群、軽度Dementia群では明らかな平均zスコアの差は見られなかった。これは症例によるばらつき、領域内のばらつきなどの影響が考えられた。MMSE、SPS、SS点数は脳萎縮と関連していた。特にMMSEは海馬傍回の萎縮程度と関係し、SPS、SSは脳全体の萎縮程度と関係していた。今後多数例での検討を要する。脳血流解析ではMMSE、RBMTとの関連は認められないが、正常との違いを明らかにすることが有用と考えられた。経過観察したMCI 5名中4名が5～22ヶ月の経過でDementiaへ移行した。当院MCIの多くがDementiaへ移行する可能性もあるが今後の観察が必要である。