

平成 21 年 5 月 15 日現在

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2006～2008

課題番号：18591310

研究課題名（和文）早期アルツハイマー病（軽度認知障害を含む）の画像診断

研究課題名（英文）Neuroimaging study in early Alzheimer's disease
(including mild cognitive impairment)

研究代表者

羽生 春夫 (HANYU HARUO)

東京医科大学・医学部・准教授

研究者番号：10228520

研究成果の概要：

軽度認知障害(MCI)のうち早期にアルツハイマー病(AD)へ進行する患者群と進行しない患者群は、脳 MRI による海馬領域の萎縮、脳血流 SPECT による頭頂側頭葉の血流低下所見、記憶障害に対する病識の有無、記憶検査の学習効果の有無について明らかな相違がみられた。さらに、これら各検査成績を総合的に判定すると MCI のうち早期に進行する患者群としない患者群とはおよそ 80%以上の識別率が得られ、MCI の予後予測や AD の早期診断に役立つ成績と考えられた。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006 年度	800,000	0	800,000
2007 年度	700,000	0	700,000
2008 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,000,000	150,000	2,150,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：老年精神医学、軽度認知障害

1. 研究開始当初の背景

2005年現在、老年期痴呆症（認知症）の患者数は約180万人と推定されているが、20～30年後には300万人を突破し、現在のおよそ2倍以上に増加するものと推測されている。とりわけ、アルツハイマー病患者の急激な増加が予想され、今後深刻な社会問題へと発展する可能性が指摘されている。現在、本症の根本的な治療は困難であるが、新しい抗認知症薬の開発にともない病初期における一時的な改善やある程度の進行防止は可能であり、また最善のケアを行うことによって介護者の負担が軽減され、医療経済的にも多大な効果をもたらすことが知られている。したがって、適切な治療や対処を行うためにいかに早期に診断できるかが最も重要な課題と考えられ、正確な早期診断や発症前診断はいまだ困難であるのが現状といえる。特に、軽度の記憶障害を認め認知症の診断には至らないような軽度認知障害（mild cognitive impairment, MCI）の多くが数年以内に認知症（多くはアルツハイマー病）へと進展していくことから、MCIの診断そのものが認知症の早期診断につながるものと考えられる。

2. 研究の目的

MCI患者について神経心理学的検査（病識の評価や学習効果の有無を含む）とともに画像検査（脳MRI、脳血流SPECTなど）、遺伝学的検査、その他の臨床検査等を総合的に施行し、前方視的に観察することにより将来アルツハイマー病へ進展する群と進展しない群の相違を明らかにすることによって、アルツハイマー病の早期診断または発症前診断が可能となるような知見を得ることを目的とする

3. 研究の方法

初診時に、下記検査を施行し、約1年半から3年間フォローし、進行の有無を観察した。神経心理学的検査としては、MMSEやWMS-R、ADAS-cog, FAB, VF, GDSなどを、病識の評価には生活健忘チェックリストによる介護者スコアと患者スコアの差を用い、学習効果はWMS-Rの論理記憶-Iを初回と1週間後に行い、スコアの改善の有無から評価した。頭部MRI検査は、通常の一般的な撮像法に加えて、客観的・統計学的な萎縮の評価のためにvoxel-based morphometryを加え、海馬病変を含む脳病変の

より鋭敏かつ特徴的な形態学的変化を評価した。脳血流SPECTは一般的な視覚的な血流分布パターンの評価法の他に統計画像解析（3D-SSP）を加え、より客観的な血流分布パターンを確認した。遺伝学的検査として、APOEフェノタイプを判定した。

4. 研究成果

MCIと早期AD患者58例を登録し、神経心理学的検査、病識の評価、学習効果（1週間後に同じ認知機能検査を施行）、遺伝学的検査とともに、頭部MRIと脳血流SPECT検査を同時に施行した。約1年半～3年間の追跡期間中にMCIからADへ進展した患者（MCI/AD）は21例、進展しなかった患者（MCI/MCI）は18例、さらに早期AD患者19例について、初診時の各検査成績の相違を比較した。頭部MRIデータをVSRADを用いて解析し海馬領域の萎縮（z-score）を求めると、MCI/MCI群に比しAD群で有意なz-scoreの高値がみられ、MCI/AD群でも高値となる傾向がみられた。脳血流SPECTは側頭頭頂葉や後部帯状回の血流低下所見を定性的に評価した結果、MCI/MCI群と比べて、MCI/AD群やAD群で高率に側頭頭頂葉や後部帯状回の血流低下所見を認めた。病識（生活健忘チェックリストによる介護者スコアと患者スコアの差）はMCI/MCI群と比べてAD群で有意にスコア差が大となった。学習効果は一部の患者のみに施行されたが、MCI/MCI群で学習効果が認められたのに対して、MCI/AD群では学習効果は認められなかった。なお、ApoE4の有無は、3群の間で有意な相違は認められなかった。次に、MRI、SPECT、病識の3項目について、ロジスティック回帰からMCI/MCI群とMCI/AD群の識別率を求めた。各1項目だけでは60%代の識別率であったが、2項目にすると65～70%代となり、3項目すべてを含むと84%という高い識別率が得られた。以上から、MRI、SPECTによる画像検査とともに、病識の評価や学習効果の有無など総合的な臨床情報を含めると、MCIの予後予測やADの早期診断につながり、早期の治療や対応、ケアが可能になると考えられた。

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕（計10件）

1. Hanyu H, Sato T, Akai T, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, Iwamoto T, Koizumi K: Neuroanatomical correlates of unawareness of memory deficits in early Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 25, 2008, 347-353. 査読有
 2. Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Sato T, Iwamoto T: Difference in practice effects depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *Int J Geriatr Psychiatry* 23, 2008, 111-112. 査読有
 3. 羽生春夫, 岩本俊彦: 認知症の脳形態、機能画像。日本老年精神医学雑誌、2008;18:841-848. 査読無
 4. Hanyu H, Sakurai H, Hirao K, Shimizu S, Iwamoto T: Unawareness of memory deficits depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. 55, 2007, 470-471. 査読有
 5. 羽生春夫, 金高秀和: MCI の MRI 診断 正常像との対比を中心に。神経内科 67, 2007, 532-539. 査読無
 6. 羽生春夫: 認知症と病識。 *Dementia Japan* 21, 2007, 205-214. 査読有
 7. 羽生春夫, 佐藤友彦, 赤井知高, 酒井 稔, 高崎 朗, 岩本俊彦: 老年期認知症患者の病識。日本老年医学会雑誌 44, 2007, 463-469. 査読有
 8. Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T: Are subjective memory complaints mandatory for the diagnosis of mild cognitive impairment? *Intern Med* 46, 2007, 791-792. 査読有
 9. 羽生春夫: 臨床の秘訣、アルツハイマー病の早期診断、*Modern Physician* 2007;27:856. 査読無
 10. 羽生春夫: 認知症の早期診断、画像による確認は必要でしょうか? *クリニシアン* 2006;548:304-307. 査読無
- [学会発表](計14件)
1. 羽生春夫, 櫻井博文, 平尾健太郎、清水總一郎、金高秀和、岩本俊彦: 軽度認知障害における脳血流低下パターンと病識との関連。第49回日本神経学会総会、2008年5月15日、横浜。
 2. 金高秀和、羽生春夫、佐藤友彦、平尾健太郎、清水總一郎、岩本俊彦: 早期AD診断システム(VSRAD)の画像補正による診断率の向上、第50回日本老年医学会学術集会・総会、2008年6月20日、千葉。
 3. 平尾健太郎、羽生春夫、佐藤友彦、清水總一郎、金高秀和: 軽度認知障害における学習効果と脳血流パターンとの関連、第50回日本老年医学会学術集会・総会、2008年6月20日、千葉。
 4. 赤井知高、羽生春夫、櫻井博文、佐藤友彦、高崎 朗、岩本俊彦: 物忘れ外来における生活健忘チェックリストの有用性について、第50回日本老年医学会学術集会・総会、2008年6月20日、千葉。
 5. 羽生春夫、櫻井博文、清水總一郎、金高秀和、岩本俊彦: アルツハイマー病患者の病識に関する縦断的検討、第49回日本神経学会総会、2008年5月15日、横浜。
 6. 羽生春夫、櫻井博文、佐藤友彦、清水總一郎、岩本俊彦: 軽度認知障害における学習効果、第105回日本内科学会講演会、2008年4月13日、東京。
 7. 金高秀和、羽生春夫、清水總一郎、平尾健太郎、岩本俊彦: VSRADを用いたADとDLBの鑑別、第48回日本神経学会総会、2007年5月18日、名古屋。
 8. 金高秀和、羽生春夫、清水總一郎、平尾健太郎、佐藤友彦、岩本俊彦、小泉 潔: アルツハイマー病の早期診断におけるMRIとSPECTの比較研究、第47回日本核医学会学術総会、2007年11月5日、仙台。
 9. Hanyu H, Sato T, Shimizu S, Kanetaka H, Sakurai H, Iwamoto T: A study of awareness of memory deficits in patients with dementia. *International Psychogeriatric Association (25th anniversary)*, 2007年10月18日、大阪。
 10. Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Sakurai H, Iwamoto T: Unawareness of memory deficits depending on cerebral perfusion pattern in mild cognitive impairment. *Th 8th Asia/Oceania Regional Congress of Gerontology and Geriatrics*. 2007年10月22日、北京。
 11. 金高秀和、羽生春夫、清水總一郎、

平尾健太郎、櫻井博文、馬原孝彦、木内章裕、岩本俊彦：アルツハイマー病患者の MRI 画像を用いた VSRAD と定性評価の比較、第 48 回日本老年医学会学術集会・総会、2006 年 6 月 9 日、金沢。

12. 羽生春夫：認知症の診断と治療 画像診断を中心に－、第 25 回日本認知症学会総会、2006 年 10 月 6 日、広島。
13. 平尾健太郎、羽生春夫、清水總一郎、岩本俊彦、小泉 潔、阿部公彦：超高齢アルツハイマー病の脳血流異常、第 46 回日本核医学学会総会、2006 年 11 月 10 日、鹿児島。
14. 羽生春夫、平尾健太郎、清水總一郎、岩本俊彦、小泉 潔、阿部公彦：軽度認知障害におけるニルバジピンの脳血流増加作用、第 46 回日本核医学学会総会、2006 年 11 月 10 日、鹿児島。

6 . 研究組織

(1)研究代表者

羽生 春夫 (HANYU Haruo)
東京医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10228520

(2)研究分担者

櫻井 博文 (SAKURAI Hirofumi)
東京医科大学・医学部・講師
研究者番号：60235223

(3)連携研究者

なし