

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22613002
 研究課題名（和文） アミロイドPET所見と神経心理学的検査に基づいた早期認知症患者背景疾患の分析
 研究課題名（英文） Analysis of early stage dementia patients using amyloid PET technique and neuropsychological examination.
 研究代表者
 武地 一 (TAKECHI HAJIME)
 京都大学・大学院医学研究科・講師
 研究者番号：10314197

研究成果の概要（和文）：

近年アミロイドPETを用いて、アルツハイマー型認知症（AD）の診断に病理的背景に基づいた診断が行えるようになってきた。その結果、臨床的にADと診断される中に、アミロイドPET陰性、すなわち背景病理がADとは異なるものが含まれる可能性が出てきた。今回の研究では、それら臨床的にADでもアミロイドPET陰性の症例について認知機能的に一定の特徴を持つ複数のグループがあること、前頭側頭葉変性症や正常圧水頭症がそのようなグループである可能性を示した。

研究成果の概要（英文）：

Recent development of amyloid imaging made it possible to diagnose Alzheimer's disease referring pathological information. This new diagnostic chance revealed that there are some cases who are clinically diagnosed as AD but show amyloid imaging negative results. In this study, we showed there are neuropsychologically distinct groups of patients in the amyloid imaging negative cases. Patients of frontotemporal degeneration and idiopathic normal pressure hydrocephalus may be two of such groups.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：アルツハイマー型認知症、アミロイドイメージング

1. 研究開始当初の背景

臨床的にアルツハイマー型認知症（AD）と診断される症例の中に病理的には嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型認知症等が含まれることが指摘されている。最近、ADの新しい診断方法としてPETを用いたアミロイド

イメージングPIB-PETが開発されたが、ADと診断される症例においてPIB-PET陰性例が一定の割合で存在する。ADと臨床診断した症例のPIB-PET陽性群と陰性群の臨床知見比較により、病的にADとは異なる疾患の臨床的特徴が明らかになる可能性がある。

2. 研究の目的

今回、PIB-PET 施行例に対し、神経心理学的検査の詳細な解析を用い、そのパターンが異なる群を抽出できる可能性があるという仮説を立てた。また、実際に臨床場面において、AD との鑑別に悩む症例において PIB-PET が陽性か陰性か、また臨床的特徴がどうかを検討することを通じ、非 AD 疾患の診断に役立つことを目的とした。

3. 研究の方法

研究の1として、PIB-PET を行った対象は大阪市立大学を受診し、臨床症状から AD/aMCI が疑われ PIB-PET study ならびに認知機能検査を行った連続 64 名。PIB-PET 施行群と同じ神経心理学的検査を行う群として京大病院を受診し、臨床的に AD/aMCI と診断した 554 名の患者のうち MMSE が 18 点以下の者 114 名、認知機能検査すべては受けなかった者 154 名を除いた 286 名 (75 歳未満 109 名、75 歳以上 177 名)。これらの患者では、PIB-PET 陰性例にどのような認知機能の特徴的パターンがあるか解析を行った。

次に、研究の2つ目として、AD と前頭側頭葉変性症 (FTLD) の鑑別に悩む症例の鑑別に研究1で得られた知見が役立つかどうか検討を行った。対象は、もの忘れ外来を受診した 74 歳から 83 歳の患者 7 名。もの忘れを主訴の1つとし、近時記憶低下も認めたが、病歴聴取、診察、認知機能検査、MRI、SPECT を行った後、FTLD が疑われるか典型的な AD ではない可能性があると考えられた場合、PIB-PET を行い、mean cortical index および分布所見から PIB 陽性と陰性の判断を行った。

次に研究の3つ目として、AD と正常圧水頭症 (iNPH) の鑑別に研究1の成果を生かせるか検討を行った。対象は当院もの忘れ外来を受診し、歩行障害などを認めず iNPH と AD の鑑別が困難と判断した 7 例 (NPH 群) と対照として AD を背景にした軽度認知障害 (MCI 群) を疑って精査を行った 10 例。認知機能検査、MRI 検査に加え、Timed Up and Go 検査 (TUG)、脳脊髄液 (CSF) のバイオマーカーを測定した。この3つ目の研究では、PIB-PET の結果との相関が高いとされる CSF バイオマーカーの検査を PIB-PET の代用として実施した。

4. 研究成果

AD/MCI と診断した症例の中に PIB 陽性例と陰性例があることから、その特徴を更に詳しく解析するために認知機能検査結果パターンを詳細に解析した。その結果、PIB 陽性例と陰性例、それぞれの全体を比較した段

階では有意差を認めず、両者の特徴を更に詳しく調べるため、PIB 陰性例には幾つかの疾患が含まれる可能性を考え認知機能検査結果のパターンに着目して解析を行ったところ、AD/MCI として典型的と思われる認知機能検査結果パターンから外れる幾つかのタイプが見られた。PIB 陰性に含まれるタイプには type 1: 認知機能低下の中でも近時記憶低下が目立つタイプ、type 2: 視空間認識や遂行機能低下が目立つタイプ、type 3: 近時記憶はむしろ保たれているタイプがあり、特に type 1, type 2 は PIB 陰性に特異的な可能性があった。

2つ目の研究では、7 症例のうち、3 症例で PIB が陰性であった。PIB 陰性例はすべて男性、PIB 陽性の 4 名は男性 2 名、女性 2 名でそれぞれの年齢、MMSE、VSRAD の平均と標準偏差は PIB 陰性例で 77.3 ± 3.2 、 23.7 ± 5.1 、 2.68 ± 1.84 、PIB 陽性例で 79.0 ± 3.7 、 24.0 ± 2.0 、 3.06 ± 0.83 で年齢、性別、MMSE、VSRAD には両者に有意差を認めなかった。2 症例で吃音と構語障害も認め臨床所見から進行性非流暢性失語の可能性を考えたが、症状の強い 1 例が PIB 陰性、軽微な患者は PIB 陽性であった。海馬萎縮に左右差を認めた症例が 3 症例あり、そのうちの 2 例が PIB 陰性であった。SPECT では 7 例中 4 例で AD ではない可能性が示唆されたが、そのうち 3 例が PIB 陰性であった。

3つ目の研究では、NPH 群の年齢、MMSE、TUG は 75.3 ± 5.2 、 24.4 ± 1.5 、 12.6 ± 3.7 、MCI 群では、それぞれ 73.8 ± 5.0 、 25.2 ± 2.8 、 10.9 ± 1.5 で、いずれも両群に有意差を認めなかった。NPH 群では全例で MRI 上、側脳室拡大、高位円蓋部脳溝狭小化、シルビウス裂の開大などの disproportionately enlarged subarachnoid-space hydrocephalus (DESH) を認めたが、MCI 群ではそれらの所見を認めなかった。CSF 検査において NPH 群では $A\beta 40$ (pmol/L)、 $A\beta 42$ (pmol/L)、Tau (pg/ml)、pTau (pg/ml) の値が 1561.4 ± 460.6 、 164.1 ± 80.2 、 201.1 ± 110.1 、 35.4 ± 12.3 であり、MCI 群ではそれぞれ 2549.0 ± 868.4 、 119.8 ± 29.8 、 577.4 ± 89.3 、 93.2 ± 19.3 で、 $A\beta 40$ 、Tau、pTau では両群に有意な差を認めた。

以上より、AD と臨床診断される中に、一定の割合で PIB-PET 陰性の症例が存在すること、そしてそれらの症例は認知機能検査的にも見分けることが可能な臨床的サブグループであること、そのようなサブグループの候補として FTLD や iNPH が挙げられる可能性について示すことができた。今後の診断や治療に役立つことを願っている。

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 5 件)

- 1) Yamada M, Takechi H, Mori S, Aoyama T, Arai H. Global brain atrophy is associated with physical performance and the risk of falls in older adults with cognitive impairment. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Apr;13(2):437-42. doi: 10.1111/j.1447-0594.2012.00927.x.
- 2) Takechi H, Kokuryu A, Kubota T, Yamada H. Relative Preservation of Advanced Activities in Daily Living among Patients with Mild-to-Moderate Dementia in the Community and Overview of Support Provided by Family Caregivers. *International Journal of Alzheimer's Disease*, vol. 2012, Article ID 418289, 7 pages, 2012. doi:10.1155/2012/418289.
- 3) Nomura I, Takechi H, Kato N. Intraneuronally Injected Amyloid Beta Inhibits Long-Term Potentiation In Rat Hippocampal Slices. *J Neurophysiol.* 107(9):2526-31. 2012. doi: 10.1152/jn.00589.2011.
- 4) Takechi H, Sugihara Y, Kokuryu A, Nishida M, Yamada H, Arai H, and Hamakawa Y. Both conventional indices of cognitive function and frailty predict levels of care required in a long-term care insurance program for memory clinic patients in Japan *Geriatr Gerontol Int* 12(4):630-6, 2012 doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00828.x.
- 5) Shimada H, Ataka S, Tomiyama T, Takechi H, Mori H, Miki T. Clinical Course of Patients with Familial Early-Onset Alzheimer's Disease Potentially Lacking Senile Plaques Bearing the E693 Mutation in Amyloid Precursor Protein. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;32(1):45-54. doi: 10.1159/000330017

〔学会発表〕(計 7 件)

- 1) 非AD疾患の鑑別診断におけるアミロイドPETの有用性 武地 一, 濱川 慶之, 久保田智子, 福山 秀直 第 54 回日本老年医学会学術集会 2012年6月28日~30日 東京
- 2) 軽度の認知機能低下者における脳萎縮と転倒との関連 山田実, 武地一, 青山朋樹, 荒井秀典 第 30 回日本認知症学会学術集会 2011年11月11日~13日 東京
- 3) 新しい時計描画テスト採点基準の試み 国立淳子, 武地一 第 30 回日本認知症学会学術集会 2011年11月11日~13日 東京
- 4) アルツハイマー型認知症との鑑別診断における PIB-PET の役割 武地一, 大石直也,

安宅鈴香, 濱川慶之, 嶋田裕之, 福山秀直 第 30 回日本認知症学会学術集会 2011年11月11日~13日 東京

- 5) アルツハイマー病と診断されたが PiB-PET は陰性であった 12 症例の追跡結果 安宅鈴香, 嶋田裕之, 竹内潤, 中弘志, 正木秀樹, 中西亜紀, 和田康弘, 武地一, 三木隆己 第 53 回日本老年医学会学術集会 2011年6月15日~17日 東京
- 6) 時計描画テスト採点における不一致について 国立淳子, 國崎貴弘, 高橋紗也子, 武地一 第 53 回日本老年医学会学術集会 2011年6月15日~17日 東京
- 7) 公共交通機関の利用の可否には認知機能と運動機能が関与している 山田実, 武地一, 荒井秀典, 青山朋樹, 市橋則明 第 53 回日本老年医学会学術集会 2011年6月15日~17日 東京

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

○出願状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

○取得状況(計 0 件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
取得年月日:
国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等
なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

武地 一 (TAKECHI HAJIME)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 10314197

(2) 研究分担者

嶋田 裕之 (SHIMADA HIROYUKI)
大阪市立大学・医学研究科・准教授
研究者番号: 90254391

(3) 研究分担者

安宅 鈴香 (ATAKA SUZUKA)
大阪市立大学・医学研究科・研究医
研究者番号：40549755

(4) 研究分担者

濱川 慶之 (HAMAKAWA YOSHIYUKI)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号：50422960