

## 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 24 年 5 月 29 日現在

機関番号：24601

研究種目：若手研究（B）

研究期間：2010～2011

課題番号：22791138

研究課題名（和文） 主観的認知障害（SCI）を対象としたアルツハイマー病の早期診断に関する研究

研究課題名（英文） An investigation of early diagnosis of Alzheimer's disease - Study with subjective cognitive impairment-

研究代表者

木内 邦明（KIUCHI KUNIAKI）

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20398449

研究成果の概要（和文）：健忘型軽度認知障害（aMCI）はアルツハイマー型認知症（AD）の前駆段階とされている。aMCI では拡散テンソル画像（DTI）を用いた研究で認知症発症以前からの白質の異常が報告されている。今回の研究では aMCI のさらに前駆段階と考えられる主観的認知障害（SCI）について DTI を用いて検討した。今回対象とした各群は年齢、性別や学歴などをマッチさせた SCI 群 22 例、aMCI 群 28 名、早期 AD 群 27 名、コントロール（NC）群 27 名であった。結果は SCI 群において NC 群と比較して後部帯状束で有意な FA 低下を認めた。認知症につながるかもしれない早期の変化を SCI において認めた可能性がある。

研究成果の概要（英文）：Amnesic mild cognitive impairment (aMCI) is considered to be a transitional stage in Alzheimer's disease (AD). Several studies using diffusion tensor imaging (DTI) showed abnormalities of the white matter in aMCI patients. Subjective cognitive impairment (SCI) is thought to be a preclinical stage in the course of AD that may precede aMCI. In this DTI study, we investigated on SCI subjects (n = 22) by comparing age matched early AD (n = 27), aMCI (n = 28) and normal control (NC) (n = 28). SCI subjects had lower FA region in the posterior cingulum than NC. This finding may represent early subtle change in the course of dementia.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2011 年度	500,000	150,000	650,000
総計	1,600,000	480,000	2,080,000

(金額単位：円)

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：拡散テンソルトラクトグラフィ、アルツハイマー病、主観的認知障害、拡散テンソル画像

## 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー型認知症（AD: Alzheimer's Disease）では、早期診断・早期治療が必要であることが示されてきている。amnestic mild cognitive impairment (aMCI) については、機能画像研究や形態画像研究においてその異常が報告され、AD の前駆状態と考えられ

ている。しかしながら、これらの状態に対してはアルツハイマー型認知症と同様に有効な治療法がなく、認知機能の不可逆的状态にある。近年、検査・ADL において正常と診断されるが、物忘れを自覚しているという主観的認知機能障害（SCI: Subjective cognitive impairment）の重要性に着目されている

(Reid et al., *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2006; 22: 471-485)。SCI の状態にあれば、年に 7-8%が MCI に移行し、MCI では 10-15% /年に認知症に移行するといわれている (Gauthier et al., *Lancet*, 2006; 367: 1262-1270)。今回はこの MCI のさらに前駆状態である、SCI に注目し拡散テンソルトラクトグラフィを用いて、その形態について詳しく調べることにした。拡散テンソルトラクトグラフィは通常の MRI 画像ではわからないような大脳白質の異常を捉えるのに適しており、申請者はこれまでに拡散テンソルトラクトグラフィを用いた研究で、AD と MCI の比較検討やレビー小体型認知症 (DLB; Dementia with lewy bodies) と AD の比較検討を行い、その差異を報告してきた。SCI に関する画像研究では、血管性病変に注目した The Rotterdam Scan Study (de Groot et al., *NEUROLOGY*, 2001; 56: 1539-1545) や拡散能を調査した報告などがあるが、拡散テンソルトラクトグラフィを用いた画像研究はまだ報告がない。

## 2. 研究の目的

Subjective cognitive impairment (SCI) は認知機能は正常であるが、主観的記憶障害があることで特徴づけられており、年 7-8%が mild cognitive impairment (MCI) に移行することが知られている。同様に、MCI は年 10-15%が認知症に移行することが知られている。そのため、SCI が認知症早期診断においてその重要性が注目されているが、拡散テンソルトラクトグラフィを用いた報告はまだなされていない。申請者は大脳白質の肉眼ではわからないような、わずかな異常を捉える事が出来る拡散テンソルトラクトグラフィを用いて、認知症に至るべく早期の異常を捉えるために、今回の研究を行うこととした。

## 3. 研究の方法

申請者が所属する奈良県立医科大学付属病院精神医療センターの「物忘れ外来」を受診し、ウェクスラー記憶検査 (WMS-R) の下位項目である、論理記憶検査 (遅延再生) を含む神経心理検査と頭部 MRI 検査の結果、客観的な異常を認めない主観的記憶障害のある健常者 (SCI) 群、Petersen (*J intern med*. 2004; 256: 183-194) らが定義する amnesic MCI のクライテリアを満たす健忘型軽度認知障害 (aMCI) の患者群、National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) の診断基準を満たす probable AD の患者群と地域よりエントリー

した主観的記憶障害がなく、神経心理検査にて正常である健常者 (非 SCI) 群を対象に研究を行う。いずれの群も 60 歳以上を対象者とし、男女同数をエントリーした。

奈良県立医科大学付属病院中央放射線部において MRI 画像の撮像を行う。撮像するのは奈良県立医科大学付属病院放射線科医師と協力して行うものとする。撮影には 1.5 テスラ臨床用 MR 装置、Magnetom Sonata, Siemens 社製を用いた。

撮影条件に関しては次のとおりである。勾配磁場強度 40mT/m, Thru rate :200mT/m/sec. EPI法によるテンソル画像 (TR=4900ms, TE=85ms, b=1000sec/mm<sup>2</sup>, conventional 6-axis encoding method, FOV=230mm, matrix=128 × 128, voxel size=1.8 × 1.8 × 3mm, averaged = 6)

今回の研究では申請時とは異なるが、より客観的解析を行うために、64bit Linux PC において英国オックスフォード大学で公開 (<http://www.fmrib.ox.ac.uk/analysis/research/tbss>) されているフリーウェアの TBSS (Tract-Based Spatial Statistics) を用いて解析した。

なお、今回の研究では血管病変などの虚血性変化を伴うものは除外した。

## 4. 研究成果

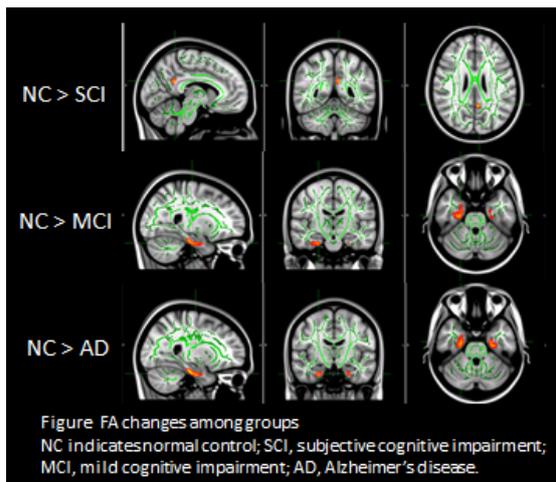
平成 22 年度より開始した本研究では、SCI 群 22 名、早期 AD 群 27 名、aMCI 群 28 名、NC 群 28 名のデータを取得することができた。各群のデモグラフィは Table に示したとおりである。SCI 群に関しては 2 年間の研究では目標症例数に到達することができなかった。SCI 群以外の AD, MCI, NC の 3 群については目標症例数に達した。データの解析は英国オックスフォード大学で公開されているフリーウェア FSL において使用可能な Tract Based Spatial Statistics (TBSS) を用いた。結果は Figure に示した。SCI 群と NC 群では記憶に関係していると推定される後部帯状束において有意な FA 低下を認めた。また、NC 群と aMCI 群との比較では両側海馬付近と parahippocampal cingulum において有意な FA 低下を認めた。同様の結果は NC 群と AD 群においても認めた。一方で SCI 群と aMCI 群間では有意な差は認めなかった。これらの結果により、aMCI 群や AD 群と同様に SCI 群においても記憶に関係する神経線維束に何らかの変化が起こっていることが示されたと考える。しかしながら、疾患の連続性という立場から考えた場合、SCI 群と MCI 群あるいは AD 群において FA 異常を認めた部位にずれがあり、また、今回示したデー

タは TBSS において一般的に行われている permutation を行っていないデータであり、解析方法が論文発表できるほどの methodology に達しておらず、さらなる追加解析によってより精度の高い結果データを得る必要があると考えている。

Table Demographic data of the participants

	NC	SCI	MCI	early AD
FAST (1 - 7)	1	2	3	4
(F/M)	17/11	16/6	23/5	17/10
Age, y	73	69.5	71.4	73.1
MMSE	29.2	28.6	26.3	21.8
ADAS-Cog.	NA	5.47	11.1	15.6
WMS-R				
LM1A	11.8	12.3	3.9	3.3
LM2A	11.6	9.3	1.9	0.5
Education, y	12.6	12.1	11.8	11.5
cholinesterase inhibitor treatment at assessment	0	2	5	9

Note --- FAST indicates functional assessment staging; F, female; M, male; MMSE, mini mental state examination; ADAS-Cog., Alzheimer disease assessment scales cognitive subscale; WMS-R, Wechsler memory scale revised; LM, logical memory; NA, not available.



## 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)

論文・学会発表等を行っていない。

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

木内 邦明 (KIUCHI KUNIAKI)

奈良県立医科大学・医学部・助教

研究者番号：20398449