

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 30 日現在

機関番号：11501

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591692

研究課題名(和文)嗜銀顆粒性認知症の画像診断とアポリポ蛋白E多型

研究課題名(英文)Brain imaging and apolipoprotein E phenotypes in argyrophilic grain dementia

研究代表者

川勝 忍 (Kawakatsu, Shinobu)

山形大学・医学部・准教授

研究者番号：00211178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：嗜銀顆粒性認知症AGDは、高齢者に多いに新しいタイプの認知症で、経過が緩徐であること、一部は易怒性や性格変化が目立つことが症状特徴とされるが、生前には診断が困難とされていた。本研究では、AGDの特徴である迂回回(側頭葉内側部前部)の萎縮を画像診断における指標として、認知症専門外来で100例のAGDを診断し、100例のアルツハイマー型認知症(AD)と脳萎縮を定量的に比較検討し、AGDでは海馬・海馬傍回の萎縮もADより強いこと、アミロイド沈着の危険因子であるアポリポ蛋白E4の保有率がADより少ないことを示した。AGDの診断により、よりきめ細かい高齢者の認知症の診断と治療が可能になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：Using the anterior medial temporal lobe atrophy on conventional axial MRI as a marker for argyrophilic grain dementia (AGD), we clinically identified patients with AGD. We performed voxel-based morphometry (VSRAD advance using SPM8 and DARTEL) and examined apolipoprotein E (ApoE) phenotypes in 100 patients with AGD and 100 patients AD to clarify the morphological and genetic features of AGD. VSRAD revealed the AGD group had significantly higher Z-scores, reflecting the medial temporal lobe atrophy, than the AD group. The rate of ApoE4 carrier was significantly lower in AGD group than in AD group (31% vs 59%), suggesting that ApoE4 has less impact on AGD compared to AD.

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：嗜銀顆粒性認知症 磁気共鳴画像 海馬 アルツハイマー型認知症 アポリポ蛋白E

## 1. 研究開始当初の背景

嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia; AGD) は、4 リピータウからなる嗜銀性顆粒が脳内に蓄積し、全認知症の10%前後、とくに高齢者になるほどさらに頻度が高まる、高齢者tauopathyの一つとされる疾患である。AGDは、病理診断名であり、その臨床症状や臨床診断は殆ど不明であった。ところが、最近、東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクの研究グループが、病理学的にAGDであった症例の後方視的研究を行い、臨床診断基準として、1)高齢発症、2)初発症状はもの忘れが多くアルツハイマー型認知症(AD)と共通するが、進行が緩徐で、軽度認知障害(MCI)に留まることも多い、(3)精神症状として頑固さ、易怒性など前頭側頭型認知症(FTD)との類似点があることが指摘されている。また、病理学的には迂回回(扁桃体-側頭葉移行部)に病変が強いことを反映して、MRIでは側頭葉内側部前方の萎縮、SPECTなど機能画像では同部の左右差をもった低下が、診断を支持する特徴である可能性が指摘されている。しかし、これは後方視的な研究であり、高次脳機能や画像の経過も踏まえた前方視的な検討は無い。我々は、これまで長年、とくにレビー小体型認知症や前頭側頭型認知症(FTD)などの非ADの認知症疾患の画像診断の研究を行ってきたが、近年のより高齢者の認知症患者の増加に伴い、ADともFTDとも異なる、上記のDGに相当する画像所見を呈する例に遭遇する機会が増えている。

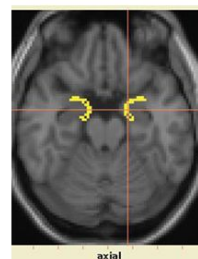
## 2. 研究の目的

新しいタイプの認知症の一種で、高齢者でADの次に多い可能性があるAGDにおいて、側頭葉内側部前方の病変が特異的な臨床的指標となるか否かを、MRIと脳血流SPECT画像の経過を含めた前方視的検討により、明らかにするとともに、ADの遺伝的危険因子であるアポリポ蛋白E多型がこの側頭葉病変に影響するかどうかについても検討する。

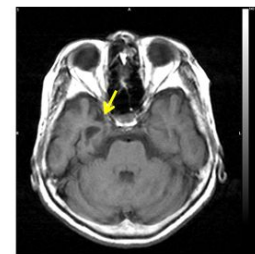
## 3. 研究の方法

### 1) 対象

山形大学医学部附属病院およびその関連施設の認知症専門外来(申請者が非常勤医になっている日本海病院酒田医療センターおよび篠田総合病院)、を認知症患者およびその鑑別のために初診した患者で、研究参加に同意が得られた症例について以下の検討を行った。AGDの診断は、過去の剖検報告例の村山繁雄博士らの呈示した臨床症状の特徴から、A)臨床像として1)65歳以降発症、2)緩徐進行性の記憶障害、3)前頭側頭型認知症類似の人格変化、易怒性、攻撃性、4)妄想のいずれか2つの特徴と、B)画像所見として、通常CTまたはMRI軸位段にて、側頭葉内側前部の萎縮(迂回回萎縮に相当、図1)があること、を暫定的なAGDの診断基準として用いた。ADはNINCDS-ADRDAの診断基準を満たし、65歳以降の例とした。



Talairachのアトラス上の迂回回の部位(黄色)



72歳女性、MMSE29点。

図1. Talairachのアトラス上の迂回回の部位と同部に相当する側頭葉内側前部の萎縮例を示すAGD例。

### 2) 方法

#### (1) 画像診断

脳MRIによる海馬傍回の灰白質容積測の計測(VSRAD)  
1.5テスラMRIを用いて、T1強調画像、矢状断で約1mmスライスで全脳を撮影し、コンピュータで自動的に灰白質のみを抽出し、ボクセル単位で萎縮の画像統計解析を行うvoxel based morphometry (VBM)法により行った。解析ソフトは、2008年版のstatistical parametric mapping (SPM8)を利用して、実装された正常データベースとの差異(標準偏差

分の差異)をZスコアで脳表あるいは断層像に表示できるようにした、voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD advance) (松田ら)を用い、海馬傍回の萎縮度や、大脳皮質の萎縮度などの結果を得た。

脳血流シンチグラフィ( SPECT )による脳血流低下部位の診断 ( eZIS )

脳血流トレーサーとして、Tc-99m-ECD(山形大学または日本海病院)を用いて、ガンマカメラSymbia を使用して撮影し、MRI の場合と同じように、SPM を用いて、実装された正常データベースとの差異をZスコアで脳表あるいは断層像に表示する画像統計ソフトeasy Z score imaging system ( eZIS ) (松田ら)にて解析した。アルツハイマー型認知症で特徴的に低下する部位である頭頂葉や後部帯状回を関心領域としてデジタル化した( 1.19 以上でアルツハイマー型認知症 )。

MRI, SPECT の統計画像は、さらに、voxel-based stereotactic extraction estimation (vbSEE)を用いて、両者のZスコアの差を求めた画像を作成し、萎縮の影響を加味した血流低下の評価も行った。

( 2 ) 臨床症状、神経心理学的症状の評価。

臨床症状の評価として、予診段階で、主訴、発症時期、経過( 進行性の有無 )、既往歴、合併症などの患者基本データの他に、Clinical Dementia Rating (CDR)による重症度評価、Neuropsychiatric inventory (NPI) による精神症状の評価を行った。

神経心理学的検査として、長谷川式スケール、Mini-mental state exam (MMSE)、記憶力検査はADAS の10 単語リスト学習課題および、注意機能としてWechsler の記憶力検査の数唱( WMS-R )を用いた。前頭葉機能検査として、Frontal Assessment Battery (FAB)を用いた。側頭葉萎縮と関連した検査として、言語性検査としては表層失読の有無をみる熟字訓10語の読み( 川勝作成 )、有名人の相貌認

知( 標準視知覚機能検査 )を施行した。これらの検査は、ビデオ記録し、前頭側頭型認知症の診断項目に該当するかどうかを、後日、評価を連携研究者を含めて評価した。

( 3 ) アポリポ蛋白 E 多型の測定

患者血清を用いて、アポリポ蛋白 E 多型測定キット( 常光社製 )を用いて、電気泳動法にて測定した。

#### 4 . 研究成果

( 1 ) 山形大学医学部附属病院および篠田総合病院認知症疾患医療センターの認知症精査のために受診した連続例から、AD100 例、DG100 例を診断し、VSRAD advance を用いたMRI Voxel-based morphometry (VBM) とアポリポ蛋白 E ( ApoE ) 多型について比較検討した。女性の比率はAD で 78%、AGD で 68%、年齢は  $80.2 \pm 5.5$  歳と  $82.2 \pm 5.3$  歳、罹病期間  $3.45 \pm 2.13$  年と  $3.61 \pm 2.42$  年、MMSE  $19.2 \pm 4.0$  点と  $18.2 \pm 5.7$  点、ADAS10 単語記銘  $3.30 \pm 1.28$  個と  $3.03 \pm 1.80$  個と、いずれも両群に有意差はなかった。

表 1. 対象

	AD	AGD	有意差
症例数	100	100	
性(男/女)	22/78	32/68	
年齢(歳)	$80.2 \pm 5.5$	$82.2 \pm 5.3$	n.s.
罹病期間(年)	$3.45 \pm 2.13$	$3.61 \pm 2.42$	n.s.
MMSE	$19.2 \pm 4.0$	$18.2 \pm 5.7$	n.s.
ADAS 10単語記銘	$3.30 \pm 1.28$	$3.03 \pm 1.80$	n.s.
平均±S.D.			

( 2 ) VSRAD advance による側頭葉内側部の Z スコアの平均は、AD  $2.25 \pm 0.81$ 、AGD  $3.79 \pm 1.21$  と有意にAGD で同部の萎縮が高度であった( 図 2 )。

( 3 ) ApoE 多型

ApoE の 4 の保有者はAD で 59%、AGD で 31%で、AGD で有意に 4 保有者が少なかった。 2 の保有者はAD で 6%、AGD で 9%で有意差はなかった( 表 2 )。

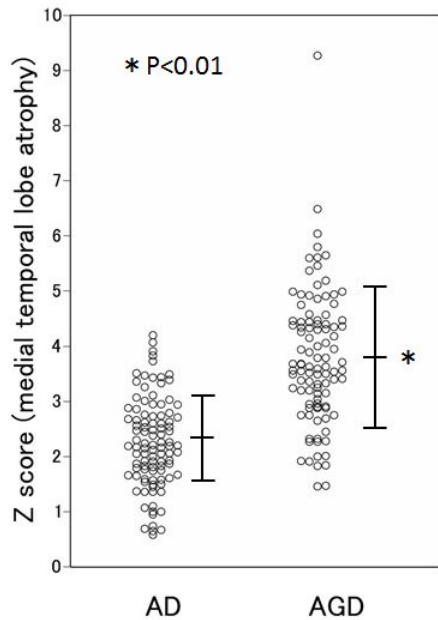


図2. ADとAGDにおける海馬・海馬傍回萎縮の程度(Zスコア)の比較

表2a. ADとAGDにおけるアポリポ蛋白E多型

	E2/3	E2/4	E3/3	E3/5-7	E3/4	E4/4
AD	5	1	35	1	51	7
AGD	7	2	61	1	26	3

表2b. ADとAGDにおけるアポリポ蛋白E-ε4保有の有無

	ε4 non-carrier	ε4 carrier
AD	41	59
AGD	69	31

χ<sup>2</sup>テスト, p<0.01

AGD の病理学的ステージングでは、認知症を呈するステージ 3 では、迂回回を中心に扁桃核や側頭葉内側部の萎縮が強く現れるので、通常の軸位段の MRI 画像で側頭葉内側前部の萎縮を指標にすれば、AGD の診断が可能であると考えられる。VSRAD でみると、年齢、重症度、罹病期間が同じでも、AGD では Z スコアが著明に高値になることが示された。逆に言えば、症状が軽いのに Z スコアが高値な例は AGD の可能性が高いことになる。アミロイド沈着に促進的に働く ApoE の 4 の保有率は、AGD では AD に比べて有意に低く、病理診断例での先行研究の結果を、臨床例でも示した結果となった。今後の研究として、アミロイド PET により、AGD でアミロイドの沈着が陰性または軽度であるこ

とを示せばより AGD の診断基準の有用性が高まると思われる。

## 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 11 件 )

① Shibuya Y, Kawakatsu S, Hayashi H, Kobayashi R, Suzuki A, Sato C, Otani K, Comparison of entorhinal cortex atrophy between early-onset and late-onset Alzheimer's disease using the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry, Int J Geriatr Psychiatry、査読有、28,2013,372-376

川勝 忍 : 画像バイオマーカーからみたアリセプトの特徴。CLINICIAN 査読無、618号、2013、410-415

川勝 忍、小林良太 : 前頭側頭型認知症 (FTD) の認知機能に対する薬物療法 - その可能性と限界について - . 精神科治療、査読無、28 巻、2013、1609-1613

川勝 忍、林 博史 : 老年精神医学と Brain Imaging その他の老年期精神疾患の画像診断-アルコール関連障害、器質性精神障害、せん妄、妄想性障害・身体型 - . 老年精神医学雑誌、査読無、24 巻、2013、1317-1325

Hayashi H, Kawakatsu S, Suzuki A, Shibuya Y, Kobayashi R, Sato C, Otani K, Application of the VSRAD, a specific and sensitive voxel-based morphometry, to comparison of entorhinal cortex atrophy between dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. Dement Geriatr Cogn Disord、査読有、34, 2012, 328-31

Adachi M, Kawakatsu S, Sato T, Ohshima F, Correlation between volume and morphological changes in the hippocampal formation in Alzheimer's disease: rounding of the outline of the hippocampal body on coronal MR images. Neuroradiology 査読有

54, 2012, 1079-87

林 博史、川勝 忍、大谷浩一、うつ病、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症における海馬の内部構造の比較、精神科、査読無、21巻、2012、458-462

有海清彦、川勝 忍、アルツハイマー病における脳梁萎縮の定量的検討 - Magnetic resonance imagingによる研究 -、精神科、査読無、20巻、2012、302-6

小林良太、川勝 忍、大谷浩一：ドネペジル投与によってカブグラ症状が消失したDLBの1症例 - 治療前後の脳血流SPECTの変化 - .臨床精神医学、査読無、41巻、2012、715-720

川勝 忍、小林良太、脳循環代謝所見と血管性認知症の診断、脳循環代謝所見と血管性認知症の診断、査読無、22巻、2011、1023-1029

川勝 忍、前頭側頭型認知症、診断基準と診断のポイント、Clinical Neuroscience、査読無、29巻、2011、334-337

〔学会発表〕(計 20件)

小林良太、川勝 忍、東海林岳樹、渋谷 譲、大谷浩一：うつ病と意味性認知症を併発し自殺に至った1例。第18日本神経精神医学会、2013年12月13日、千里ライフサイエンスセンター、大阪

川勝 忍、小林良太、林 博史、大谷浩一：当初うつ病とされ、頸椎症性頸髄症を合併し、上位運動ニューロン優位の病変を呈したFTD MND の1剖検例。第18日本神経精神医学会、2013年12月13日、千里ライフサイエンスセンター、大阪

Kawakatsu S, Kobayashi R, Hayashi H, Shibuya Y, Otani K : Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer ' s disease (VSRAD) and Apolipoprotein E phenotypes in argyrophilic grain dementia.16<sup>th</sup> International congress of International Psychogeriatric Association, COEX, Sou, Korea, October 3,

2013

Kobayashi R, Kawakatsu S, Hayashi H, Shibuya Y, Miura Y, Otani K: Comparison between early-onset semantic dementia and early-onset Alzheimer's disease using the VSRAD advance, a voxel-based morphometry by SPM8 plus DARTEL. 16<sup>th</sup> International congress of International Psychogeriatric Association, COEX, Soul, Korea, October 3, 2013

小林良太、川勝 忍、林 博史、渋谷 譲、三浦裕介、渋谷直史、佐々木哲也、深澤隆、鈴木春芳、大谷浩一：早期発見型の意味性認知症とアルツハイマー病の VSRAD advance 所見の比較検討。第 28 回日本老年精神医学会、2013年6月5日、リーガロイヤルホテル大阪

川勝 忍：前頭側頭葉変性症のサブタイプとその臨床・画像・病理のポイント。第 28 回日本老年精神医学会総会（招待講演）大阪、2013年6月5日、大阪国際会議場、大阪

川勝 忍、小林良太、渋谷 譲、三浦裕介、渋谷直史、西田晶子、大谷浩一、前部弁蓋部症候群を伴う進行性非流暢性失語と MRI で左錐体路病変を呈した PLS 病変を伴うFTLD-TDP Type A の1例、第 54 回神経病理学会総会、2013年4月26日、タワーホール船堀、東京

川勝 忍：映像・画像・病理でみる若年性アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の臨床。第 54 回日本神経病理学会総会(招待講演)、2013年4月25日、タワーホール船堀、東京

川勝 忍、渋谷 譲、三浦裕介、小林良太、大谷浩一、進行性非流暢性失語を呈したFTLD-TDP Type A の1剖検例、第17回日本神経精神医学会、2012年12月7日、東京、昭和大大学上條講堂、東京

小林良太、川勝 忍、松本祥彦、佐野琢也、大谷浩一、進行性非流暢性失語を呈した

Corticobasal syndrome (CBS)の1例、第17回日本神経精神医学会、2012年12月7日、昭和大  
学上條講堂、東京

川勝 忍、認知症の画像診断のポイント  
- 症候と画像から神経病理まで -、第34回日  
本生物学的精神医学会（招待講演）、2012年9  
月28日、神戸国際会議場、神戸市

川勝 忍、認知症のSPECT診断、第18回東  
海脳神経核医学研究会（招待講演）、2012年8  
月25日、第一ホテル錦、名古屋

川勝 忍、小林良太、大谷浩一、桑野良  
三、新たなプレセニリン1変異Trp215Argを有  
しアミロイド・アンギオパチーを伴う家族性  
アルツハイマー病、第53回日本神経病理学会  
総会、2012年6月29日、朱鷺メッセ新潟コンベン  
ションセンター、新潟

川勝 忍、仕事能率の低下を契機にアル  
ツハイマー病またはうつ病疑いとして紹介さ  
れ、言語理解の障害と駄洒落が特徴的だった  
若年認知症の1剖検例、第27回日本老年精神医  
学会（招待講演）、2012年6月22日、大宮ソニ  
ックシティ、さいたま市

川勝 忍、アルツハイマー型認知症と前  
頭側頭型認知症の画像診断、第27回日本老年  
精神医学会（招待講演）、2012年6月21日、大  
宮ソニックシティ、さいたま市

林 博史、川勝 忍、渋谷 譲、小林良  
太、大谷浩一：レビー小体型認知症と晩期発  
症型アルツハイマー病のVSRAD所見の比較検  
討 第27回日本老年精神医学会、2012年6月21  
日、さいたま市、大宮ソニックシティ

三浦祐介、川勝 忍、渋谷直史、渡部俊  
幸、鈴木義広、大谷浩一、側頭葉優位の萎縮  
を呈した運動ニューロン病型の前頭側頭型認  
知症の1例、第16回日本神経精神医学会、2011  
年12月9日、京都大学百周年時計台記念会館国  
際交流ホール、京都

小林良太、川勝 忍、大谷浩一、ドネペ  
ジル投与によってカブグラ症候群が消失した  
レビー小体型認知症疑いの1例 治療前後の脳

血流SPECT所見の変化を含めて-、第16回日本  
神経精神医学会、2011年12月9日、京都大学百  
周年時計台記念会館国際交流ホール、京都

渋谷 譲、川勝 忍、林 博史、小林良  
太、大谷浩一、佐藤千香子、早期発症型と晩  
期発症型アルツハイマー病のVSRAD所見の比較  
検討、第26回日本老年精神医学会、2011年6  
月17日、東京、京王プラザホテル

川勝 忍、小林良太、大谷浩一、田村 元、  
Pick病の臨床病理-意味性認知症例と前頭側  
頭型認知症例との比較-、第52回日本神経病理  
学会、2011年6月3日、京都テルサ、京都

〔図書〕(計 2件)

川勝 忍、簡野宗明、脳画像でみる精神  
疾患、新興医学出版、2013、247(p237-242)

川勝 忍、プライマリケア医のための認  
知症診療入門セミナー、新興医学出版、2011、  
231(p24-34)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

川勝 忍 (KAWAKATSU, Shinobu)  
山形大学・医学部・准教授  
研究者番号：00211178

### (3) 連携研究者

林 博史 (HAYASHI, Hiroshi)  
山形大学・医学部・講師  
研究者番号：00333956

渋谷 譲 (SHIBUYA, Yuzuru)  
山形大学・医学部・助教  
研究者番号：80400555