

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461732

研究課題名(和文) 嗜銀顆粒性認知症におけるアミロイドPETとアポリポ蛋白E多型

研究課題名(英文) Amyloid PET and Apolipoprotein E in argyrophilic grain dementia

研究代表者

川勝 忍 (Kawakatsu, Shinobu)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：00211178

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：病理学的には高齢者の軽度認知症障害の最も多い原因である嗜銀顆粒性認知症について、初めての臨床研究として、MRI画像上の側頭葉前部内側(迂回回に相当)の萎縮を主な指標に34例を診断し、うち47%でアミロイドPETは陰性であり、アルツハイマー型認知症14例では陰性0%であったことと明らかな対比を示した。また本症でもアポリポ蛋白E4があるとアミロイドPET陽性率が上がが、E4を持たないアミロイドPET陰性例が本症の中核的な一群と考えられた。高齢者の認知症の原因として、アルツハイマー型認知症以外の疾患として嗜銀顆粒性認知症が重要で、臨床的にも十分診断できることを示した。

研究成果の概要(英文)：Argyrophilic grain dementia (AGD) is a new type of non-Alzheimer dementia (AD) which is the most common cause in mild cognitive impairment of the elderly. AGD is a pathological entity and there are few clinical studies of AGD. Thirty-four patients were clinically diagnosed as AGD based on the MRI findings of focal atrophy of the anterior medial temporal lobes as well as slowly progressive amnesia. Amyloid PET scans using Pittsburgh Compound B (PiB) were performed and revealed negative in 16 (47%) patients with AGD, while they showed positive in all 14 AD patients. Apolipoprotein E4 was tended to be positive in amyloid positive AGD patients. Patients of amyloid negative without E4 may be the core population of AGD. AGD can be diagnosed clinically and will be important as non-AD dementia in the elderly.

研究分野：老年精神医学

キーワード：嗜銀顆粒性認知症 アポリポ蛋白E アミロイドPET アルツハイマー型認知症 高齢者 MRI 側頭葉

1. 研究開始当初の背景

嗜銀顆粒性認知症 (Argyrophilic grain dementia; AGD) は、4 リピートタウからなる嗜銀性顆粒が脳内に蓄積し、全認知症の 10-20% 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。前回の研究で申請者は、東京都健康長寿医療センターの病理学的に AGD であった症例の後方視的研究から得られた臨床診断基準案を一部改変した暫定的診断基準を用いて、初めての前方視的研究を行った。その結果、認知症疾患医療センターでの検討で、100 例以上の AGD 症例が診断され、頻度が高い疾患であることを見いだした。本研究では、臨床的に AGD と診断した症例について、分子画像診断的手法として、アミロイド PET を行い、典型的な AGD ではアミロイド沈着がないこと、もしある場合には、アミロイド沈着の遺伝的危険因子であるアポリポ蛋白 E 多型との関係がどうかを含めて検討し、AGD の臨床診断法を確立したいと考えた。

2. 研究の目的

新しいタイプの認知症の一種で、高齢者ではアルツハイマー型認知症 (AD) の次に多い AGD について、前回の研究で、左右差を有する MRI 画像上の側頭葉内側部前方の萎縮を指標として十分に臨床診断できることを見いだした。本研究ではこれらの所見の臨床的有用性を証明し、さらに AGD の病態をより明らかにすることを目的に、AGD 疑いの症例について分子画像診断的手法としてピッツバーグ・コンパウンド B (PiB) を用いたアミロイド PET を行い、アミロイド沈着の有無を検討する。同時に AGD の病態生理としてアミロイド沈着の程度とアミロイド沈着の危険因子であるアポリポ蛋白 E 4 の有無との関係を明らかにしたい。

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 (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、AGD は村山らの診断基準案を一部改変したものをを用いて、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。

嗜銀顆粒性認知症の暫定診断基準：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) に留まることが多い、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) との類似の症状 (図)、4) 画像上の特徴として、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ある。

2) 方法

(1) 画像診断

脳 MRI による海馬・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、約 1mm スライスで全脳を撮影し、この画像から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) を用いた。

脳血流シンチグラフィー (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) にて解析した。

アミロイド PET

Klunk らの方法で C-11 でラベルした Pittsburgh compound B (PiB)を合成し、静脈注射後、0 から 70 分間の撮影を行った。解析には 50-70 分の画像を用いて、小脳の大脳皮質との比で standardized uptake value ratio (SUVR)で評価した。

(2) 臨床症状、神経心理学的症状の評価。

(1)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。

(2)神経心理学的検査として、長谷川式スケール、Mini-mental state exam (MMSE)、記銘力検査は ADAS の 10 単語リスト学習課題および、注意機能として Wechsler の記銘力検査の数唱 (WMS-R)を用いた。前頭葉機能検査として、Frontal Assessment Battery (FAB)を用いた。左側頭葉症状の評価として、Western aphasia battery (WAB)の呼称課題、指示課題を行い、2 方向性の意味記憶障害の有無、表層失読の検査として、我々が用いている難読語 10 単語の読みを行った。右側頭葉の検査として、標準視知覚機能検査の有名な相貌認知の課題を行った。

(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) 病理診断との対応

研究期間内に嗜銀顆粒性認知症と診断した症例で病理解剖が可能であった症例について、病理学的な検索を行った。嗜銀顆粒の有無について Gallyas - Braak 染色およびタウ(AT-8)免疫染色にて検討した。

4. 研究成果

AGD の診断は、A)臨床像所見として、65 歳以降の発症で軽度認知症または認知症が存在し、1)進行が緩徐な記憶障害、または2)前頭側頭型認知症類似だがより軽度的人格変化、または妄想などの精神症状がみられ、かつ B)形態画像所見として CT または MRI 軸位断にて、しばしば左右差を有する側頭葉内側前部の萎縮(迂回回に相当)があること(必須)を基準として行った。AGD と診断した 34 例(平均年齢 80.9 歳 ± 4.6 歳、平均 MMSE 得点 20.5 ± 6.4 点)についてアミロイド PET(PiB-PET)を行い、16 例(47%)で PiB 陰性であった。アポリポ蛋白 E 多型との関係では、PiB 陰性の割合は E2/3 型 3 例中 2 例(67%)、E3/3 型 22 例中 11 例(50%)、E3/4 型 9 例中 3 例(33%)であり、E4 を有すると PiB 陽性率が上がることが示された。比較対象とした晩期発症型アルツハイマー(AD)では 14 例すべてが PiB 陽性で陰性例はなかったため、AGD の約半数で PiB であることは、一見記憶障害などの症状は類似していても、AGD と AD との違いを示していた。また、AGD の PiB 陽性例でも、PiB 沈着パターンは、萎縮側に強い左右差を有しており、通常の AD とは異なるパターンであった。さらに、従来の画像診断手法である脳血流 SPECT の画像統計解析結果も加味してみると、PiB 陰性例では頭頂葉や後部帯状回の低下という AD 所見は認めなかった(図 1)。以上のように、高齢者の認知症で AD 以外の認知症である AGD を、臨床的に鑑別することが可能であり、AGD は suspected non-Alzheimer pathophysiology (SNAP)を構成する重要な疾患であると考

えられた。

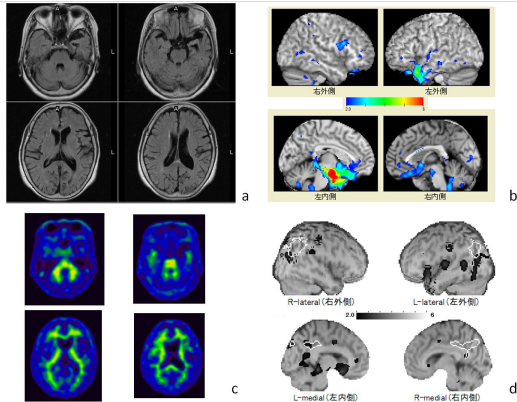


図1 .74歳女性、嗜銀顆粒性認知症典型例、MMSE29点で軽度認知障害レベルだが、MRIでは左側頭葉内側前部萎縮(a)、VSRAD脳表面画像でも明瞭(b)、アミロイドPiB-PET(c)では陰性、Tc-99m-ECD脳血流eZIS画像(d)ではアルツハイマー病パターンではない。

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)

Shinobu Kawakatsu, Ryota Kobayashi,

Hiroshi Hayashi: Symposium:

Fundamentals learned from diversity

among typical and atypical

appearances. Typical and atypical

appearance of early-onset

Alzheimer's disease: a clinical,

neuroimaging and neuropathological

study. *Neuropathology*, 査読有、

37:150-173,2017

福田智子、石木愛子、金田大太、川勝

忍、小林良太、林博史、斎藤尚宏、浦

上克哉、古川勝敏、内海久美子：診療

のスキルアップを考える - この症例を

どう診るか 2016. *老年精神医学雑誌*、

査読無、28巻増刊号、p7-40,2017

川勝忍、小林良太、林博史：Alzheimer

病患者のBPSDへの対応。最新医学、

査読無、71(3):664-669,2016

川勝忍、小林良太、林博史：運動ニュー

ロン疾患を伴う前頭側頭型認知症

(湯浅・三山病)の病態と診断。精神

医学, 査読無、57(10):849-856,2015

林博史、川勝忍、小林良太：自己免疫

性辺縁系脳炎と緊張病症状候群。精神医

学、査読無、57(10):803-809,2015

川勝忍、小林良太、林博史、小園江浩

一：前頭葉優位型アルツハイマー病 -

アミロイドPETとの関係を含めて -。

老年精神医学雑誌、査読無、

26(8):867-874,2015

川勝忍、小林良太、林博史：血管性認

知症に対する精神障害年金診断書の書

き方のポイントと今後の課題。老年精

神医学雑誌、査読無、

26(7):772-777,2015

小林良太、川勝忍、林博史：HIV感染

による認知症または軽度認知障害、老

年精神医学雑誌、査読無、25:

884-886,2014

林博史、川勝忍、小林良太：外傷性脳

損傷による認知症または軽度認知障害、

老年精神医学雑誌、査読無 25:

881-883,2014

川勝忍、小林良太、林博史：画像・病

理でみる認知症の鑑別診断、*日本医事*

新報、査読無、4706:38-45,2014

[学会発表](計 23件)

川勝忍、小林良太、林博史、澁谷 譲：

シンポジウム11「前頭側頭葉変性症の

基礎と臨床」前頭側頭葉変性症の画像

診断。第35回日本認知症学会、2016

年12月2日、東京国際フォーラム、東

京

小林良太、川勝忍、林博史：前頭側頭

葉変性症(FTLD)におけるPiB-PET

について。第35回日本認知症学会、

2016年12月2日、東京国際フォーラ

ム、東京

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一：

レム睡眠行動障害のDATスキャン、MIBG

所見について。第21回日本神経精神医学

会、2016年9月18日、くまもと県民交流館パレア、熊本

川勝忍、小林良太、林博史：意味性認知症11例の臨床病理学的検討。第21回日本神経精神医学会、2016年9月18日、くまもと県民交流館パレア、熊本

川勝忍、小林良太、林博史：AD と TDP-43 タイプ A 病理を呈した晩期発症型意味性認知症の 1 例。第 40 回日本神経心理学会、2016 年 9 月 14 日、KKR 熊本、熊本

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一：意味性認知症で発症した FTL D-MND (SD-MND) の 1 例。第 40 回日本神経心理学会、2016 年 9 月 14 日、KKR 熊本、熊本

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一：レビー小体型認知症の VSRAD advance2 解析について - DAT スキャンとの関係を含めて - 第 31 回日本老年精神医学会、2016 年 6 月 23 日、金沢歌劇座、金沢

林博史、川勝忍、小林良太、大谷浩一：C11-PiB を用いた早発性と晩発性アルツハイマー型認知症のアミロイド集積の比較。第 31 回日本老年精神医学会、2016 年 6 月 23 日、金沢歌劇座、金沢

川勝忍、小林良太、林博史：臨床病理学的にみたアルツハイマー病の多様性。Alzheimer ' s disease: The Greatest Imitator 第 57 回日本神経病理学会シンポジウム、2016 年 6 月 3 日、弘前ホテルニューキャッスル、弘前

小林良太、川勝忍、林博史、森岡大智、大谷浩一：意味性認知症で発症した FTL D-MND (SD-MND) の 1 例。第 20 回日本神経精神医学会、2015 年 12 月 11 日-12 日、石川県立音楽堂、金沢

川勝忍、小林良太、林博史、佐々木哲也：顕著な葉性萎縮を伴わない意味性

認知症の 1 例 - その長期経過と病理所見 - 第 20 回日本神経精神医学会 2015 年 12 月 11 日-12 日、石川県立音楽堂、金沢

川勝忍：レビー小体型認知症の臨床～症候と画像診断および治療について～。第 55 回日本核医学会 ランチョンセミナー1-6 2015 年 11 月 5 日、ハイアットリージェンシー東京、東京

櫻井耕、小林良太、林博史、川勝忍、大谷浩一：気分障害様の症状が診断・治療を複雑化させた前頭側頭型認知症の 1 例。第 69 回東北精神神経学会、2015 年 10 月 18 日、コラッセ福島、福島

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一：脳葉型出血を起こした Logopenic progressive aphasia (LPA) の 3 例 - PiB-PET 所見を含めて。34 回日本認知症学会 2015 年 10 月 2 日-4 日、リンクステーションホール青森、青森

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一：レビー小体型認知症とその鑑別すべき疾患における DAT スキャン所見について。第 30 回日本老年精神医学会、2015 年 6 月 12 日-14 日、パシフィコ横浜、横浜市

林博史、川勝忍、小林良太、渋谷 譲、大谷浩一：若年性アルツハイマー病における PiB-PET の意義。第 30 回日本老年精神医学会、2015 年 6 月 12 日-14 日、パシフィコ横浜、横浜市

川勝忍、小林良太、林博史、大谷浩一、佐々木哲也、三浦裕介、渋谷 譲：シンポジウム 3 「脳画像と脳病理をつなぐ」、嗜銀顆粒性認知症の症候学と画像、第 30 回日本老年精神医学会、2015 年 6 月 12 日-14 日、パシフィコ横浜、横浜市

川勝忍、小林良太、林博史、大谷浩一、

三浦裕介、渋谷 譲、西田晶子：側頭葉優位型の萎縮を呈したFTD-MNDの1剖検例。第56回日本神経病理学会、2015年6月3-5日、九州大学医学部百年講堂、福岡

小林良太、川勝忍、林博史、大谷浩一：Fahr病変をともなったレビー - 小体型認知症の1例。第19回日本神経精神医学会、2014年11月1日、つくば国際会議場、筑波

三浦祐介、川勝忍、小林良太、林博史、渋谷直史、榎戸正則、渋谷 譲、西田晶子、大谷浩一：側頭葉優位型の萎縮を呈したFTD-MNDの1剖検例。第19回日本神経精神医学会、2014年11月1日、つくば国際会議場、筑波

②① 川勝忍：続 映像・画像・病理でみる診断が難しい認知症の臨床 アミロイドPETの役割を含めて - 。第55回日本神経病理学会ランチョンセミナー。2014年6月5日、東京学術総合センター、東京

②② 小林良太、川勝忍、林博史、渋谷 譲、三浦祐介、佐々木哲也、鈴木春芳、大谷浩一。意味性認知症におけるうつと自殺の検討。第28回日本老年精神医学会、2014年6月12-13日、日本教育会館、東京

②③ 川勝忍、小林良太、林博史、大谷浩一：原発性側索硬化症病変を伴う進行性核上性麻痺（PSP-PLS）の1剖検例。第55回日本神経病理学会、2015年6月1日、東京学術総合センター、東京

〔図書〕(計 3件)

川勝忍、小林良太、林博史：FTDの治療、対処方法に関して教えてください。高尾昌樹編、神経内科 Clinical Questions and Pearls 認知症、中外医学社、東京、2016年12月10日、p188-192

川勝忍：I脳神経外科医がよく診る神経疾患における薬剤の使い方。9.認知症 e その他-前頭側頭葉変性症、進行性核上性麻痺など - 。橋本信夫監修、清水宏明編集、脳神経外科、診療プラクティス 8 脳神経外科医が知っておきたい薬物治療の考え方と実際。P106-107, 文光堂、東京、2016年5月3日

川勝忍、林博史、小林良太、長澤浩樹：- 筋萎縮側索硬化症。樋口輝彦監修、Depression Frontier 1 器質性疾患の前触れとしてのうつ病・うつ状態。P62-69 医薬ジャーナル社 大阪 2016年1月10日

〔産業財産権〕

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

〔その他〕

ホームページ等 無

6. 研究組織

(1) 研究代表者

川勝忍 (KAWAKATSU, Shinobu)

福島県立医科大学・会津医療センター・教授

研究者番号：00211178

(2) 研究分担者

林博史 (HAYASHI, Hiroshi)

山形大学・医学部・准教授

研究者番号：00333956

小林良太 (RYOUTA, Kobayashi)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：80643189