

長寿医療研究開発費 平成23年度 総括研究報告

非変性性認知症（特発性正常圧水頭症および脳血管性認知症）と、アルツハイマー病など変性性認知症との鑑別診断および co-morbidity に関する研究（23-23）

主任研究者 文堂 昌彦 独立行政法人国立長寿医療研究センター  
認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部病態画像研究室 室長

研究要旨

変性性認知症とは脳神経の変性・減少により認知症をきたす疾患群であり、アルツハイマー病（AD）やレビー小体病（DLB）が代表的である。それに対して、特発性正常圧水頭症（iNPH）や脳血管性認知症（VaD）は髄液貯留や脳梗塞による二次的な神経機能障害により認知症を来し、変性性認知症とは異なる疾患単位として捉えられている。しかし、臨床現場ではADとiNPHあるいはVaDとの合併が疑われる症例や、変性性・非変性性のどちらも分類困難な症例が数多く経験される。本研究では、iNPHあるいはVaDの診断基準を満たす症例において、変性性認知症にみられるような神経変性の存在をPETなどの核医学的検査で評価し、その結果に基づいて非変性性認知症（iNPHおよびVaD）と変性性認知症（ADなど）との間の鑑別診断法および疾患合併（co-morbidity）の実態を解明することを目的とする。

平成23年度は、iNPH疑い54症例に対し、<sup>18</sup>F-DOPA PET検査を用いて、パーキンソン病（PD）類縁疾患（PD、DLBなど）でみられる黒質線条体ドーパミン神経機能障害の評価を行った。その結果、半数弱（45%）の症例でドーパミン神経機能障害が確認され、iNPHとPD類縁疾患との合併が少なくない確率で存在することが示唆された。また、VaD疑い9症例に対し、<sup>11</sup>C-PIB PETを用いて、アルツハイマー病の原因となるβアミロイド蓄積を評価した。その結果、多数（78%）の症例で大脳皮質への異常なアミロイド蓄積が確認された。

これらの結果は、変性性認知症と非変性性認知症とのクロスオーバーが想像以上の割合で存在することを示唆するものである。今後は更なる症例の蓄積と縦断的臨床経過観察により、その実態解明を進めたい。

主任研究者

文堂 昌彦 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター  
脳機能画像診断開発部病態画像研究室 室長

分担研究者

新畑 豊 国立長寿医療研究センター 脳機能診療部 第一脳機能診療科 医長

## A. 研究目的

特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、最近の研究では 65 歳以上高齢者の 1.1% に及ぶ可能性があるとして、高齢化が進む今日、アルツハイマー病 (AD) やレビー小体型認知症 (DLB) に劣らぬ重要性が再認識されている。iNPH の診断においては AD、DLB、PD、大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺などの変性性認知症との鑑別が重要であるが、両者の合併が疑われる症例、あるいは鑑別困難な症例も経験され、疾患群間の境界は未だ混沌としている。一方、血管性認知症 (VaD) は、従来変性性認知症とは別系統の疾患であり、本邦における認知症の原因のうち最大のものとなされていたが、近年、VaD とされていたものの多くに AD が合併する可能性が指摘され、AD との鑑別診断法に止まらず、VaD の定義すら不明確な状態にある。このような現状は、これら非変性性認知症の診断・治療法を確立するためには変性性認知症との鑑別診断法および疾患合併の実態解明が必須であることを表している。本研究では、PET など分子イメージングを用いた脳の機能的・病理学的検査に加え、臨床症状の詳細に評価し、脳 MRI など形態画像の特徴を検討することによって、非変性性認知症 (iNPH および VaD) と、AD などの変性性認知症との鑑別診断および疾患合併 (co-morbidity) の実態を解明することを目的とする。

## B. 研究方法

iNPH に対して、本年度は  $^{18}\text{F}$ -L-dihydroxy-phenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) PET によって、iNPH と鑑別を要する PD や DLB、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症などの PD 類縁疾患群において認められる黒質線条体ドーパミン神経障害の有無を、更に  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzylguanidine ( $^{123}\text{I}$ -MIBG) 心筋シンチグラムによって、PD や DLB で認められる心臓交感神経終末障害の有無を検査し、病態の重症度、歩行機能、認知機能との関係を検討した。

また、VaD に関しては、 $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B ( $^{11}\text{C}$ -PiB) PET を用いてアミロイド病変合併の有無を検査し、臨床病系、脳血流 SPECT (特に後部帯状回・楔前部あるいは頭頂側頭連合野の局所脳血流低下: AD パターン) との関係を中心に横断的検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究は世界医師会「ヘルシンキ宣言」及び厚生労働省「臨床研究に関する倫理指針」に示される倫理規範に則り計画され、独立行政法人国立長寿医療研究センターの倫理委員会の承認の下に行った。

## C. 研究結果

特発性正常圧水頭症診療ガイドラインによる iNPH 疑い (possible iNPH) 54 症例に対し、 $^{18}\text{F}$ -DOPA PET を実施した結果、半数弱 (45%) の症例でドーパミン神経機能障害が確認された。シャント手術が有効であった definite iNPH 症例に関しても同程度の割合での  $^{18}\text{F}$ -DOPA

PET 集積低下例がみられ、これらでは  $^{23}\text{I-MIBG}$  心筋シンチグラムの集積低下を伴う例が有意に多いことが示された。

VaD に関しては、 $^{11}\text{C-PIB-PET}$  の結果、78%がアミロイド蓄積陽性例であった。また、脳血流 SPECT で非 AD パターンと判断された例の 60%に  $^{11}\text{C-PIB-PET}$  陽性例が見られ、逆に SPECT で AD パターン、またはその疑いがあるとされた例は全例が  $^{11}\text{C-PIB-PET}$  陽性であった。

#### D. 考察と結論

possible iNPH 症例の半数近くの例に  $^{18}\text{F-DOPA PET}$  集積低下例がみられることが今回の結果明らかとされた。 $^{18}\text{F-DOPA PET}$  の集積低下は、黒質ドパミン神経の細胞脱落を反映する所見であると考えられている。過去の報告では iNPH における黒質線条体機能は正常であるとされている。iNPH における黒質ドパミン神経機能に関する報告数はきわめて少なく、今後更に検討が必要である。しかし、 $^{123}\text{I-MIBG}$  心筋シンチグラムのとり込み低下は、PD や DLB、純粋自律神経不全症など一連のレビー小体病に比較的特異性が高い所見であると言われており、この異常の合併頻度が高い結果は、 $^{18}\text{F-DOPA PET}$  陽性 possible iNPH 症例において、PD 類縁疾患との co-morbidity の可能性が少なからず存在することを示すものと考えられる。今後は iNPH と AD との関連性についても、 $^{11}\text{C-PIB-PET}$  を用いた研究を進めていく予定である。

一方、VaD に関する  $^{11}\text{C-PIB PET}$  の検討では、PIB 集積陽性、すなわち脳へのアミロイド蓄積が存在し、アルツハイマー病変を合併している可能性が高いと考えられる例が、非常に高率に存在することが示された。アミロイド蓄積陰性例では脳血流 SPECT は、AD に特徴的な後部帯状回・楔前部あるいは頭頂側頭連合野における局所脳血流低下所見を示さず（非 AD パターン）、アミロイド蓄積陽性例では、脳血流パターンは AD 型のことも、非 AD 型のこともあることが示された。

これらの結果より、加齢とともに増加をし、また、一般における有病率も高い AD や PD 等の神経変性疾患と、iNPH あるいは VaD といった非変性性の病態は高率に重なり、互いに病態を修飾しあっている可能性があるものと考えられる。今後さらに症例集積と、横断的・縦断的解析をすすめることで病態を明らかにし、治療指針の構築へ結び付けられるものと考えられる。

#### E. 健康危険情報

本研究による健康被害は認められない。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

1) 新畑豊、加藤隆司、パーキンソン病の核医学診断、Rad Fan, 9(5) : 45-47, 2011.4

## 2. 学会発表

1) Bundo M, Kato T, Hatano K, Nakamura A, Ito K. Evaluation of nigrostriatal function in possible idiopathic normal pressure hydrocephalus (iNPH) using 18F-DOPA PET, Hydrocephalus 2011, 9月4日～7日 コペンハーゲン デンマーク

2) 文堂昌彦、中坪大輔 特発性正常圧水頭症の ADAS、髄液排除前後およびアルツハイマー病との比較 第70回日本脳神経外科学会学術総会 10月12日～14日 パシフィコ横浜

3) 文堂昌彦、中坪大輔 Alzheimer's disease assessment scale (ADAS)と Frontal assessment battery (FAB)、アルツハイマー病と特発性正常圧水頭症(髄液排除前後)の比較、第30回日本認知症学会学術集会 11月11日～13日 タワーホール船堀

4) 文堂昌彦、中坪大輔 ADAS J-cogによる iNPH 認知機能への髄液排除効果評価 第13回日本正常圧水頭症学会 ホテルエルセラーン大阪 2012年2月11日(土)

5) 新畑豊、山口晴保、玉井顯、栗田主一、熱田直樹、川合圭成、川畑信也、鷺見幸彦、谷内一彦、アルツハイマー型認知症に対する塩酸ドネペジル少量投与に関する多施設後ろ向き調査、第52回日本神経学会学術集会、2011.5.18.名古屋

6) 新畑豊、認知症診断における神経画像のキーポイント、第52回日本神経学会学術集会イブニングセミナー、2011.5.18.名古屋

7) 加藤隆司、伊藤健吾、籀野健太郎、藤原 謙、中村昭範、三浦久幸、服部英幸、新畑豊、鷺見幸彦、岡村信行、谷内一彦、もの忘れ外来グループ、[C-11]BF-227 集積と脳糖代謝変動の関係:認知機能正常から健忘型 MCI まで. 第30回認知症学会学術集会 2011.11.11 東京

8) Kato T, Ito K, Hatano K, Fujiwara K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Hattori H, Miura H, Okamura N, Yanai K. Relationship between cerebral glucose metabolism and [C-11]BF-227 accumulation in the stages from cognitively normal to amnesic MCI. Alzheimer's Association International Conference 2011, Paris Porte de Versailles Convention and Exhibition Center, Paris, Republic of France, July 20 (16-21), 2011.

## G. 知的財産権の出願・登録状況

- |           |    |
|-----------|----|
| 1. 特許取得   | なし |
| 2. 実用新案登録 | なし |
| 3. その他    | なし |