

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、脳血管性認知症 (VaD) や特発性正常圧水頭症 (iNPH) は脳梗塞や髄液貯留による二次的な神経機能障害により認知症を来たすため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・非変性性のどちらとも分類困難な症例が数多く経験され、それらの鑑別はしばしば困難である。そこで、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 (VaD および iNPH) 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。

VaD に関しては AD との鑑別が重要である。<sup>11</sup>C-PIB-PET によって AD 患者に認められる脳内βアミロイド蓄積を評価し、脳血流 SPECT、脳 MRI、認知機能あるいは臨床経過との関連性を検討した。VaD の 42% にアミロイド蓄積陽性例の存在がみられた。small vessel type VaD にはアミロイド蓄積のない Pure VaD が比較的多く見られ、SPECT が AD 病変合併の判断に有効なケースが多いが、strategic infarction では AD 合併例が多く見られ SPECT での判断が難しい症例が多く見られる。

iNPH については認知障害では AD、運動障害ではパーキンソン病類縁疾患 (PD、DLB など) との鑑別が必要である。AD との関連性については <sup>11</sup>C-PiB PET によるアミロイド蓄積の有無に基づいた臨床像検討を進めた。病的アミロイド沈着は 47% において認められ、アミロイド蓄積のある症例では歩行障害および認知障害の有意な悪化が認められた。パーキンソン病類縁疾患の鑑別については 45% の症例でドーパミン神経機能障害が認められた。臨床症状への影響は確認できなかったが、心臓交感神経終末機能異常と有意な関連性があり、iNPH と PD 類縁疾患との合併が少なくない確率で存在する可能性が示唆された。

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している。しかし、疾患 (AD や PD 関連疾患) や病態 (small vessel disease あるいは strategic infarction) によって臨床症状へ影響は一様ではないと考えられた。今後は更なる症例の蓄積と縦断的経過観察により、そのメカニズムの解明に向かいたい。

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

認知症は、アルツハイマー病 (AD) など一次的な神経変性に起因する変性性認知症と、特発性正常圧水頭症 (iNPH) や脳血管性認知症 (VaD) などそれ以外の非変性性認知症に分類される。iNPH は、65 歳以上高齢者の 1.1% に及ぶ可能性があると言われており、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) に劣らず重要な疾患である。しかし、依然として iNPH と変性性認知症との鑑別診断は確立されていない上に、iNPH と変性性認知症の合併症例も報告されており、これら疾患群間の境界は未だ混沌としている。片や、VaD は、従来本邦の認知症の原因の中で最大のものといわれていたが、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、VaD に関しては、AD との鑑別診断法に止まらず、その定義すら不明確な状態にある。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り、そこに何らかの明確な診断指標が求められていた。近年開発されたアミロイド PET をはじめとする核医学的検査手法は、このような状況を打開する為に強力な武器になると思われる。

本研究は、特発性正常圧水頭症診療ガイドラインに定められた possible iNPH の診断基準を満たす症例群、NINDS-AIREN に定められた VaD の診断基準を満たす症例群、および、コントロール群 (健常高齢者) を対象とする。これらの症例について、変性性認知症にみられるアミロイド蓄積や黒質線条体ドーパミン神経障害の有無を positron emission CT (PET) を始めとして分子イメージングを用いて評価し、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

特発性正常圧水頭症診療ガイドラインに定められた possible iNPH の診断基準を満たす症例群、NINDS-AIREN に定められた VaD の診断基準を満たす症例群、および、コントロール群 (健常高齢者) を対象とする。iNPH 症例をアミロイド PET ( $^{11}\text{C}$ -PiB PET) における  $\beta$  アミロイド沈着の有無および  $^{18}\text{F}$ -L-dihydroxy-phenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) PET における黒質線条体ドーパミン神経障害の有無により、①iNPH 群、②変性性認知症群、および③合併症例群に分類する。また、VaD 疑い症例をアミロイド PET の結果により、①VaD 群、および、②AD との合併症例群、に分類した上で、各群の病態学的特性を詳細に評価し、iNPH に対して

<sup>18</sup>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、<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (<sup>123</sup>I-MIBG) 心筋シンチグラムによって、PD や DLB などシヌクレイノパチーで認められる心臓交感神経終末障害の有無を、更に <sup>11</sup>C-Pittsburgh Compound B (<sup>11</sup>C-PiB) PET によって脳内病的アミロイド蓄積の有無を検査し、これらの分子イメージングの結果と、iNPH の病態との関連性を検討した。

また、VaD に関しては、<sup>11</sup>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

### 1) iNPH

possible iNPH の診断基準を満たす 54 症例に対して、<sup>18</sup>F-dopa PET における黒質線条体ドーパミン神経機能の評価を行った。その結果、possible iNPH 症例の約 45%において、黒質線条体ドーパミン神経障害が確認された (パーキンソン病型の後部線条体主体の低下が 28%、皮質基底核変性症型の全般的な低下が 11%であった)。<sup>18</sup>F-dopa PET 陽性群と陰性群では、臨床症状に優位な差を見出すことができなかった。しかし、<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラムのとり込み低下は、<sup>18</sup>F-dopa PET 陽性群で有意に低く、黒質線条体神経機能低下との関連性が示唆された。また、長期的な経過観察において、<sup>18</sup>F-dopa PET 陽性群では、画像上水頭症の再発 (脳室拡大) を認めず、パーキンソン症状が悪化した症例が数例見出され、<sup>18</sup>F-dopa PET 陽性所見は正常圧水頭症の長期予後に影響を及ぼす可能性が示唆された。

<sup>11</sup>C-PiB PET は possible iNPH 59 症例中 27 例 (45.8%)、probable iNPH 42 症例では 20 例 (47.6%) においてアミロイドの異常蓄積を意味する集積亢進が確認された。PiB 陽性群と陰性群の比較では、臨床的重症度スケール (modified Rankin scale および iNPH grading scale の歩行 p<0.05、認知 p<0.05) はアミロイド陽性群が有意に重症であった。また、歩行・姿勢保持機能 (Timed Up and Go test p<0.05、階段昇降 p<0.05、平地歩行 p<0.05) において、認知機能では Minimental state examination (総スコア p<0.05、場所見当識スコア p<0.05)、Alzheimer disease assessment scale (総スコア p<0.05、観念運動スコア p<0.05、再認スコア p<0.05)、標準高次動作性検査 (上肢客体のない動作 p<0.05、積み木テスト p<0.005) などにおいて、アミロイド陽性群で有意に重症であった。アミロイド蓄積は、前頭葉、帯状回、楔前部、頭頂側頭葉に多く認められた。

## 2) VaD

NINDS-AIREN に定められた VaD の診断基準を満たす 26 例に <sup>11</sup>C-PiB PET 他 のデータ集積を行った。そのうち Probable VaD と診断される例が 8 例で、Possible VaD に該当する例が 16 例であった。血管障害タイプとしては strategic infarction 9 例、small vessel type が 15 例であった。PiB PET の結果 PiB (+) と判断された例は 10 例で、PiB (-) が 12 例であった。大脳皮質の部分的集積のみで PiB (±) と判断された例が 2 例みられた。strategic infarction の 9 例においては 67% がアミロイド蓄積陽性例であったが、small vessel disease の 15 例においては、陽性例は 27% であった。

擬陽性を除く 22 例でのアミロイド陽性群と陰性群の比較では、VaD 診断で重要視されてきた突然発症の病歴や Hachinski 虚血スコア得点は両群間で有意差が認められなかった。MMSE、ADAS 得点は PiB (+) 群で機能低下がより強い傾向がみられた。MRI では VSRAD による海馬萎縮度、Evans' ratio、Cella media index などの脳室拡大度には有意差はなかった。PVH grade は PiB (-) 群に高度のものが多く見られた ( $p < 0.05$ , Mann-Whitney U 検定)。臨床的に AD 診断に有用と考えられる SPECT の脳血流分布パターンの解析では、全体で、AD パターンまたはその疑いがあるとされた例の 60% がアミロイド蓄積陽性であるが、非 AD パターンと判断された例においても 33% にアミロイド蓄積が見られた。SPECT の AD パターンと PiB 集積の一致率は small vessel 型では比較的高い [感度 75%、特異度 70%] が、Strategic infarction ではその一致率は低かった。

## D. 考察と結論

iNPH と AD あるいは PD 類縁疾患、VaD (strategic infarction あるいは small vessel disease) と AD のそれぞれで特有の関連性が認められるという興味深い結果が得られた。possible iNPH 症例の半数近くの例に <sup>18</sup>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。<sup>18</sup>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、<sup>123</sup>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シヌクレイノパチー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、<sup>18</sup>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。長期経過追跡で悪化する症例は、パーキンソン病類縁疾患の末期と類似の経過をたどっており、両疾患の関連性を疑わせた。

iNPH におけるアミロイド異常蓄積は 47% に認められた。これまでに iNPH に対する AD 合併の影響に関する報告がいくつか成されている。術中大脳皮質生検結果によるものでは、シャント効果に無関係であったとする報告と、中等度以上の AD 病理合併ではシャント効果に影響を及ぼすとするものがあり、議論の余地を残す。脳脊髄液検査結果によるものでは、

タウやアミロイドの異常所見のシャント効果への影響が指摘されている。本研究では、iNPHにおける脳内病的アミロイド沈着は臨床症状の悪化要因となることが示唆された。そしてアミロイドの沈着は認知障害のみならず歩行障害へも影響を及ぼすため、単なるADの合併とは考えにくい側面があった。しかし、アミロイド蓄積の分布は、アルツハイマー病に認められるものと大きな差は認められず、iNPHとADでアミロイド沈着の様式が異なることを示唆する結果ではなかった。過去の報告において、認知機能が正常な高齢者においても10~30% (20%強という報告が多い) の割合でアミロイドの蓄積が生じることが示されている。iNPHにおけるアミロイド沈着のメカニズムがADと同様なのか、健常な高齢者にも認められる加齢による蓄積との差異はあるのか、どのようなメカニズムで臨床症状の悪化を来たすのかは今後の検討課題である。

VaDが疑われる症例において、strategic infarctionではアミロイド陽性例の割合が高く、small vessel型では合併頻度が低い結果が得られた。これは、strategic infarctionによるVaDと考えられる例にはADの混在がより多くみられる可能性を示唆している。症例間では梗塞病変が類似した状態にありながらも認知機能には大きな差が見られ、AD病変により認知予備能が低下状態にあり、梗塞が重なることにより、元来の脳局在樹機能の低下のみならず、広範な認知機能をきたすことにつながる例があるものと推察される。VaD診断に重要視される突然発症の病歴やHachinski虚血スコア得点はアミロイド蓄積との関係は乏しく、pure VaDを診断する参考となりにくいものと考えられた。SPECTのADパターンとPIB集積の一致率はsmall vessel型では比較的高いが、Strategic infarctionではその一致率は低かった。strategic infarctionでは梗塞領域の血流低下が広範な症例が多いため、SPECTのAD判定に及ぼす影響が高いためと思われるが、ADにみられやすい後部帯状回血流低下などの典型的所見を呈する例も有り、更に多数例での検討が必要である。

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。しかし、疾患や病態によってその関連性は異なる。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する。

## 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) 文堂昌彦 特発性正常圧水頭症 認知症の治療・ケアガイド 患者に向き合うための知識と実践 月刊薬事臨時増刊号 54 (10) 49-52, 2012

2) 新畑豊 脳血管性認知症 認知症の治療・ケアガイド 患者に向き合うための知識と実践 月刊薬事臨時増刊号 54(10), 58-61, 2012

## 2. 学会発表

1) 新畑豊, 鷺見幸彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, SEAD-J study group

“生活健忘チェックリスからみたMCIよりADへの進行予測: SEAD-Jのデータ解析より”  
第53回日本神経学会学術集会, 2012. 5. 24. 東京

2) 清水敦哉, 新畑豊, 宮城元博, 野本憲一郎, 櫻井孝, 服部英幸, 鳥羽研二

慢性的な心機能低下により全脳血流は低下する 心-脳連関に関する検討

第54回日本老年医学会学術集会・総会 2012..6. 28. 東京

3) 文堂昌彦, iNPHと神経変性疾患、私たちのアプローチ、第4回名古屋 iNPHセミナー

2012年7月21日、名古屋

4) 文堂昌彦, 加藤隆司, 篠野健太郎, 中村昭範, 中坪大輔, 伊藤健吾,  $^{11}\text{C}$ -PIB PET

を用いた突発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する研究、第31回日本認知症学会学術集会、2012年10月26-28日、つくば

5) 新畑豊, 鷺見幸彦, 武田章敬, 山岡朗子, 辻本昌史, 川合圭成, 櫻井孝, 文堂昌彦,

加藤隆司, 伊藤健吾、血管性認知症とアルツハイマー病との鑑別およびco-morbidityに関する検討、第31回日本認知症学会学術集会 2012年10月27日、つくば

6) 武田章敬, 尾之内直美, 鈴木亮子, 清家理, 辻本昌史, 川合圭成, 山岡朗子, 新畑

豊, 鷺見幸彦, 鳥羽研二、地域の事業所における認知症に関する困りごと調査、第31回日本認知症学会学術集会 2012年10月27日、つくば

7) 辻本昌史, 梅村想, 川合圭成, 山岡朗子, 武田章敬, 新畑豊, 鷺見幸彦, 加知輝彦,

櫻井孝, 鳥羽研二、アルツハイマー病における運動機能の日常生活に与える影響の検討  
第31回日本認知症学会学術集会 2012年10月27日、つくば

8) 加藤公子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 山岸未沙子, 新畑豊, 伊藤健吾, MULNIAD

study group, 中村昭範、詳細な神経心理学的検査による、前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性、第31回日本認知症学会学術集会 2012年10月27日、つくば

9) 岩田香織, 加藤隆司, ディアース ケアステン, 加藤公子, 倉坪和泉, 藤原謙, 新畑

豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group、中村昭範、Default mode networkのfunctional connectivityと局所脳糖代謝との相関、第31回日本認知症学会学術集会 2012年10月27日、つくば

10) 小池崇子, 吉村武, 文堂昌彦, 丸山和佳子, 池中一裕, 脳脊髄液中に含まれるN結

合型糖鎖構造解析. 第85回日本生化学会大会 2012年12月14日~16日 福岡

11) 文堂昌彦, 加藤隆司, 篠野健太郎, 中村昭範, 伊藤健吾, iNPHにおける $\beta$ アミロイ

ド ( $^{11}\text{C}$ -PiB PETと髄液所見)、第14回日本正常圧水頭症学会, 2013年2月9日, 東京

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