

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

認知症は、アルツハイマー病（AD）やレビー小体型認知症（DLB）など一次的な神経変性に起因する変性性認知症と、脳血管の閉塞や髄液貯留における二次的な神経障害によって引き起こされる非変性性認知症に分類する考え方がある。理念上両者の境界は明瞭なはずであるが、現実には両者の鑑別には非常な困難を伴う。代表的な非変性性認知症には脳血管性認知症（VaD）や特発性正常圧水頭症（iNPH）があるが、従来 VaD と診断されていた症例の多くに AD が合併する可能性が指摘されており VaD の定義は不明確な状況にある。また、シャントによる機能改善効果が乏しい iNPH 症例に、AD や DLB など変性性認知症の合併が疑われることは少なくない。本研究では iNPH および VaD と診断された症例群について、アルツハイマー病の合併を意味するアミロイド蓄積を  $^{11}\text{C}$ -Pittsberg Compound B (PiB) PET を用いて、また DLB をはじめとするパーキンソン病類縁疾患の合併による黒質線条体ドーパミン神経障害を  $^{18}\text{F}$ -L-dihydroxy-phenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) PET を用いて評価し、各群の病態学的特性を詳細に検討することによって、非変性性認知症と、変性性認知症との鑑別診断および疾患合併 (Co-morbidity) の実態を究明する。

iNPH では、45%の症例にパーキンソン病類縁疾患の合併を示唆する黒質線条体ドーパミン神経機能低下が認められたが、臨床症状への影響は確認されなかった。また、45%の症例においてアルツハイマー病の合併を示唆する  $\beta$ アミロイドの蓄積が認められ、アミロイド蓄積症例では歩行障害、認知障害の悪化がみとめられた。シャント手術の効果もアミロイド蓄積症例のほうが少なかった。アルツハイマー病の合併は臨床症状に影響をあたえるが黒質線条体機能低下は影響が少なく、病態へのかかわりに差があると考えられた。iNPH に合併する AD に対しては薬物療法の追加が望ましいことが示唆された。

VaD では50%にアミロイド蓄積陽性例の存在がみられ、AD 病変合併が示唆された。逆に半数はADの合併しない純粋なVaDであることが確認された。Strategic群がSVaD群よりもアミロイド蓄積率が高く、血管性病変のパターンによって違いが認められた。VaDの診断的特徴とされてきた認知症症状の突然発症の病歴、あるいは、Hachinski虚血スコア得点とアミロイド蓄積の関連は確認されなかった。

本研究によって、非変性性認知症と変性性認知症との合併頻度や影響は、疾患のタイプや組み合わせによって異なり、それぞれの特徴に応じた診療計画が求められることが明らか

かになった。

#### 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 手術・集中治療部 脳神経外科 医長  
—特発性正常圧水頭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—

#### 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  
—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—

研究期間 平成23年4月1日～平成26年3月31日

#### A. 研究目的

認知症を変性性と非変性に分類する考え方がある。アルツハイマー病 (AD) はアミロイド蓄積を起因とした一次的な神経変性によって認知障害を来し変性性認知症の代表的なものである。一方 血管性認知症 (VaD) や特発性正常圧水頭症 (iNPH) は、脳血流が途絶える、あるいは貯留した髄液に圧迫と受けることなどの結果として二次的に認知機能障害を来すために、変性性認知症に対して非変性性認知症と分類される。そのように定義の上では両者の間に明確な区別が存在するべきはずであった。しかし、実際には非変性性認知症である VaD と変性性認知症である AD との鑑別診断は困難である。従来 VaD と考えられていた病態の多くが AD あるいは AD と脳血管障害の合併である可能性が指摘され、遂には、果たして VaD という病態が存在するのかという疑問さえ提起されている。また、iNPH においてもシャント手術の効果が不十分か一時的な症例では、変性性認知症の合併が疑われることがしばしばある。非変性性認知症と変性性認知症の境界は未だ不鮮明である。

AD では脳内に  $\beta$  アミロイドの異常蓄積が生じる。したがって、それを PET で検査することによって、VaD や iNPH に AD が合併しているかどうかを検証することができる。また、PD 類縁疾患である進行性核上性麻痺、レビー小体型認知症、大脳皮質基底核変性症、黒質線条体変性症では黒質線条体ドーパミン神経の障害が生じる。したがって、それを画像化するドーパ PET 検査を用いて、iNPH 疑い症例の PD 類縁疾患合併の有無を検証可能と考えられる。本研究は鑑別が困難な変性性認知症と非変性認知症、すなわち①VaD と AD、そして②iNPH と AD およびパーキンソン病類縁疾患群について、これらの PET 検査を用いて鑑別診断および疾患合併 (Comorbidity) の存在を明らかにし、iNPH および VaD と、これらと鑑別困

難な変性性認知症の病態学的な背景および診断・治療方法を検討することを目的とする。

## B. 研究方法

### (1) 対象

iNPHについては、特発性正常圧水頭症診療ガイドラインにおける possible iNPH の診断基準（脳室拡大と特徴的な臨床症状を有する）を満たす 120 症例が本研究に参加した。そのうちの 53 症例に対して  $^{18}\text{F}$ -dopa PET による黒質線条体ドーパミン神経機能の評価を、73 例に対して  $^{11}\text{C}$ -PiB PET による  $\beta$ アミロイド蓄積の評価を行った。

VaDについては、脳MRIで脳血管障害を有するとともに認知機能障害がみられ、臨床的に脳血管性認知症（軽度の認知機能障害を呈し Vasucular Cognitive Impairment (VCI) とされた例を含む）と判断された 39 例を対象とした。

### (2) PET検査

#### 1) $^{18}\text{F}$ -L-dihydroxy-phenylalanine ( $^{18}\text{F}$ -DOPA) PETによる黒質線条体機能の評価：

$^{18}\text{F}$ -DOPA PET は  $^{18}\text{F}$ -dopa (80-180MBq) を経静脈投与し ECAT EXACT HR47 (CTI/Siemens, Knoxville, TN, USA) で Dynamic PET scans を撮像した。両側尾状核および被殻に計 4 つの関心領域 (volumes of interest、VOIs) を設定し、 $^{18}\text{F}$ -DOPA の集積をパトラックプロット法で定量化し、過去の研究における健常高齢者のものと比較した。

#### 2) $^{11}\text{C}$ -Pittsberg Compound B (PiB) PETによる $\beta$ アミロイド蓄積の評価：

$^{11}\text{C}$ -PiB-PET については、Simens Biograph True V PET-CT 装置を用いて撮像し、 $^{11}\text{C}$ -PiB 370-740MBq 静注後、50-70 分間、リストモードでエミッション収集を行った。5 分 X4 フレームの画像を iterative reconstruction で画像再構成し、20 分間の加算画像を作成した。

PiB の集積判定は、J-ADNI の PiB-PET 中央読影指針に基づき、白質と灰白質のコントラストを判断材料として、集積なし (PiB (-)), 集積疑い (中間的集積 ; PiB ( $\pm$ )), 集積あり (PiB (+)), の 3 段階で視覚評価を核医学専門医が行った。

集積度の定量化は以下のように行った。再構成した患者個々の PET 画像を T1 強調 3D MRI に coregister した後で、MRI 画像を DARTEL によって MNI 標準座標へ解剖学的標準化し、segmentation して、解剖学的標準化した Gray matter の画像を作成した。そして、同一のパラメータを用いて Gray matter のみの PET 画像を作成した。AAL を用いてその画像の ROI 解析を行った。14 の regions of interest (ROI) 内における standardized uptake value (SUV) を計算し、小脳皮質の ROI における SUV 値に対する比 (standard uptake value ratios, SUVR) を算出した。Global PiB uptake をアルツハイマー病で PiB 集積の高い 7 つの灰白質 ROI (anterior cingulate, anterior ventral striatum, frontal cortex, lateral temporal cortex, occipital cortex, parietal cortex, precuneus, and sensorimotor cortex) における SUVR の平均として計算した。また、灰白質のみの PET 画像を小脳皮質 SUV で割った

大脳灰白質の SUVR 画像を作成した。

### (3) 臨床像の評価

PET 検査の結果に基づき、PET 陽性群と陰性群との間で各疾患の臨床像の比較検討を、下記の各項目について行った。

#### 1) 特発性正常圧水頭症 (iNPH)

##### a. パーキンソン病類縁疾患

疾患の重症度として modified Rankin scale (mRS)、および歩行機能として Timed Up and Go test (TUG)、認知機能として Mini Mental State Examination (MMSE)、Alzheimer Disease Assessment Scale, Frontal Assessment Battery (FAB)、Raven's Colored Progressive Matrices (RCPM) を施行した。

##### b. アルツハイマー病 (AD)

重症度は、mRS、および、Japanese iNPH grading scale (JINPHGS) を用いた。歩行姿勢保持機能は、TUG, one leg standing (OLS)、20m平地歩行試験、Unified Parkinson disease rating scale (UPDRS) を行った。認知機能は MMSE, ADAS, FAB, trail making test A (TMT-A), RCPM, digit span (forward and backward), logical memory (from Wechsler memory scale revised, WMS-R)、標準高次動作性検査(SPTA)、Western aphasia battery (WAB)、排尿機能の評価として、過活動膀胱質問票 (OABSS)、国際失禁会議質問票ショートフォーム (ICIQ-SF) を行った。

#### 2) 血管性認知症 (VaD)

NINDS-AIREN の血管性認知症 (VaD) 診断基準に照らし合わせ、発症形式などより Probable もしくは Possible VaD に類型化した。脳血管障害のタイプは strategic infarction (戦略的部位の単一梗塞: Strategic 群) および small vessel type infarction (多発ラクナおよび Binswanger タイプ: SVaD 群) を対象とした。認知機能検査 (MMSE、ADAS-Jcog、FAB、WMS-R 論理記憶テスト直後再生、遅延再生テスト)、Hachinski 虚血スコアの評価をおこなった。

### (4) シンチグラフィ

脳血流シンチは、e.cam, esoft (Siemens, Erlangen, Germany) および 123I-IMP 185MBq (Nihon Medi+physics, co. ltd, Japan) を用いて撮像した。3D-SSP 処理を行い、以下の基準に則り AD パターン判定を行った。sAD (+); 後部帯状回および頭頂側頭葉両方の低下、sAD (±); 上記所見の一方のみもしくは所見が不明瞭、sAD (-); 他部位の低下のみ。

SPECT 画像も PET と同様に、解剖学的標準化をおこない、小脳の集積度を基準として、Standard Uptake Value Ratio (SUV-R) を計測し、定量値とした。

iNPH とパーキンソン病類縁疾患の鑑別において、<sup>123</sup>I-MIBG (metaiodobenzylguanidine) 心筋シンチによる心臓交感神経終末機能評価を、E. CAM Signature (Siemens, Erlangen, Germany) および <sup>123</sup>I- MIBG 111 Mbq (3mCi) を用いて注入 20 分後の early phase と 4 時間後の late phase の撮像を行った。集積度の評価には Heart-Mediastinal ratio (H-M ratio) を用いた。

#### (5) MRI

MRI による血管障害と、海馬萎縮度の評価 (3 次元的 MRI を用い、VSRAD での海馬萎縮の定量的評価を含める)、脳室拡大度 (Evans' ratio; ER, Cella media index: CMI)、白質病変の程度 (側脳室周囲病変 (PVH) および 深部皮質下白質病変 (DSWMH))、T2\*強調画像における微小出血 (皮質一皮質下 (scMBs)、深部およびテント下 (dbMBs))、ラクナ梗塞の程度を評価した。白質病変の重症度は日本脳ドック学会の分類に従い、各々 grade 0-4 の 5 段階に分類した。ラクナ梗塞については MRI T1 強調画像 (6mm thickness) において、長径 3mm 以上の低信号円形病変をラクナととらえ、数を数え、以下の 5 段階の grading を行った。grade 0: なし、grade 1: 1 個、grade 2: 2-3 個、grade 3: 4-9 個、grade 4: 10 個以上。

#### (6) 平成 25 年度について

新規登録症例の評価を実施するとともに、研究期間末までの病像経過を検討した。

##### 1) iNPH

シャント手術施行症例について、シャントの効果を術後 3~6 ヶ月後、1 年後、2 年後にシャントの有効性を評価した。研究期間終了時までシャント効果が持続した症例群 (long time responder, LTR)、一時的に有効であったが期間中に再燃した症例群 (transient responder, TR)、効果が確認できなかった症例群 (non-responder, NR) に分類し、アミロイド PET の結果との関連性を検討した。

##### 2) VaD

MMSE 総得点、ADAS-Jcog 得点の縦断的変化の検討を行った。各々の複数回の得点結果につき、最小二乗法を用いて 1 年間 (365 日) あたりの平均得点変化率を算出し、比較対象に用いた。

#### (倫理面への配慮)

##### 3 年間全体について

本研究は、ヘルシンキ宣言と厚生労働省が定める臨床研究に関する倫理指針 (厚生労働省、平成 20 年 7 月 31 日全部改正) を厳格に遵守し、当該研究施設 (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われる。

## C. 研究結果

### (1) 特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus)

#### 1) パーキンソン病類縁疾患との検討

<sup>18</sup>F-dopa PET 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・レビー小体型認知症型の全般的な低下が 11%、尾状核の低下が 6%であった。<sup>18</sup>F-dopa PET 陽性群と陰性群間の比較において、疾患の重症度(mRS)、歩行機能 (TUG)、認知機能 (MMSE, ADAS, FAB, RCPM) で、黒質線条体ドーパミン神経障害の有無による有意差は認められなかった。しかし、MIBG 心筋シンチの集積については両群で有意な差 (p<0.05) が認められた。

#### 2) アルツハイマー病との検討

<sup>11</sup>C-PiB PET を possible iNPH73 症例に対し行ったところ 33 例 (45.2%) という高率で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。その内、ガイドライン診断基準における probable iNPH の条件に当てはまる 46 症例では PiB 陽性群 23 例と陰性群 23 例であった。アミロイド蓄積の分布パターンは、アルツハイマー病と大きな差は認められなかった。臨床症状に関しては、重症度スケール (JiNPHGS)、歩行機能 (TUG、20m平地歩行)、認知機能 (ADAS、TMT、RCPM など) において PiB 陽性 iNPH 群が有意に重症であった。両群における重症度の差は認知障害よりも歩行障害において顕著であった。脳血流シンチでは、SUV-R 値を PiB 陽性群と陰性群を比較したところ、陽性群の後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野における局所脳血流の低下が認められた。

当院物忘れ外来を受診したアルツハイマー病群との比較では、PET 陰性群との間で認知機能障害 (MMSE, ADAS, FAB) で有意差が認められたが、PET 陰性群との間には有意差は認められなかった。

### (2) 血管性認知症 (Vascular dementia)

NINDS-AIREN の基準で Probable VaD と診断される例が 13 例で、Possible VaD が 26 例であった。血管障害タイプとしては Strategic 群が 11 例、SVaD 群が 28 例であった。

PiB-PET の結果 PiB (+) と判断された例は 19 例で、PiB (-) は 19 例と同数であった。各血管障害タイプにおける PiB (+) の割合は、Strategic 群では 64% (7 例)、SVaD 群では 43% (12 例) であり両群で差があった。

PiB (+) 群と PiB (-) 群での臨床的特徴を比較したところ、従来 VaD 診断で重要視されてきた要件である「突然発症の病歴」は PiB (-) 群では 5 例 (26%) のみであったが PiB (+) 群では 11 例 (58%) と多かった。「Hachinski 虚血スコア」得点は PiB (-) で  $8.7 \pm 3.1$ 、PiB (+) で  $9.9 \pm 2.4$  といずれも高値であったが、両群間での差はみられなかった。高血圧、脂質異常症、糖尿病の合併頻度に両群間で差は見られなかった。MMSE、ADAS

得点はPiB (+) 群で機能低下がより強い傾向がみられた。画像診断における脳虚血所見の程度 (PVH、DSWMH grade、ラクナ梗塞程度) は両群間で差は見られなかった。

SPECT 脳血流パターン判定は、①VaD 全体では sAD (+) 12 例 (32%)、sAD (±) 9 例 (28%)、sAD (-) 17 例 (45%) であった。それぞれの PiB 陽性率は sAD (+) 型 75%、sAD (±) 型 33%、sAD (-) 型 41% であった。②Strategic 群 11 例では sAD (+) 36%、sAD (±) 18%、sAD (-) 45% であった。このうちの PiB (+) 7 例では sAD (+) と sAD (±) をあわせて 71% であったのに対して PiB (-) 4 例では sAD (-) が 75% であった。③SVaD 群 27 例では、sAD (+) 8 例 (30%)、sAD (±) 7 例 (26%)、sAD (-) 12 例 (44%) であった。その内 PiB (+) の 12 例では sAD (+) と sAD (±) をあわせて 58% であり、PiB (-) の 15 例のうち sAD (-) は 47% であった。

### (3) 平成 25 年度について

新たな登録症例の評価を行いつつ、これまでの登録症例について、臨床経過を追跡した。

#### 1) iNPH

シャント手術を施行した probable iNPH 27 症例について、アミロイド PET の蓄積とシャント手術効果の検討を行った。アミロイド PET 陽性 12 例、陰性 15 例で、シャント手術が有効であった症例はアミロイド陽性症例で 58.3%、陰性症例で 80% であり、アミロイド PET 陰性群のほうがシャント有効率が高かった。陽性症例でシャント有効例のうち、研究期間終了時まで効果持続したものは 33.3% であり、一時的な効果で悪化したものが 3 例 (25%) であった。これら 3 症例はアルツハイマー病 1 例、レビー小体病 2 例の合併であろうと診断された。

#### 2) VaD

VaD 39 名のうち 複数回の認知機能検査 (MMSE もしくは ADAS) を施行しえたものは、29 例であった。認知機能の変化として ADAS 得点の変化が、①1 年あたり 1 点を超える悪化、②1 点～-1 点の範囲の変化で不変、③-1 点を超える改善があるものに分類した場合、PiB (+) では悪化 4 例、不変 3 例、改善 2 例であった。一方、PiB (-) では、悪化 4 例、不変 3 例、改善 5 例であり PiB (-) 群に改善例が目立つものの統計学的に優位な差ではなかった。同様に MMSE 得点の年間変化率を悪化、不変、改善に分類した場合、PiB (+) では悪化 5 例、不変 8 例、改善 2 例であった。一方、PiB (-) では、悪化 7 例、不変 2 例、改善 4 例であり明らかな差は見られなかった。

## D. 考察と結論

### (1) 特発性正常圧水頭症 (iNPH)

iNPH における黒質線条体ドーパミン神経機能についての唯一の研究報告では、iNPH では黒質線条体ドーパミン神経障害は起こらないと報告されている (Ouchi Y, 2007)。この前

提に従うと、possible iNPH 症例における  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 陽性（機能障害）所見は、iNPH と PD 類縁疾患の co-morbidity を示していることになる。さらに、iNPH における  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET の結果と PD あるいは DLB において認められる心臓交感神経終末機能障害を表す  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチ陽性所見との関連性が認められたことも PD 類縁疾患との co-morbidity の可能性を示唆している。しかし、PD 類縁疾患群の罹病率から考えて、possible iNPH の 45%にものぼる  $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 陽性症例率は PD 類縁疾患との合併としては多すぎるように思われる。また、 $^{18}\text{F}$ -DOPA PET 陽性群と陰性群の間で、疾患の重症度、臨床症状、シャント手術効果において統計学的な有意差は認められなかった。これらの結果から、iNPH 自体の変化として黒質線条体ドーパミン神経機能低下が存在する可能性が示唆されるが、本研究では結論に至ることはできなかった。さらに、たとえ PD 類縁疾患（PD、DLB など）との co-morbidity があっても、診療早期にそれらの疾患が顕在化していなければ、iNPH の臨床像や診療経過に決定的な影響を与えないことを示唆している。長期経過において、脳室拡大を伴わずパーキンソン症状の再悪化が生じ、合併した PD 類縁疾患の進行が強く疑われた症例があったが、Autopsy による組織学的診断や臨床症状の進行により診断基準を満たし臨床的な確定診断が新たに得られた症例はなかった。

一方、possible iNPH におけるアミロイド異常蓄積は 47%に認められた。この割合は本研究における iNPH 患者の年齢（平均年齢 79 歳）においては一般高齢者における陽性率とほぼ同等であった（Braak H, 1997）。アミロイド蓄積の分布も、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なかった。これはアミロイド蓄積の機序が iNPH と AD で同様であることを示唆している。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。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し、むしろ歩行障害への影響がより顕著であった。しかし排尿障害への影響は確認されなかった。アミロイド陽性 iNPH 症例と AD 症例との間で認知機能障害の有意差は認められず、アミロイド蓄積は、AD 症例よりも重症にはならなかった。iNPH におけるアミロイド蓄積が AD と同様な機序であるとする、iNPH に合併する AD にも、病期として preclinical stage、mild cognitive impairment および AD の三段階があるはずである。PiB 陽性 iNPH 群における AD には preclinical stage、および mild cognitive impairment の stage にあるものが多く含まれると考えられた。しかし、そのような stage の AD であっても合併することによって iNPH の臨床症状（特に歩行障害）は重症化する。このような症例が約半数を占めることは、iNPH の臨床像に対するアミロイド蓄積は、単なる AD の合併というに止まらず、その病像の本体を構成する実質障害であることが示唆された。

以上の結果より、possible iNPH 症例では、黒質線条体神経機能障害とアミロイド病変の双方が存在しえるが、黒質線条体神経障害は病初期の臨床症状への影響は少なく、長期経過中の悪化要因になる可能性がある。一方、アミロイド蓄積は病初期においても iNPH の病状に影響を与え、シャント手術適応を決定する上でより重要性が高いと考えられた。

## (2) 血管性認知症 (VaD)

VaD が疑われる症例 39 例においてアミロイド蓄積は約 50%に見られた。SVaD では AD 病変合併頻度 40% 程度であったが Strategic 例には AD の混在が 64%とより多くみられた。

従来より VaD 診断に重要視されてきた突然発症の病歴は統計学的に有意な差ではないもののアミロイド陽性例に多く見られた。これは、アミロイド病変陽性者において、より軽微な梗塞によりその均衡が崩され発症する例が数多く存在することを示唆するものとも考えられ、突然発症の病歴は必ずしも純粋な VaD を示唆するものではないと考えられた。同様に VaD 診断の参考となるとされる 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 を積極的に診断する参考となりにくいものと考えられた。

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、研究着手当初、感度、特異度が比較的高いものと考えられたが、症例蓄積とともに、これらの低下がみられた。38 例全体で、AD パターンまたはその疑いがあるとされた例の 57%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 70%にアミロイド蓄積が見られ、アミロイド陽性を真の AD と仮定した場合の SPECT の感度は 63%、特異度は 47%となった。脳血管障害としての血流異常が強くみられる場合に AD の特徴的である後部帯状回や側頭・頭頂部の血流低下が十分にとらえにくくなること、アミロイド病変があるものの、AD として認知機能低下に至るまでの段階に至っていない状況（すなわち preclinical AD+VaD）にあり、AD としての血流異常パターンが出ていないものがあるといったことが推察される。

MRIT2\*強調画像における脳深部の微小出血は PiB 陽性例、陰性例ともに 63%と高い割合で見られた。皮質一皮質下の微小出血はこれより低頻度であった。皮質一皮質下の微小出血はアミロイド血管症に関連し、アルツハイマー病に多くみられる所見とされるが、今回の検討では PiB 陽性例で有意ではないものの、むしろ少ない傾向がみられた。アミロイド血管症以外の成因の微小出血例が含まれるものと推測されるが、さらに多数例での検討をおこない AD 病変合併と非合併例の差異を明らかにすることは、臨床診断の上で重要な意義があると思われる。

認知機能の縦断的变化の点からは、認知機能悪化者は PiB 陽性群に多いであろうと当初予測したが、1-2 年の追跡期間では両群に明らかな差は見られず、MMSE 悪化例はむしろ PiB 陰性群にやや割合が高くみられた。臨床経過として明らかな CVD 再発例、脳 MRI 所見の明らかな増悪例は見られておらず、CVD 合併者のアパシーなどの影響による得点変動や AD 以外の変性疾患の偶発合併なども考える必要がある。認知機能改善者が、PiB 陽性群にもみられたが、このことは、CVD による認知機能の増悪があり、時間とともに改善がみられる症例が含まれていることを示唆するものとする。追跡期間が短期でありアミロイド病変の予後に与える影響についての差は、症例のさらに長期の経過観察の上判断する必要がある。

iNPH、VaD のそれぞれにおいて、神経変性疾患の合併を意味する  $\beta$  アミロイド蓄積や黒質線条体ドーパミン神経障害は、40%を越える高率で存在している。しかし、それらの臨床症状への影響は一様ではなかった。iNPH においてはアミロイド蓄積が臨床症状へ与える影響が顕著であった。アミロイド蓄積は診療早期において重症度やシャント効果へ影響を与えるため、抗コリンエステラーゼ阻害薬などのアルツハイマー病治療を併用することが望ましい。黒質線条体ドーパミン神経障害は病早期では臨床症状に影響を与えにくい、長期経過において病状悪化の一因になり得るので注意深い経過観察が必要である。一方、VaD ではAD 合併のない pure VaD が 50%存在することが確認され、VaD とは結局すべて AD ではないか、という疑問に回答を与えることができた。また病型によってアミロイド蓄積率そのものに差があり、SVaD タイプよりも Strategic タイプの方がアミロイド蓄積症例が多く割合を占めた。これは、Strategic タイプでは加齢における割合以上のアミロイド蓄積を生じさせる要因が存在することを示唆している。本研究によって、それまでは混沌としていた iNPH および VaD と他の変性疾患との合併がどのような頻度で生じており、臨床症状へ影響を与え、診療方針はどのようになされるべきであるかを分類整理することが出来たと考える。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

平成23年度

- 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

平成24年度

- 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

平成25年度

- 1) 加藤隆司、新畑豊、伊藤健吾、【FDG-PET のがん診療以外への応用】 脳疾患への応用(認知症)、映像情報 Medical 45 (5) 393-398、2013
- 2) 清水敦哉、新畑豊、“高齢者における動脈硬化(1) 脳血管障害”、高齢者における生活習慣病: Advances in Aging and Health Research 2012 (財団法人 長寿科学振興財団) .113-122, 2013.3.

- 3) 新畑豊、“ドネペジル 3mg の長期投与が認められているがこの量で効果はあるのでしょうか?”、治療別冊編集 認知症でお困りですか?川畑信也編著 南山堂 2013 年 11 月 1 日 pp72-75

## 2. 学会発表

平成 23 年度

- 1) 新畑豊、山口晴保、玉井顯、栗田圭一、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
- 2) 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
- 3) 加藤隆司、伊藤健吾、篠野健太郎、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
- 4) 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.
- 5) 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. 4~7 コペンハーゲン デンマーク
- 6) 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 2011. 10. 12~14 パシフィコ横浜
- 7) 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 2011. 11. 11~13 タワーホール船堀
- 8) 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. 2. 11

平成24年度

- 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 2012.7.21 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、<sup>11</sup>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、2012.10.26-28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 2012.10.27 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、地域の事業所の日常業務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 2012.10.27 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 2012.10.27 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 2012.10.27 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 2012.10.27 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βアミロイド (<sup>11</sup>C-PiB PETと髄液所見)、第14回日本正常圧水頭症学会 2013.2.9 東京

平成25年度

- 1) 新畑豊、鷺見幸彦、武田章敬ほか、“脳血管性認知症における脳アミロイド病変の合併についての検討”、第54回日本神経学会学術集会 2013.5.30 東京
- 2) 山岸未沙子、加藤隆司、倉坪和泉、岩田香織、加藤公子、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group、中村昭範 Alzheimer病および軽度認知障害における「顔」記憶機能の評価2013 “日本認知心理学会 第11回大会 2013.6.29~30 つくば国際会議場
- 3) 新畑豊、鷺見幸彦、武田章敬、山岡朗子、堀部賢太郎、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-2 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 4) 武田章敬、梅村想、川合圭成、山岡朗子、堀部賢太郎、新畑豊、鷺見幸彦、鳥羽研二、もの忘れチェックリストの有効性の検討 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 5) 倉坪和泉、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、岩田香織、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group 高齢者認知機能と年齢、教育年数との関係：その変動病態の検討 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 6) 山岸未沙子、加藤隆司、加藤公子、倉坪和泉、岩田香織、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group 「顔」記憶検査を用いたAlzheimer病に伴う記憶機能変化の検討 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 7) 文堂昌彦 加藤隆司 中村昭範 澤戸稚保美 岩田香織 中坪大輔 新畑豊 伊藤健吾  $\beta$ アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 8) 岩田香織、ディアース ケアステン、加藤隆司、加藤公子、山岸未沙子、倉坪和泉、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group 安静時fMRIによる脳内の機能的連結の評価 -開眼と閉眼のどちらがよいか?- 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 9) 中村昭範、加藤隆司、山岸未沙子、岩田香織、文堂昌彦、服部英幸、櫻井孝、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group Alzheimer病に伴う大脳皮質興奮性の変化：脳磁図による検討 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 10) 加藤公子、加藤隆司、山岸未沙子、倉坪和泉、岩田香織、新畑豊、伊藤健吾、中村昭範、MULNIAD study group 視空間ワーキングメモリ課題による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本
- 11) 加藤隆司、中村昭範、岩田香織、藤原 謙、福田耕嗣、武田章敬、遠藤英俊、新畑豊、伊藤健吾、MULNIAD study group アミロイドの初期蓄積段階の判定に有用なPiB-PETのSUVRカットオフ値の検討 第32回日本認知症学会学術集会 2013.11.9 松本

- 1 2) 文堂昌彦、加藤隆司、中村昭範、澤戸稚保美、岩田香織、中坪大輔、伊藤健吾  
特発性正常圧水頭症における $\beta$ アミロイド蓄積と臨床症状  
第72回日本脳神経外科学会学術総会、2013.10.18 横浜
- 1 3) 文堂昌彦、加藤隆司、櫻井 孝、澤戸稚穂美、中坪大輔、伊藤健吾  
iNPH症例のA $\beta$ 蓄積が認知機能障害に及ぼす影響  
大阪大学コンベンションセンター 2014.2.1 吹田市
- 1 4) 文堂昌彦 特別講演「iNPH疑い患者における $\beta$ アミロイド蓄積」  
第8回関西iNPHセミナー'13, 2013.5.24 京都
- 1 5) 文堂昌彦 特別講演「特発性正常圧水頭症と $\beta$ アミロイド」  
京都髄液フォーラム 2013.8.4 京都
- 1 6) 文堂昌彦 iNPH診療におけるアルツハイマー病の考え方  
第72回日本脳神経外科学会学術総会ランチョンセミナー 2013.10.18 横浜

#### 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