

# 高次脳機能障害の画像診断： 特に認知症，ADの 早期発見に向けて

企画協力：百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科放射線医学講座  
核医学分野准教授

さまざまな日常臨床のシーンにおける画像診断の現状を報告するシリーズ特集の第三弾 (Scene Vol.3) は、高次脳機能障害の臨床、なかでも認知症診療に焦点を当てました。現在、わが国では認知症患者が増え続け、アルツハイマー病 (AD) 患者にいたっては200万人を超えています。認知症診療においては、まずADとそれ以外の認知症の鑑別が重要であり、preclinicalや軽度認知障害 (MCI) の段階を含めた早期発見、早期治療へ向けてPET、SPECT、MRIを利用したアミロイドイメージングの研究などが進んでいます。本特集では、認知症診療における画像診断の位置づけや有用性、および新規標的製剤の研究、J-ADNIの進捗状況などについてご報告いただきます。認知症に特徴的な画像所見やその解析法などについてご報告いただくことで、真に患者の利益につながる診療の実現に寄与する特集になることを願っています。

## 高次脳機能障害の画像診断：特に認知症，ADの早期発見に向けて

### I プロローグ

# 1. 早期発見および軽度認知障害 (MCI) 鑑別の重要性と画像診断に求めること ——臨床医の立場から

羽生 春夫 東京医科大学老年病科

わが国における認知症患者は、高齢者人口の急速な増加に伴い等比級数的に増え続け、現在約200万人と推定されている。その半数以上はアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) であるが、本病は脳が進行性に萎縮していく原因不明の疾患とされ、これまで有効な治療法はなく、対処はケアのみであった。しかし、最近の飛躍的な研究の成果から、ADの成因や病態は次第に明らかとなり、治療の面でも大きな進展が見られ、一時的な認知機能の改善やある程度の進行抑制も可能と

なってきた。ただし、効果を期待するには、より早期に、正確な診断のもとに適切な治療を開始することが肝要である。さらに、近い将来、根本的な治療も可能になるだろうと期待されており、早期診断と鑑別の臨床的意義はますます高まってきた。

このような観点から、認知症診療において画像検査の果たす役割は大きく、本稿では臨床医の立場から、特にADとその前段階とされる軽度認知障害 (mild cognitive impairment: MCI) を中心に、早期診断の意義と画像診断の役割について述べる。

## ADの病理・病態と治療の現状

病理学的には、 $\beta$ アミロイド ( $A\beta$ ) のコアを持つ老人斑 (senile plaque) と、過剰にリン酸化されたタウタンパクからなる神経原線維変化 (neurofibrillary tangle: NFT)、および神経細胞の脱落によって特徴づけられる。これまでの知見から、はじめに細胞外に  $A\beta$  が沈着し老人斑が形成され、次いでNFTが出現

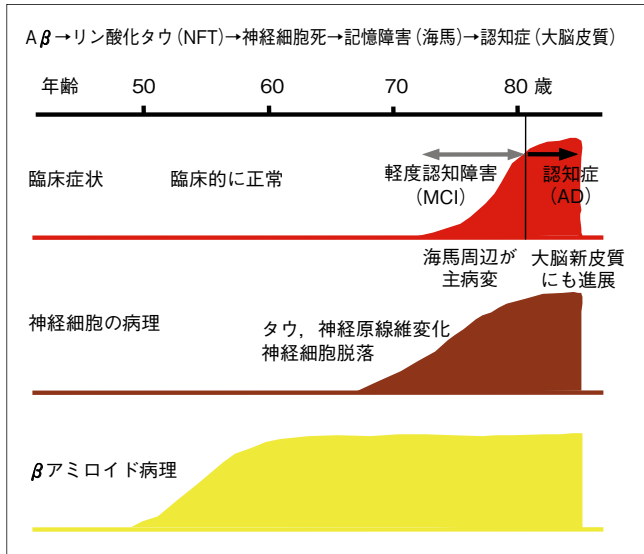


図1 ADのアミロイドカスケード仮説  
(参考文献1)より改変)

して、神経細胞が変性・脱落し認知症に至るというアミロイドカスケード仮説が提唱されている。このような病理学的プロセスは、認知症が顕在化する二十数年以上も前から発現していると考えられている<sup>1)</sup>(図1)。病変は、大脳の広範な領域で見られるが、特に海馬や海馬傍回を含む側頭葉内側部と、側頭頭頂連合野で著しい。したがって、記憶障害で発症し、さまざまな大脳高次機能障害(失語、失行、失認)が加わり、やがて失外套症候群に至るといった特徴的な臨床経過をたどる。

生化学的には、学習や記憶と関連の深いアセチルコリン(ACh)系の活性低下が広範な大脳皮質領域で見られる。大脳皮質へのコリン作動系ニューロンの起始核である前脳基底核(マイネルト基底核)の細胞脱落に相応した変化である。そのほかにも、ドーパミン系、セロトニン系、ノルアドレナリン系、その他の多くの神経ペプチド系の低下も見られる。

現在用いられているコリンエステラーゼ阻害薬は、脳内の低下したAChを増加させることによって症状の改善を図る治療法である。コリンエステラーゼ阻害薬にも多少の神経保護効果は認められるが、基本的には対症療法にすぎない(symptomatic treatment)。さらに最近、アミロイドカスケード仮説に基づいた原因療法が開発され、わが国でも免疫療法(Aβに対する抗体を用いた受動

免疫療法)と、アミロイド前駆体タンパクからAβを切り出す分解酵素(γセクレターゼ)阻害薬の臨床試験が進んでいる。

## ADの早期診断と鑑別の意義

認知症患者の臨床において最も重要なことは、正常圧水頭症や慢性硬膜下血腫、甲状腺機能低下症などのいわゆる“治療可能な認知症”を早期に鑑別し、治療することである。これらは、早期治療を逸すると不可逆的な脳障害が生じ、治療可能なものも不可能になってしまうことがある。また、ADとの鑑別が問題となるレビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies: DLB)は、コリンエステラーゼ阻害薬が有効である一方、抗精神病薬に対して副作用が発現しやすく、転倒から骨折、誤嚥から肺炎を併発しdownhill courseをたどりやすい点で、臨床経過や予後が異なるため、正確な診断が要求される<sup>2)</sup>。血管性認知症(vascular dementia: VaD)についても、脳血管発作の再発を繰り返すと認知機能障害の進行やADL(日常生活動作)の悪化を来すため、ADとは異なる再発予防を含む対処や治療が求められる。

ADと診断された場合、コリンエステラーゼ阻害薬が投与されるが、この治療は可能なかぎり早期に開始すべきである。ここで、北欧で行われた臨床試験の成

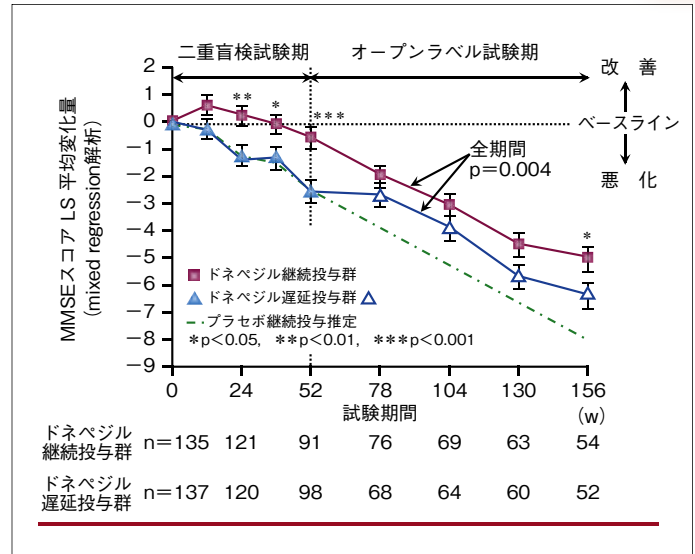


図2 ADのDonepezil治療3年間の成績  
Donepezil継続投与群 vs. Donepezil遅延投与群

績を紹介する<sup>3)</sup>(図2)。はじめに、52週間のDonepezilとプラセボによる二重盲検比較試験が行われた。当然のことながら、52週後にはDonepezil投与群は、プラセボ投与群に比べてMini-Mental State Examination(MMSE)の低下が軽度であった。その後、156週までのオープンラベル試験へと続き、全例にDonepezilが投与されたが、全期間を通じて最初の52週までプラセボを投与された群は、初めからDonepezilを投与された群に比べてMMSEが有意に悪化しており、この成績は52週間の治療の遅れがその後のMMSEの低下につながったものと解釈される。図3には、当科で調査された178例のAD患者のDonepezil治療後のMMSE変化を、約5年後まで追跡した成績を示す。未治療群に比べて、MMSEの悪化は約2年ほど延長されたが、治療開始時のMMSEが高得点なほど(すなわち軽症または初期であるほど)その後のMMSE低下が軽く、一方、MMSEが低得点なほど(すなわち重症または進行期であるほど)その後のMMSE低下の進行が著しい。このような成績から、ADは早期に診断され、早期に治療が開始されるべきである。

## MCIの治療

MCIに関する薬物療法については、一定のコンセンサスが得られていない。