

— 話題 —

アルツハイマー病の早期診断

日本医科大学内科学（神経・腎臓・膠原病リウマチ部門）
山崎 峰雄

はじめに

最近、欧米ではアルツハイマー病の根本治療薬の治験が始まり、認知症の臨床が第2段階に入ってきている。「ほけは治らない」という時代にピリオドが打たれるかもしれない、とアルツハイマー病の研究者たちはまじめに考えている。

アルツハイマー病は加齢とともに出現進行する神経変性疾患で、その原因はアミロイド蛋白であるとアミロイドカスケード仮説をもとに、世界中の研究者が原因究明と治療薬開発に取り組んでいる。アミロイドカスケード仮説では、アミロイド蛋白の凝集が神経原線維変化や神経細胞死をもたらすとされ、この経路のどこかをブロックすれば、アルツハイマー病の発病は阻止できると考えられている。現在、本邦ではアルツハイマー病の治療にはアセチルコリンエステラーゼ阻害薬である塩酸ドネペジルのみ、欧米でもタクリン、リバステイグミン、ガランタミンを加えた4種類のアセチルコリンエステラーゼ阻害薬とNMDA受容体阻害薬のメマンチンしか選択肢がないが、動物モデルでの良い実験結果を受けて欧米では、根本治療薬といえるβおよびγセクレターゼ阻害薬、アミロイド蛋白凝集抑制薬、アミロイド蛋白ワクチン療法が実際の治験に突入している。こうなってくると、次に重要なステップはいかに確実に早期診断をするかという点である。いかにすぐれた根本治療薬が完成しても、老人斑や神経原線維変化が脳内に大量に蓄積してしまえば、変化は非可逆であり、死に至った神経細胞を生き返らせることはできないからである。

アルツハイマー病の早期診断

現在、アルツハイマー病の早期診断は、(1) 近時記憶障害を中心とする臨床症状と経過の確認、(2) IMPを用いた3D-SSPやECDを用いたeZisなどの定量化脳血流シンチグラフィ（SPECT）および(3) 嗅内野皮質を中心とする側頭葉内側部の萎縮度を正常MRI画像データベースと比較してZスコアで示すソフトウェア（Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD)）を用いて行われている。早期アルツハイマー病の多くは、脳血流SPECTの統計画像解析で後部帯状回、楔前部に血流低下がみられ、VSRADでは嗅内野皮質を中心とした側頭葉内側部の萎縮が認められ、両者を併用すると、かなり正確に診断が可能である。なお、付属病院のもの忘れ外来でもこの両者を実施している。このVSRADと3D-SSPなどの定量化脳血流検査に加えて、脳脊髄液のバイオマーカーであるリン酸化タウとAβ₁₋₄₂の測定や脳内の糖代謝を画像化するFDG-PETを加えると、さらに診断精度があがるためオプションとして行われるこ

ともある。

また、アルツハイマー病と鑑別を要する認知症で、パーキンソン病に合併した認知症やレビー小体型認知症があるが、この疾患を疑ったときは、心臓の自律神経機能を評価できる¹²³I-MIBG-心筋シンチグラフィを行っている。ちなみにレビー小体型認知症では比較的早い段階から心筋の取り込みが低下しており、アルツハイマー病との鑑別に有用と報告されている。

軽度認知障害

アルツハイマー病の早期診断を行っている、認知症はないために早期のアルツハイマー病とは診断できないが、記憶障害が前景に立っており、正常例とはあきらかに一線を画する人たちが多数存在することに気づく。この点に初めて言及したのがPetersenらで、Mild cognitive impairment (MCI: 軽度認知障害) という概念を提唱し、正常加齢のみでは認知機能は進行性に低下せず、認知機能障害がみられれば、それは病的状態が背景に存在すると発表した。1999年に提唱された健忘型MCIの診断基準では、(1) 本人または家族による物忘れの訴えがある、(2) 全般的な認知機能は正常、(3) 日常生活動作は自立している、(4) 認知症ではない、(5) 年齢や教育レベルの影響のみでは説明できない記憶障害が存在する、とされている。MCIの概念は細部に問題を残すが、中でも健忘型MCIとして提唱されているものは、アルツハイマー病の前状態の可能性を高率に秘めた存在（年間十数パーセントがアルツハイマー病に移行する）で、この状態を正確に診断することが認知症の根本治療薬の治験を進める上では何より重要となってくる。

早期診断のための研究プロジェクト「J-ADNI」

今年に入り、欧米と足並みをそろえた認知症早期診断のための新しい研究プロジェクトが立ち上がった。これはアルツハイマー病に進行する前段階と考えられているMCI症例に協力していただき、3年間前方視的に3T-MRIで正確な容積計測と神経心理検査、脳脊髄液検査、PET検査などを行い、ごく軽微な萎縮をとらえ、早期診断、MCIからアルツハイマー病へのコンバージョンに有用な指標を作ろうとする試みである。アルツハイマー病患者の脳に蓄積するアミロイドに親和性を持つプローブを投与し、その分布を画像化するアミロイド・イメージングも導入され、発症前診断にも挑戦する。

このJ-ADNIは北米、欧州、オーストラリアと同時に共通のデザインで行われるもので、これらのデータとの比較で新しい事実を明らかにし、最終的にはアルツハイマー病の発症前診断を目標としている。なお、本学付属病院も国内30施設の一つとして、このJ-ADNIに参加している。

(受付: 2007年6月19日)

(受理: 2007年8月3日)