

---

---

# 脳画像によるアルツハイマー病の薬物療法の評価

## Assessment of medical treatment in Alzheimer's disease using brain imaging techniques

東京医科大学 老年病科/准教授

羽生 春夫\*

---

---

はじめに

MRIやSPECTなどの形態的、機能的画像は、認知症患者の病理病態像に対応した脳の形態や血流の変化を評価できることから、診断のみならず治療効果の判定や予測にも利用される。本稿では、アルツハイマー病(Alzheimer's disease, ADと略す)患者に対する薬物療法の評価における脳画像検査の役割について筆者らの経験を中心に述べる。

### 1. ドネペジル治療の効果予測

ドネペジルのようなAChE阻害薬の効果は個々の患者で異なり、著効例から無効例まで多様である。このような治療効果に多様性がみられる理由については不明であるが、コリン作動系ニューロンの障害とその他の脳部位の形態的、機能的異常との相互関連が推測される。筆者らは、MRIで描出される無名質の形態学的変化が、コリン作動系ニューロンの障害を反映することから<sup>1)</sup>、MRIのT2強調冠状断像における無名質の上下厚を計測しドネペジル治療との関連を検討した。その結果、無名質の萎縮が高度なほど、治療3~4ヶ月後のMMSEスコアの改善が大となった<sup>2)</sup>。また、レビー小体型認知症ではドネペジルがより効果的とされているが、無名質の萎縮はADよりも高度であったことから<sup>3)</sup>、コリン作動系ニューロンの障害がより高度なほどドネペジルが著効しやすいと考えられた(図1)。

SPECTを用いて治療前における脳血流低下パターンの変化から、ドネペジル治療の効果が予測可能か否かを検討した。MMSEスコアを指標とした認知機能改善群は非改善群と比べて治療前において前頭葉の血流が保持されていた(図2)<sup>4)</sup>。著効例の多くはMMSE検査の中で、シリアル7(100-7)テストの項目で有意なスコアの増加がみられ、これは注意・集中力の改善を示唆する<sup>5)</sup>。したがって、より高度なコリン作動系ニューロンの相対的障害がみられる一方、前頭葉機能が保持されている場合に、注意・集中力の改善を介してドネペジルの効果が発現しやすいものと推察された<sup>6)</sup>。このことから、MRIによる無名質の形態とSPECTによる前頭葉の血流の評価によって、およそ70%前後のAD患者がドネペジル治療後の効果が予測可能と考えられた<sup>7)</sup>。

### 2. ドネペジル治療の効果判定

一般に、ドネペジル投与後の治療効果は、SPECTによる脳血流変化と関連することが多い。ドネペジル治療約1年後の認知機能安定群は外側、内側前頭葉、前頭葉眼窩面の血流増加がみられたのに対して、悪化群は外側、内側前頭葉、側頭葉、帯状回の血流減少がみられた<sup>8)</sup>。同様に、2年以上の長期投与後の変化でも、前頭葉の血流改善・保持と治療効果との関連が得られた(図3)<sup>9)</sup>。一般に、AChE阻害薬の認知機能改善作

---

\* Haruo Hanyu: Department of Geriatric Medicine, Tokyo Medical University.  
現) 東京医科大学 老年病科/教授

**Donepezil responder**  
→ 選択的な無名質の萎縮

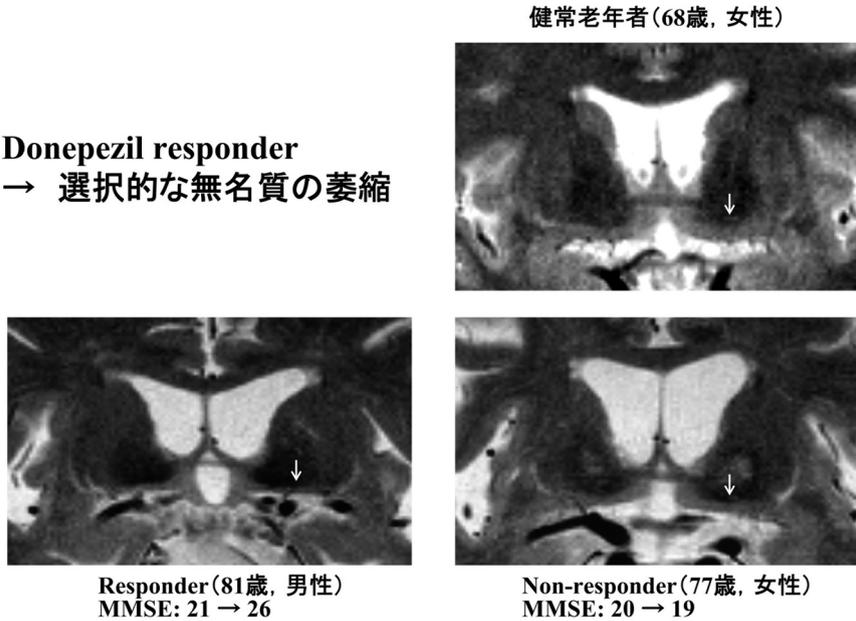


図 1

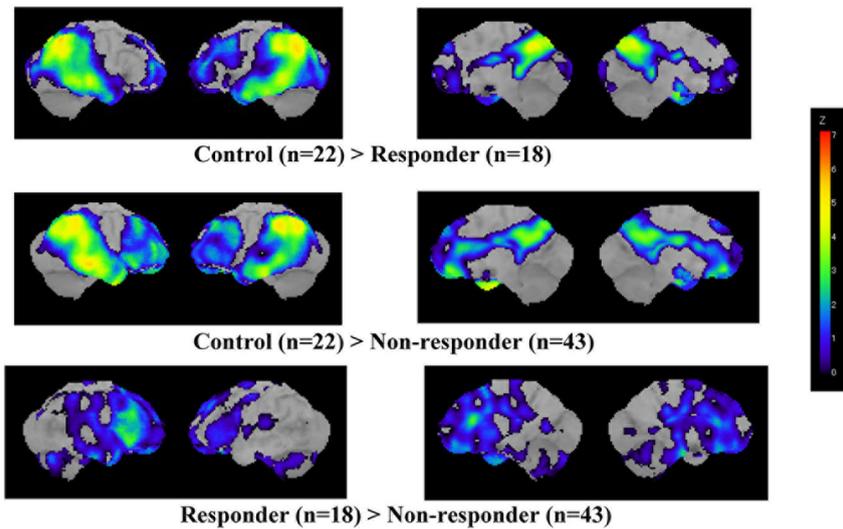


図 2 Baseline SPECT Profile

用は、エピソード記憶や空間認知機能よりも、注意や集中力の改善作用の点で論じられることが多い。すなわち、前脳基底部から前頭前野へ投射するコリン作動系ニューロンが注意力のコントロールに関与しており、AChE阻害薬はこの投射系に直接作用して、臨床的には注意・集中力を改善し、

これが前頭葉の血流増加として反映されたものと推測される。

3. その他の薬物治療の効果判定

一部の降圧剤やインスリン抵抗性改善薬、スタチン等が、ADの発症を抑制したり、認知機能の

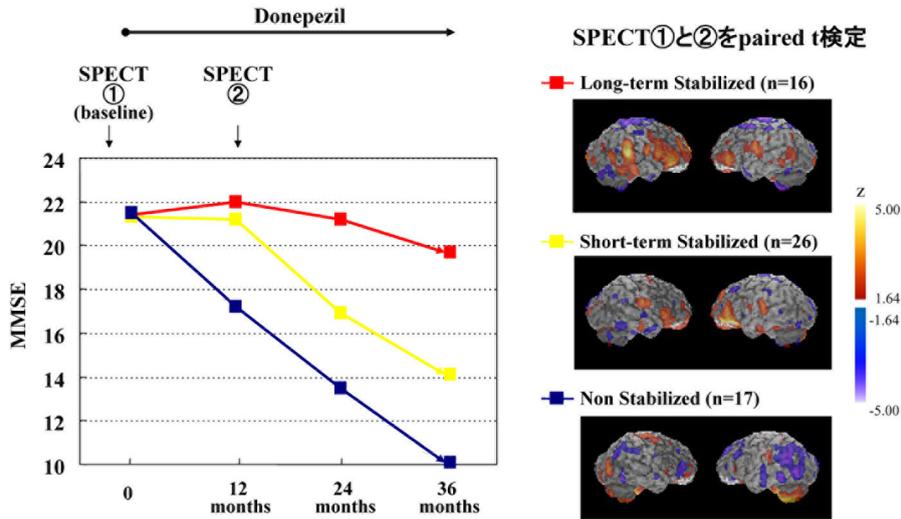


図3 ドネペジル治療後のモニタリング

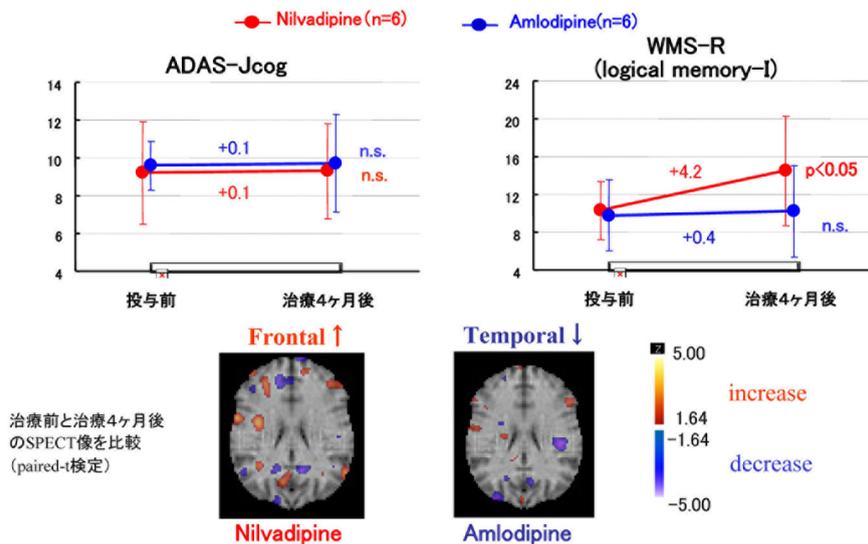


図4 高血圧を伴うhigh risk MCI患者の認知機能と脳血流量

改善や維持に有効である可能性がある。

高血圧を伴う軽度認知障害(mild cognitive impairment、以下MCIと略す)患者を対象に、血液脳関門を通過しやすいCa拮抗剤(ニルバジピン)と通過しにくいCa拮抗剤(アムロジピン)を投与し、脳血流の変化を比較した。ニルバジピン群では認知機能の改善とともに前頭葉の有意な血流増加がみられたが、アムロジピン群で側頭葉の有

意な血流低下が観察された(図4)<sup>10)</sup>。ADの動物モデルでニルバジピンにはAβ沈着に伴う脳内微小循環障害の改善作用がみられたように、降圧効果以外の脳保護的な作用が示唆される。さらに、ニルバジピンとアムロジピンによる20ヶ月間の治療効果を比較検討した結果、前者でADへの進行を抑制でき、両者の長期効果による相違は明らかとなった<sup>11)</sup>。

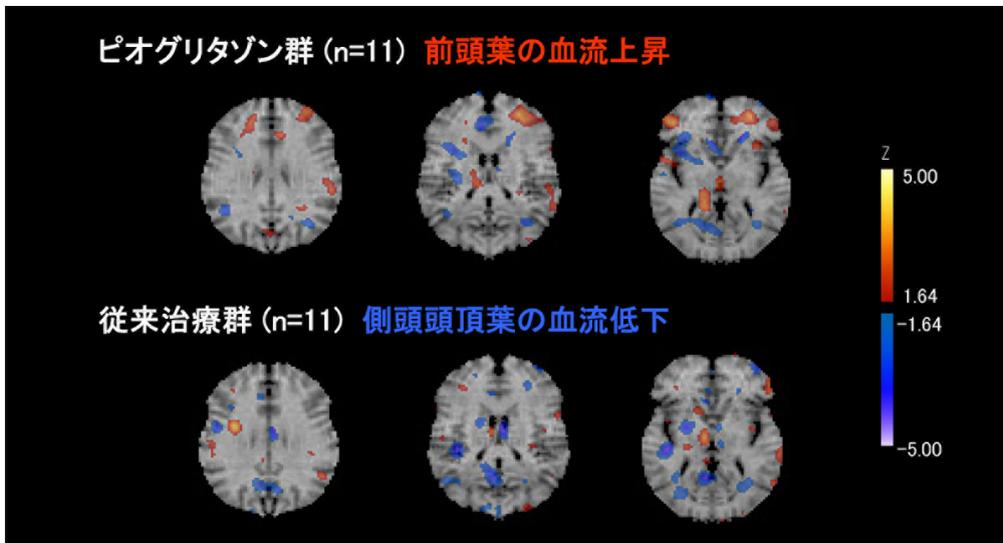


図5 糖尿病を合併するAD患者の治療前後の脳血流変化  
(治療前SPECTと治療6ヶ月後SPECTをpaired t-検定)

高インスリン血症やインスリン抵抗性が脳内のA $\beta$ 沈着を含むADの病理過程に関与していることから、PPAR $\gamma$ アゴニストとしてのチアゾリジン誘導体であるインスリン抵抗性改善薬にはADやMCIにおける認知機能改善作用が期待されている<sup>12)</sup>。筆者らは、ピオグリタゾンに2型糖尿病を合併するAD患者に投与したところ、6ヶ月後には認知機能スコアの改善が得られ、SPECTでも前頭葉を中心とした血流の改善が観察され、神経心理所見の成績と一致した結果が得られた(図5)<sup>13)</sup>。

おわりに

AD患者の薬物療法の効果予測や効果判定に、MRIやSPECTによる客観的な形態、機能変化が有用な指標となることを述べた。画像情報を加えることによって、患者の病状変化をより正確に把握できる点で脳画像の臨床的有用性は高いと考えられる。

文献

- 1) Hanyu H, et al. MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer's disease, and other types of dementia. *AJNR* 23:27-32,2002.
- 2) Hanyu H, et al. Atrophy of the substantia

innominata on magnetic resonance imaging and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 319:33-36, 2002.

- 3) Hanyu H, et al. MR features of the substantia innominata and therapeutic implications in dementias. *Neurobiol Aging* 28:548-554,2007
- 4) Hanyu H, et al. Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 15:177-182,2003.
- 5) Shimizu S, et al.:Cognitive profiles and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Geriatr Gerontol Int* 6:20-24,2006.
- 6) 羽生春夫. アルツハイマー病。ドネペジル治療効果の予測。第125回日本医学会シンポジウム記録集 46-53, 2004.
- 7) Kanetaka H, et al. Prediction of response to donepezil in Alzheimer's disease: combined MRI analysis of the substantia innominata and SPECT measurement of cerebral perfusion. *Nucl Med Commun* 29:568-573,2008.
- 8) Shimizu S, et al.:SPECT follow-up study of cerebral blood flow changes during donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease. *J Neuroimaging*, 16:16-23,2006.

- 9) Hanyu H, Shimizu S, Hirao K, Kanetaka H, et al.:Cerebral perfusion patterns associated with the clinical response to donepezil therapy in Alzheimer's disease patients. In Functional and metabolic imaging of stroke and dementia: updates in diagnosis, treatment, and monitoring, ed by Nishimura T, Sorensen AG, 135-143, Elsevier, Netherlands ,2006.
- 10) Hanyu H, et al.:Favourable effects of nilvadipine on cognitive function and regional cerebral blood flow on SPECT in hypertensive patients with mild cognitive impairment. Nucl Med Commun 28:281-287,2007.
- 11) Hanyu H, et al.:Nilvadipine prevents cognitive decline of patients with mild cognitive impairment. Int J Geriatr Psychiatry 22:1264-1266,2007.
- 12) 羽生春夫：糖尿病や高脂血症と認知症の関連性がありますか。クリニシアン 558:475-482,2007.
- 13) Sato T, et al.: Efficacy of PPAR- $\gamma$  agonist pioglitazone in mild Alzheimer disease. Neurobiol Aging 2009 Nov 16. [Epub ahead of print]

この論文は、平成20年7月26日(土)第22回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。