
脳ドックから見た認知症の早期発見

Brain health check-up and early diagnosis of dementia

島根大学医学部内科学講座内科学第三／教授

山口 修平*

脳ドックは脳卒中の予防を目的として、MRI装置が普及した我が国でスタートした脳のチェックシステムである。近年の人口高齢化の進展と共に認知症が大きな問題となりつつあることから、MRI画像変化に加えて認知機能検査を評価して、認知症の早期発見につなげることも重要なテーマとなってきた。このため2018年から、日本脳ドック学会の副名称に「脳卒中・認知症予防のための医学会」が加えられた。最近のAHA/ASA presidential advisoryでも、MRIによる潜在性病変の評価及び認知機能検査は、脳の健康診断を行う上で重要な位置づけとなっている¹⁾。

脳ドックにおける認知機能検査

脳ドックを受診する人には物忘れを自覚している場合が多くあり、認知機能障害のスクリーニング検査を実施する必要がある。スクリーニング検査としては、全体を通じて30分以内で施行可能な簡便なものが用いられる。認知機能全般を評価するものとして、MMSE、HDS-R、MMSEとHDS-Rのハイブリッド版が推奨されている。所要時間はいずれも10分程度で、認知症疑いのカットオフ値はMMSEが23/24点、HDS-Rが20/21点である。MMSEの27点以下はMCIの疑いがあるが、MCIの検出にはMontreal Cognitive Assessment (MoCA、我が国ではMoCA-J) が、感度、特異度ともMMSEより高いとされ²⁾、そのカットオフ値は最近の再評価では22/23点が妥当とされる³⁾。これらの検査はあくまでスクリーニングであり、カットオフ値のみで認知症あるいはMCIと診断することはできない。

脳ドックでは、検査の時間や認知機能検査のできる人材雇用に制約がある。しかも受診者のほとんど

が正常者であることからスクリーニングで十分である。この点から専門知識がない職員でも簡単に説明でき、高齢の受診者でもプライドが傷つかないように人目をはばかることなく、ゲームのように自分で操作できるシステムが適切である。すでにコンピューターを利用した認知機能スクリーニング検査の有用性が報告されており⁴⁾、Cognitive Assessment for Dementia, iPad version 2 (CADi2)などが脳ドックの認知機能スクリーニング検査として有用である可能性がある⁵⁾。コンピューターを用いると正解数のみでなく、所要時間も自動的に計測できることから、情報処理速度の評価も可能となる利点がある。

脳ドックにおける情動機能検査

うつとアパシーはVCIあるいは血管性認知症で最も頻度の高い情動障害であり、白質病変の部位、拡がりなどと関連性を有している⁶⁾。またMCIにおいてもうつは40～50%、アパシーは30～40%の頻度で出現するとされる⁷⁾。高齢者のうつは、将来のアルツハイマー型認知症及び血管性認知症の発症リスクを2倍にする事が報告されている⁸⁾。またアパシーは身体的低活動、フレイル、自己ケアの困難、社会的孤立などの負の影響をもたらす。アパシーを有するMCIでは認知症への進展が多い事も報告されている⁹⁾。したがって認知障害の初期症状および促進因子としてのうつとアパシーの評価は、脳ドックにおいても重要と考えられる。

アパシーは興味や意欲の減退、さらに自発的な行動の欠如により特徴づけられる症状で、うつと臨床的特徴に重なり合うところがあるため時として区別が困難であるが、それぞれ独立して存在し、その脳

* Shuhei Yamaguchi : Professor, Department of Internal Medicine III, Faculty of Medicine, Shimane University

表1 脳画像の各モダリティーの特徴

	取得情報	撮像時間	解析手順	患者負荷	費用
VBM	脳容積・萎縮	4~7分	容易	なし	安価
DTI	脳白質構造	5~7分	複雑	なし	安価
Task fMRI	課題依存賦活	5~15分	複雑	課題遂行	要刺激装置
Resting-state fMRI	脳機能結合	5~10分	複雑	覚醒維持	安価
SPECT	脳血流	30分	容易	被曝	高価
PET	脳代謝・血流	30分	容易	被曝	非常に高価

容積の変化や脳内結合性パターンも異なっている¹⁰⁾。そして前頭葉機能の障害はうつよりアパシーがより関連することが明らかにされている¹¹⁾。動脈硬化性疾患を有する患者で脳小血管病とうつの関連性が明らかにされているが、ラクナ梗塞と大脳白質病変は“やる気”の低下に関連していたとの報告もある¹²⁾。さらに健常高齢者においても、大脳白質病変はアパシーと関連があり、大脳白質病変によりアパシー傾向となる可能性が示唆されている¹³⁾。

脳ドックにおける脳画像評価

MRI技術の発展に伴い、詳細な脳の構造や機能が正確に計測できるようになった。脳ドックにおいても、受診者の負担が少ないこれらの技術が、脳の健康状態を評価する上で有効に活用されることが期待されている。様々な脳画像モダリティーの特徴を表に示した(表1)。脳灰白質容積に関しては、T1強調画像から定量化が可能となっている。本邦で開発されたVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer’s Disease (VSRAD) やBrain Anatomical Analysis using Diffeomorphic deformation (BAAD) は健常データベースを内部にもち、対象者の脳萎縮の程度を領域ごとに算出してくれる。近年ではT1強調画像に機械学習の手法を適用し、認知症の識別において高いパフォーマンスを示すことが報告されている¹⁴⁾。

安静時functional MRI (fMRI) 計測により脳領域間の機能的結合を評価することができる。機能的結合は離れた領域間の神経活動の同調の程度を意味し、fMRI信号の経時的変化の相関関係を調べることで算出できる。通常、対象者はスキャナー内において開眼あるいは閉眼で眠らないように、またなるべく何も考えないように教示される。安静時fMRIは測定時間が5-10分程度と短時間であり、被験者の負担が少なく、認知症を始めとする精神神経障害を

有する患者や高齢者での測定に適している。安静時に最も強い機能的結合を示す神経ネットワークにデフォルトモードネットワーク (DMN) がある。DMNに含まれる脳部位は内側前頭前野、後部帯状回、外側頭頂葉、海馬などで、アルツハイマー型認知症でアミロイド沈着が出現する部位にほぼ一致し、認知機能障害の出現する前の段階からその結合性が低下することが報告されており、早期診断に有用である可能性がある¹⁵⁾。また前頭側頭型認知症など他のタイプの認知症疾患との鑑別にも有用とされる。今後、解析法の標準化、簡便化を行うことで安静時fMRIの臨床応用が進展し、認知症あるいはMCIの早期診断に貢献することが期待される。一方で施設やデータセットをまたいだ個人レベルでの識別は困難であることも指摘されており、現在さまざまな取り組みがなされている¹⁶⁾。

おわりに

最近、血清中の微量アミロイドβ前駆蛋白およびアミロイドβ蛋白の測定が可能となり、脳内アミロイドβ沈着の指標となることが期待されている¹⁷⁾。今後こういった新たな知見も取り入れながら、我が国の脳ドックの質をさらに向上させることは重要な課題であり、認知症の早期発見に貢献することが期待される。

文献

- 1) Gorelick PB, Furie KL, Iadecola C, Smith EE, et al: Defining Optimal Brain Health in Adults: A Presidential Advisory From the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke 48: e284-e303, 2017
- 2) Tsoi KKF, Chan JYC, Hirai HW, Wong A, et al: Recall Tests Are Effective to Detect Mild Cognitive Impairment: A Systematic Review and

- Meta-analysis of 108 Diagnostic Studies. *J Am Med Dir Assoc* 18: 807 e817-807 e829, 2017
- 3) Carson N, Leach L, Murphy KJ: A re-examination of Montreal Cognitive Assessment (MoCA) cutoff scores. *Int J Geriatr Psychiatry* 33: 379-388, 2018
 - 4) Klimova B: Mobile Phone Apps in the Management and Assessment of Mild Cognitive Impairment and/or Mild-to-Moderate Dementia: An Opinion Article on Recent Findings. *Front Hum Neurosci* 11: 461, 2017
 - 5) Onoda K, Yamaguchi S: Revision of the Cognitive Assessment for Dementia, iPad version (CADi2). *PLoS One* 9: e109931, 2014
 - 6) Tiel C, Sudo FK, Alves GS, Ericeira-Valente L, et al: Neuropsychiatric symptoms in Vascular Cognitive Impairment: a systematic review. *Dement Neuropsychol* 9: 230-236, 2015
 - 7) Gallagher D, Fischer CE, Iaboni A: Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment. *Can J Psychiatry* 62: 161-169, 2017
 - 8) Diniz BS, Butters MA, Albert SM, Dew MA, et al: Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies. *Br J Psychiatry* 202: 329-335, 2013
 - 9) Vicini Chilovi B, Conti M, Zanetti M, Mazzu I, et al: Differential impact of apathy and depression in the development of dementia in mild cognitive impairment patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* 27: 390-398, 2009
 - 10) Onoda K, Yamaguchi S: Dissociative contributions of the anterior cingulate cortex to apathy and depression: Topological evidence from resting-state functional MRI. *Neuropsychologia* 77: 10-18, 2015
 - 11) Kawagoe T, Onoda K, Yamaguchi S: Apathy and Executive Function in Healthy Elderly-Resting State fMRI Study. *Front Aging Neurosci* 9: 124, 2017
 - 12) Grool AM, Gerritsen L, Zuithoff NP, Mali WP, et al: Lacunar infarcts in deep white matter are associated with higher and more fluctuating depressive symptoms during three years follow-up. *Biol Psychiatry* 73: 169-176, 2013
 - 13) Yao H, Takashima Y, Araki Y, Uchino A, et al: Leisure-Time Physical Inactivity Associated with Vascular Depression or Apathy in Community-Dwelling Elderly Subjects: The Sefuri Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis* 24: 2625-2631, 2015
 - 14) Arbabshirani MR, Plis S, Sui J, Calhoun VD: Single subject prediction of brain disorders in neuroimaging: Promises and pitfalls. *Neuroimage* 145: 137-165, 2017
 - 15) Sheline YI, Raichle ME: Resting state functional connectivity in preclinical Alzheimer's disease. *Biol Psychiatry* 74: 340-347, 2013
 - 16) Onoda K, Yada N, Ozasa K, Hara S, et al: Can a resting-state functional connectivity index identify patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairment across multiple sites? *Brain Connect* 7: 391-400, 2017
 - 17) Nakamura A, Kaneko N, Victor VL, Kato T, et al: High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature* 554: 249-254, 2018
- この論文は、平成30年6月9日（土）第22回九州老年期認知症研究会で発表された内容です。