

【第106回生涯教育講座】

MRI による認知症の診断
軽度認知障害と Alzheimer 病を主にきた がき
北 垣はじめ
一

キーワード：認知症，アルツハイマー病，軽度認知障害，MRI，画像診断

はじめに

認知症の画像診断における MRI の役割について概説する。

認知症とは通常慢性あるいは進行性の脳疾患によって生じ、記憶、思考、見当識など多数の高次機能の障害からなる症候群であり、単一の疾患や類似の疾患群ではない。従って原因となる様々な疾患があり、それは表 1（文献・認知症 GL 2010）のごとく極めて多数であって、鑑別診断が重要になる。

さらに依頼側が非専門医、一般診療医である場合は認知症に類似したせん妄、意識障害を生じうる疾患も考慮する必要がある。

そう考えた場合、さらに多くの病態がありうる。そこで MRI は認知症の画像診断で最初に施行すべき検査である。MRI であれば、形態学的情報で多くの疾患を除外できるからである。まず、大小の梗塞、出血を正確な解剖学的位置情報とともに描出できる。この点に関して MRI は CT を凌駕している。意識障害は、非専門医には認知症と区別しづらいこともある。意識障害の原因になる、急性期微小梗塞、微小出血は CT で描出するのは

表 1

1. 中枢神経変性疾患 Alzheimer 病 前頭側頭型認知症 Lewy 小体型認知症/Parkinson 病 進行性核上性麻痺 大脳皮質基底核変性症 Huntington 病 嗜銀顆粒性認知症 辺縁系神経原線維型認知症 その他	9. 内分泌機能異常症および関連疾患 甲状腺機能低下症 下垂体機能低下症 副腎皮質機能低下症 副甲状腺機能亢進または低下症 Cushing 症候群 反復性低血糖 その他
2. 血管性認知症 (VaD) 多発梗塞性認知症 戦略的な部位の単一病変による VaD 小血管病変性認知症 低灌流性 VaD 脳出血性 VaD 慢性硬膜下血腫 その他	10. 欠乏性疾患、中毒性疾患、代謝性疾患 慢性アルコール中毒 (Wernicke-Korsakoff 症候群、ベラグ ラ、Marchiafava-Bignami 病、アル コール性) 一酸化炭素中毒 ビタミン B ₁₂ 欠乏、葉酸欠乏 薬物中毒 A) 抗癌薬 (5-FU, メトトレキサート、 カルモフル、シタラビン等) B) 向精神薬 (ベンゾジアゼピン系、 抗うつ薬、抗精神病薬等) C) 抗菌薬 D) 抗痙攣薬 金属中毒 (水銀、マンガン、鉛等) Wilson 病 遅発性尿素サイクル酵素欠損症 その他
3. 脳腫瘍 原発性脳腫瘍 転移性脳腫瘍 瘤性脳膜炎 その他	11. 脱髄性疾患等の自己免疫性疾患 多発性硬化症 急性散在性脳脊髄炎 Behcet 病 Sjögren 症候群 その他
4. 正常圧水頭症	12. 蓄積症 遅発型スフィンゴリビドーシス 副腎皮質ジストロフィー 脳髄黄色腫症 neuronal ceroid lipofuscinosis 糖原病 その他
5. 頭部外傷	13. その他 ミトコンドリア脳筋症 進行性筋ジストロフィー Fahr 病 その他
6. 無酸素あるいは低酸素脳症	
7. 神経感染症 急性ウイルス性脳炎 (単純ヘルペス、日 本脳炎等) HIV 感染症 (AIDS) Creutzfeldt-Jakob 病 亜急性硬化性全脳炎・亜急性風疹全脳炎 進行麻痺 (神経梅毒) 急性化膿性脳膜炎 亜急性・慢性脳膜炎 (結核、真菌性) 脳膿瘍 脳寄生虫 その他	
8. 臓器不全および関連疾患 腎不全、透析脳症 肝不全、門脈肝静脈シャント 慢性心不全 慢性呼吸不全 その他	

認知症ガイドライン2010より

困難である。しかし、MRI では拡散強調像で急性期の微小梗塞を高信号として、T2*強調像で急性期の微小出血を低信号として明瞭に描出できる。そして、側頭葉内側他の萎縮を MRI は CT より明瞭に描出できる。1.5T 装置でも十分に把握で

Hajime KITAGAKI

島根大学医学部放射線医学講座

連絡先：〒693-8501 出雲市塩冶町89-1

きるが、近年普及してきた3T装置ではより精細な画像が得られ、詳細な観察が可能である。

認知症の鑑別診断

具体的にMRIが有用な病態として挙げられるものは以下のものがある(表1)。

認知症の原因となりうる一般的疾患として脳腫瘍、脳出血、脳梗塞、脳炎など。

Alzheimer病(海馬、扁桃体、海馬傍回の萎縮により診断が可能、早期例では困難)

脳血管性認知症(大梗塞型、多発梗塞型、脳出血型。戦略拠点型認知症(基底核尾状核、視床などの小梗塞・出血)。Binswanger型認知症(大脳白質の広範な慢性虚血変化)。

前頭側頭葉型変性症(FTLD; fronto-temporal lobar degeneration 特にPick病では前頭葉、側頭葉の病変部の高度萎縮と健常部の差が明瞭。緩徐進行性失語、意味性認知症は優位半球(左側)の萎縮を生じる)。

正常圧水頭症(脳室全体の拡大と大脳の脳溝(高位)の全般的狭小化、さらにシルビウス裂などの一部脳溝の明瞭な拡大を把握できる)。

Creutzfeldt-Jakob病(病変部灰白質(皮質・基底核)が拡散強調像で高信号を示すことが診断に特異的)。
がある。

MRIの実際

認知症のスクリーニングとしてMRIを施行する場合に、認知症原因疾患として少なくともAlzheimer病、脳血管性認知症が、そして、認知症類似症候の意識障害、譫妄、うつの原因疾患として急性期微小梗塞、微小出血が指摘できる画像を得る必要がある。

そこで①拡散強調像、②FLAIR像、③T2*強調像、④3DT1強調像、⑤MRAの順に検査を進めるのが良いであろう(図1)。①拡散強調像は急性期梗塞が確実に診断できることと、患者の体動が強くても脳萎縮が診断でき、他の梗塞、出血、SOLも同時に得られるエコープランナーT2強調像である程度指摘できるからである。急性期梗塞は意識障害の原因になる。また、中等度以上の認知症では患者が全く静止できないことがよくある。つまり、この時点で検査が中止になることもあることを考慮して、最短時間でできる、体動の影響を最も受けにくい検査を最初にするべきと考えている。②FLAIR像は脳内の小病変を検出できること、③T2*強調像は微小な出血を検出できること、④3DT1強調像は脳体積測定など定量評価に使えること⑤MRAは血管障害における動脈評価。といずれも有用性があるが、私見で必要度順を①～⑤で表した。T2強調像はFLAIR像で苦手な視床病変を描出できるが、省略もしくは最後に追加でもよいと思われる。

Alzheimer病の画像診断には内側側頭葉の観察が必須である。海馬は複雑な小構造で長軸は前後方向なのでthin slice冠状断が理想であるから3DT1強調像の冠状断再構成が必要である。FLAIR(Fluid Attenuated Inversion Recovery)像は組織の信号値が少ないが、脳脊髄液の信号が0に近く大脳表面との境界が明瞭であり、萎縮診断に適している。近年3T装置ではSTIR(Short Time Inversion Recovery)法により、より高い大脳皮質・白質コントラストを得ることができ、海馬領域構造の詳細な観察が可能である。

脳血管性認知症の診断はMRIで病変性状、位置の把握が容易だが、戦略拠点型脳血管性認知症では基底核・視床の微小な梗塞、出血の有無を診

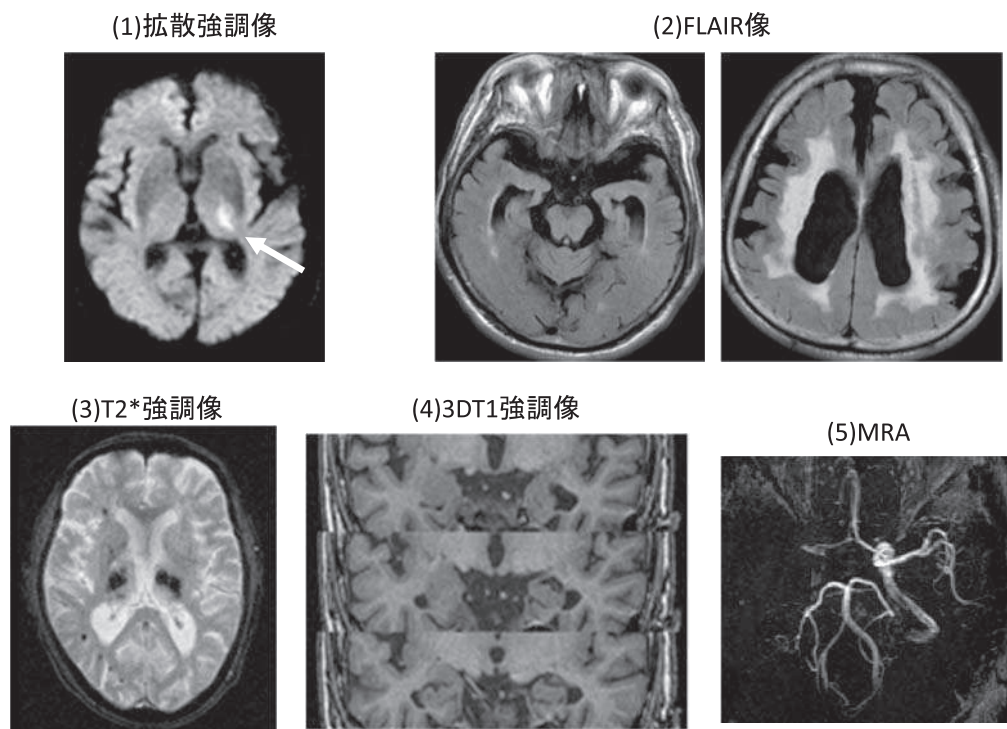


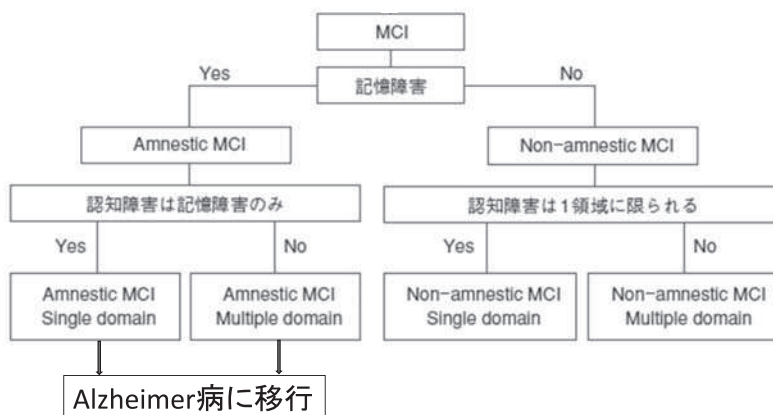
図1 推奨撮像法・撮影順

(1) 拡散強調像は急性期小梗塞の描出に必須。(2) FLAIR 像は萎縮、白質病変の評価に優れている。(3) T2* 強調像は微小出血の診断に必須。(4) 3DT1 強調像は定量的な萎縮評価・解析に必須。(5) MRA は血管障害の診断に必要。

断する必要があるため、3DT1 強調像や、MRA 元画像の詳細な観察が求められる。往々にして FLAIR 像では目立たないが Thin slice 画像を丁寧に見ると微小梗塞のことがある。

軽度認知障害 (MCI; mild cognitive impairment)

軽度認知障害 (MCI; mild cognitive impairment) は健常と認知症の中間と定義され、MCI は記憶障害型と非記憶障害型に分けられる (図2)。そのうち Alzheimer 病に移行するのは記憶



認知症ガイドライン2010より引用

図2 MCI の分類

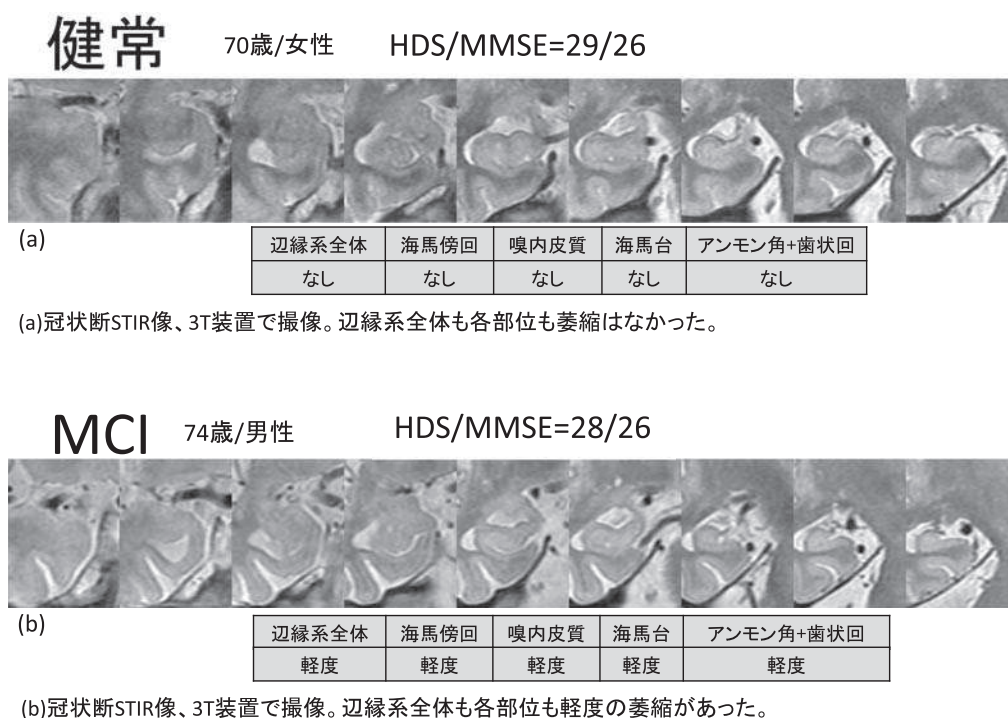


図3 MRI 健常, MCI

障害型の MCI (amnesic MCI) とされている。amnesic MCI の有症率は 3-5% である (認知症 GL 2010)。MCI の概念は認知されてきたが、その臨床的診断法は未確立である。近年になり日常臨床を超えた専門医療用基準に画像診断がバイオマーカーとして期待されている (Albert 2011)。現時点では記憶障害型の MCI (amnesic MCI) が Alzheimer 病の前段階 (MCI due to AD) とされ、これを検出することが最も重要である。

MRI 所見

MRI は海馬あるいは嗅内皮質の萎縮で高い精度で Alzheimer 病への移行を予測でき、PET、SPECT と同等である (グレード B ; 認知症 GL 2010)。ADNI における多数例の VBM 解析から海馬、上下側頭回、鉤、後部帯状回、楔前部における萎縮は MCI のうち、認知機能の低下が急速で、いわゆる Alzheimer 病前段階 (MCI due to

AD) に相当すると思われる。(文献 Fan. et al. Neuroimage 2008) しかし、体積測定で萎縮率が数%の相違である (図 3)。診療レベルの MRI で個々に Alzheimer 病前段階 (MCI due to AD) か否かの診断は確実ではない。

文献

認知症ガイドライン2010

Albert 2011

Fan. et al. Neuroimage 2008

Fan Y, Batmanghelich N, Clark CM, et al; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Spatial patterns of brain atrophy in MCI patients, identified via high-dimensional pattern classification, predict subsequent cognitive decline. Neuroimage. 2008 Feb 15; 39(4): 1731-43. Epub 2007 Nov 1.

Alzheimer 病の一般的知識

Alzheimer 病は緩徐進行性の原発性脳変性疾患で全認知症患者の50%以上を占める。臨床症状としては記憶障害を初発とし、見当識障害や失行、失認が生じる。初期にうつ症状を示すことがよくある。発症年齢は40–90歳の間が多く、65歳以下では早発性、65歳以上では晩発性とされる。発症の危険因子は加齢、女性、低教育歴、頭部外傷歴、ApoE 遺伝子である。これとは別に65歳以下で発症する早期発症型 Alzheimer 病の約10%が家族性 Alzheimer 病で、原因遺伝子として APP, PS EN1, PSEN2 が同定されている。臨床診断基準では NINCDS-ADRDA のものが信頼性が高く、病理学的に確定診断された Alzheimer 病例に対して80%前後の正診率がある (Dubois Lancet Neurol. 2007)。本診断基準は臨床診断のための主要診断基準と CSF-A β , CSF-tau, アミロイド PET, FDG-PET, MRI などの画像診断、遺伝学検査を含む研究用診断基準とに大きく分けられた。

Alzheimer 病脳は肉眼病理では全体のびまん性萎縮を示す。組織学的には神経原線維変化 (神経細胞内でタウ蛋白が異常リン酸化し凝集したものが側頭葉内側の嗅内皮質に出現した後、進行すると側頭・頭頂・後頭葉境界域の大腦皮質にも出現し、その範囲は拡大していく。神経原線維の量は Alzheimer 病の重症度と相関しており、健常人には神経原線維の出現は殆ど見られない。病理学者 Braak は神経原線維出現度により Alzheimer 病の進行度を Stage 1-6 に分けている (Braak Acta Neuropathol 1991)。Alzheimer 病発症前段階の軽度の認知機能障害である MCI (mild cognitive impairment) は Stage 2-3 に該当し、軽度 Alzheimer 病は Stage 3-4、中等度

Alzheimer 病は Stage 4-5 に該当する。一方、老人斑 (アミロイド周囲に神経細胞などが集合したもの) は Alzheimer 病の発症初期に出現するが、老人斑の量や範囲は重症度とは相関せず、健常老人でも出現を認める。

Alzheimer 病の MRI

MRI は内側側頭葉の萎縮を描出でき、他の異常な脳内構造物を否定できることで Alzheimer 病の推奨画像検査として認知症ガイドライン2010年版でグレード A, 画像診断ガイドライン2013年版でグレード B とされている。一方、脳血流 SPECT は両側側頭頭頂葉と後部帯状回の血流低下が検出可能なため推奨されている。(グレード B; 認知症ガイドライン2010年版, 画像診断ガイドライン2013年版)

MRI 所見

内側側頭葉の萎縮

Alzheimer 病の MRI 診断には扁桃体、海馬、海馬傍回を含む内側側頭葉の観察が必須である。海馬は複雑な小構造で長軸は前後方向である。健常者の海馬断面は左右に長く、上下に短い楕円形で膨らみがある (図 4 (a))。Alzheimer 病の早期では前方の扁桃体と海馬の移行部で萎縮が明らかであり (図 4 (b))、海馬頭部の辺縁は波状形態が明らかになる。次いで中期では辺縁が直線状に (図 4 (c))、後期には海馬の厚みが薄くなる (図 4 (d))。また、海馬の萎縮に伴い側脳室下角が拡大してくる (文献 2)。下角の拡大により、海馬はときには90度近くまで回転して左右方向に長かったのが上下方向に長くなる (図 4 (d))。冠状断像ではこのような回転と移動が理解できるが、横断像では海馬は回転したのではなく萎縮が急に進行

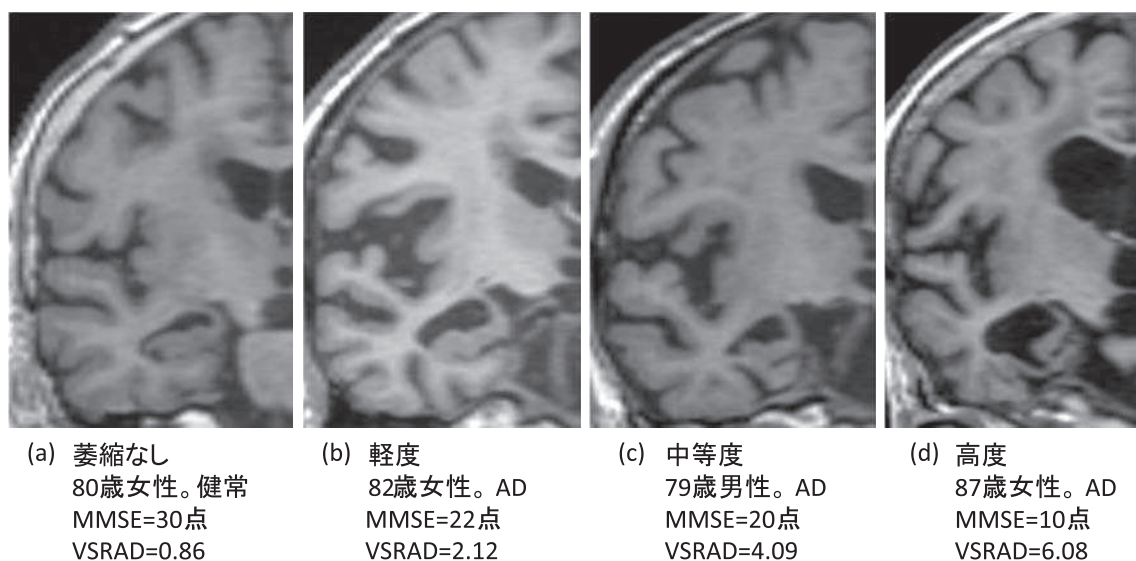


図4 海馬（頭部）萎縮度

したように見える。また側脳室下角の拡大が無い場合でも、横断像は断面のわずかな上下だけで海馬全体が見える事も一部の事もあるので海馬の萎縮評価に最適な観察断面とは言えない。冠状断面で、5 mm 以下の厚みで、脳脊髄液と大脳皮質のコントラストが明らかな T1 強調像、FLAIR 像であれば、側頭葉内側構造の観察は可能であるが、さらに thin slice で撮像することで情報は多くなる。3T 装置での STIR 像ではより詳細な内部構造の把握が可能である。特に灰白質（アンモン角・歯状回、海馬台、嗅内皮質）と白質（浅髄版、白板、海馬采）のコントラストが明瞭である。Alzheimer 病の進行度と画像所見を対比すると高度では扁桃体、海馬、海馬傍回の強い萎縮があり、診断は容易である。中等度でも明瞭な萎縮があり診断可能である。軽度では海馬頭部の限局した萎縮があれば診断可能だが、均等な軽度の扁桃体、海馬、海馬傍回萎縮を示す例では難しい。死後の病理診断と生前の MRI を対比した検討では Alzheimer 病では萎縮領域は側頭葉の内側外側全体、下部頭頂葉、島に主として認めた。次いで

上頭頂小葉、内側頭頂葉、左前頭葉、後頭葉にも萎縮を認めている（Vemuri P, Neuroimage. 2011）。

加齢による生理的萎縮は Alzheimer 病の MRI 診断に大きな影響を与える。Alzheimer 病が進行すると側頭頭頂後頭外側面の萎縮が生じるが、重症でも海馬ほど明確ではない。加齢性の生理的萎縮の関与が大きいためである。このような生理的萎縮は高齢になるほど個体差が大きい。Fox らによると加齢性生理的大脳萎縮は、高齢健常者では年間 0.2-0.3% ずつ進行している。一方、Alzheimer 病における病的な萎縮は年間 2-3% ずつ生じているので、そのスピードは10倍に相当する（Fox NC, Lancet 1996）（図5）。また、生理的に萎縮しやすい部位としては前頭葉、頭頂葉、次いで側頭葉であり、後頭葉は最も少ない。萎縮を促進する因子としては男性、脱水、アルコール過多【図】があり、生理的ではないが他疾患の合併や治療後、神経性食思不振症、腎不全、代謝疾患、ステロイド治療後などがあげられる。

性差も Alzheimer 病の MRI 診断に影響を与え

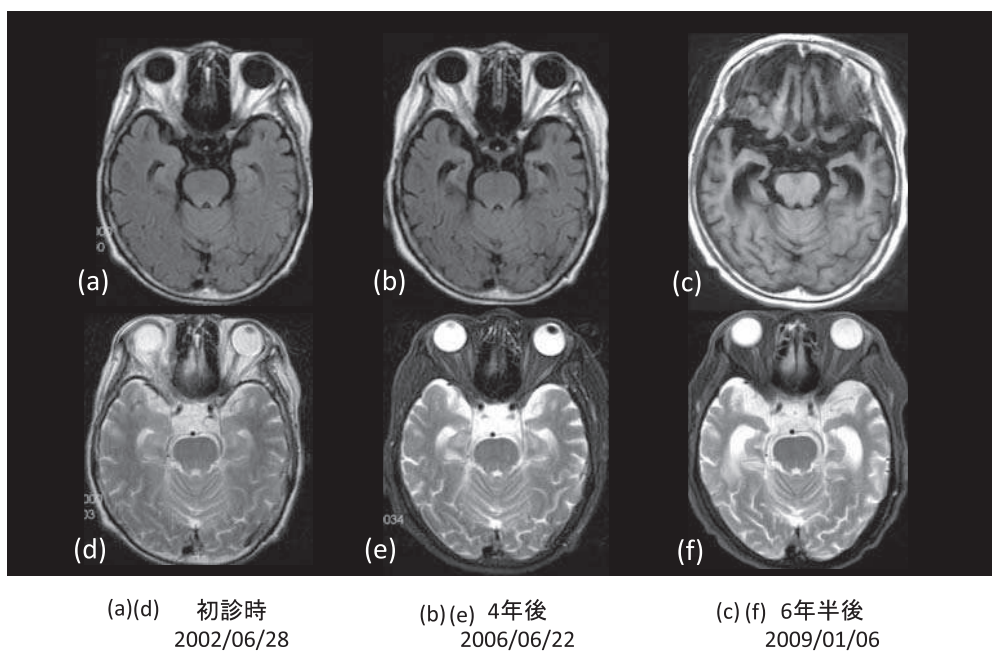


図5 AD例の海馬と他領域の萎縮・経年変化

側頭葉内側レベルのMRI横断像で経年的に側頭葉内側の萎縮が他よりも際立って進行していることがわかる。

る。Alzheimer病は女性に多い。また、女性では生理的萎縮が少ない (Skup M, et al. Neuroimage. 2011)。認知症疑いで女性例ではMRI上、健常とAlzheimer病の差が明確な印象がある。しかし、軽度の萎縮が扁桃体、海馬、海馬傍回を

含めて多くの大脳領域にもあればAlzheimer病でなく、生理的萎縮のみの可能性は十分にある。発症年齢はAlzheimer病のMRI診断に大きくかわる。70代以降の高齢発症のAlzheimer病は扁桃体、海馬、海馬傍回萎縮を生じるが(図6),

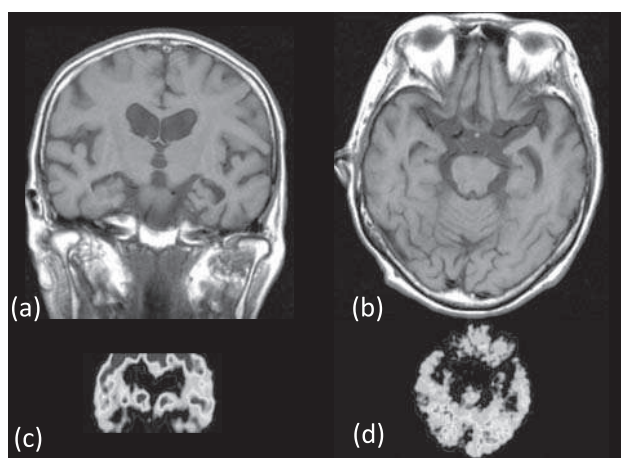


図6 65歳以上発症のアルツハイマー病

75歳女性, MMSE/ADAS=16/38。(a)冠状断T1強調像と(b)横断T1強調像。(c), (d)はFDG-PET像。

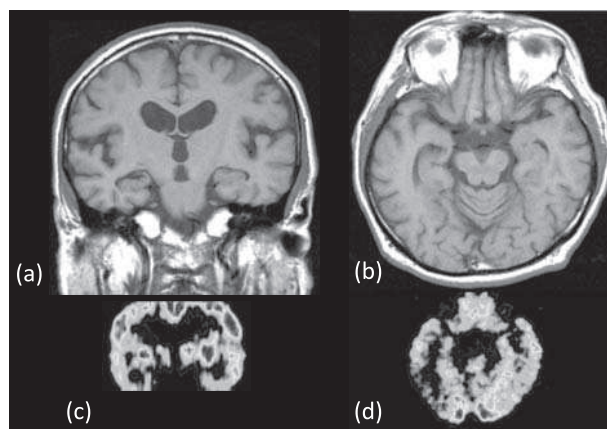


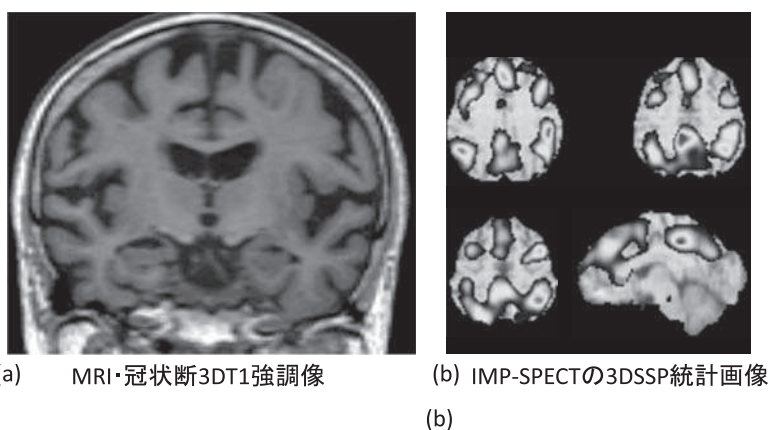
図7 65歳以下発症のアルツハイマー病

(a)冠状断T1強調像と(b)横断T1強調像。(c), (d)FDG-PET像。55歳男性, MMSE/ADAS=23/14。軽度の右海馬萎縮がわかる。FDG-PETでは右側頭葉後方の低下が明瞭である。

若年発症（特に60代以前）の Alzheimer 病は扁桃体、海馬、海馬傍回の萎縮が少なく、MRI で診断するのは困難な例がしばしばあり、注意を要する。発症頻度は若年例は高齢に比べ圧倒的に少ないが、若年で認知症の臨床症状がある例は MRI で健常脳であっても Alzheimer 病の可能性があるので核医学検査（脳血流 SPECT, PET）を施行するべきである。（図7）。

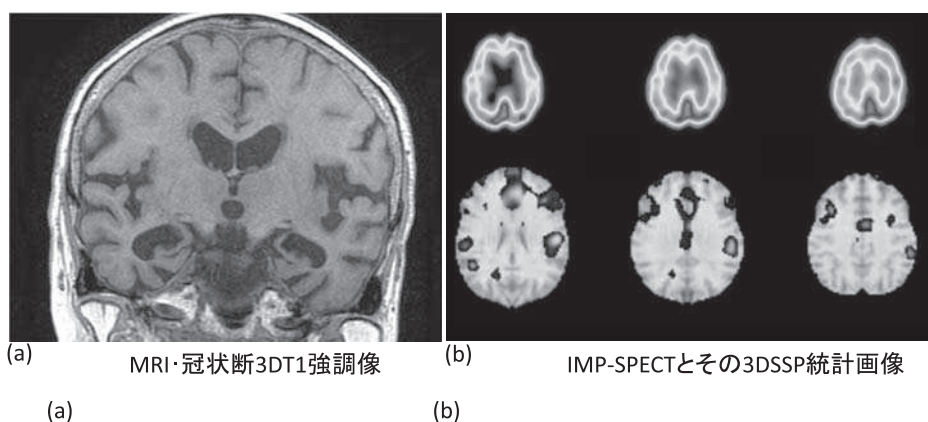
一方、大多数を占める高齢発症 Alzheimer 病

において MRI では多くが海馬萎縮を認める。筆者の施設で2013年に65歳以上で Alzheimer 病と診断されたのは41例で、MRI で側頭葉内側萎縮があったのは34例あった。萎縮のない7例のうち SPECT で典型的 Alzheimer 病は3例であった（図8）。一方、SPECT 非典型像は31%の13例あり、そのうち MRI で側頭葉内側萎縮は62%の8例に見られた。特に高齢発症 Alzheimer 病の画像診断では SPECT は有用ではあるが絶対的では



- 81歳女性。MMSE=20点。軽症AD。海馬萎縮はない。SPECTは両側外側頭頂葉、後部帯状回の低下があり、ADに典型的。
- 臨床的ADでMRIで診断困難な例は17%=7/41例であった。7例中SPECT典型例は3例あった。

図8 Alzheimer 病, MRI 陰性, SPECT 陽性例



- 85歳女性、MMSE=19点で中等症のAD。海馬萎縮が明瞭だが、SPECTではAD型の低下はない。
- 臨床的ADでSPECTが非AD型は13/41例、その13例中MRIで側頭葉内側萎縮は62%=8例あった。
- 高齢者のAD診断にSPECTは絶対的ではない。

図9 Alzheimer 病, MRI 陽性, SPECT 陰性例

なく, MRI での診断が必要である (図9)。

大脳白質高信号 (T2 強調像)

T2 強調像・FLAIR 像では大脳白質に斑状の高信号が極めて高頻度に見られる。多くは加齢に伴う慢性虚血による脱髄, 髄鞘の淡明化によるものであると考えられているが, 血管障害病変の二次変化としても, Alzheimer 病の二次的な変化としても生じる (文献1)。白質の T2 強調像高信号域は加齢と相関することがわかっているが, 今なお Alzheimer 病との因果関係は結論が出ていない (Birdsill AC, Neurobiol Aging. 2014)。

他病態との合併

一般的知識で記載したように Alzheimer 病ではうつ症候を生じることが多い。また, うつ病で記憶障害を生じることから Alzheimer 病と間違われる例もある。側頭葉内側萎縮を確認できれば Alzheimer 病と考えてよい。

Alzheimer 病も脳血管障害も頻度の高い疾患であるので, 両者を伴うことも当然多い。Alzheimer 病に急性期梗塞を伴って受診した場合は臨床的に両者の混在が判然としなくなる。画像診断では, MRI 拡散強調像で両者の混在が明確で

ある。一方 SPECT では病態の解釈が複雑で困難である。

鑑別診断

Alzheimer 病は認知症の原因疾患として頻度は最多であるが, 鑑別すべき疾患としては認知症の原因疾患全てであり, 極めて多数である。MRI では脳血管障害性認知症, 正常圧水頭症, Creutzfeldt-Jakob 病, 前頭側頭葉型認知症, 進行性核上性麻痺, Huntington 病, 脳腫瘍, 頭部外傷, 無酸素・低酸素脳症, 急性ウィルス性脳炎 (単純ヘルペス, 日本脳炎など), 亜急性硬化性全脳炎, 神経梅毒, 髄膜炎 (急性化膿性, 慢性), 脳膿瘍, 脳寄生虫, 下垂体機能低下症, Cushing 症候群, 慢性アルコール中毒 (Wernicke-Korsakoff 症候群, Marchiafava-Bignami 病), 一酸化炭素中毒, Wilson 病, 多発性硬化症, 急性散在性脳脊髄炎, Bechet 病, 副腎皮質ジストロフィー, 糖原病, ミトコンドリア脳筋症, 進行性筋ジストロフィー, Fahr 病など多くの疾患が除外あるいは推測可能である。一方 MRI で除外困難なのは軽度認知機能障害, Lewy 小体型認知症, 皮質基底核変性症である。

文 献

Dubois Lancet Neurol. 2007
Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al.
Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria. Lancet Neurol. 2007 Aug; 6(8): 734-46.
Braak Acta Neuropathol 1991
Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol 1991; 82:

239-259
文献1 Gootjes L, Teipel SJ, Zebuhr Y, Schwarz R, Leinsinger G, Scheltens P, Moller HJ, Hampel H. Regional distribution of white matter hyperintensities in vascular dementia, Alzheimer's disease and healthy aging. Dement Geriatr Cogn Disord. 2004; 18: 180-188.
文献2 S Koyama, A Wada, T Katsube, H Kanda, N

Okada, K Yoshikawa, N Uchida, H Kitagaki : Enlargement of the uncus sulcus angle: A simple and convenient index to distinguish Alzheimer's disease from the normal aging brain. 18th European Congress of Radiology 2006. 03. Vienna, Austria

Skup M, Zhu H, Wang Y, et al; Sex differences in grey matter atrophy patterns among AD and aMCI patients: results from ADNI. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Neuroimage. 2011 Jun 1; 56(3): 890-906)

Petrella JR.

Neuroimaging and the search for a cure for Alzheimer disease. Radiology. 2013 Dec; 269(3): 671-91

Birdsill AC, Kosik RL, Jonaitis EM, et al. Regional white matter hyperintensities: aging, Alzheimer's disease risk, and cognitive function. Neurobiol Aging. 2014 Apr; 35(4): 769-76. Epub 2013 Oct 10.

Vemuri P, Simon G, Kantarci K, et al. Antemortem differential diagnosis of dementia pathology using structural MRI: Differential-STD. Neuroimage. 2011 Mar 15; 55(2): 522-31. doi: 10.1016/j.neuroimage.2010.12.073. Epub 2010 Dec 31.