

## 画像 (SPECT, MRI)

米国では、2004年6月15日付けで政府管掌医療保険である Medicare が、シナプス活動を反映することによりアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) を早期かつより正確に診断できる  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose による positron emission tomography (FDG-PET) 検査の保険適用を前頭側頭型認知症との鑑別診断において認めた。これは、以下のような理由によるものと考えられる。まず、いまだ AD の根治治療薬が開発されていないとはいえ、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する塩酸ドネペジルなど、AD の進行を抑制し、症状を改善する薬剤が適用されるようになってきたこと。また、AD は、各国で数字に大きな違いはあるものの、65歳以上で20人に1人、85歳以上では5人に1人が発症し、このうち正確な診断を下されるのは半数以下であり、適切な治療を受けているものは30%以下にとどまっているとされていること。毎年、世界で400~600万人の患者が発生すること。AD の早期診断には、画像診断が神経心理学的検査より優れていると報告されていること。さらに、FDG-PET にて正確に初期 AD と診断した場合には、FDG-PET を施行しない場合に比べ1症例につき治療や介護費用の一連で1,138\$ の節約になるとの報告がなされていることなどによる。

米国全体ではすでに1,000台近くの PET 装置が稼働しているのに対し、本邦ではいまだ約200台と少ない。さらに、FDG の供給システムが欧米では普及していることから、ますます FDG-PET が認知症診断に用いられていくものと期待されている。一方、本邦では、FDG の供給システムが医薬品メーカーより整備されたものの、FDG-PET の AD への保険適用はいまだ目途がたっておらず、PET よりも、はるかに普及している脳血流 SPECT や MRI で診断しているのが現状である。

脳血流 SPECT と FDG-PET の AD 診断能に関して、同一症例で直接に画像統計解析手法を用いて比較すると、健常高齢者と AD での重なりが FDG-PET では少なく、両群を区別する至適な閾値の幅を PET では広く設定できたとのことである<sup>1,2)</sup>。しかし、AD に特徴的な血流・代謝の低下パターンは両者でほぼ同等に検出されたとのことであり、本邦では、認知症診断における脳血流 SPECT の役割がますます重要となるであろう。さらに、MRI は脳腫瘍や血管性病変などの除外診断ばかりではなく、AD そのものの診断にも重

要な役割を果たしつつある。本章では、脳血流 SPECT と MRI による AD の早期画像診断の現状を画像統計解析手法の発展を中心に述べる。

## SPECT における画像統計解析手法

AD の画像診断が最近進歩した要因の 1 つは、従来は PET や機能的 MRI において主に研究目的で用いられてきた画像統計解析手法が SPECT にも応用されるようになったことである。この概念は、形態の異なる各個人の脳機能情報を、Talairach and Tournoux の標準脳に合うように変形することによって脳形態の個人差をなくしたうえで、画像統計解析を行うことである。画像統計解析プログラムとして、最も普遍的に使用されているものは、Friston らが開発した statistical parametric mapping (SPM) であり、[www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/) からダウンロードできる Matlab 上で動くフリーソフトウェアである。SPM では、線形変換にて X, Y, Z 方向での大きさの補正を、次に非線形変換にて曲面的に、より詳細な解剖学的補正を行い、個々の症例の脳の画像を標準脳図譜上に一致させる。この非線形変換における解剖学的な補正では数学的な基底関数が用いられている。この数学的な変換法は、参照となるテンプレートの放射能分布に影響を受ける。このため、脳血流トレーサごとのテンプレートを使用することが望ましい。次に、平滑化操作により、脳機能局在の個人差をより少なくするとともに、信号対雑音比を向上させ、さらに画像の計数率分布を正規分布に近づける。これらの操作により、仮説に基づくことなく、全脳領域の画像のボクセル単位での統計検定が可能となる。脳局所のボクセルごとに  $t$  検定を行い、3 次元脳上の投影図として表示する。

統計解析結果は、X, Y, Z の座標と  $t$  値および、 $t$  値を標準正規分布に従うように変換した  $Z$  値として表示される。ここで、通常与えられる座標は、Montreal Neurological Institute (MNI) において開発された標準脳 ([www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispaces.html](http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispaces.html)) が用いられている。この座標を、さらに Talairach の図譜での座標に変換することにより Brodmann 分類による皮質領域を特定することができる。Talairach の標準脳は、1 個人の剖検脳に基づくものであり、生体脳の MRI による脳画像と異なることから、多数の正常例の生体脳に基づく MNI の標準脳が考案された。MNI の標準脳は Talairach の標準脳で欠けている小脳や脳幹部を含んでいるが、機能局在を示す Brodmann 領野の特定に関しては Talairach の標準脳が優れているため、このような座標変換が行われている。Talairach 座標から Brodmann 領野を特定するにあたっては、University of Texas Health Science Center, Research Imaging Center ([ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html](http://ric.uthscsa.edu/projects/talairachdaemon.html)) の開発した Talairach Daemon というフリーウェアが有用である。

SPMの問題点として、局所的な脳萎縮が存在する場合に脳形態の標準化が困難になることがある。しかし、SPM 2002年度版は形態標準化手法が改善されている。現時点ではSPM 2005年度版が発表されており、種々の点で改良がみられる。SPM以外の画像統計解析手法としては、Minoshimaらが開発した、統計結果を脳表に投影するthree-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP)が挙げられる。これらの解析法により、経験により正診度の差がみられ、同一読影者でも再現性に問題があり、異常の範囲の3次元的な広がりやの把握も困難であったSPECT画像の視覚にたよる従来の判定を補うことができる。また、恣意性が入る関心領域設定法よりも、鋭敏に脳血流の横断的および縦断的变化を検出できると報告されている。

SPMや3D-SSPを認知症症例のPETやSPECT画像の日常的な読影に際して補助的に用いる際には、それぞれの長所と短所を理解しておかなければならない。正常画像データベースと個々の症例の画像を比較解析する際に、SPMでは $t$ 検定のため自由度により有意差が影響を受け、少ない人数の正常画像データベースでは感度が低下する。3D-SSPは、ボクセルごとに、患者のSPECTカウントが正常画像データベースの平均SPECTカウントから何標準偏差分離れているかを示すZスコアのみを表示するため自由度に影響を受けない。しかし、脳表への投影のため3次元的な広がりや、有意差のみられる部位の正確な位置同定が困難である。われわれが最近考案したeasy Z-score imaging system (eZIS)<sup>3)</sup>は、この両者の長所を取り入れ正常画像データベースとの統計解析をZスコアで示すものである(図1)。

## 画像統計解析手法における正常画像データベースの構築

画像統計解析手法では、AD患者に対して、年齢を対応させた健常高齢者の画像データベースが必須である。ここでいう健常者群とは、たとえば次のような条件を満たすものである。

- ①mini-mental state examination (MMSE), 改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 正常
- ②Wechsler memory scale-revised (WMS-R), Wechsler adult intelligence scale-revised (WAIS-R) 正常
- ③MRIで年齢相応の高信号が白質にT2強調画像で見られるのみ
- ④糖尿病などの脳血管障害の危険因子がない
- ⑤精神・神経疾患の既往歴がない

また、高学歴のAD患者は低学歴の患者に比べ、左側頭葉と左前頭葉下部の血流が高いとの報告がみられるので<sup>4)</sup>、正常データベースの教育歴を揃えることも重要と考えられる。

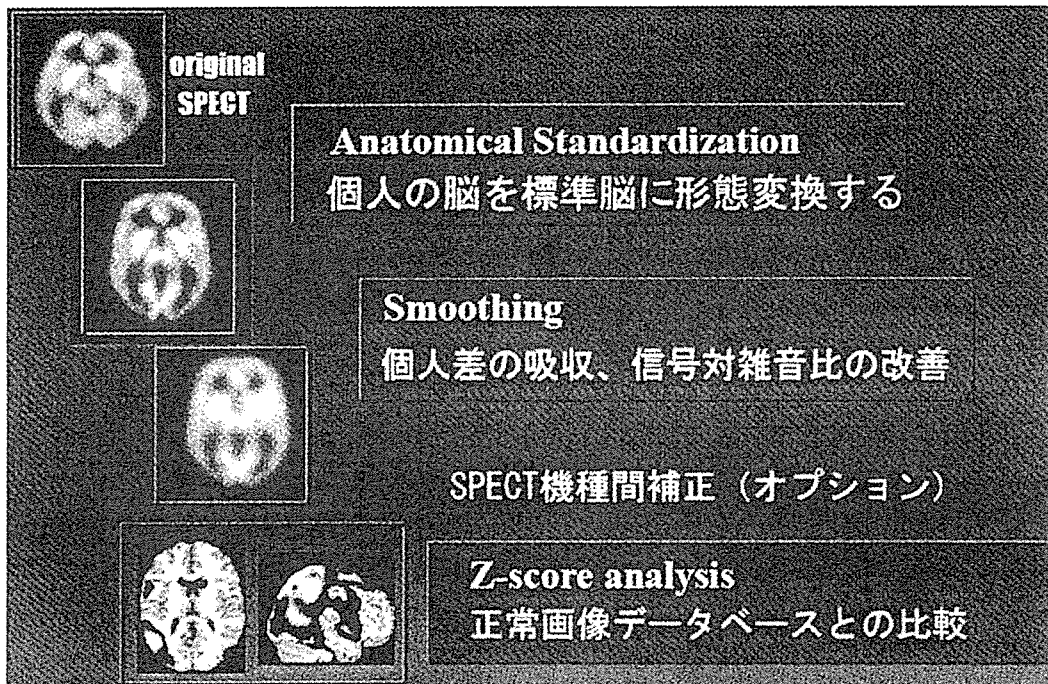


図 1 脳血流 SPECT の画像統計解析手法 (easy Z-score imaging system ; eZIS) の処理手順

脳血流 SPECT の元画像 (original SPECT) を Talairach の標準脳へと変形する (anatomical standardization ; 解剖学的標準化). 次に平滑化 (smoothing) を行い, 形態のわずかな個人差を吸収するとともに, 信号対雑音比を改善する. さらに, 解剖学的標準化をすでに行った正常画像データベースとボクセルごとに統計解析を行う. この際には, ボクセルごとに, 正常値の平均から患者データが何標準偏差分離れているかを表す Zスコア解析 (Z-score analysis) を行う. eZIS では, ファントム画像を用いて SPECT 機種間の画像の差を補正することができる.

正常画像データベースの作製にあたっては, 各施設において全国一定の基準で健常者を募り, 施設ごとのデータベースを作製することが理想である. なぜなら, 得られる画像は SPECT 装置の機種間差が大きく, さらに画像処理の方法も各施設で異なるため, 他の施設の画像データベースをそのまま用いることはできないからである. この正常画像データベースの共有化に関して, eZIS では, 異なる SPECT 装置間での画像変換プログラムが含まれている<sup>5)</sup>. このために, Hoffman の 3次元脳ファントムを異なる装置間または異なるコリメータや処理条件で撮像し, 標準脳に形態変換を行っておく. この異なる条件下での変換マップを画像の割り算により作成する. この変換マップを実際の症例での標準脳に形態変換した画像に乗算することにより, データを変換するものである. この, 機種間の補正により共通の脳血流 SPECT に対する正常データベースを用いることが可能となり, AD 患者の経過を異なる施設や機種で追うことが可能となった.

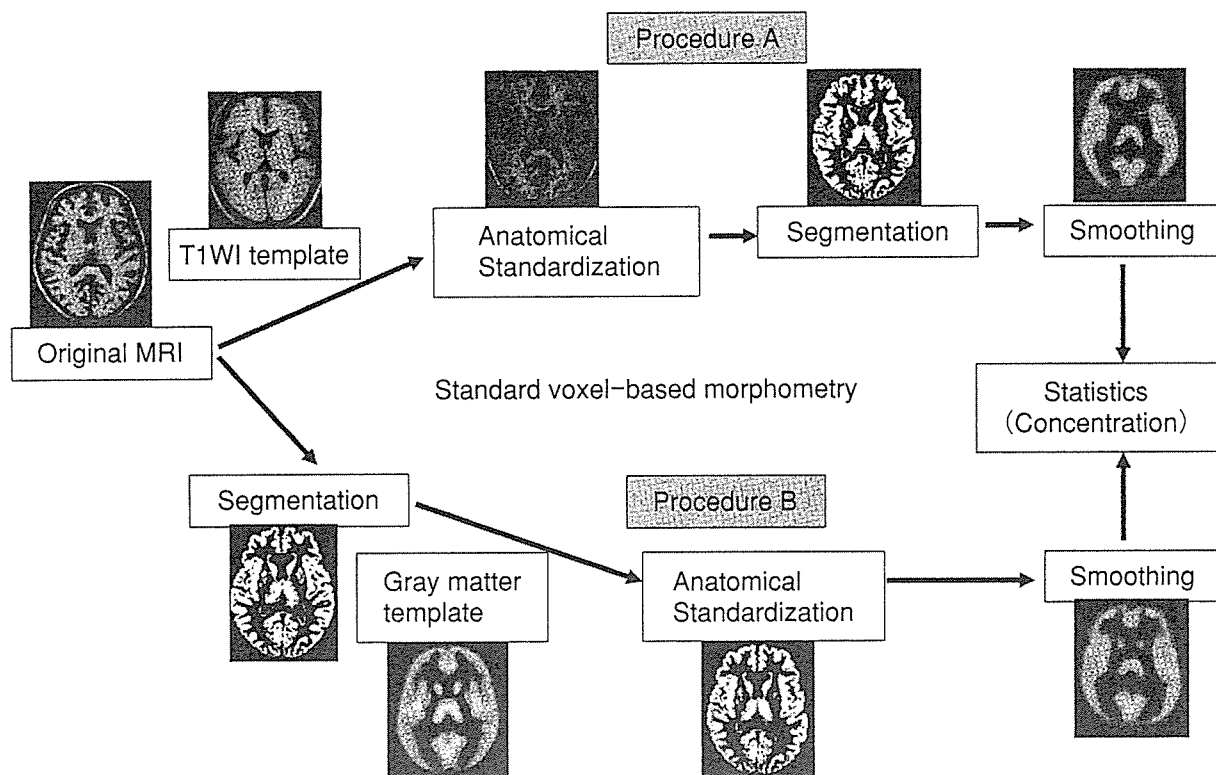


図 2 標準的な voxel-based morphometry (VBM) の処理手順

元の MRI (original MRI) を T1 強調画像のテンプレート (T1WI template) を用いて解剖学的標準化 (anatomical standardization) を行ったうえで、灰白質画像を分割 (segmentation) し、その後、平滑化 (smoothing) を行う処理手順 (procedure A) と、元の MRI から灰白質画像を分割し、灰白質テンプレート (gray matter template) を用いて解剖学的標準化を行ったうえで、平滑化を行う処理手順 (procedure B) がある。この標準的 VBM では、灰白質濃度 (concentration) を統計学的に処理することになる。

## MRI における画像統計解析手法

MRI による容積測定は、高速 3 次元収集法の発展により盛んに行われるようになった。その測定法としては、従来は手動による関心領域の設定が主体であった。しかし、最近では、MRI 画像の信号強度の不均一性を補正したうえで、脳全体から灰白質、白質、脳脊髄液成分を自動的に分割することが SPM を用いてできるようになった。このように分割された灰白質成分の画像を標準脳に形態変換したうえで、平滑化を行うことで、灰白質濃度を PET や SPECT と同様の画像とし、さらに画像統計解析を行う voxel-based morphometry (VBM) が盛んとなってきている。

標準的な VBM の処理手順は、線形変換と非線形変換による解剖学的標準化を元の MRI 画像に行うか、または、分割化した灰白質画像に行うかで 2 種類に分かれる (図 2)。後者の方法では、元の MRI を線形変換のみで解剖学的

標準化を行い、そのうえで灰白質画像を分割し、また、元の形態に逆変換している。この理由は、解剖学的標準化において線形変換のうえにさらに非線形変換を行うと、ADのように局所的な脳萎縮がみられる症例では、非線形変換による無理な変形によりアーチファクトが生じるおそれがあるためといわれている。両者を組み合わせて、灰白質濃度のみならず、灰白質容積そのものも比較できる最適化手法 (optimized VBM) も発表されている。われわれは、標準的な VBM の後者の方法により、正常画像データベースとの比較を eZIS のごとく Z スコアで示す、一連のソフトウェアを開発し、voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) と名づけた<sup>6)</sup>。このソフトウェアでは、分割化の精度が高い SPM の 2002 年度版 (SPM 2) を用いている。VBM は従来の関心領域の設定に比べ、客観的であり、精度もより高いと報告されている。

## アルツハイマー病における脳血流 SPECT 所見

病理学的所見をほぼ裏づけるように、AD に特徴的な脳血流所見について、報告されてきたパターンは頭頂葉から側頭葉の連合野皮質での低下である。進行するにつれて、前頭葉の連合野皮質に進展する。一方、大脳皮質において一次性感覚・運動野および一次視覚野、一次聴覚野は進行例においても代謝が保たれているのが特徴である。大脳皮質以外では、橋被蓋、小脳、大脳基底核の血流も保たれている。

AD の画像診断における核医学画像の有用性は 1980 年代より報告されてきたものの、横断的検討にとどまったり、病理組織学的裏づけがなかったりするものが多かった。しかし、AD の病理学的診断のなされた 138 症例の母集団からなる多施設共同研究によれば<sup>7)</sup>、FDG-PET は、94%の感度と 73%の特異度で AD を 1 回の検査で頭頂側頭葉の連合野皮質の代謝低下から診断することができたと報告している。さらには、認知症疑いまたは軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) を有するとされる時期においてでさえ、感度 95%、特異度 71%と高い値を有することが示された。また、1 回の脳 PET スキャンが陰性所見であった場合、その後の数年にわたる進行性対非進行性の経過を示す陰性尤度比が 0.1 であったことは、PET の高い予後予測値を示すものである。これらのことから、FDG-PET は、AD の早期診断に極めて有用な神経画像であるとされており、同様のことが脳血流 SPECT にもあてはまるものと考えられる。

AD では早期に海馬や海馬傍回、特に嗅内野皮質をはじめとする側頭葉内側部が侵され、その後、大脳皮質に進展することが病理学的研究で明らかとなっている。嗅内野皮質は Brodmann の 28 野であり、海馬傍回前方の主要部分をなしている。また背側の Brodmann 34 野を合わせて広義の嗅内野皮質

ということもある。嗅内野皮質は移行型の6層構造を示し、第II層は大型の星状の細胞が島状に存在しているのが特徴であり、ADでは最も早期に障害される。外側の第II層および第III層はおのこの主に歯状回、海馬に投射する貫通経路の起始細胞となり、また主な皮質からの入力を受けている。画像統計解析手法を用いた報告では、初期ADや後にADに移行したMCIにおいて、海馬の血流低下は同部の萎縮に比べ軽度である。この説明としては、血流や代謝を反映する機能画像は、神経細胞数よりむしろシナプス活動を反映しているという事実があること、さらには最も早期に侵される嗅内野皮質から貫通線維を受ける海馬のシナプス応答が長期に増強することによる代償機転が挙げられている。初期ADで、部分容積効果を補正した脳血流SPECTでは、内側側頭部では海馬傍回のみ血流低下が観察されており<sup>8)</sup>、この仮説を支持するものといえる。

このように側頭葉内側部の血流低下はAD初期には明らかではない。一方、後にADに移行した認知症のいまだみられないMCI患者において、病理学的変化のすでにみられる嗅内野・嗅周囲皮質・海馬傍回後部皮質と解剖学的に密接な線維連絡を持つとされている帯状回後部や楔前部での糖代謝や血流の低下がみられることが、人種に関係なく複数の施設から画像統計解析手法により報告されるようになってきた(図3)<sup>9,10)</sup>。

帯状回後部および楔前部は、エピソード記憶の再生に深く関わっており、解剖学的にも嗅内野や海馬傍回のような内側側頭部構造との線維連絡が示されている。ヒヒにおける嗅内野および嗅周囲皮質の損傷実験<sup>11)</sup>では、損傷30日以後、長期間にわたって側頭頭頂葉皮質とともに帯状回後部皮質の糖代謝の低下が嗅内野の損傷程度と比例してみられること、進行例においても帯状回後部の萎縮は血流の低下に比べてごく軽度であるとの報告<sup>12)</sup>などから、帯状回後部や楔前部の代謝・血流の低下は、神経細胞の変性・脱落よりも神経線維連絡を介した内側側頭部病変からの遠隔効果が主体と考えられている。また、機能的MRIにおける記憶形成課題において、AD初期には、海馬での賦活が高齢健常者に比べて低下するが、これを代償するように、楔前部とともに帯状回後部の賦活が増強されることが観察されている<sup>13)</sup>。このことも、AD初期の帯状回後部の安静時での血流や代謝の低下が、帯状回後部そのものの変性によるものではなく、遠隔病変部位からの機能的抑制によるものであることを支持するものである。

嗅内野皮質と帯状回後部の機能的連結を直接証明した報告もみられる。FDG-PETを用いた報告では、一側の嗅内野皮質の代謝と関連する大脳皮質領域についてSPMを用いて検索した場合、健常高齢者では、両側の側頭後頭葉皮質や頭頂葉皮質との関連がみられるのに対し、初期ADでは、両側の頭頂葉皮質との関連はみられなくなり、同側の側頭後頭葉の下部皮質のみと関連がみられたという<sup>14)</sup>。一方、初期ADでは、健常高齢者では認められなかった嗅内野皮質と帯状回後部の代謝相関が、右側のみではあるが出現している。



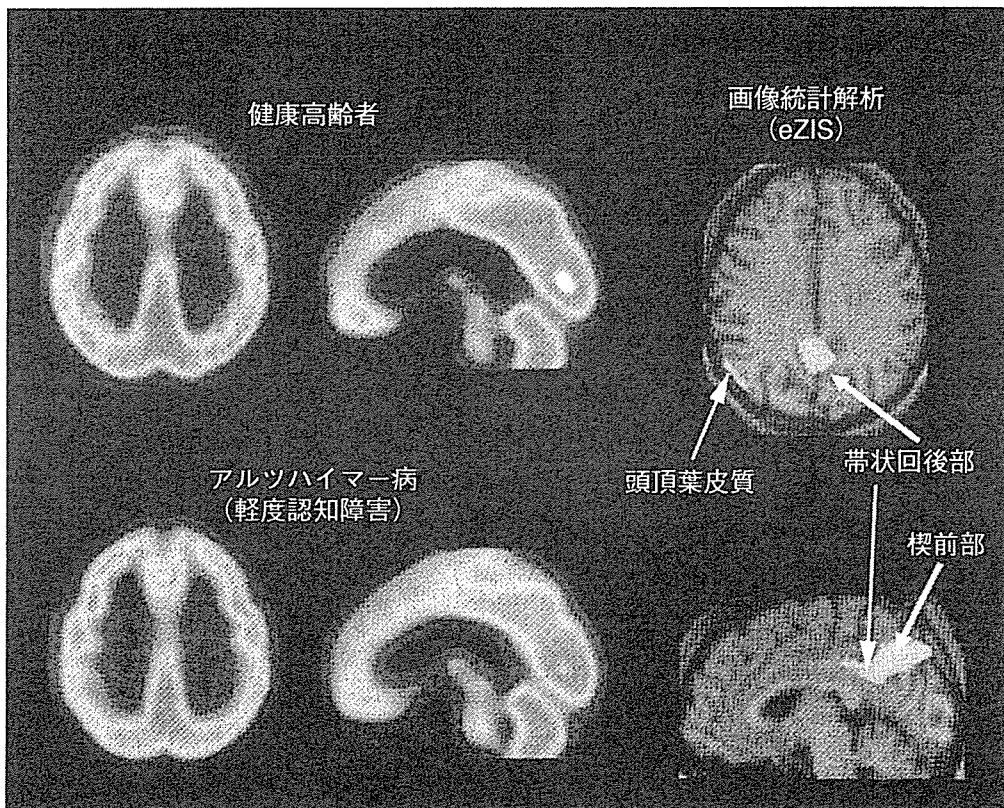


図3 アルツハイマー病患者の軽度認知障害の時期の脳血流 SPECT 所見  
AD の MCI の時期と健常高齢者の脳血流 SPECT の視覚評価では異常を検出しがたい。画像統計解析 (eZIS) では、帯状回後部、楔前部、および頭頂葉皮質に血流低下が検出される (矢印)。

われわれの脳血流 SPECT を用いた検討では、MRI を用いて部分容積効果を補正した後に、嗅内野皮質と帯状回後部の機能連結が、健常高齢者では認められず、初期 AD にのみ観察された<sup>15)</sup>。健常高齢者で関連がみられなかった理由としては、AD に比べ嗅内野皮質の血流低下が乏しく、症例間での嗅内野皮質血流の差が小さいために相関を検出しがたいものと考えられた。これらの検討からも、帯状回後部の血流低下は遠隔効果が主体であると考えられる。

帯状回後部や楔前部の血流や代謝の低下は、初期に目立つものの、AD が進行すると、内側側頭部などに比べて血流低下の進行が遅く、目立たなくなることもあると指摘されている<sup>10)</sup>。また、この部位の血流や代謝の低下は、若年発症の AD では、高齢発症群に比べ、より明瞭であると報告されている<sup>16)</sup>。このように、AD の MCI の時点での早期診断には、帯状回後部や楔前部の血流や代謝の低下をとらえることが重要であることが確認されてきており、さらには前頭側頭型認知症との鑑別にも有用であることが報告されている<sup>17)</sup>。しかし、この部位はもともと集積が高く、視覚的評価のみでこの部位の軽度の低下をとらえることは困難である。すでに述べた画像統計解析手法を用いる



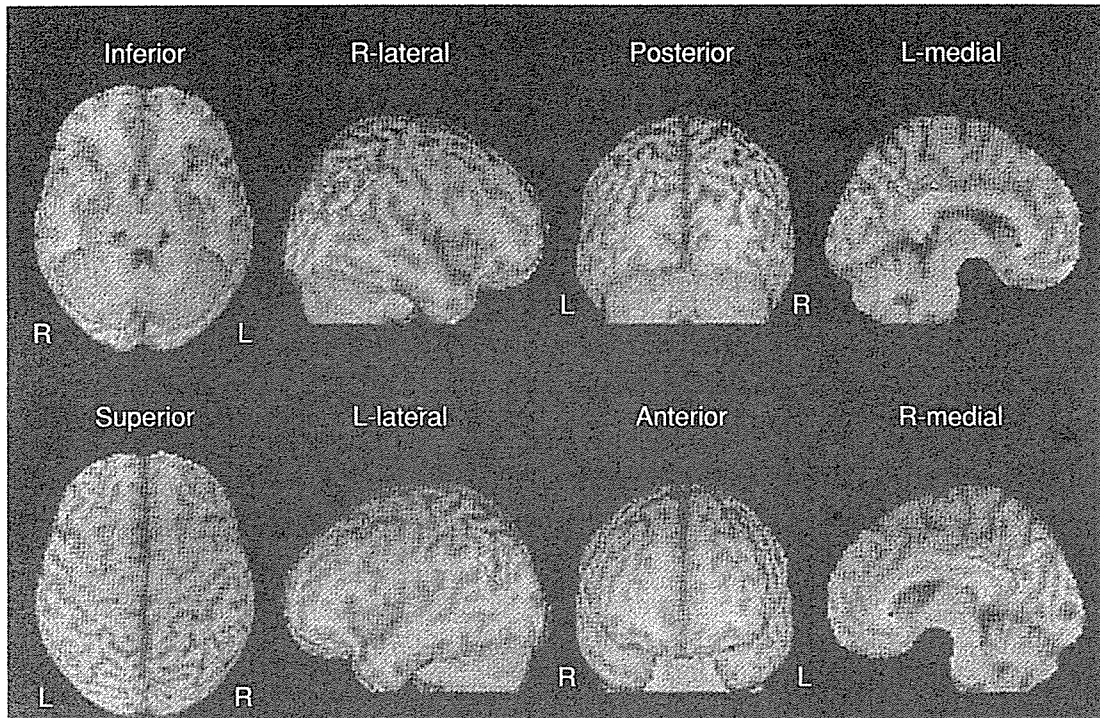


図 4 a

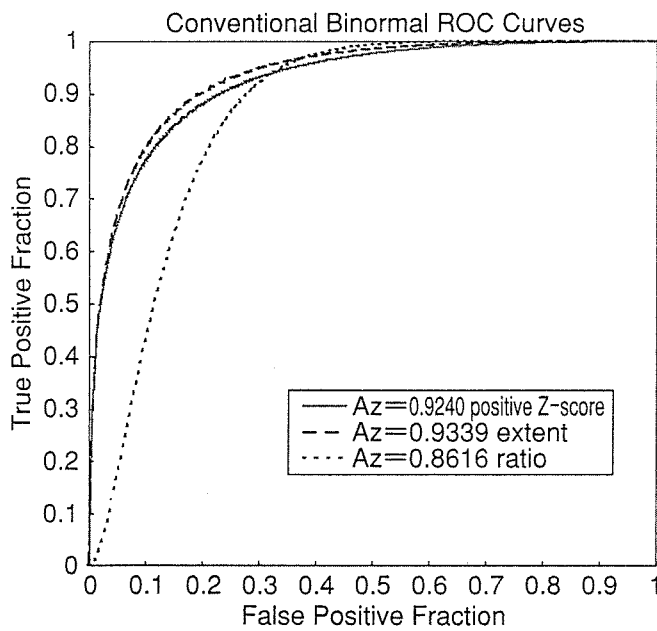


図 4 b

図 4 画像統計解析手法 (eZIS) による自動診断  
 a. 帯状回後部～楔前部, および頭頂葉皮質の関  
 心領域の設定

AD 患者群の MCI の時期と健常高齢者群の  
 脳血流 SPECT の SPM を用いてのグループ  
 解析で得られた関心領域を eZIS 上に設定  
 (赤線で囲まれた部位)。

b. eZIS による AD の自動診断の receiver oper-  
 ating characteristics (ROC) 解析

a とは別の AD 患者 40 症例の MCI の時期  
 と, 同じく a とは別の健常高齢者 40 名の脳  
 血流 SPECT のコンピュータによる自動判別  
 結果。

関心領域における正の Z スコア (positive Z-  
 score), 関心領域に占める Z スコアが 2 以  
 上の割合 (extent), extent を全脳領域で Z ス  
 コアが 2 以上の割合で除した指数 (関心領域  
 の特異的血流低下比; ratio) の ROC 曲線を示  
 す. extent を用いた場合, 両群の鑑別の精度  
 は 86% である。

ことにより、SPECT による AD の早期診断、および鑑別診断の自動化が可能になると期待されている。Herholz ら<sup>18)</sup>の FDG-PET による多施設にわたる画像統計解析では、MCI の時点での AD と健常高齢者の識別に関して 84% の感度と 93% の特異度を有すると報告している。われわれの後方視的検討でも、同じく MCI の時点での AD と健常高齢者の識別に関して 3D-SSP の自動診断により 86% の正診率が脳血流 SPECT の画像統計解析により得られている<sup>19)</sup>。さらに、われわれは、SPM を用いて AD 患者群の MCI の時期と健常高齢者群の脳血流 SPECT のグループ解析により求められた AD での血流低下の関心領域を eZIS 上に設定した。この関心領域における eZIS の統計結果を、多施設から収集した別の AD 患者 40 症例の MCI の時期と、別の健常高齢者 40 名の脳血流 SPECT から求めたところ、両群の識別精度は同じく 86% であった (図 4 a, b)。このように、FDG-PET にはわずかに劣るものの、脳血流 SPECT による AD の早期診断においては、コンピュータ解析が極めて有用である。

## アルツハイマー病の精神症状と脳血流 SPECT の関連

AD では、認知機能障害の他にもさまざまな精神症状や行動異常を認め、behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) と総称される。BPSD の症状としては、幻覚、妄想、睡眠覚醒障害をはじめとする精神症状、攻撃的な言動、無目的あるいは不適切な行動をはじめとする行動面の障害、さらには人格面の障害などが含まれる。BPSD の診断や評価は患者本人の診察と家族からの詳細な聴取が基本であるが、多岐にわたる症状をもれなく診断し、また治療効果を判定するために種々の評価スケールも用いられている。neuropsychiatric inventory (NPI) は、Cummings らが作成した代表的な評価スケールであり、妄想、幻覚、興奮、抑うつ、不安、多幸、無為、脱抑制、易刺激性、異常行動の 10 項目について、頻度と重症度から評価する。このなかでも妄想は AD の 40% 前後にみられるとされており、頻度の高い精神症状である。

AD 患者群のなかで、NPI で評価された妄想の有無と脳血流の関連を比較した Nakano らの最近の検討では<sup>20)</sup>、妄想を有する群は有さない群よりも、右大脳半球の前頭前野、前帯状回、下および中側頭回、および頭頂葉の血流が低下していた (図 5)。さらに、迫害妄想が強い群と事実誤認妄想が強い群の脳血流を比較すると、迫害妄想群は前帯状回でより血流低下が強いものに対し、事実誤認妄想群は後頭葉で血流低下の強い結果が得られている。

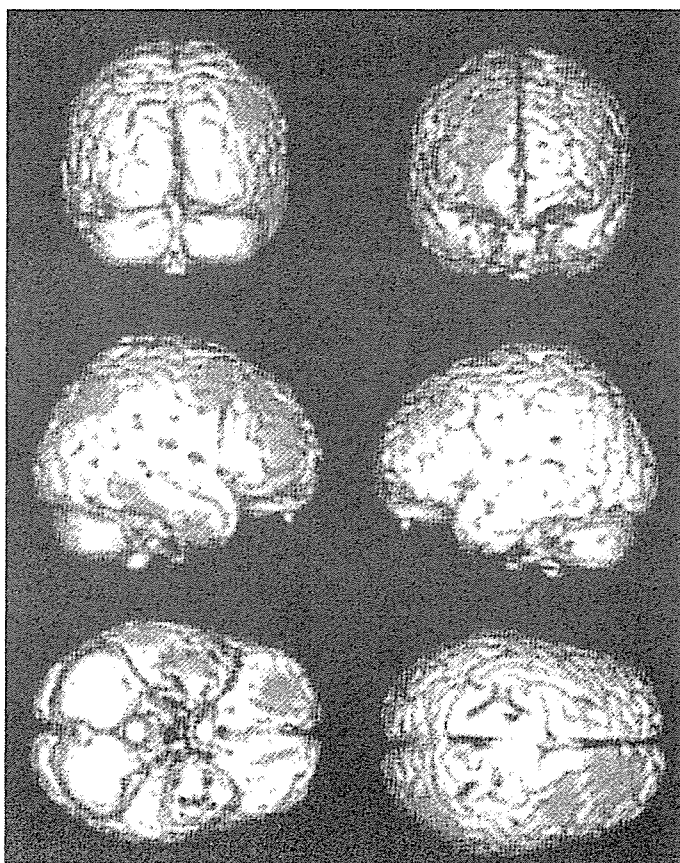


図5 アルツハイマー病患者における妄想と脳血流 SPECT の関連

SPM 解析において、AD では、妄想を有する群は有さない群よりも、右大脳半球の前頭前野、前帯状回、下および中側頭回、および頭頂葉において血流が低下している。

## アルツハイマー病における VBM

われわれの VBM を用いての正常加齢と AD における灰白質容積変化の検討において、正常加齢で、加齢とともに灰白質容積が減少する部位は、シルビウス裂周囲皮質と中心溝周囲皮質であり、逆に灰白質容積が加齢により相対的に保たれる部位は、扁桃や海馬を含む内側側頭部であることが判明した<sup>21)</sup>。一方、AD で、特異的に灰白質容積が減少する部位は、扁桃および海馬、海馬傍回を中心とする内側側頭部で容積低下が初期よりみられることがわかってきた<sup>22)</sup>(図6)。SPM による VBM を用いた他の報告でも、AD においてほぼ同様の所見が得られている。Baron ら<sup>23)</sup>や Frisoni ら<sup>24)</sup>は、軽症の AD で最も灰白質容積が低下するのは、海馬の全体ならびに扁桃体であるとしている。さらに、重症になるに従い、側頭葉皮質、帯状回後部から楔前部の萎

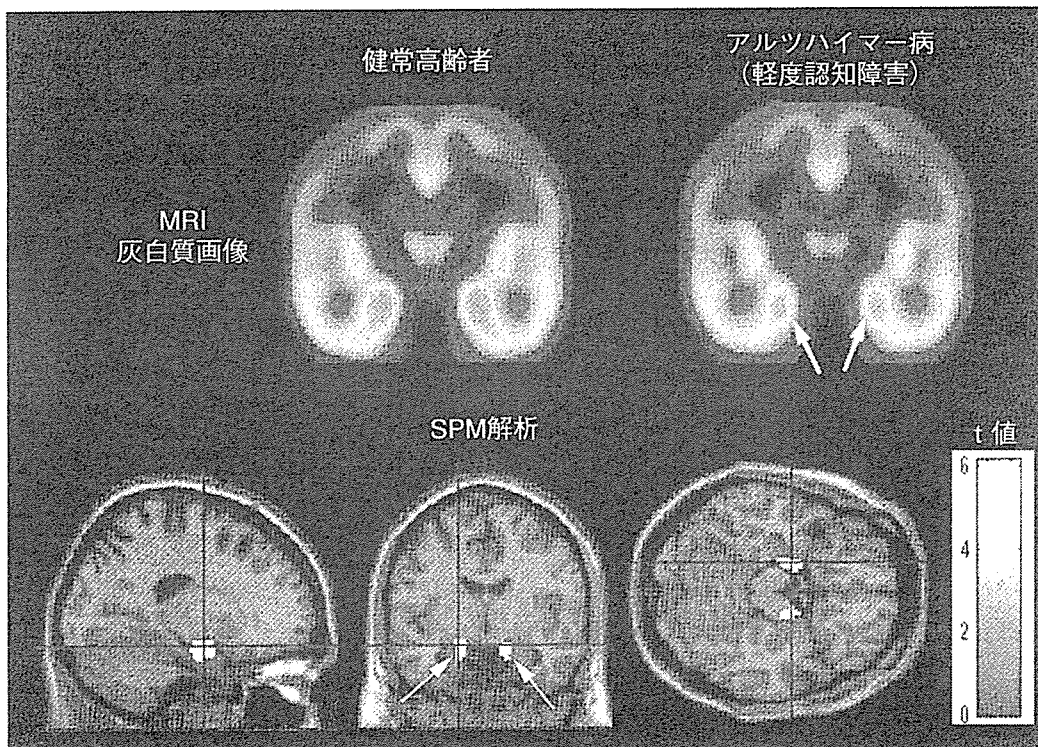


図 6 アルツハイマー病患者の軽度認知障害の時期の MRI の VBM 所見

AD の MCI の時期と健常高齢者の MRI から得られた標準脳への形態変換および平滑化後の灰白質画像の視覚評価において、AD では両側内側側頭部に灰白質濃度の低下がみられる (矢印)。SPM によるグループ解析では、嗅内野を中心とする海馬傍回に灰白質濃度の低下を認める (矢印)。

縮がみられると報告している<sup>24)</sup>。Busatto ら<sup>25)</sup>は、軽症から中等症の AD において両側海馬傍回後部，左下側頭回後部，および紡錘状回で最も強い萎縮を報告している。MCI では、海馬と帯状回に萎縮がみられ、側頭葉皮質にも萎縮が進展している<sup>26)</sup>。Optimized VBM を用いた検討においては、MCI において、右内側側頭部の灰白質容積が最も減少すると報告されている<sup>27)</sup>。

## 画像による軽度認知障害患者の予後予測

MCI を有する患者は年 12~14% の割合で AD に移行するといわれている。しかし、すべてが AD の予備群ではないこと、すなわち、すべての症例が AD に移行するとは限らず、さらに経過観察中に MCI の診断基準を満たさなくなることもあることが指摘されている。この MCI 患者の予後に関して、AD に移行するか否か、また、その移行が早いか遅いかを判定することは、患者の治療のみならず、介護者にとっても重要である。画像診断によるこの判定に関して、種々の画像モダリティを用いて、すでにいくつかの報告がみ

られる。

PET および SPECT を用いた検討において、Chetelat ら<sup>28)</sup>は、FDG-PET が施行された 17 症例の MCI 患者を 18 カ月経過観察し、AD に移行した 10 症例と移行しなかった 7 症例の画像所見について SPM を用いて比較した。その結果、両群で最も差異がみられた部位は、右側頭頭頂葉皮質であり、移行群でより低下していた。帯状回後部皮質での両群の差異は、右側頭頭頂葉皮質よりも小さかった。Arnaiz ら<sup>29)</sup>は、20 症例の MCI 患者を平均 36.5 カ月追跡し、AD に移行した 9 症例と移行しなかった 11 症例の初回の FDG-PET 所見を関心領域設定による方法で比較した。その結果、移行群では非移行群に比べ左側頭頭頂葉皮質の糖代謝が低下していた。一方、経過観察期間は 1 年と短いですが、22 症例の MCI 患者を追跡し、AD に移行した 8 症例と移行しなかった 14 症例の初回の FDG-PET 所見を SPM により比較したところ、移行群では、帯状回後部皮質の代謝がより低下していたとの報告もみられる<sup>30)</sup>。Mosconi ら<sup>31)</sup>は同様に 1 年の経過観察で、MCI からの AD 移行群は非移行群に比べ、頭頂葉下部皮質で代謝が低下しており、その予測正診率は 84%であったと報告している。さらに、彼らは、アポリポ蛋白 E $\epsilon$ 4 を持つ MCI 患者では、前頭葉皮質での代謝低下の存在が、移行予測正診率を 94%まで引き上げると述べている。<sup>99m</sup>Tc-ECD による脳血流 SPECT を用いた報告では<sup>32)</sup>、42 症例の MCI 患者を 1 年から 3 年追跡し、AD に移行した 21 症例と移行しなかった 21 症例の初回の脳血流 SPECT 所見が関心領域設定による方法で比較された。その結果、移行群では、両側の前頭葉皮質および左頭頂葉皮質での血流低下が非移行群に比べ顕著であった。同じく、<sup>99m</sup>Tc-ECD を用いたわれわれの検討では<sup>33)</sup>、MCI と診断されてから 3 年後に AD に移行した 52 症例と移行しなかった 24 症例の初回時の脳血流 SPECT を比較したところ、帯状回後部の血流低下は両群で同様に認められたものの、移行群は非移行群に比べ両側頭頂葉皮質および楔前部での血流低下が顕著であった(図 7)。さらに、予後予測に関しては、脳血流 SPECT 所見が神経心理学的所見に勝っていた。

MRI を用いた検討において、Killiany ら<sup>34)</sup>は、AD に移行した 21 症例の MCI 患者と移行しなかった 73 症例の MCI 患者の 3 年間の追跡において、海馬と嗅内野皮質の容積を関心領域法により測定したところ、嗅内野皮質の容積測定は、84%の精度で移行を予測することができたが、海馬の容積測定は予測できなかったと報告している。同様に、deToledo-Morrell ら<sup>35)</sup>は、27 症例の MCI 患者を 3 年間追跡し、AD に移行した 10 症例と移行しなかった 17 症例の海馬と嗅内野皮質の容積を比較したところ、右側の嗅内野皮質の容積低下が、移行率と 93.5%の高い一致を認めたという。さらに、Chetelat ら<sup>36)</sup>は、18 症例の MCI 患者を 18 カ月経過観察し、AD に移行した 7 症例と移行しなかった 11 症例の画像所見について optimized VBM により検討した。その結果、初回検査時に移行群は非移行群に比べ、海馬、海馬傍回、舌状回、

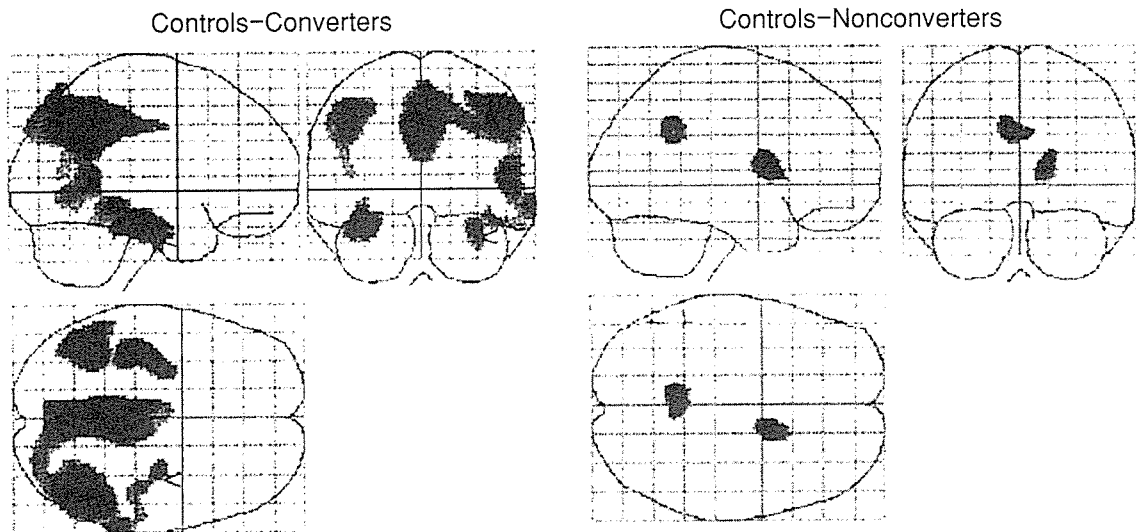


図 7 脳血流 SPECT による軽度認知障害からアルツハイマー病への予後予測  
 SPM 解析において、MCI から 3 年以内に AD に移行した群 (converters) は、健常高齢者群 (controls) に比べ、MCI の時期において、帯状回後部、楔前部、および両側頭頂葉皮質に広範囲の有義の血流低下を示す。一方、3 年以内に AD に移行しなかった群 (nonconverters) は、健常高齢者群に比べ、MCI の時期において帯状回後部の血流低下はみられるが、楔前部や頭頂葉皮質の血流低下はみられていない。

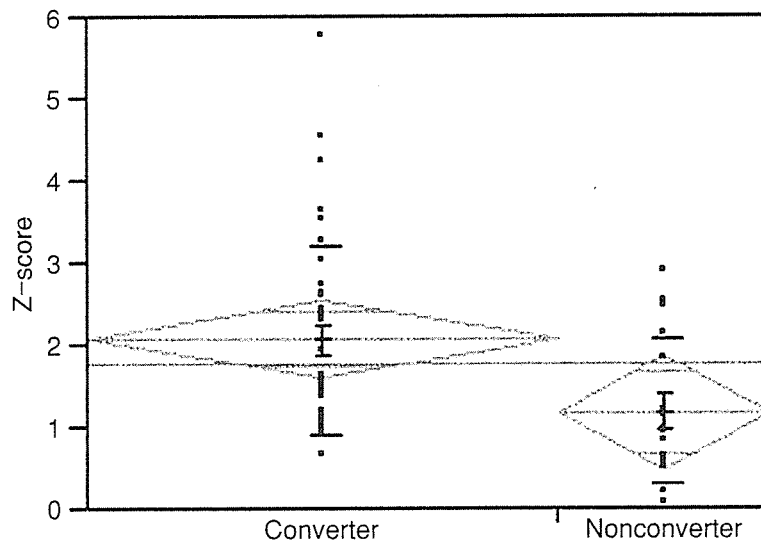


図 8 MRI の VBM 解析による軽度認知障害からアルツハイマー病への予後予測  
 MCI から 3 年以内に AD に移行した群 (converter) は、移行しなかった群 (nonconverter) に比べ、嗅内野皮質を中心とする海馬傍回の灰白質濃度が有意 ( $p < 0.01$ ) に低く、正常群との比較においてより高い Z スコアを示す。



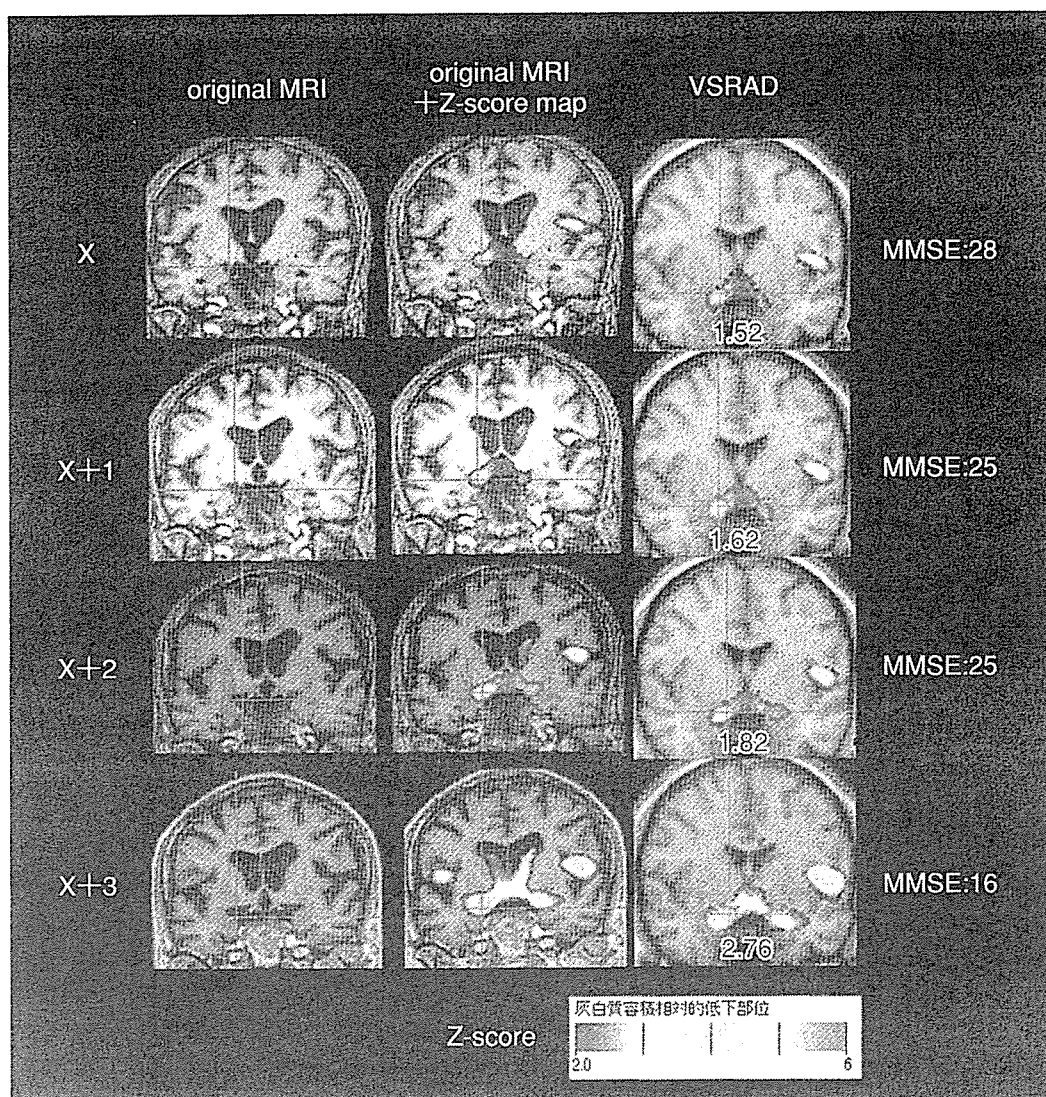


図 9 軽度認知障害からアルツハイマー病への移行例の VBM 縦断解析  
MCI から 3 年目に AD に移行した症例。右列の VSRAD (バックグラウンドの MRI は標準脳) では、嗅内野皮質を中心とする海馬傍回の関心領域における Z スコアが 1.52 から経年的に増加し、移行した時期には 2.76 まで増加している。左列は、元の MRI (original MRI) の経年変化を示す。中央列は元の MRI に形態の逆変換を行った 2 以上の Z スコアマップを重畳させている。

および紡錘状回で灰白質容積の低下がみられたとしている。われわれも、VSRAD を用いて海馬傍回の Z スコアを求めたところ、MCI から 3 年間の経過観察で AD に移行した群は、移行しなかった群に比べ有意に高い値を示し、萎縮が強いことがわかった (図 8)。さらに、経年的に移行群は Z スコアの増大が顕著であった (図 9)。

AD の病理学上の特質は、老人斑と神経原線維変化を伴う神経細胞脱落で



ある。老人斑は、アミロイド  $\beta$  ペプチド ( $A\beta$ ) からなり、アミロイド前駆体蛋白から蛋白質分解酵素により切り出される。認知症初期の脳では、 $A\beta$  が上昇し、認知脳の低下と相関することが示されている。アミロイド斑は、新皮質の基底部から蓄積し始め、その後、大脳皮質の全領域に進展する。これらの事実から、老人斑を非侵襲的に検出することは、AD の早期かつ正確な診断に大きく寄与するものと思われる。さらに、最近、 $\gamma$ -セクレターゼ阻害薬や  $A\beta$  に対するワクチンのようにアミロイドを減らす薬物が AD の治療薬として開発されてきており、このような治療薬は AD へ進行する高い危険因子を持つ発症前の対象者に予防薬として考えられている。このような状況下において、感度が高く正確に  $A\beta$  蓄積物の進行を検出しモニターできる方法が求められている。この目的に対して PET のみならず SPECT 用プローブの開発も進んでおり<sup>37)</sup>、臨床普及が期待される。

(松田 博史)

#### 文 献

- 1) Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, et al : Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. J Nucl Med 43 : 21-26, 2002
- 2) Silverman DH : Brain  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias : comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. J Nucl Med 45 : 594-607, 2004
- 3) Kanetaka H, Matsuda H, Asada T, et al : Effects of partial volume correction on discrimination between very early Alzheimer's dementia and controls using brain perfusion SPECT. Eur J Nucl Med Mol Imaging 31 : 975-980, 2004
- 4) Chiu NT, Lee BF, Hsiao S, et al : Educational level influences regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. J Nucl Med 45 : 1860-1863, 2004
- 5) Matsuda H, Mizumura S, Soma T, et al : Conversion of brain SPECT images between different collimators and reconstruction processes for analysis using statistical parametric mapping. Nucl Med Commun 25 : 67-74, 2004
- 6) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al : Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. Neurosci Lett 382 : 269-274, 2005
- 7) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al : Positron emission tomography in evaluation of dementia : regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA 286 : 2120-2127, 2001
- 8) Matsuda H, Kanetaka H, Ohnishi T, et al : Brain SPET abnormalities in Alzheimer's disease before and after atrophy correction. Eur J Nucl Med Mol Imaging 29 : 1502-1505, 2002
- 9) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al : Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. Ann Neurol 42 : 85-94, 1997
- 10) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al : Longitudinal evaluation of

- early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41 : 1155-1162, 2000
- 11) Meguro K, Blaizot X, Kondoh Y, et al : Neocortical and hippocampal glucose hypometabolism following neurotoxic lesions of the entorhinal and perirhinal cortices in the non-human primate as shown by PET. implications for Alzheimer's disease. *Brain* 122 : 1519-1531, 1999
  - 12) Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, et al : Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43 : 304-311, 2002
  - 13) Sperling RA, Bates JF, Chua EF, et al : fMRI studies of associative encoding in young and elderly controls and mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 44-50, 2003
  - 14) Mosconi L, Pupi A, De Cristofaro MT, et al : Functional interactions of the entorhinal cortex : an <sup>18</sup>F-FDG PET study on normal aging and Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 45 : 382-392, 2004
  - 15) Hirao K, Ohnishi T, Matsuda H, et al : Functional interactions between entorhinal cortex and posterior cingulate cortex at the very early stage of Alzheimer's disease using brain perfusion single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 27 : 151-156, 2006
  - 16) Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, et al : Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease : an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 128 : 1790-1801, 2005
  - 17) Bonte JF, Harris TS, Roney CA, et al : Differential diagnosis between Alzheimer's and frontotemporal disease by the posterior cingulate sign. *J Nucl Med* 45 : 771-774, 2004
  - 18) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al : Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 17 : 302-316, 2002
  - 19) Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, et al : Superiority of three-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 45 : 1450-1457, 2004
  - 20) Nakano S, Yamashita F, Matsuda H, et al : Relationship between delusions and regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* 21 : 16-21, 2006
  - 21) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, et al : Correction for partial volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med* 44 : 1243-1252, 2003
  - 22) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, et al : Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging : is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *Am J Neuroradiol* 22 : 1680-1685, 2001
  - 23) Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, et al : In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage* 14 : 298-309, 2001
  - 24) Frisoni GB, Testa C, Zorzan A, et al : Detection of grey matter loss in mild Alzheimer's disease with voxel based morphometry. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73 : 657-664, 2002
  - 25) Busatto GF, Garrido GE, Almeida OP, et al : A voxel-based mor-

- phometry study of temporal gray matter reductions in Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 24 : 221-231, 2003
- 26) Chetelat G, Desgranges B, De La Sayette V, et al : Mapping gray matter loss with voxel-based morphometry in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 13 : 1939-1943, 2002
  - 27) Pennanen C, Testa C, Laakso MP, et al : A voxel based morphometry study on mild cognitive impairment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 76 : 11-14, 2005
  - 28) Chetelat G, Desgranges B, de la Sayette V, et al : Mild cognitive impairment : can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 60 : 1374-1377, 2003
  - 29) Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, et al : Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *Neuroreport* 12 : 851-855, 2001
  - 30) Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, et al : Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease : a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 : 1104-1113, 2003
  - 31) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, et al : MCI conversion to dementia and the APOE genotype : a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 63 : 2332-2340, 2004
  - 32) Encinas M, De Juan R, Marcos A, et al : Regional cerebral blood flow assessed with 99 mTc-ECD SPET as a marker of progression of mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30 : 1473-1480, 2003
  - 33) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al : The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 28 : 1014-1021, 2005
  - 34) Killiany RJ, Hyman BT, Gomez-Isla T, et al : MRI measures of entorhinal cortex vs hippocampus in preclinical AD. *Neurology* 58 : 1188-1196, 2002
  - 35) deToledo-Morrell L, Stoub TR, Bulgakova M, et al : MRI-derived entorhinal volume is a good predictor of conversion from MCI to AD. *Neurobiol Aging* 25 : 1197-1203, 2004
  - 36) Chetelat G, Landeau B, Eustache F, et al : Using voxel-based morphometry to map the structural changes associated with rapid conversion in MCI : a longitudinal MRI study. *Neuroimage* 27 : 934-946, 2005
  - 37) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, et al : Binding of two potential imaging agents targeting amyloid plaques in postmortem brain tissues of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res* 1025 : 98-105, 2004

## 画像 (PET)

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) に対する従来のアプローチは、発症後の対症的治療のみであったが、有効な脳機能改善薬の登場、環境設定や行動的介入による治療法の開発、行政側のパラダイムシフトにより、早期診断、早期介入、さらには発症予防へと大きく変わりつつある。さらに分子レベルでの病態解明が進み、疾患の発症や進展を抑える治療法が実用化すれば、早期診断、発症前診断へのニーズが一気に高まると予想される。そのなかで、脳ブドウ糖代謝を測定することのできる $[^{18}\text{F}]2\text{-fluoro-2-deoxy-D-glucose}$  (FDG) による PET 検査 (FDG-PET) は早期診断、鑑別診断に最も感度、特異性の高い実用的検査法の 1 つである<sup>1-3)</sup>。また、脳ブドウ糖代謝は神経活動をよく反映するため、病態を理解するうえで重要なツールでもある。現在、日本では PET による AD 診断に保険適用は認められておらず、すでに保険適用が認められている脳血流シンチグラフィによる機能画像診断が普及しているが、米国では 2004 年、AD と前頭側頭型認知症の鑑別診断に FDG-PET の保険適用が認められ、早期診断についても十分なエビデンスがそろえば適用が認められる方向にある。わが国ではがん診断を目的とした PET 装置の普及がすでに先行しており、FDG-PET 施行可能な施設は 2006 年 3 月現在で国内に 112 カ所にまで増えている。今後 AD 早期診断に対するニーズが高まり、保険適用への道が開かれれば FDG-PET による AD 診断も急速に普及していくものと考えられる。本章では FDG-PET を中心に AD 診断における PET の意義について述べる。また、最近開発された PET による脳アミロイドイメージング法についても紹介する。

### 変性マーカーとしての糖代謝測定の意義

脳は、その神経活動のエネルギー源をもっぱらブドウ糖の酸化的リン酸化に依存していることから、局所脳ブドウ糖代謝は局所の神経活動をよく反映している<sup>4)</sup>。AD はシナプス機能の低下が神経細胞脱落に先行するので、形態的な萎縮が生じるよりも前に、神経活動の低下を局所脳糖代謝の低下として FDG-PET により、とらえることができる。また、脳変性疾患は、疾患によっ

て脳機能低下を生じやすい部位に特徴があるため、全脳の糖代謝の分布を3次元的に把握することは鑑別診断に極めて有用である。脳血流も局所の神経活動を間接的に反映しているため、脳ブドウ糖代謝を測定するのと同等の意義がある。ADでは脳ブドウ糖代謝低下の程度が血流低下の程度よりも大きいことが知られており<sup>5)</sup>、変性マーカーとしては糖代謝の方がより鋭敏である。

## FDG-PET 検査の原理

[<sup>18</sup>F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) はブドウ糖の2位の水酸基がポジトロン放出核種である [<sup>18</sup>F] に置換したブドウ糖の類似化合物である。体内に投与されたFDGはブドウ糖と同様にグルコーストランスポータによって血液中から脳内に取り込まれ、解糖系の第1酵素であるヘキソキナーゼによってブドウ糖と同様にリン酸化を受ける。リン酸化を受けたFDGは解糖系の第2酵素の基質とはならず、脱リン酸化反応もほとんど起こらないため、脳内にトラップされる。トラップされるFDGの量は、脳局所のブドウ糖消費量を反映している。

厳密に脳ブドウ糖消費量を定量測定するには、コンパートメントモデル(図1)に基づきFDG代謝の速度定数(\*K<sub>1</sub>, \*k<sub>2</sub>, \*k<sub>3</sub>, \*k<sub>4</sub>)を推定し、FDGの代謝速度とブドウ糖の代謝速度(K<sub>1</sub>, k<sub>2</sub>, k<sub>3</sub>, k<sub>4</sub>)が脳内で既知の一定の関係にあるとの仮定のもとに、ブドウ糖代謝速度を推定する<sup>6)</sup>。このためには、血液中と脳組織内のFDG濃度の経時変化を知る必要があり、連続的な動脈採血と脳内放射能分布の変化を約1時間連続撮影するダイナミックスキャンを行う。しかし実際には投与一定時間(45~60分)後に脳内に存在するFDG量は、正式な方法で測定した局所ブドウ糖代謝率と極めてよく相関することが知られている。

脳内の代謝が全般的かつ均一に低下するような病態は、特に変性疾患ではほとんど存在しないので、診断には局所糖代謝の低下パターンが必要となる。したがって、変性疾患の診断目的でFDG-PET検査を行う場合は、動脈採血とダイナミックスキャンは省略してよい。定量測定を行うことの利点は、ブドウ糖の脳内への移送機能(K<sub>1</sub>)と、脳内での消費(k<sub>3</sub>)の要素を分けてみるのが可能な点であり、病態の詳細を理解するうえで有用な情報を得ることができる。

## FDG-PET 検査の実際

実際の検査は、FDGを静脈内に投与し、45~60分ベッド上で安静を保ち、