

図 1 FDG の動態モデル

FDG はブドウ糖と同様に 1 型グルコーストランスポータにより血液脳関門を通過し、解糖系第 1 酵素のヘキソキナーゼにより 6 位の炭素がリン酸化を受け、FDG-6 リン酸となる。しかし、次のイソメラーゼの基質とはならないことと、脱リン酸化反応が極めて緩徐なため、実質的に FDG-6 リン酸の形で脳にトラップされる。FDG を用いた PET 計測では、動脈血中の FDG 濃度 (C_p^*) を採血により、脳における FDG 濃度 ($C_e^* + C_m^*$) を PET カメラによりそれぞれ経時的に実測したデータから、このモデルに基づいて FDG の速度定数を最小自乗法により推定し、ブドウ糖の代謝速度を求める。

その後脳内の放射能分布を PET カメラで撮影する⁷⁾。この際、被験者の食事のコントロールと、撮影までの環境が重要である。食後間もない時間帯は、血液から脳以外の組織へのブドウ糖の移行が増加している。このような状態で検査を行うと、FDG の脳への取り込みが絶食時の半分から 3 分の 1 程度にまで減少し、その結果画質が悪くなる。このため通常 5 時間以上の絶食の後に検査を行う。耐糖能障害を合併している場合や、何らかの理由で絶食条件を守ることができなかった場合は、診断の質が低下する場合がある。統計画像で判定した時の局所分布に影響する場合もあるので、病歴と当日の食事について必ず問診して確認するとともに、検査時に血糖値を測定して、読影の参考とする。FDG を投与してから撮影までの間の脳活動が FDG 分布に影響を及ぼすため、その間はむやみに体を動かしたり、音楽を聴く、読書をする、などは極力避け、静かであり明るい部屋のベッド上で眠らずに安静にした状態を保たせる。アイパッチや耳栓で視聴覚を遮断する場合もある。吸収補正のためのトランスミッションスキャンは計算ではなく、実測に基づいて行うことが望ましい。

PET 画像を読影する際には、萎縮、脳溝の開大、血管病変の存在などが局所脳代謝画像に影響するため、必ず形態画像である脳の MRI または X 線 CT 画像を参照して、診断する。

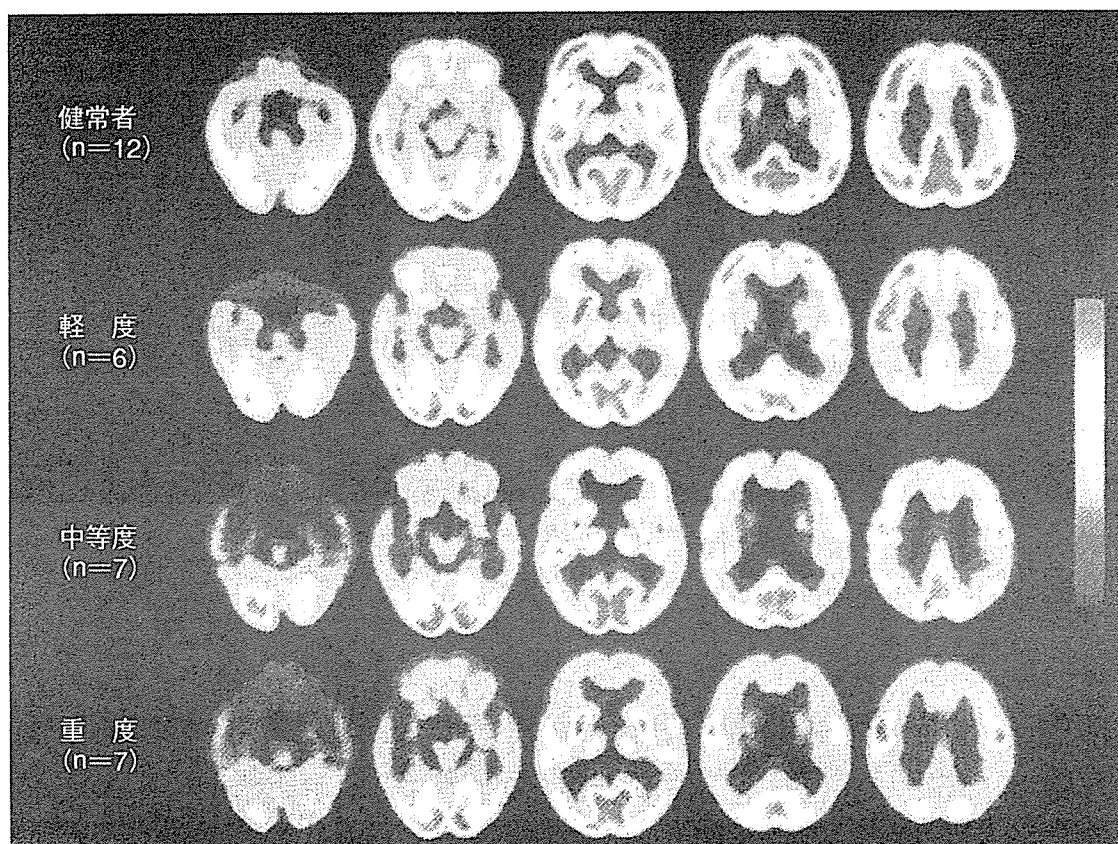


図 2 アルツハイマー病の進行に伴う FDG-PET 画像の平均的变化

20 症例の AD 患者を改訂版長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) 得点により 20 点以上を軽度, 10 点台を中等度, 10 点未満を重度の 3 群に分け, それぞれの平均画像を作成し, 平均的進行過程を調べた。代謝低下は後部帯状回, 前楔部に始まり, 頭頂葉・側頭葉外側, 側頭葉内側, 前頭葉に及ぶ。後頭葉や一次運動感覚野は進行しても比較的良好に保たれる。

PET の画像を後に述べる統計画像で判定する場合は, 十数例から数十例の正常対照データが必要になる。自施設の正常データを持つことが望ましいが, やむをえず他施設のデータを用いる場合は, 撮影条件やカメラの違いが診断の精度に影響するので, 自施設のデータとの質的相違を十分吟味したうえで用いなければならない。施設間の診断精度のバラツキを少なくするためには, 撮影法やデータ解析法の標準化を行う必要がある。

アルツハイマー病の FDG-PET 画像の特徴

AD は病理学的には側頭葉の嗅内野の変化が最も早期に生じるといわれているが, 機能画像でとらえることのできる最も早期の変化は後部帯状回や前楔部の代謝低下である⁸⁾。その後, 代謝低下は頭頂葉, 側頭葉の外側部におよび, 進行すると側頭葉の内側や前頭葉の代謝も低下してくる。一次運動感覚

1. 総論

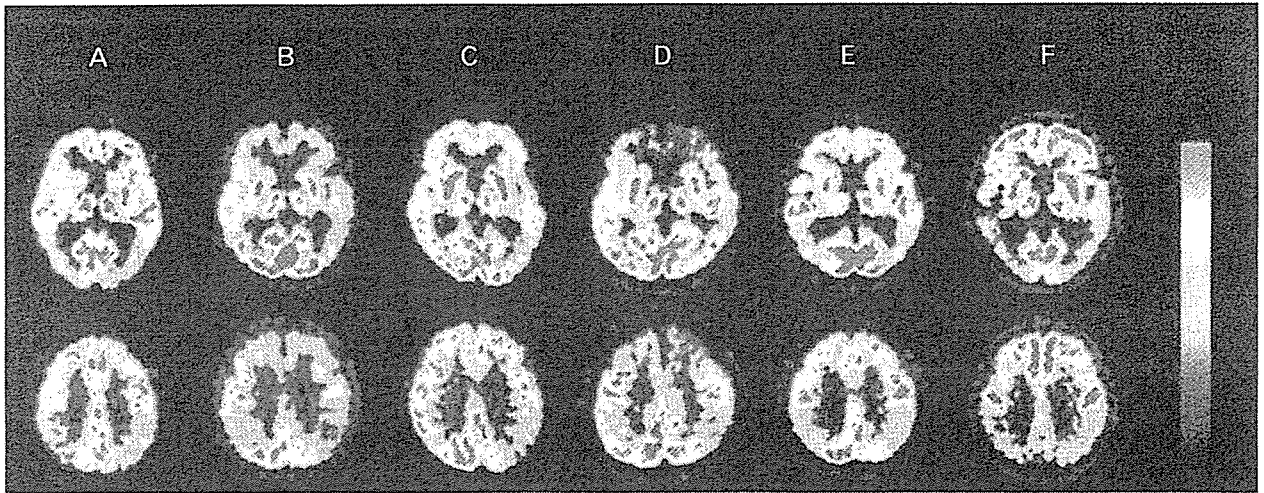


図3 アルツハイマー病のFDG-PET画像の個人差

6例(AからF)のFDG-PET画像を示す。左右差が目立つ症例や、前頭葉の代謝低下が初期から目立つ症例など個々の症例の画像は多彩である。

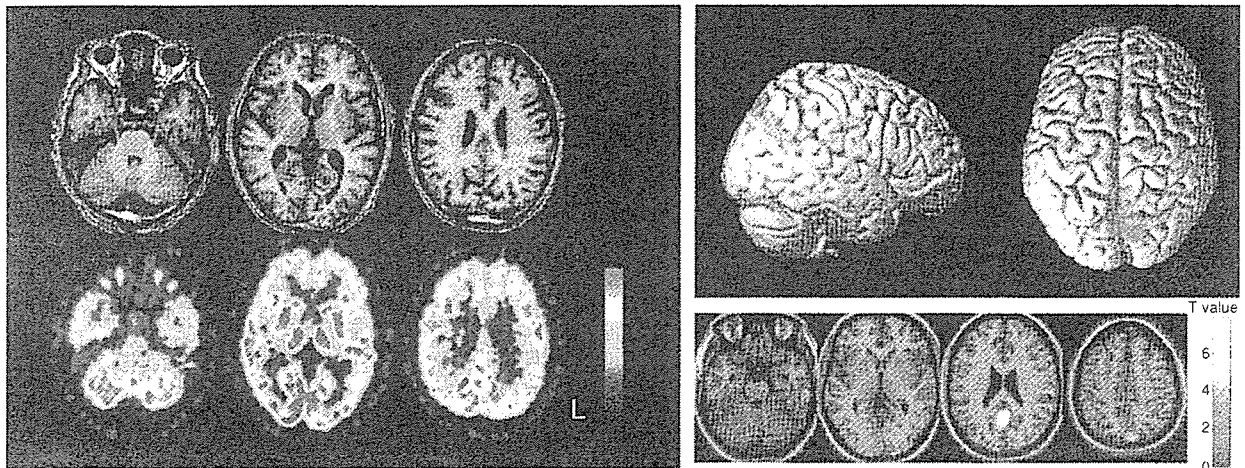


図4 統計画像(SPM)による早期アルツハイマー病の診断

症例は76歳男性、自覚的もの忘れで受診したが生活に障害はない。MMSE 28点、CDR 0.5であった。MRIとFDG-PETの視覚的読影では明らかな異常を指摘できなかったが、SPMによる統計画像で50名の健常者と比較すると後部帯状回の代謝低下が検出された。

野や後頭葉は進行しても代謝の低下は比較的少ない。われわれの経験では、CDR 0.5、MMSE 24点以上のいわゆる軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)相当の患者においても、FDG-PETではすでに明確な側頭頭頂葉領域の低下を示す典型的なパターンを呈していることが多い。このことからみると、FDG-PETを使えば、かなり早期の段階で診断が可能であると考えられる。

図2は各病期のADにおけるFDG-PET画像の平均的な特徴を示してい

る。代謝低下は後部帯状回，前楔部に始まり，頭頂葉・側頭葉外側，側頭葉内側，前頭葉に及ぶ。後頭葉や一次運動感覚野は進行しても比較的よく保たれる。しかし，実際に個々の症例でみると，代謝低下のパターンは極めて多彩である（図3）。視覚的読影のみで診断することは，特に早期の症例では必ずしも容易ではない。そこで，読影者に依存しない客観的な画像の判定方法として，統計画像法が広く用いられるようになってきた。統計画像法とは，症例の画像を標準脳に変形し，画素ごとに正常群と比較して，統計学的に有意な代謝低下のある部位を検出する技法で，3D-SSP⁹⁾やSPM¹⁰⁾が用いられている。特に早期の軽微な代謝低下を検出する感度に優れている。図4は自覚的なもの忘れで受診した早期AD例のstatistical parametric mapping (SPM)による統計画像診断結果である。

アルツハイマー病と鑑別の必要な変性型認知症

日常臨床においてADと鑑別が必要な変性型認知症のFDG-PET画像の特徴について述べる。これらの特徴は，脳血流SPECTともほぼ共通しており，SPECTの読影にも適用できる。

1. 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD)

非アルツハイマー型認知症のなかで脳の前部部を中心に病巣を認める疾患を呼び，従来から知られているPick病のほか，脳萎縮を伴わない前頭葉変性型認知症，認知症を伴う運動ニューロン疾患が含まれ，広義には言語機能の障害を特徴とする進行性失語症や意味記憶の障害を特徴とするsemantic dementiaもこの範疇に含まれる。したがって，FTDとは症候群であり，単一の疾患でないことに注意しなければならない。FDG-PETでは初期から脳前部部の機能が低下することを反映してADとは対照的なパターンを呈する（図5，6）。

2. レヴィー小体型認知症 (dementia with Lewy body ; DLB)

パーキンソン病 (PD) において黒質に認められるレヴィー小体が辺縁系や大脳皮質にも広汎に出現する疾患である。臨床的にはパーキンソン病が1年以上先行した後に認知機能障害や精神症状が加わるパーキンソン病認知症 (PDD) とパーキンソン症状に対して認知症症状がほぼ同時あるいは先行するもの (DLB) に分類するのが一般的であるが，疾患としては一連のスペクトラムに属するものと考えられている¹¹⁾。FDG-PET画像もPDDとDLBで本質的な差はない。この疾患におけるPET画像診断の意義は，ADとの鑑別および，PDからPDDへの移行を早期に予測することであろう。FDG-PET

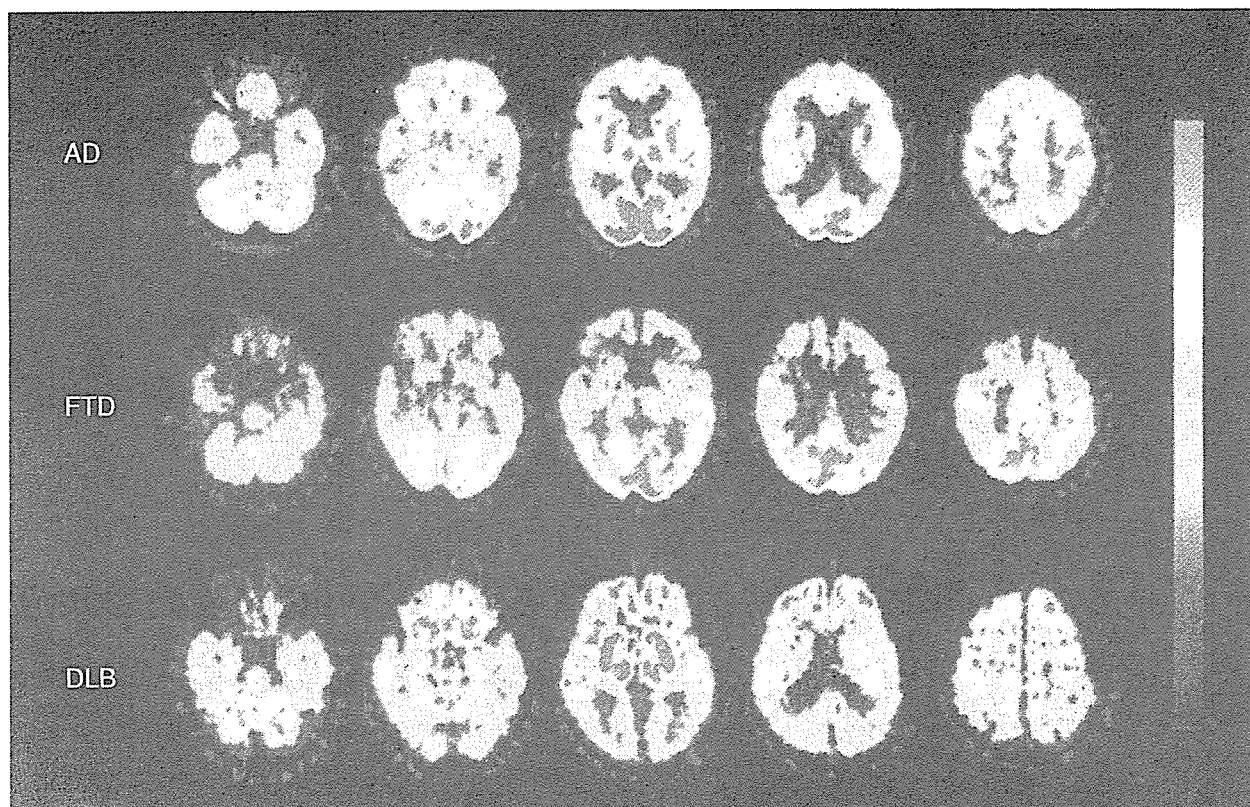


図 5 代表的認知症疾患の症例の FDG-PET 画像

上段から AD, FTD, DLB の FDG-PET 画像を示す。AD では側頭頭頂葉皮質, FTD では前頭葉と前部側頭葉皮質, DLB では側頭頭頂葉に加え後頭葉の代謝低下が認められ, それぞれの疾患に特徴的な代謝低下パターンが認められる。

の特徴は AD と同様に, 後部帯状回, 前楔部, 側頭頭頂葉皮質に代謝低下が見られるが, AD では比較的よく保たれる後頭葉皮質の代謝低下が認められることが特徴であり¹²⁾, また, 線条体や海馬の代謝が AD に比べて相対的に高いことも鑑別のポイントとなる (図 5, 6, 7)。

近年, 塩酸ドネペジルによる AD の治療が普及し, PET 検査時にすでに同薬を服薬している場合もみられるが, 塩酸ドネペジルの服用は線条体の代謝をやや亢進させる作用があるので¹³⁾, DLB との異同を鑑別する際には注意を要する。DLB における広範な皮質機能の低下は, 神経細胞脱落とは関連しないと考えられているが, 蓄積したリン酸化 α -シヌクレインに関連した神経伝達障害であるのか, 皮質に投射する脳部位の機能低下を反映した遠隔効果であるのかはまだよくわかっていない。

3. 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP)

パーキンソン病類似症状, 特に立位バランス障害に加え, 垂直眼球運動障害, 仮性球麻痺などとともに認知症を呈する疾患である。臨床症状は多彩で,

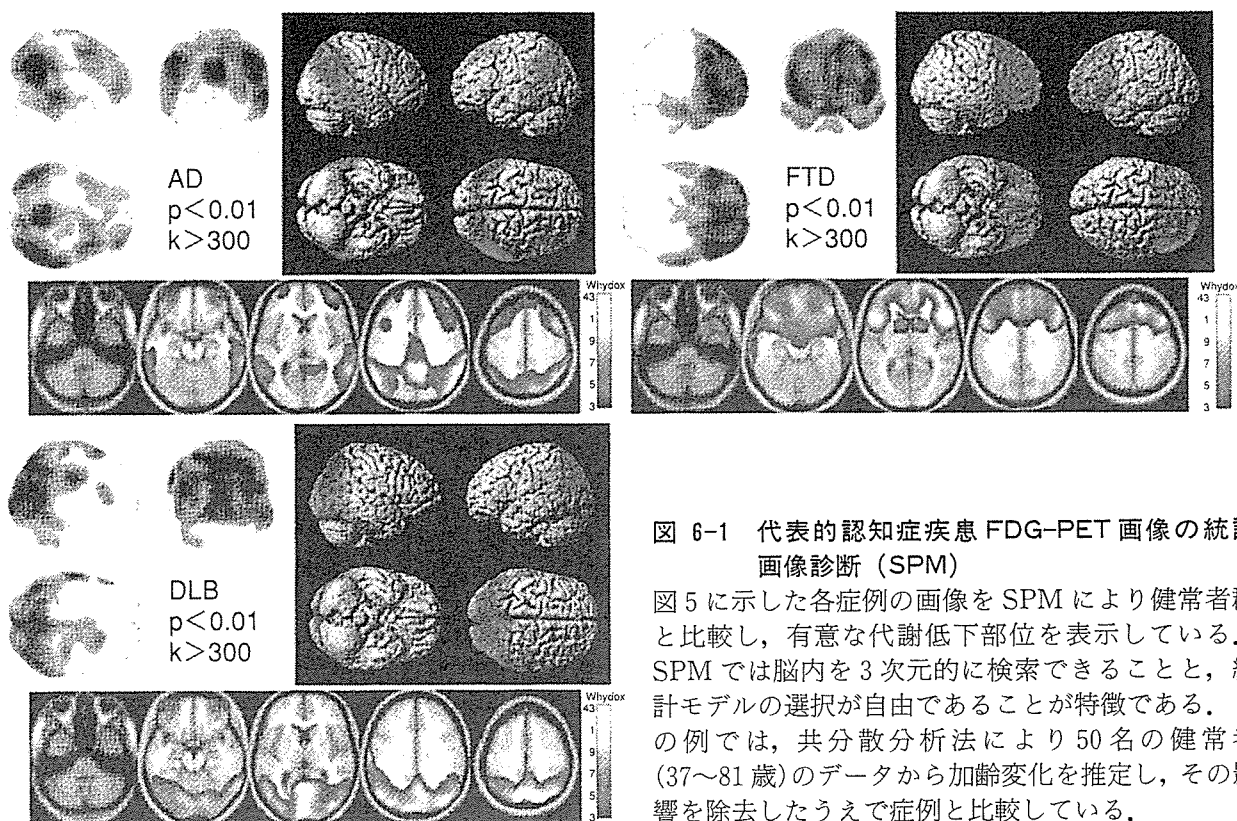


図 6-1 代表的認知症疾患 FDG-PET 画像の統計画像診断 (SPM)

図 5 に示した各症例の画像を SPM により健常者群と比較し、有意な代謝低下部位を表示している。SPM では脳内を 3 次元的に検索できることと、統計モデルの選択が自由であることが特徴である。この例では、共分散分析法により 50 名の健常者 (37~81 歳) のデータから加齢変化を推定し、その影響を除去したうえで症例と比較している。

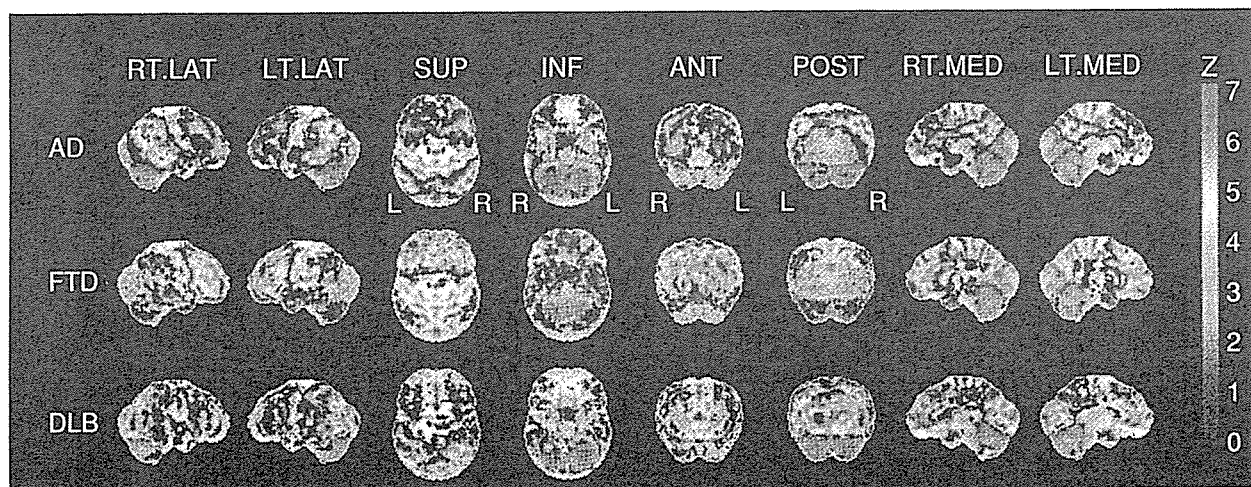


図 6-2 代表的認知症疾患 FDG-PET 画像の統計画像診断 (3 D-SSP)

図 5 に示した各症例の画像を 3D-SSP により健常者群と比較した結果を示す。3D-SSP は脳表方向に投影した皮質の代謝分布を年代別の正常データベースと比較し、画素ごとに正常分布からの隔たり (Z スコア) を求めることができる。操作が容易であり、脳表投影画像なので脳萎縮の影響を受けにくいといわれている反面、脳の内部構造の機能変化をとらえることは難しい。

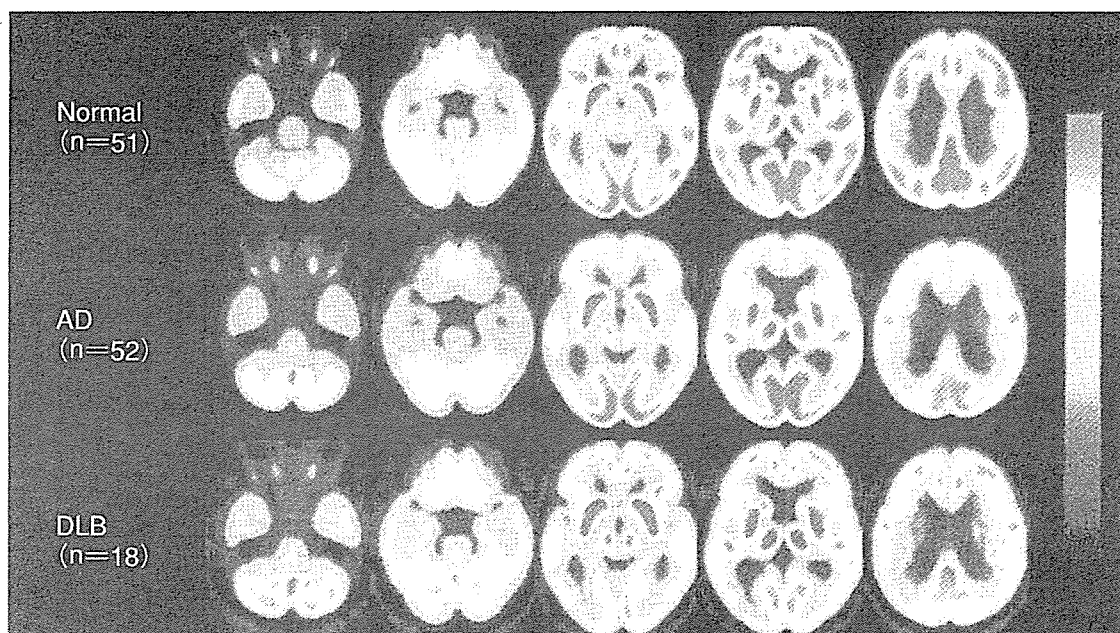


図 7 アルツハイマー病とレヴィー小体型認知症の PET 画像の比較

上段：健常者 (51 名)，中段：AD (52 症例)，下段：DLB (18 症例) の平均画像を示す。両疾患で外側側頭葉，頭頂葉皮質代謝の低下のパターンはよく似ているが後頭葉の代謝が AD では保たれているのに対し，DLB では低下している点と，海馬や線条体の代謝が DLB では相対的にやや亢進している点に違いがみられる。

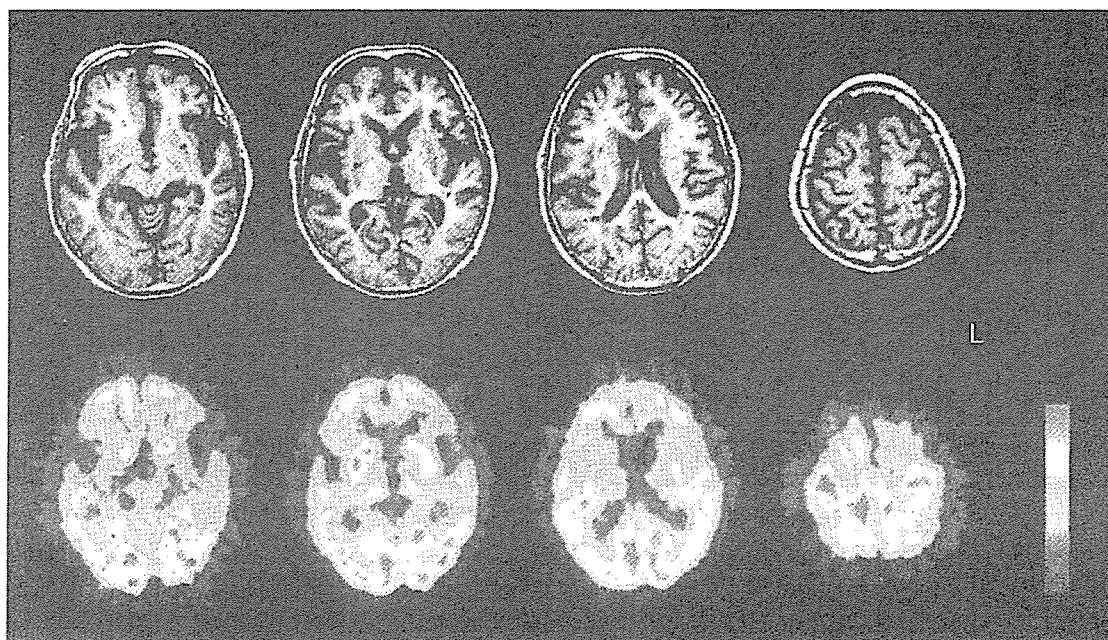


図 8 進行性核上性麻痺の PET 画像

易転倒傾向で発症し，構音障害，記銘力低下が加わった 69 歳男性の MRI 画像 (上段) と FDG-PET 画像 (下段)。前頭葉，特に内側部，前頭弁蓋部の代謝低下を認める。

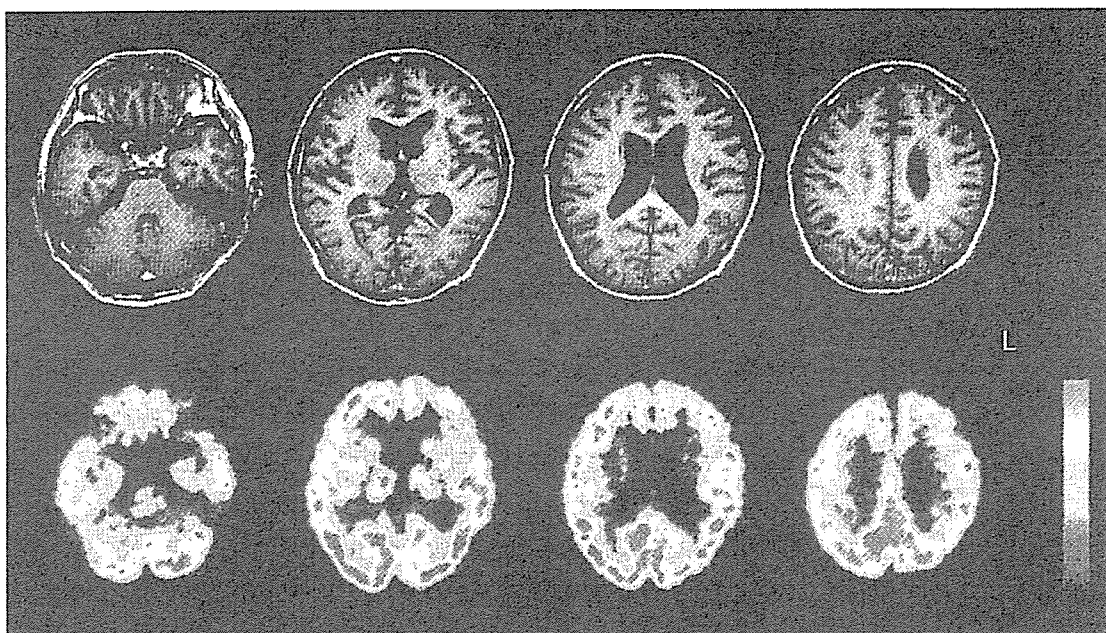


図 9 大脳皮質基底核変性症の PET 画像

右手の巧緻運動障害，ジストニア肢位で発症した 72 歳男性の MRI 画像（上段）と FDG-PET 画像（下段）．中心前回を含めた左前頭葉，左被殻，左視床の代謝低下を認め，左右差が目立つ．

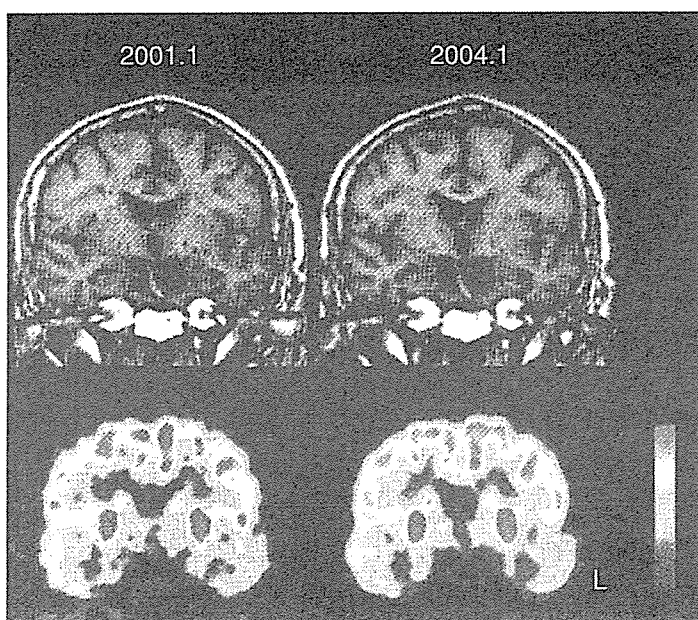


図 10 嗜銀顆粒性認知症を疑われる症例の PET 画像

82 歳女性，病識の乏しい健忘症状で受診．進行は緩徐で身のことはできる．3 年の経過で側頭葉内側の代謝低下が進行しているが，頭頂葉や外側側頭葉は比較的よく保たれている．

認知症が前面に発症することがあり，他の変性型認知症との鑑別が必要となるが，運動障害や嚥下構音障害が比較的速やかに進行するので，介護上困難の多い疾患である．FDG-PET では前帯状回や前頭弁蓋部の代謝低下が特徴であるほか，中脳の代謝低下が早期から見られることが特徴である¹⁴⁾(図 8)．

4. 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD)

左右差の比較的はっきりした運動障害, 特に alien hand と呼ばれるようなジストニア肢位または運動を特徴とするが, 皮質の巣症状で発症することもある. FDG-PET の所見は, 皮質の一部と線条体, 視床の代謝低下が一側に強く認められることである¹⁵⁾. 特に中心前回に強い萎縮と代謝低下が認められることが多い(図 9). 左右差は初期に強く, 進行とともに目立たなくなる.

5. 嗜銀顆粒性認知症 (argyrophilic grain dementia ; AGD), 神経原線維変化優位型認知症 (neurofibrillary tangle predominant dementia ; NFTD)

前者は, 嗜銀顆粒 (グレイン) が, 側頭葉の内側部を中心に出現する. 後者は, 老人斑に比べ神経原線維変化が優位に出現する疾患であり, いずれも臨床疾患概念としてはまだ確立されていない. これらは老年者タウオパチーと呼ばれる病態群であるが, 老年者の連続剖検における検討では両者をあわせると AD に匹敵する頻度があると報告されている¹⁶⁾. 高齢者に多く, 健忘症状が主体で進行の比較的緩徐な認知症を呈する. 多くは AD と診断されているが, 家族が高齢のためだろうと考えて, 生前は認知症として認識されていない症例もある. MCI のなかに含まれ, AD と鑑別が必要な疾患として考慮する必要があり, 今後, 臨床診断基準の確立が必要な疾患である. AGD と考えられる症例の FDG-PET の特徴は側頭葉内側部に比較的高度だが限局した糖代謝低下が認められることで, 数年を経ても代謝低下が外側皮質へ進展しないことである. 側頭葉外側部や頭頂葉の代謝は相対的によく保たれる(図 10).

介入治療の有効性の判定

これまで AD の診断における FDG-PET の役割について述べてきたが, 今後の方向性についていくつか紹介する.

AD の脳機能改善, あるいは病態メカニズムの進展を阻止するための治療法の開発が精力的に進められている. 従来薬剤の治験は主として行動学的な指標に基づいていたが, FDG-PET で脳代謝をモニターすることにより, 薬剤の効果をより直接的・客観的に検証することが期待できる. 薬剤に限らず, 音楽療法や絵画療法など行動学的な治療法も含め, さまざまな介入的治療・予防法の効果を検証する手段として使うことができると考えられる. 塩酸ドネペジルによる効果をみた例を図 11 に示す.

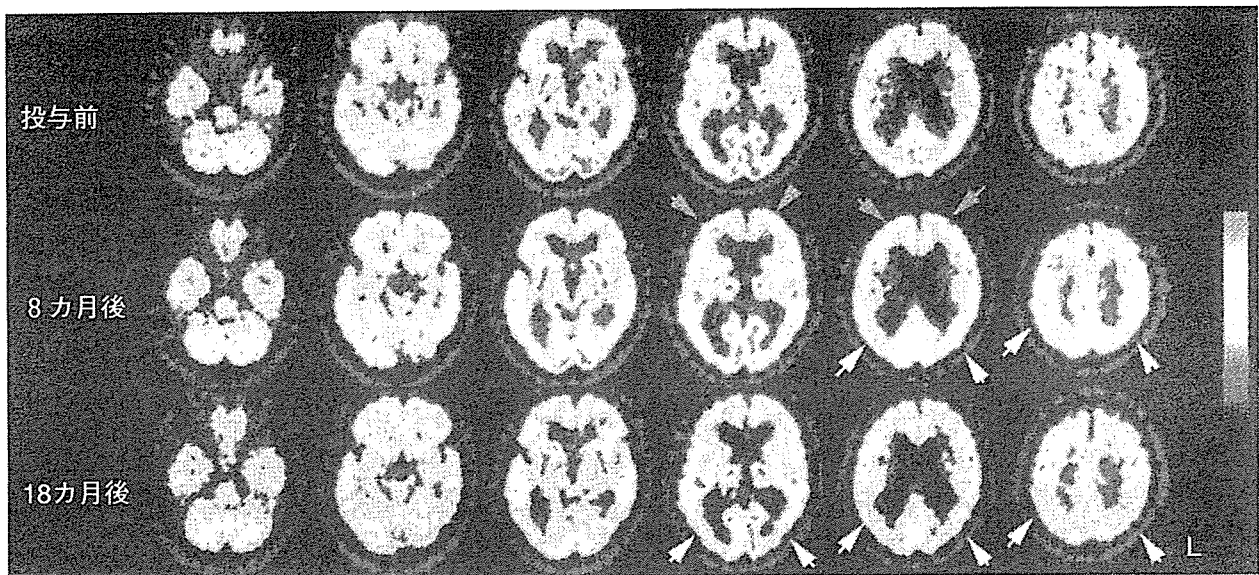


図 11 塩酸ドネペジル治療の効果

塩酸ドネペジルが著効した AD の 62 歳男性。治療開始前 (上段)、投与開始から 8 カ月後 (中段)、18 カ月後 (下段) の FDG-PET 画像を示す。意欲や認知機能の改善のみられた投与開始 8 カ月後の画像では、両側前頭葉の糖代謝が投与前に比べ改善しているが (赤矢印)、効果は徐々に減弱し、18 カ月後には前頭葉の代謝はおおむね投与前のレベルに戻っていて、臨床症状とよく対応する。一方、両側の側頭頭頂葉の代謝低下は一貫して進行しており (青矢印)、脳機能は一過性、部分的に改善されるものの原疾患の進行が止められるわけではないことがわかる。

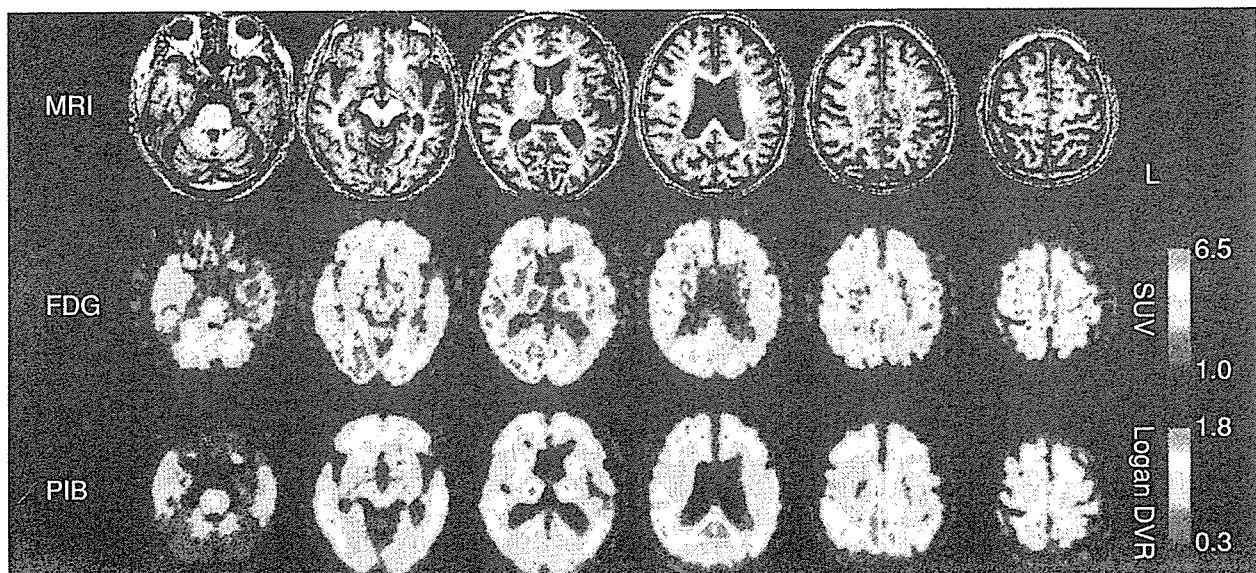


図 12 ピッツバーグコンパウンド (PIB) と PET によるアミロイドイメージング

86 歳男性, AD. 上段: MRI, 中段: FDG 画像, 下段: ^{11}C PIB によるアミロイドイメージング. PIB は前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉皮質のほか, 視床や線条体にも集積する。

β アミロイド蓄積の画像化

UCLA¹⁷⁾やピッツバーグ大学¹⁸⁾, トロント大学¹⁹⁾などにより, AD で老人斑を形成する β アミロイド蛋白を標識する PET 製剤が相次いで開発された。最初に臨床で評価された UCLA の FDDNP はアミロイドだけでなく, 神経原線維変化にも集積することがわかり, 特異性の点ではピッツバーグ大学の開発した PIB が現在のところ最も有望視され, 世界の十数施設で臨床評価が行われている。PIB によるアミロイドイメージングの自験例を図 12 に示す。

わが国では生体機能研究所で開発されたプローブ (BF コンパウンド)²⁰⁾の臨床が東北大学を中心に始まっている。このアプローチは疾患特異的な異常蛋白蓄積のプロセスそのものを画像化できるので, アミロイド蓄積を予防あるいは除去することのできる根本的な治療法が開発された場合, そのモニターに利用できると期待されている。また, アミロイド蓄積の始まりは, 実際に認知機能障害が発症する数年前に遡ると考えられており, 発症前診断への応用も期待されている。ただ, アミロイドプローブによる早期診断の感度が FDG-PET に勝るかどうかはまだわかっておらず, また, *in vivo* で得られた PET 画像の所見が, 従来の病理学的知見とは必ずしも一致せず, トレーサの集積が実際に何を反映しているのか, まだ十分には説明されていないことなど, 今後検討すべき点は少なくない。しかし, AD に対するアプローチが対症的治療から根本的治療, 発症予防へと展開するうえでのキーとなる技術であり, 今後の発展が期待される。アミロイドプローブと同様の発想で, 変性疾患で脳に蓄積する異常蛋白, たとえばリン酸化タウやリン酸化 α-シヌクレインを特異的に標識する PET 薬剤が開発されれば, レヴィー小体病やタウオパチーなど変性疾患の特異的診断も可能となる。

以上 PET は, 今後ほぼ確実に, 認知症の一般診断レベルに利用されることが予想される検査であり, 認知症診療に携わる場合, 海外の動向を含め, キャッチアップを心がけることが望まれる領域である。

(石井 賢二)

文 献

- 1) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, et al : Practice parameter : diagnosis of dementia (an evidence-based review). report of the quality standards subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 56 : 1143-1153, 2001
- 2) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al : Positron emission tomography in evaluation of dementia. *JAMA* 286 : 2120-2127, 2001
- 3) Neuroimaging Work Group of Alzheimer's Association : The use of MRI and PET for clinical diagnosis of dementia and investigation of

- cognitive impairment : a consensus report. (<http://www.alz.org/Research/papers.asp>)
- 4) Hertz L, Dienel GA : Energy metabolism in the brain. Dwyer DS, eds : Glucose metabolism in the brain, San Diego, Academic Press, 2002
 - 5) Fukuyama H, Ogawa M, Yamauchi H, et al : Altered cerebral energy metabolism in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 35 : 1-6, 1994
 - 6) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al : Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18) 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : validation of method. *Ann Neurol* 6 : 371-388, 1979
 - 7) 石井賢二 : 脳疾患一測定法と正常画像. 伊藤正敏, 遠藤啓吾, 越智宏暢, 他編 : 臨床医のためのクリニカルPET, 東京, 先端医療技術研究所, 2001
 - 8) 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
 - 9) Signorini M, Paulesu E, Friston K, et al : Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [18 F]FDG PET : a clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 9 : 63-80, 1999
 - 10) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36 : 1238-1248, 1995
 - 11) 村山繁雄, 齊藤祐子 : パーキンソン病に伴う痴呆一びまん性Lewy小体病の位置付け. *内科* 93 : 724-726, 2004
 - 12) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al : Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47 : 462-466, 1996
 - 13) Tune L, Tiseo PJ, Leni J, et al : Donepezil HCl (E 2020) maintains functional brain activity in patients with Alzheimer disease : results of a 24-week, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Geriatr Psychiatry* 11 : 169-177, 2003
 - 14) Mishina M, Ishii K, Mitani K, et al : Midbrain hypometabolism as early diagnostic sign for progressive supranuclear palsy. *Acta Neurol Scand* 110 : 128-135, 2004
 - 15) Blin J, Vidailhet MJ, Pillon B, et al : Corticobasal degeneration : decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Mov Disord* 7 : 348-354, 1992
 - 16) 村山繁雄, 齊藤祐子, 笠畑尚喜 : 軽度認知機能障害の神経病理. *神経進歩* 48 : 441-449, 2004
 - 17) Shoghi-Jadid SK, Small GW, Agdeppa ED, et al : Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10 : 24-35, 2002
 - 18) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 55 : 306-319, 2004
 - 19) Verhoeff NPLG, Wilson AA, Takeshita S, et al : In-vivo imaging of Alzheimer's disease β -amyloid with [^{11}C] SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 12 : 584-595, 2004

1. 総論

- 20) Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, et al : A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. J Mol Neurosci 24 : 247-255, 2004

髄液バイオマーカー

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の脳脊髄液 (cerebrospinal fluid ; CSF) バイオマーカーの特徴としては, CSF タウの上昇と CSF amyloid β 42 ($A\beta$ 42) の低下がある。これまで, 1995 年頃より多施設で検討されている。さらに, リン酸化タウ (phosphorylated tau : p-タウ) の上昇が, より特異性の高い検査として報告されている。本章では, CSF タウと $A\beta$ 42, および, CSF p-タウについて概説するとともに, 脳脊髄液バイオマーカーの早期診断における有用性 (軽度認知障害における髄液バイオマーカー), および髄液バイオマーカー (CSF $A\beta$ 42, タウ, p-タウ) と病理所見との対比, また, 髄液ホモバニリン酸 (homovanillic acid ; HVA), 水酸化インドール酢酸 (5-hydroxyindole acetic acid ; 5 HIAA) と組み合わせたレヴィー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) の髄液所見の特徴について述べる。

脳脊髄液タウと $A\beta$ 42

AD における CSF タウと $A\beta$ 42 の検討については, これまで多くの報告と総説があり, CSF タウの上昇と CSF $A\beta$ 42 の低下をもとにした臨床診断上の有用性は, ほぼ確立されている¹⁾。しかし, その診断感度や特異性は, 報告によってばらつきがあり, いくつかの問題点も指摘されている。

CSF タウの上昇は, AD に特徴的であるが, その他, クロイツフェルト・ヤコブ病 (Creutzfeldt-Jacob disease ; CJD) や髄膜脳炎, 脳梗塞急性期, 瘻れん後などで異常高値をとる。脳に何らかの破壊性病変が生じると高値となることが明らかとなった。また, 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) や前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia ; FTD) においても高値をとる場合がある。一方, AD において必ずしも高値をとるわけではなく, 約 20~30% の AD では, タウは正常範囲となっている。

CSF $A\beta$ 42 の低下は, AD だけでなく, DLB や CJD, 髄膜脳炎, 筋萎縮性側索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis ; ALS) での低下が報告されている。また, AD において, 発症早期では CSF $A\beta$ 42 の低下は軽度あるいは

低下しない症例があること、AD 以外の変性疾患においても進行し脳の障害が広汎になると $A\beta 42$ が低下すること (CSF $A\beta 42$ の低下は全般的な脳の機能低下とも関連する) などの問題がある。最近、この特性を治療のモニターに使用する発表が相次いでいる。

脳脊髄液リン酸化タウ

一方、脳脊髄液リン酸化タウは、より特異性の高い検査法として報告されている。何らかの破壊性変化によって非特異的に CSF タウが上昇する場合でも、異常高値をとらない。後述するように、病理変化 (神経原線維変化の出現) と関連している。現在、ELISA のキットを用いて測定可能であるのは、Thr 231, Ser 199, Thr 181 のリン酸化部位をもつ p-タウである。

早期診断における有用性

軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) は、記憶障害はあるものの認知症をきたしていない状態をさす。その多くは、AD に移行するとされているが、AD に移行する群と移行せずもの忘れにとどまる群とを鑑別するマーカーが必要となる。

MCI における髄液バイオマーカーについて、Andreasen らの 2001 年の報告²⁾では、平均 CSF タウは、AD 759 pg/ml, MCI 517 pg/ml, 正常対照 264 pg/ml, また、CSF $A\beta 42$ は、AD 523 pg/ml, MCI 640 pg/ml, 正常対照 897 pg/ml と報告している。MCI においては、CSF タウ、 $A\beta 42$ とともに、AD と正常対照の中間の値をとり、正常値から異常値をとる症例までばらつきがある。

MCI の追跡結果について、Arai ら³⁾は、AD に移行した MCI では、Ser 199 p-タウが高値であったと報告している。また、Buerger ら⁴⁾は 77 症例の MCI で検討し、AD に移行した MCI では、非進行性の MCI に比して、有意に Thr 231 p-タウが高値であったと報告している。MCI レベルでの AD の早期診断に CSF p-タウは有用である。

病理所見との対応

CSF タウや p-タウ、 $A\beta 42$ といった髄液バイオマーカーの値が、実際に脳病理と関連しているかは重要な課題である。今回、脳脊髄液バイオマーカーの測定後、死亡し剖検を施行した症例において脳脊髄液の検査結果と脳病理

表 1 剖検例における CSF タウ, p-タウ, Aβ 42 (pg/ml)

	タウ	p-タウ-181	Aβ 42
AD	523.6±284.1	64.8±26.0	219.3±119.9
DLB	124.2±61.5	42.5±11.2	300.0±82.0
PSP	135.2±131.3	35.0±13.5	565.9±178.8
CBD	156.3±76.3	36.6±4.0	483.1±439.4

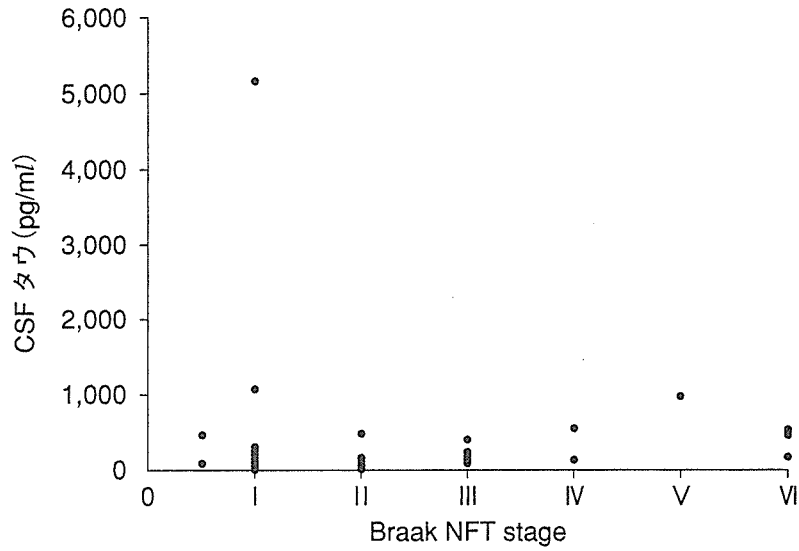


図 1 CSF タウと NFT との関連

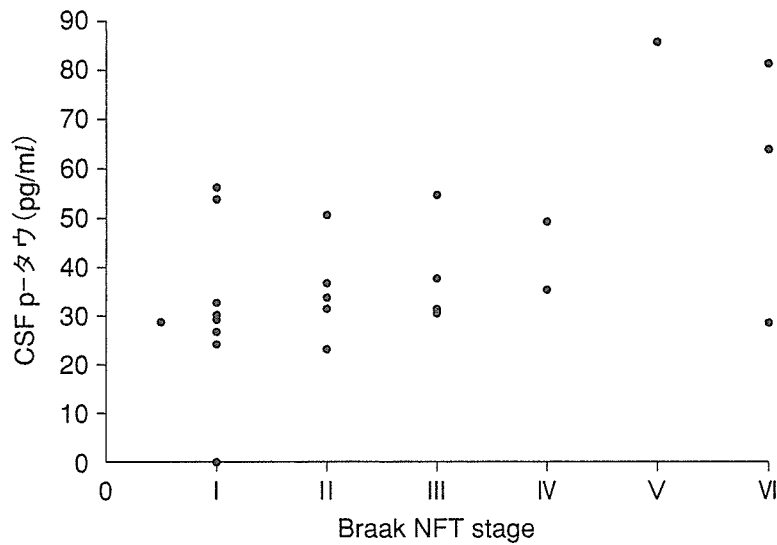


図 2 CSF p-タウと NFT との関連

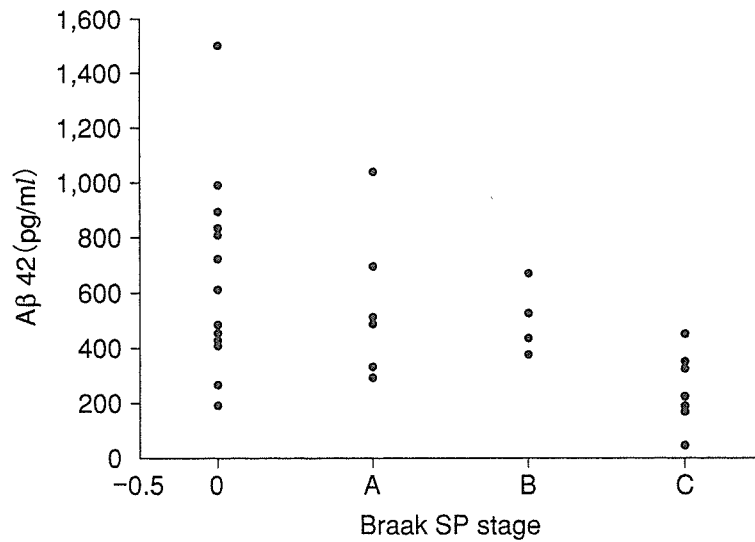


図 3 CSF Aβ 42 と老人斑 (SP) との関係

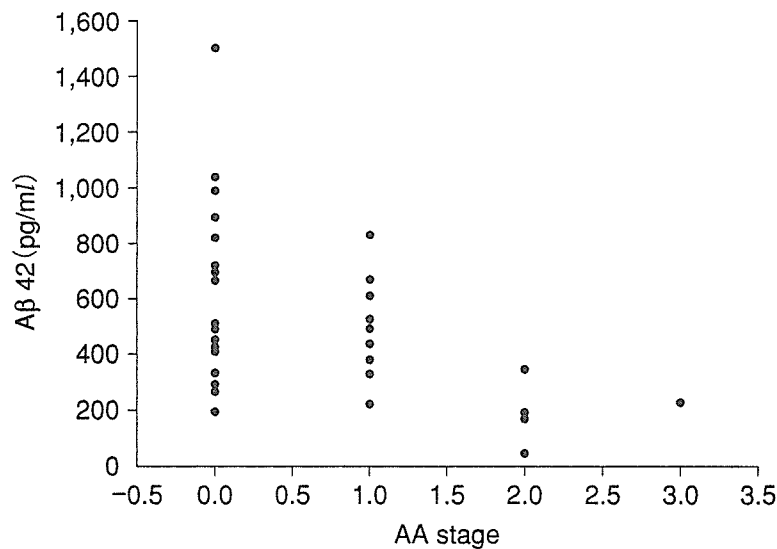


図 4 CSF Aβ 42 とアミロイドアンギオパチー (AA) との関係

像を対比して検討したので、ここに示す⁵⁾。脳病理像としては、アルツハイマー神経原線維変化 (neurofibrillary tangles ; NFT), 老人斑 (senile plaque ; SP), および、アミロイドアンギオパチー (amyloid angiopathy ; AA) について検討した。

髄液バイオマーカーと剖検所見を対応できた症例は 40 例 (男性 26 例, 女性 14 例, 平均 77.5±7.1 歳, AD 5 例, DLB 4 例, 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP) 6 例, 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) 3 例, CJD 2 例など, CSF タウ, p-タウ (phosphorylated tau-181), Aβ 42 は ELISA (Innogenetics) によって測定した。NFT, SP,

表 2 髄液バイオマーカーと病理所見との関連

		NFT	SP	AA
タウ	r	-0.005	0.081	-0.032
	p	0.976	0.618	0.848
p-タウ	r	0.534**	0.598**	0.374*
	p	0.003	0.000	0.042
Aβ 42	r	-0.390*	-0.525**	-0.448**
	p	0.030	0.002	0.009

*p<0.05, **p<0.01

AA の出現量は、鍍銀染色、コンゴレッド染色に、抗 Aβ および抗タウ抗体を用いた免疫組織染色を加え、NFT (Braak 0~VI), SP (Braak 0-C), AA (0-3) に分類して判定した。いずれもスコアが大きいほど、病理変化の程度は大きい。

それぞれの疾患(病理診断)における CSF タウ, p-タウ, Aβ 42 の結果は、表 1 に示したとおりである。やはり、AD では、CSF タウ 523.6 ± 284.1 pg/ml, p-タウ 64.8 ± 26.0 pg/ml と高値, Aβ 42 は 219.3 ± 119.9 pg/ml と低値であった。DLB では、タウ 124.2 ± 61.5 pg/ml, p-タウ 42.5 ± 11.2 pg/ml と正常, Aβ 42 は 300.0 ± 82.0 pg/ml と低値であった。CJD の 1 症例では、CSF タウ $5,179.5$ pg/ml と異常高値を示した。

髄液バイオマーカーと病理所見との対比では、CSF タウは、NFT (図 1), SP, AA のいずれとも相関しなかった。CSF p-タウは、NFT** (図 2, $r=0.534$), SP** と、また、CSF Aβ 42 は、NFT*, SP** (図 3, $r=-0.525$), AA** (図 4, $r=-0.448$) のいずれとも有意な相関が認められた (*p<0.05, **p<0.01. 表 2)。

CSF タウは、原因は問わず破壊的な脳損傷によっても増加することより、CSF p-タウの方が、より AD の病理像 (NFT, SP) を特異的に反映している。CSF Aβ 42 は Aβ の沈着 (SP, AA) と有意に相関していたことより、基本的には Aβ の病理像を反映していると考えられる。しかし、Aβ の沈着がほとんど認められない症例でも、CSF Aβ 42 の低値を示した症例があり、それ以外の機序 (脳の全般的な神経細胞の機能低下と Aβ 42 の低下との関連) も想定される。

DLB の髄液所見の特徴

DLB の脳の病理は、レヴィー小体の出現 (α-シヌクレイン蛋白の異常沈着) が特徴的であるが、まだシヌクレインの定量は実用化されていない。DLB 脳では、Aβ の沈着を高率に伴うが、AD のような NFT の出現は少ないこと

1. 総論

を反映し、CSF $A\beta$ 42 は低下、CSF タウ、p-タウは正常となる⁶⁾。また、ドパミン、セロトニン系の障害により、CSF HVA や 5 HIAA が低下する⁷⁾。

(金丸 和富)

文 献

- 1) 東海林幹夫：Alzheimer 病の診断検査法。Annual Review 神経 2005：45-52, 2005
- 2) Andreasen N, Minthon L, Davidsson P, et al：Evaluation of CSF-tau and CSF- $A\beta$ 42 as diagnostic markers for Alzheimer disease in clinical practice. Arch Neurol 58：373-379, 2001
- 3) Arai H, Ishiguro K, Ohno H, et al：CSF phosphorylated tau protein and mild cognitive impairment：a prospective study. Exp Neurol 166：201-203, 2000
- 4) Buerger K, Teipel SJ, Zinkowski R, et al：CSF tau protein phosphorylated at threonine 231 correlates with cognitive decline in MCI subjects. Neurology 59：627-629, 2002
- 5) Kanemaru K, Murayama S, Saito Y, et al：Correlation of CSF biomarkers with Alzheimer pathology. Neurobiol Aging 25(S 2)：S 365, 2004
- 6) Kanemaru K, Kameda N, Yamanouchi H：Decreased CSF amyloid β 42 and normal tau levels in dementia with Lewy bodies. Neurology 54：1875-1876, 2000
- 7) Kanemaru K, Yamanouchi H：Assessment of CSF homovanillic acid levels distinguishes dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. J Neurol 249：1125-1126, 2002

ブレインバンクの貢献

ブレインバンクとは、剖検や生検で採取された脳神経系組織を、病因解明・治療および予防法開発につながる研究のために公的な活用をする目的で運営するシステムのことである。狭義には凍結した状態で保存した組織であり、広義にはパラフィン包埋ブロック標本での保存組織も含む。狭義のものは1970年代前半からケンブリッジ大学、ついで米国に設立され、1990年前後からオランダ、オーストラリアなどに広がり、現在、欧米では脳研究のインフラストラクチャーとして、国家レベルのサポートを受けて確立している。臓器移植と同様、生前同意が基本となっているか、あるいは法律で行政解剖死体の研究使用を認める形の両方があり、前者は神経疾患、後者は精神疾患に多い。

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) 研究に限っても、ADの病理的必須構造である老人斑が、アミロイド前駆蛋白 (amyloid precursor protein ; APP) の異常処理により生成されるアミロイド β 蛋白によりなること、神経原線維変化がやはり細胞の必須構成要素である微小管関連因子であるタウ蛋白が異常リン酸化され、蓄積したものであることの基本事実は、ブレインバンク脳を用いた研究で明らかにされた。さらに、APP遺伝子異常が家族性ADの、tau遺伝子異常が家族性タウオパチーの原因になることが示されたのも同様である。この意味で、ヒト脳疾患の生化学的・分子遺伝学的研究における、ブレインバンクの意義に疑問の余地はない。

一方、ADと正常老化が連続的か否かに関して明確な回答を示したのが、Braakらの、多数連続剖検例を用いた検討である。彼らは、6,000例にのぼる連続剖検例を、ADの基本病理である、老人斑と神経原線維変化をそれぞれ高感度で検出する染色を用いて検討し、これらが連続的变化であることを示した。現在ブレインバンク脳を用いて、特定の疾患の多数例の臨床・病理学的検討を行うことは、英国パーキンソン病協会ブレインバンク、オーストラリアノースウェールズ州プリンスオブウェールズ研究所パーキンソン病ブレインバンク、米国メーヨークリニック進行性核上性麻痺ブレインバンクと、枚挙にいとまがない。

ADの確定診断が剖検病理診断である以上、ブレインバンクを背景に持ち、臨床診断の特異度・感度を検討していくことは、必須要件となる。