

図2 主なアミロイドイメージング用プローブの化学構造式

を形成する。Congo-redやThioflavin-Tのように従来から試薬として使われてきた化合物の中には、 β シート構造に高い結合親和性を有するものが数多く存在する。そこで、このような化合物をもとにして、線維化A β に対する結合親和性、脳血液関門(BBB)透過性、正常組織からのクリアランスなどの特性のバランスを考慮した構造最適化が行われ、様々なプローブが開発された。これまでのところ、FDDNP, PIB, SB-13, IMPY, BF-227の5化合物がアミロイドイメージング用プローブとして臨床応用されている(図2)。

a. [¹⁸F]FDDNP

FDDNPは、アミノナフタレン骨格を有する¹⁸F標識用化合物であり、米国UCLAの研究グループによって開発された。アミロイドイメージング用プローブとして世界で初めて臨床応用された化合物であり、ADの二大病理像である老人斑、神経原線維変化の両者に対する結合性を有する⁴⁾。AD患者を対象に施行された

PET studyでは大脳皮質および海馬領域での集積上昇が観察され、健常者とは異なる集積像を示す。このことから、FDDNP-PETにおける集積像は、老人斑・神経原線維変化の両者との結合を反映していると考えられる⁵⁾。FDDNPは¹⁸F標識プローブとして唯一使用可能な薬剤であり、AD早期診断への活用が期待される。ただし、脂溶性の高さに起因するとみられる白質や脳幹部への非特異的集積が目立ち、特異的集積部位とのコントラストが不良であることが問題点として指摘されている。

b. [¹¹C]PIB

Thioflavin-Tのイオン性電荷を取り除き、適度な脂溶性をもつように最適化されて誕生したのが6OH-BTA-1であり、米国ピッツバーグ大学で開発されたことからPittsburgh compound B(PIB)と命名された^{6,7)}。PIBの¹¹C標識体は、既に多くの施設でAD診断における有用性が確認され、また定量法も確立されている⁸⁻¹⁰⁾。AD患者のPIB-PET画像では、老人斑の好発部位で

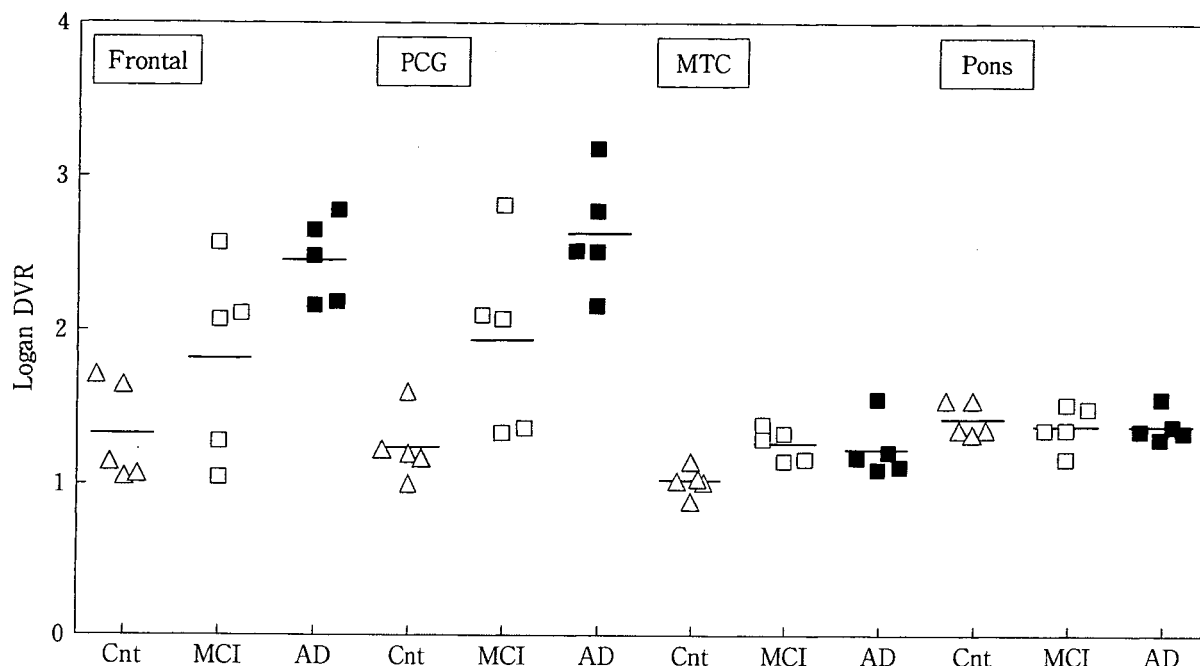


図3 $[^{11}\text{C}]\text{PIB-PET}$ で計測された Logan-DVR 値(文献⁹⁾より改変)

Cnt: 正常対照, MCI: 軽度認知障害, AD: アルツハイマー病, Frontal: 前頭葉, PCG: 後部帯状回, MTC: 内側側頭葉, Pons: 橋.

ある大脳皮質において顕著なプローブの集積を認める。老人斑の沈着しない大脳白質や脳幹部においても軽度の集積を認めるが、AD患者と健常者の集積レベルに差がないことから、ミエリンへの吸着を反映した非特異的な集積と考えられる(図3)。一方、神経原線維変化の好発部位である内側側頭葉領域では、AD患者においても集積上昇を認めない。このことからPIBは老人斑への結合選択性の高いプローブと考えられる。PIBの大脳皮質における集積量は、FDG-PETにより計測された糖代謝率と負の相関を示す⁸⁾。また、PIBの集積量とFDG-PETで計測された糖代謝率を健常者群とAD患者群間で比較した場合、PIB-PETの方が群間でのオーバーラップが少ない。このことから、PIB-PETはFDG-PETよりもAD早期診断における鑑別精度に優れていることが示唆される。

早期あるいは発症前の段階で、将来のADへの進行をPIB-PETで予測できるか否かに関しては、まだ十分なエビデンスが得られていない。ADの発症予備群とされている軽度認知障害(MCI)の症例におけるPET studyでは、AD患者と同様に高い集積を示す症例と、健常者と

同レベルの症例に二分される^{9,10)}。この結果の解釈として、前者は既にADの病理像を呈しADへの進行が避けられないMCI症例、後者はADとは異なる病態に基づく非進行性のMCIである可能性が想定されるが、その真偽については今後のフォローアップ研究を待たねばならない。では、MCIより前の無症候段階で、PIB-PETを用いたADの診断は本当に可能であろうか？最近発表された健常人を対象としたPIB-PET study¹¹⁾では、41人中4人の健常人がAD患者と同様の高い集積値を示していた。また脳脊髄液マーカーを含めた検討¹²⁾において、PIB-PETで大脳皮質に高い集積を認め、かつ脳脊髄液中A β 42濃度がAD患者と同レベルに低下した3人の健常高齢者の存在が報告されている。彼らは、無症候ながらも脳内に老人斑の多数蓄積したAD発症予備段階の症例(preclinical AD, 図1)であるかもしれない。同症例が今後ADを発症するか否か、興味のもたれるところである。

c. $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$

米国ペンシルバニア大学グループによって開発されたスチルベン骨格を有する ^{11}C 標識用化合物である¹³⁾。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ の臨床評価は、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$

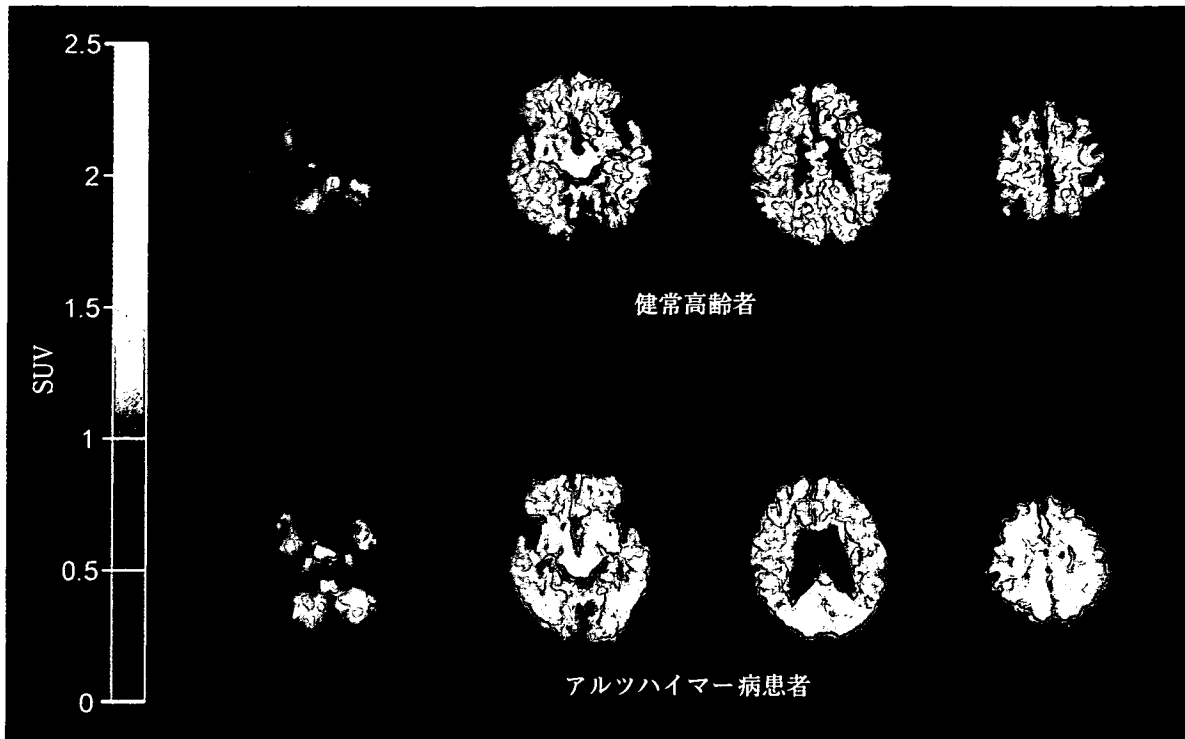


図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET画像
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

との比較で実施された¹⁴⁾。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ のAD患者におけるPET画像は、先に述べたPIBと同様の集積パターンを示す。定量解析値では大脳皮質における健常者-AD患者群間のデータにほとんどオーバーラップがみられず、AD診断における有用性を示唆する結果が得られている。

d. $[^{123}\text{I}]\text{IMPY}$

SB-13と同じく、ペンシルバニア大学で開発されたSPECT用プローブである¹⁵⁾。正常脳組織からのクリアランスは速やかであり、APPトランスジェニックマウスにおけるオートラジオグラフィでは、アミロイド斑の分布に一致した集積像を示す。 ^{123}I 標識体を用いた臨床研究が米国で開始されており、投与後20-30分の集積画像でAD患者と健常者が良好に鑑別されることが示されている。

e. $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$

東北大学と株式会社ビーエフ研究所の共同研究グループは、アミロイドイメージング用プローブの候補化合物としてベンズオキサゾール誘導体の一連の化合物を見いだした^{16,17)}。基礎検討では、その多くが高いBBB透過性を有し、老

人斑への結合選択性に優れていた。その最適化化合物であるBF-227の ^{11}C 標識体の臨床評価が現在我が国で進行中である。AD患者のPET画像を健常者と比較すると、投与後20分以降の段階で側頭葉や頭頂葉を中心とした大脳皮質でプローブの集積上昇を認める(図4)。白質や脳幹部では、PIBと同様に非特異的なプローブの集積がみられる。またMCI症例における検討では、PIBと同様、AD患者に近い集積を示す症例と健常者と同レベルの集積を示す症例に分かれる。AD患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積分布は、病理学的研究で示されているneurofibrillary tangleの蓄積分布に近く、成熟した老人斑の蓄積量を反映していることが示唆される。

3. 今後の課題と展望

以上のような知見から、アミロイドイメージングがAD診断に有用であることは疑いの余地がない。ただし、PETでの計測値が老人斑の蓄積量をどの程度忠実に反映しているかについては明らかにされておらず、画像所見と病理所見の対比を通じた検証が求められる。現在最も臨

床で使用されている PIB は¹¹C 標識であり、半減期が 20 分と短い。このため、FDG で行われているようなサイクロトロンを保有しない施設へのデリバリー供給は困難である。幸いなことに、FDG-PET の腫瘍性疾患への保険適用と PET 検診の流行によって、PET スキャナーを導入する医療機関は近年急増している。よって今後アミロイドイメージングの普及のためには、優れた¹⁸F 標識プローブの開発と自動標識合成装置の製品化が課題となる。

PET/SPECT 以外の計測手法として期待したいのは、核磁気共鳴 (MR) と近赤外光を用いたイメージングである。MR に関しては、高磁場 MR を用いて老人斑を形態画像として可視化する方法、あるいは老人斑に結合し MR でコントラストの得られるプローブを用いて画像化する手法が検討されている¹⁰⁾。近赤外光イメージングは、計測機器の製造コストが PET や MRI に比べて低いことが長所であり、可搬性を確保できればベッドサイドでも検査が実施できる。600 nm を超える長波長の蛍光を有し、老人斑

への結合性と BBB 透過性を両立したプローブが開発されれば、プローブの静脈内投与後に頭部の蛍光を検出することによってアミロイドイメージングが可能になる。動物実験レベルでは老人斑を非侵襲的に検出できており¹⁰⁾、将来の実用化が強く期待される。

おわりに

冒頭で述べたように、AD の進行を抑止する根本的治療薬が開発された暁には、AD 患者の治療は、発症前段階における予防的治療介入の方向へ指向されるであろう。アミロイドイメージングを用いて AD の発症前診断を行う場合には、AD へ確実に進行する病的プロセスと正常加齢をどこで線引きするかが問題となる。多数の健常人を長期にわたってフォローアップし、老人斑蓄積量と認知機能レベルの変化を経時的に評価すれば、正常と異常を区別するカットオフ値を設定することができる。そのためにも、多くの臨床施設で本検査が実施できるような環境整備が必要である。

■ 文 献

- 1) Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* 256: 184-185, 1992.
- 2) Price JL, et al: Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* 58: 1395-1402, 2001.
- 3) Aisen PS: The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 19: 989-996, 2005.
- 4) Agdeppa ED, et al: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* 21: RC189, 2001.
- 5) Shoghi-Jadid K, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* 10: 24-35, 2002.
- 6) Klunk WE, et al: Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* 69: 1471-1484, 2001.
- 7) Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 46: 2740-2754, 2003.
- 8) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 9) Price JC, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1528-1547, 2005.
- 10) Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959-1972, 2005.
- 11) Mintun MA, et al: [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer

- disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006.
- 12) Fagan AM, et al: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* **59**: 512-519, 2006.
 - 13) Ono M, et al: ¹¹C-labeled stilbene derivatives as Abeta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* **30**: 565-571, 2003.
 - 14) Verhoeff NP, et al: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* **12**: 584-595, 2004.
 - 15) Kung MP, et al: IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res* **956**: 202-210, 2002.
 - 16) Okamura N, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* **24**: 2535-2541, 2004.
 - 17) Shimadzu H, et al: Novel probes for imaging amyloid- β : F-18 and C-11 labeling of 2-(4-aminostyryl) benzoxazole derivatives. *J Label Compd Radiopharm* **47**: 181-190, 2004.
 - 18) Higuchi M, et al: 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci* **8**: 527-533, 2005.
 - 19) Hintersteiner M, et al: In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat Biotechnol* **23**: 577-583, 2005.

3. 脳の分子イメージング

4) アミロイドイメージング

岡村信行・谷内一彦

アルツハイマー病に特徴的な脳病理変化である老人斑の脳内沈着が、分子イメージングプローブを用いて計測可能となった。これまでに、PIB, FDDNP, SB-13, BF-227などが、PETプローブとして臨床応用されている。アルツハイマー病患者では、老人斑の好発部位である大脳皮質領域で顕著なプローブの集積が検出される。本検査は、アルツハイマー病の早期診断法としてのみならず、抗アミロイド療法の薬効評価系としても活用することができ、認知症の治療戦略を立てるうえで有用なエビデンスを提供する優れた技術といえる。

はじめに

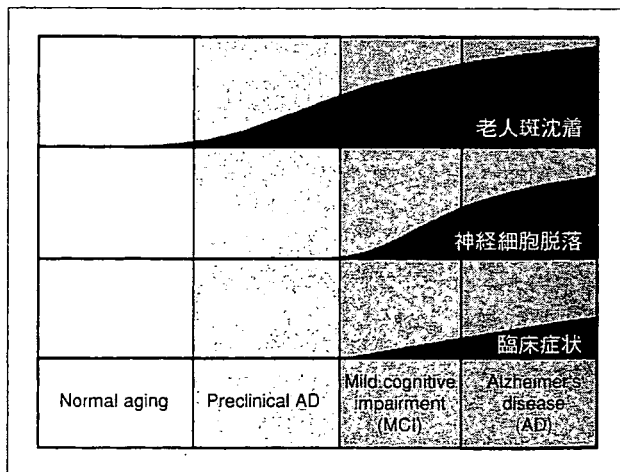
認知症の治療や介護にかかわる社会的・経済的負担が日増しに高まるなか、認知症の早期診断、治療、予防法の確立が急務となっている。認知症の最大の原因疾患はアルツハイマー病 (AD) であり、全患者の約半数を占める。ADの診断においては、臨床症状を詳細に観察することが基本であるが、既存の様々な検査法を併用しても、他の疾患や病態との鑑別に窮することがしばしばある。

ADを特徴づける脳病理変化は、過剰なアミロイドβタンパク (Aβ) が細胞外に蓄積して形成された老人斑 (senile plaque) と、微小管結合タンパクであるタウタンパクが神経細胞内に蓄積して形成された神経原線維変化 (neurofibrillary tangle) である¹⁾。老人斑の沈着は、神経細胞の脱落前に出現する最初期病変である。よって、臨床的には無症候の状態であっても、老人斑が広範に沈着しADに近い病理像を呈する段階 (preclinical AD) が存在するはずである²⁾ (図①)。この preclinical ADの段階で

老人斑沈着を検出できれば、ADの発症予知に応用できる可能性が高い。このような背景から、老人斑沈着を可視化するアミロイドイメージング技術が開発された。

アミロイドイメージングは、治療評価を行ううえでも重要な技術である³⁾。現在、ADの根本的治療薬として開発されているβ・γセクレターゼ阻

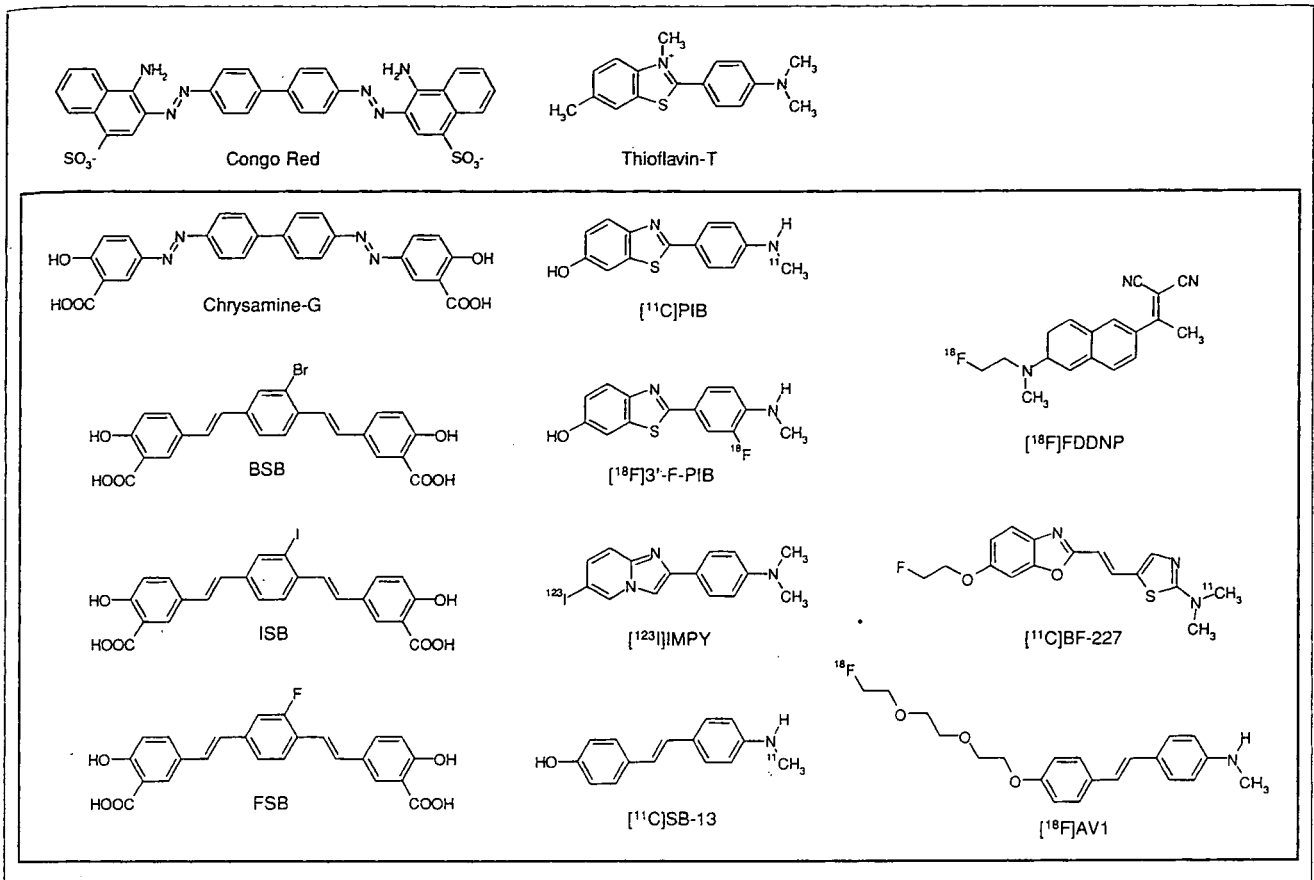
図① アルツハイマー病における病理像と臨床像の関係



key words

アルツハイマー病, アミロイドβタンパク, 老人斑, 神経原線維変化, βシート, プローブ, PIB, FDDNP, BF-227, PET, 軽度認知障害 (MCI)

図2 アミロイドイメージング用に開発された主なプローブ候補化合物の構造式



害薬やAβ免疫療法などは、Aβの産生抑制や代謝促進によって脳内Aβ蓄積を抑える薬剤である。これらの薬剤の治療効果を認知機能や行動変化のみを指標として追跡する場合、大規模かつ長期にわたる観察が要求される。治験の効率を高めるには、病態を鋭敏に反映するサロゲートマーカーを活用することが望ましく、アミロイドイメージングはその候補としてふさわしい。また、治療対象症例を適切に選択する際にも有用と考えられる。

本稿では、老人斑沈着量を計測するアミロイドイメージング技術開発の現状と、臨床評価から得られた知見について述べる。

I. アミロイドイメージングプローブの開発

核医学的手法を用いて老人斑を可視化するには、老人斑への結合親和性に優れたプローブが要求される。さらに、プローブに求められる特性として、血液脳関門(BBB)透過性と非標的部位からの速

やかなクリアランスも挙げられる。一般に、脂溶性の高い化合物ほどBBB透過性およびAβとの結合親和性が高まる。その反面、脳幹部や大脳白質領域における非特異的集積が増えてクリアランスが悪化する。

老人斑、神経原線維変化を構成するAβ、タウタンパクは、βシートと呼ばれる二次構造を形成しており、このβシート構造を認識する化合物がプローブの候補となる。このような有機化合物は数多く存在し、Congo redとThioflavin-Tがその代表である。そこで、これらの化合物の誘導体を中心に、BBB透過性の高い化合物を探索することにより、数多くのプローブ候補化合物が開発された⁴⁾(図2)。

II. 代表的なプローブの紹介

1. [11C] 6OH-BTA-1 (PIB)

ピッツバーグ大学のKlunk, Mathisらは当初、Congo Redを母化合物としてプローブ開発に取り組

んだものの⁵⁾、プローブのBBB透過性を十分に確保することができなかった。そこで、彼らは母化合物をThioflavin-Tに変更し、そのイオン性電荷を除去することによってBBB透過性を確保した⁶⁾。こうして適度な脂溶性をもつように最適化されて誕生したのが¹¹C 6OH-BTA-1 (PIB)である⁷⁾。PIBの¹¹C標識体は多くの臨床施設でAD診断に有用であることが確認され、また定量法も確立されている⁸⁾。AD患者のPIB-PET画像では、老人斑の好発部位である大脳皮質で顕著なプローブ集積を認め、健常人との差は明白である。一方、神経原線維変化の好発部位である内側側頭葉領域では、AD患者でも集積上昇がみられない。よって、本プローブは老人斑への結合選択性が高いものと推察される。健常者とAD患者の鑑別能力をFDG-PETと比較した場合、PIB-PETのほうが群間でのオーバーラップが少なく鑑別能力が高い⁹⁾。今後、アミロイドイメージングをより多くの臨床施設で実施できるよう、プローブの¹⁸F標識化を求める声が高まっており、このような要望に応じて、PIBの¹⁸F標識体である¹⁸F 3'-F-PIBの臨床評価が進められている。preliminaryなデータを見るかぎり、基本的な結合特性は¹¹C標識体と大きく変わらず、AD診断における有用性は保たれているようである。

2. ¹⁸F FDDNP

アミロイドイメージング用プローブとして最初に臨床応用されたPETプローブであり、米国UCLAにおいて1990年代後半に開発された。AD患者におけるPET画像上、大脳皮質に加えて、神経原線維変化の好発する内側側頭葉領域においても高集積を示すことが本プローブの特徴である¹⁰⁾。この所見は、AD剖検脳を用いたオートラジオグラフィの所見とも一致し、蛍光顕微鏡でのAD病理染色所見も総合すると、FDDNPは老人斑・神経原線維変化の両者に対する結合性を有するプローブと推察される¹¹⁾。本プローブの難点は、脂溶性の高さに起因して、脳幹部や深部白質への非特異的集積が多いことである。アミロイド蓄積部位のバックグラウンドに対するコントラストは、PIB-PETに比べて著しく低く、これが本プローブの普及を妨げる要因となっている。

3. ¹¹C SB-13

米国ペンシルバニア大学のグループによって開発されたスチルベン骨格を有する¹¹C標識用化合物である。¹¹C SB-13の臨床評価は¹¹C PIBとの比較で実施され、AD患者では先に述べたPIBと同様の集積パターンを示す¹²⁾。定量解析値では大脳皮質における健常者-AD患者群間のデータにほとんどオーバーラップがなく、AD診断における有用性は高い。¹⁸F標識した同化合物の誘導体 (¹⁸F AV1)が現在、臨床評価されている。

4. ¹²³I IMPY

SB-13と同じく、ペンシルバニア大学で開発されたSPECT用プローブである¹³⁾。¹²³I標識体を用いた臨床研究が米国で実施され、投与後20～30分の集積画像でAD患者と健常者が良好に鑑別できることが示されている。

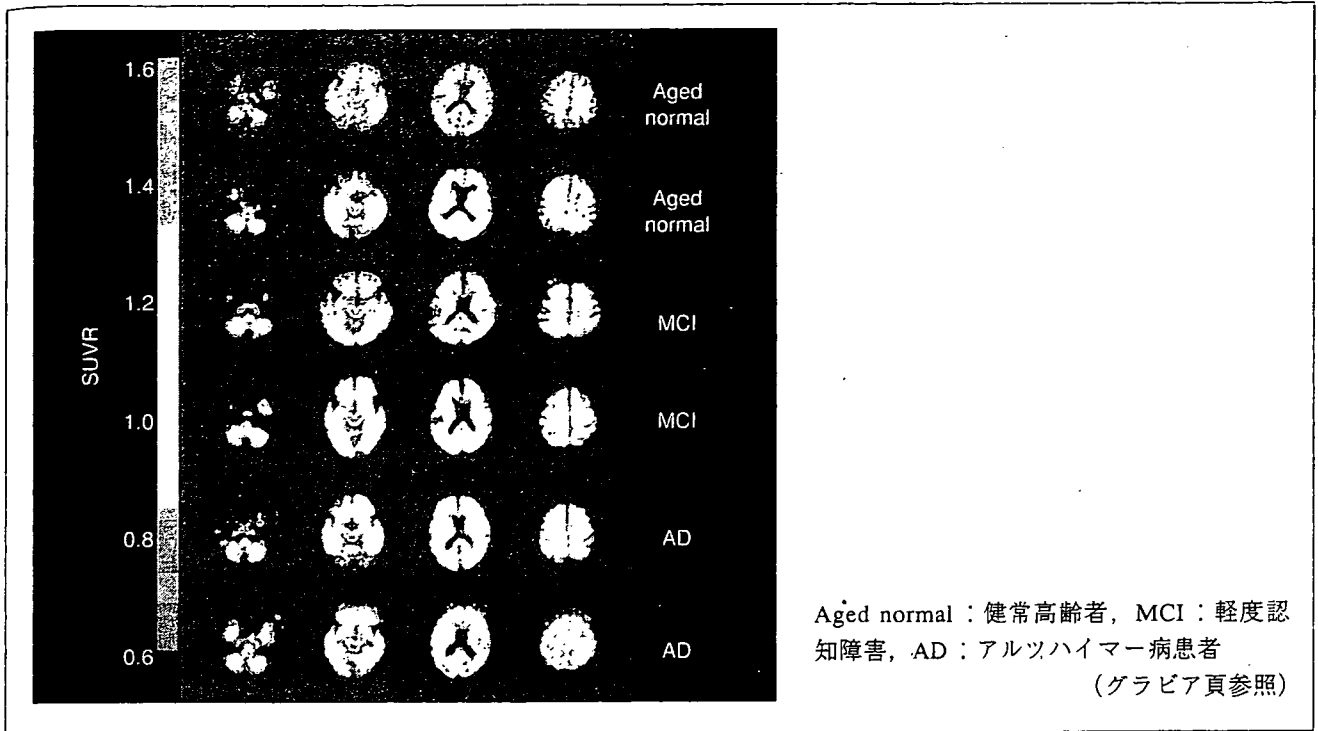
5. ¹¹C BF-227

筆者らは、時限研究法人であるビーエフ研究所において、アミロイドイメージング用プローブの開発に携わってきた。A β との結合親和性およびBBB透過性を有する化合物のスクリーニングにより、プローブ候補化合物群としてベンズオキサゾール誘導体を見出した¹⁴⁾。基礎検討では、その多くが高いBBB透過性を有し、病理染色上、老人斑への結合選択性に優れていた。その最適化化合物であるBF-227の¹¹C標識体を用いたPET研究が、わが国で進められている¹⁵⁾。AD患者のPET画像を健常者と比較すると、大脳皮質領域でプローブの集積上昇を認め、健常者と明らかに区別される(図3)。AD患者における¹¹C BF-227の集積分布は、病理研究で示されているneuritic plaqueの蓄積分布に近く、成熟した老人斑の沈着を反映していると推測される。軽度認知障害(MCI)の症例では、AD患者と同様に大脳皮質で高集積を示す症例と、健常者と同レベルの集積を示す症例が混在する(図3)。MCIが病理学的にheterogenousな集団であることを裏づける所見といえよう。

Ⅲ. アミロイドイメージングによる早期診断

AD発症前段階で、将来のADへの進行をアミロ

図3 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ によるアミロイドイメージング画像(投与後20~40分のSUVr画像)

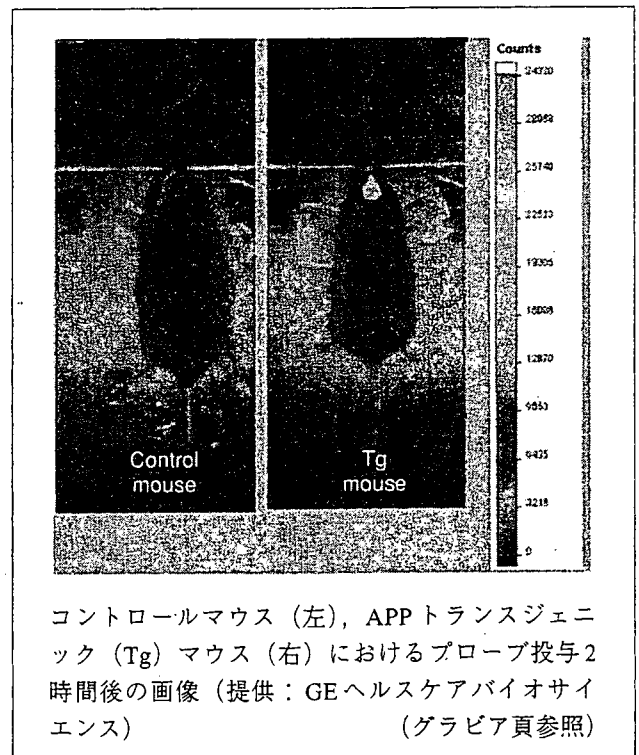


イドイメージングで予測できるか否かに関しては、現状ではエビデンスが不十分である。この点を明らかにすべく、ADの発症予備群とされているMCIの症例を対象としたPET研究が広く実施されている。先に述べたBF-227と同様、PIB-PETにおいても、AD患者と同様の高集積を示すMCI症例と、正常集積パターンを示すMCI症例に二分される¹⁶⁾。この結果の解釈として、前者はすでにADの病理像を呈し認知症への進行が避けられない症例、後者はADとは異なる病態に基づく症例ではないかと想定される。preliminaryな報告によると、PIBの高集積を示したMCI症例の多くが、後にADへ進行することが示されている。

では、MCIより前の無症候段階で、将来のADへの進行を予知することは可能であろうか？健常人を対象としたPIB-PET研究では、41名中4名の健常人がAD患者と同様の高い集積値を示したとの報告がある¹⁷⁾。彼らは、冒頭で述べたpreclinical AD(図4)に相当するかもしれず、今後のフォローアップの経過が注目される。もし、こうした症例でAD発症が確認されれば、発症前診断へ向けた大きなエビデンスとなる。

ただし、ここで注意すべきなのは、老人斑の蓄積以外の要因でも、プローブの局所集積が上昇する可能性があるという点である。最近報告された

図4 近赤外光イメージングによるアミロイド斑の検出



PIB-PET陽性の剖検例¹⁸⁾では、脳アミロイドアンギオパチーがプローブ高集積の主たる要因ではないかと疑われている。このほか、プリオンアミロイドにもプローブが結合するポテンシャルがある¹⁹⁾。よって、アミロイドイメージングにおける異常集積例においては、画像所見の慎重な解釈が求められる。

IV. 近赤外光イメージングによるアミロイドの検出

核医学的検査の場合、機器導入や施設整備にコストがかかり、規模の大きな施設でしか検査を実施できない。アミロイドイメージングをより身近なものとするには、安価な計測機器を用い、ベッドサイドでも施行可能な検査が理想といえる。その候補として期待されているのが、近赤外光を用いたイメージングである。600 nmを超える長波長

の蛍光を有し、老人斑への結合性の高いプローブを設計できれば、非侵襲的に老人斑の脳内蓄積を計測することが原理的には可能である²⁰⁾。実際に筆者らは、独自に開発したプローブを用いて、APPトランスジェニックマウス脳内に沈着したアミロイド斑を *in vivo* で検出することに成功している (図4)。臨床応用へ向けては、いくつかの越えねばならないハードルが残されてはいるが、将来有望な技術である。

おわりに

アミロイドイメージングは、ADの病態解明のためのツールとして、また疾患特異性の高い臨床検査法として、さらには医薬品評価における新しい指標として、幅広く活用できる技術である。今後、本技術のさらなる発展に期待したい。

参考文献

- 1) Morris JH, Nagy Z : The neuropathology of dementia, 2nd ed, 161-206, Cambridge University Press, 2004.
- 2) Price JL, Morris JC : Ann Neurol 45, 358-368, 1999.
- 3) Nordberg A : Curr Opin Neurol 20, 398-402, 2007.
- 4) Cai L, Innis RB, et al : Curr Med Chem 14, 19-52, 2007.
- 5) Klunk WE, Debnath ML, et al : Neurobiol Aging 15, 691-698, 1994.
- 6) Mathis CA, Wang, Y et al : J Med Chem 46, 2740-2754, 2003.
- 7) Klunk WE, Engler H, et al : Ann Neurol 55, 306-319, 2004.
- 8) Price JC, Klunk WE, et al : J Cereb Blood Flow Metab 25, 1528-1547, 2005.
- 9) Ziolkowski SK, Weissfeld LA, et al : Neuroimage 33, 94-102, 2006.
- 10) Small GW, Kepe V, et al : N Eng J Med 355, 2652-2663, 2006.
- 11) Agdeppa ED, Kepe V, et al : Mol Imaging Biol 5, 404-417, 2003.
- 12) Verhoeff NP, Wilson AA, et al : Am J Geriatr Psychiatry 12, 584-595, 2004.
- 13) Newberg AB, Wintering NA, et al : J Nucl Med 47, 748-754, 2006.
- 14) Okamura N, Suemoto T, et al : J Neurosci 24, 2535-2541, 2004.
- 15) Kudo Y, Okamura N, et al : J Nucl Med 48, 553-561, 2007.
- 16) Rowe CC, Ng S, et al : Neurology 68, 1718-1725, 2007.
- 17) Mintun MA, LaRossa GN, et al : Neurology 67, 446-452, 2006.
- 18) Bacskai BJ, Frosch MP, et al : Arch Neurol 64, 431-434, 2007.
- 19) Ishikawa K, Kudo Y, et al : J Neurochem 99, 198-205, 2006.
- 20) Hintersteiner M, Enz A, et al : Nat Biotechnol 23, 577-583, 2005.

参考ホームページ

- ・ 東北大学大学院医学研究科薬理学講座
<http://www.pharmacology.med.tohoku.ac.jp>
- ・ 東北大学先進医工学研究機構 (TUBERO) 工藤研究室
<http://www.rounen.med.tohoku.ac.jp/sensin/sensin.html>

岡村信行

1994年 東北大学医学部卒業
国立仙台病院内科研修医
1996年 東北大学サイクロトロンRIセンター核医学研究部研究員
1998年 東北大学医学部老年内科医員
2001年 株式会社ビーエヌ研究所研究員
2003年 東北大学大学院医学研究科機能薬理学分野助教

J-ADNIの先行研究としての J-COSMIC, SEAD-Japan

J-COSMIC and SEAD-Japan as the precedent studies of J-ADNI

国立長寿医療センター長寿脳科学研究部部長

Kengo Ito 伊藤 健吾

Summary

アルツハイマー病(AD)の診断における脳血流 SPECT と FDG-PET の有用性についてはすでに多くの報告があり、科学的エビデンスが確立されている。また、AD の早期診断についても、脳血流 SPECT と FDG-PET は軽度認知障害(MCI)の段階で将来の AD への進展を予測できると期待されているが、エビデンスが不十分とされている。このような状況の中、日本では世界に先駆けて AD の早期診断における脳血流 SPECT と FDG-PET の有用性に関する科学的エビデンスの確立を目指して2つの前向きコホート研究(J-COSMIC と SEAD-Japan)が多施設共同研究として開始されており、その成果が期待されている。

Key words

- 軽度認知障害(MCI)
- アルツハイマー病(AD)
- 早期診断
- SPECT
- FDG-PET
- コホート研究

はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease ; AD)は物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。AD 診断の基本は NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition)などの臨床診断基準に基づく診断であるが、病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。特に物忘れのみを主訴とする軽度認知障害(mild cognitive impairment ; MCI)の段階では数年で AD へ進展する症例と MCI で安定している症例を鑑別することは困難である。画像診断、髄液中の τ (タウ)など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されているわけではない。根本治療薬の開発とともに早期診断の必要性がますます高まっており、これらの検査法の前向き臨床試験による検証が喫緊の課題である。

AD の診断における脳血流 SPECT(single photon emission computed tomography)と FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography)の有用性についてはすでに多くの報告があり、科学的エビデンスが確立されている¹⁾。また、AD の早期診断についても

脳血流 SPECT と FDG-PET は MCI の段階で将来の AD への進展を予測できると期待されているが²³⁾、エビデンスが不十分とされている。

日本では世界に先駆けて AD の早期診断における脳血流 SPECT と FDG-PET それぞれの前向きコホート研究 J-COSMIC (Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function) と SEAD-Japan (Study on Diagnosis of Early Alzheimer's Disease-Japan) が多施設共同研究として開始され、継続中である。本稿ではこれら 2 つの臨床試験について概要を紹介し、J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の先行研究としての意義を考察する。

アルツハイマー病の早期診断に関する前向きコホート研究

J-COSMIC と SEAD-Japan は図 1 に示すような前向きコホート研究である。研究開始から一定期間を症例登録期間とし、MCI の中でも物忘れを主訴とする amnesic MCI の患者を登録し、登録時に脳血流 SPECT もしくは FDG-PET、神経心理検査などベースラインのデータを取得する。このうち脳血流 SPECT と FDG-PET については AD を示唆する画像所見の有無について臨床所見を伏せた状態で判定し、記録しておく。登録後 3 年間の臨床経過観察を行って AD への移行例と非移行例を確定し、その結果と登録時の画像所見を照合することに

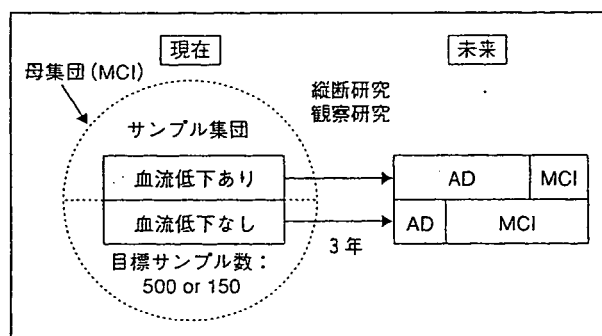


図1 前向きコホート研究の研究デザイン
多施設共同の前向きコホート研究(prospective cohort study)

より、脳血流 SPECT もしくは FDG-PET の MCI 時点での AD 発症の予測診断能を算出することができる。本来ならば診断の根拠として病理診断を用いるべきであるが、MCI の場合にゴールドスタンダードとしての病理診断を得ることは疾患の経過から考えても現実的には困難である。このため、便宜的に clinical dementia rating (CDR) で示される認知障害の進行と臨床診断基準 (NINCDS-ADRDA) による 'probable AD' をエンドポイントとしている。

J-COSMIC について

わが国では脳血流 SPECT の臨床利用が盛んなので、SPECT に関する大規模な臨床試験を実施しやすい環境にある。このため、2003年度から長寿科学振興財団の指定研究として「MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究 (J-COSMIC)」(研究代表者：現放射線医学総合研究所理事長 米倉義晴) が開始された(表 1)。この研究は、MCI を対象として AD の早期診断における脳血流 SPECT の役割を明らかにすることを主目的としており、全国 41 施設が参加している多施設共同の前向き研究(目標症例数 500 例)である。被験者の選択基準としては Petersen の定義による amnesic MCI を基本としている(表 2)。MCI から AD への進展を確認するために初回評価後 3 年間の追跡調査を行い、SPECT の診断能を算出する。同時に神経心理検査の有用性についても検討する。

この研究では SPECT の解析に共通データベースを利用した画像統計解析(three-dimensional stereotactic surface projection; 3D-SSP)が使用される。画像の統計解析を行うには対照データとして正常データベースが必要となるが、これまでは各施設がそれぞれ正常例を集めてデータベースを構築する必要があった。しかし、臨床現場で数を揃えた正常データベースを構築するのは必ずしも容易ではない。したがって共通データベースを用いた診断が可能になれば、3D-SSP の汎用性が高くなり、臨床現場での AD の診断精度の向上に大きく寄与できる。

最終的に 319 例の登録があり、2007 年 4 月 18 日現在 2

特集・アルツハイマー病の脳画像長期縦断的研究

—J-ADNIの発足にあたって

表1 J-COSMICの研究組織

委員名	役職	氏名	施設名
1 研究代表者	研究代表者	米倉義晴	放射線医学総合研究所
2 登録・臨床診断委員会	委員長	福山秀直	京都大学
3	副委員長	鷺見幸彦	国立長寿医療センター
4	委員	朝田 隆	筑波大学
5	委員	森 敏	松下記念病院
6	委員	荒井啓行	東北大学
7 臨床診断解析委員会	委員長	森 悦朗	東北大学
8	委員	目黒謙一	東北大学
9	委員	北村 伸	日本医科大学武蔵小杉病院
10	委員	羽生春夫	東京医科大学
11 SPECT 画像診断委員会	委員長	伊藤健吾	国立長寿医療センター
12	副委員長	松田博史	埼玉医科大学
13	委員	石井一成	兵庫県立姫路循環器病センター
14	委員	桑原康雄	九州大学
15	委員	橋川一雄	大阪南医療センター
16	委員	百瀬敏光	東京大学
17	委員	内田佳孝	千葉大学
18 SPECT 画像診断解析委員会	委員長	畑澤 順	大阪大学
19	副委員長	蓑島 聡	ワシントン大学
20 患者保護委員会	委員長	小阪憲司	横浜市立大学

表2 Amnestic MCI の定義

1. 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある
2. 記憶障害が年齢に比し客観的に示される
3. 全般的な認知機能は正常(MMSE 24以上)
4. 日常生活活動は正常
5. 認知症ではない(CDR=0.5)

Amnestic MCIは毎年12%がADに移行するが、認知機能低下が緩徐な群、安定な群も含まれる。

(AAN Quality Standards Subcommittee 2001より改変)

年目の追跡調査がほぼ終了して大部分が3年目の追跡調査に入ったところである。すでに60例がエンドポイント(AD以外の認知症を2例含む)に達する一方で、47例が追跡不能となり脱落している。研究グループとしてはこれまでにSPECT画像について読影委員による中央読影、神経心理検査を含む臨床データの解析を行い、登録群の特徴を明らかにしている。縦断的研究であるため、最終結果が出るには時間がかかるが、ADの早期診断に

おける脳血流SPECTの有用性に関するエビデンスの確立が期待される。



SEAD-Japan について

PETでは用いられる放射性同位元素(陽電子放出核種)は半減期が非常に短く、2分からせいぜい110分であるため、病院内に陽電子放出核種で標識された薬剤をつくるための設備(小型サイクロトロンと自動合成装置)と人員が必要であった。しかし、半減期の比較的長い(110分)¹⁸Fで標識された¹⁸F-FDGについては放射性医薬品の工場から近隣の病院(自動車で2時間程度の輸送距離まで)へ配送するシステムが整備され、2005年9月からは厚生労働省の認可も受けて、サイクロトロンなど高額の初期投資をしなくてもPETカメラのみの設置で検査が行える状況になった。2007年1月現在で、PETあるいはPET-CTが全国で約330台、サイクロトロンの台数も120台を超えている状況であり、日本国内においても、

PETが臨床的に利用しやすい状態になっている。ただし、日本では、FDG-PETによるADの診断についてまだ健康保険の適用が認められていない。

こうした状況を踏まえ、FDG-PETによるADの早期診断について科学的エビデンスを確立するため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学総合研究事業の一環として「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究(SEAD-Japan)」が2005年度から開始された(表3)⁴⁾。

研究の目的は前述のとおりであるが、FDG-PETに加えて、MRI、神経心理検査も総合的に評価する内容でプロトコルが構成されている。研究の概要を図2に示す。目標症例数は統計学的な有意差などを考慮して、150例と設定した。

被験者の選択基準はSPECTの先行研究(J-COSMIC)に準じている(表4)。除外基準ではJ-COSMICと違い、PET検査1ヵ月前に塩酸ドネペジルの投与を受けている患者は除外することになっている(表5)。

表3 SEAD-Japan 参加施設

参加施設	代表者氏名	代表者所属部署
国立長寿医療センター	鷺見幸彦	外来診療部
京都大学	福山秀直	高次脳機能総合研究センター
先端医療センター(神戸大学)	千田道雄	分子イメージング研究グループ
県西部浜松医療センター	尾内康臣	先端医療技術センター
東京都老人総合研究所	石井賢二	附属診療所
兵庫県立姫路循環器病センター	石井一成	放射線科
木沢記念病院中部療護センター	奥村 歩	脳神経外科
大悟病院・藤元早鈴病院	三山吉夫	精神科
東北大学	目黒謙一	高齢者高次脳医学

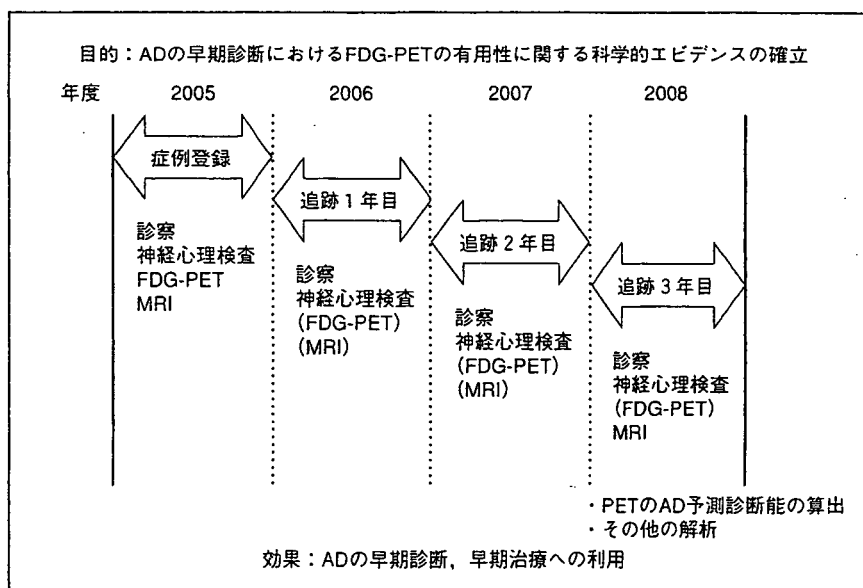


図2 SEAD-Japanの研究概要

表4 SEAD-Japanの症例選択基準

<p>選択基準</p> <p>軽度認知障害 (amnesic MCI) 患者で FDG-PET, MRI, 神経心理検査を実施可能な患者。性別は問わないが、上限は79歳までとする。</p> <p>軽度認知障害患者の選択規準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Amnesic MCI 2. 明らかな神経疾患、精神疾患を認めない 3. 神経学的症候(片麻痺、錐体外路徴候、球麻痺、運動失調、眼球運動障害、失語、失行、失認、半側空間無視、痙攣発作など)を認めない 4. 精神医学的徴候(うつ、幻覚、妄想など)を認めない(GDS 10点以下)
--

GDS : geriatric depression scale

表5 SEAD-Japanの症例除外基準

<p>除外基準</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. アルコール中毒の既往または治療中の患者 2. てんかんの既往または治療中の患者 3. 教育歴が6年以下 4. 症状を評価しうる情報提供者が存在しない 5. インスリン治療中の糖尿病患者 6. 抗うつ薬、向精神薬、長期にわたる催眠鎮静薬(抗不安薬を含む)の投与を受けている患者 7. PET検査前1ヵ月以内に塩酸ドネペジルの投与を受けている患者 8. 重篤な合併症(悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など)
--

PET検査については、J-COSMICと同様に3D-SSPによる統計画像の読影を行う。

SEAD-JapanではMRIも並行して評価する。MRIに関しては3DのT₁強調画像、T₂強調画像、FLAIR画像の撮像を行い、初回登録時と3年間の経過終了時のMRI検査を必須にしている。MRIの読影については、視覚的な評価に加えて、画像統計解析を行う。症例ごとにvoxel-based morphometryによる脳萎縮の定量評価を行うとともに、3年間の経過観察後、AD進展群と非進展群の間で脳萎縮の群間比較なども行う。

研究実施体制その他について紹介する。臨床試験に関するデータの収集、管理などは研究者が行わず、第三者機関で行うことが研究の客観性その他を担保するうえで望ましいとされている。この研究では大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMINセンター)にデータサーバを置いて、データの収集、蓄積、管理などを行うシステムを構築している。症例登録は、これまでのようにファックスその他の媒体を使った登録ではなく、インターネット経由で登録するシステムを採用している。各施設では、インターネット経由で登録フォームを開いて順番に入力することにより、登録の可否が自動的に判定される。そしていったん登録すれば取り消しはできない。

また、臨床試験登録をUMINセンターで行っているので、SEAD-Japanに関する内容を日本語と英語で参照

することができる。

最後に研究進捗状況であるが、2007年3月末までで115例が登録された。2007年6月30日現在、約3分の1の症例が1年目の追跡調査の期限を迎えている。

J-ADNIの先行研究としてのJ-COSMIC, SEAD-Japanの意義

米国では現在、より大規模な前向き臨床試験が進行中であり、2005年から北米50施設が参加して; ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)が始まっている⁹⁾。この試験は、MCI 400例、AD 200例、正常200例という大規模な症例集積を行って、ADの早期診断のみならず、進行評価におけるMRI、PET、生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている。今後のAD治療薬の臨床試験の精度向上、効率化のために総合的な評価システムの確立を最終目標としている。ADNIではADを評価する代替指標(サロゲートマーカー)としての画像、生物学的マーカーの標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのためわが国でもJ-ADNIとして今年から研究が開始されることは別稿のとおりである。

では、すでに実施中のJ-COSMIC, SEAD-JapanはJ-ADNIの先行研究としてどのような意義があるのか。

J-COSMICについてはPETに比してより汎用性の高い脳血流SPECTの研究であることから、研究成果をより広い範囲で活用することが可能である。また、画像を中心として多数例のMCIを対象とした前向きコホート研究を実施するうえでのノウハウは、その後の研究を実施するうえで貴重な財産となっている。J-COSMICとSEAD-Japanはほぼ同一の患者選択基準を使用しているので、AD発症の予測診断能についてFDG-PETの結果と比較することで脳血流SPECTの有用性と限界が明らかになる。

SEAD-JapanとJ-ADNIは重点の置き方に差異があるものの、共通してFDG-PETとMRIを評価の対象としている。SEAD-Japanでは参加施設が認知症のPETについて経験の豊富な9施設であり、画像検査としての品質管理が容易である。そのような施設からMCIのみを対象に症例を集め、主にAD発症の予測診断に目標を絞って主にFDG-PETの有用性を検討する研究であり、ADの早期診断に向けてのエビデンスの確立はSEAD-Japanで達成可能である。

一方、J-ADNIでは正常例、MCI、ADを網羅して多数例を集めるとともにAD発症の予測診断だけでなく、進行評価も対象にする。また、PET以上にMRIに重点が置かれるとともに、遺伝子検索を含む生物学的マーカーの確立も大きな柱であり、より網羅的な大規模研究である。PETについてはFDG-PETに加えてアミロイド

イメージングも行うのでFDGとは性質の異なる画像を検討することになる。さらにJ-ADNIでは研究成果をより広く普及させるために画像検査の標準化、品質管理を大きな課題としている。

VI まとめ

J-COSMIC、SEAD-JapanはJ-ADNIの先行研究としてそれぞれ独自の意義を有しており、その成果が期待されるとともにJ-ADNIの実施につながる多くのノウハウを提供すると考えられる。

文献

- 1) Silverman DH: Brain ^{18}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
- 2) 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
- 3) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and $(18)\text{F}$ -FDG PET. *J Nucl Med* 46: 1625-1632, 2005
- 4) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan ホームページ (<http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>)
- 5) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ホームページ (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>)

画像診断

国立長寿医療センター研究所 長寿脳科学研究部長

伊藤 健吾

国立長寿医療センター研究所 長寿脳科学研究部室長

加藤 隆司



1. はじめに

アルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) では物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。ADの診断の基本はNINCDS-ADRDA、DSM-IVなどの臨床診断基準に基づく診断であるが、病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。とくに物忘れのみを主訴とする mild cognitive impairment (MCI) の段階ではADへの進展を予測することは困難である。単光子放出型断層撮影 single photon emission computed tomography (SPECT) / 陽電子放出型断層撮影 positron emission

tomography (PET) や磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging (MRI) などの脳画像、髄液中の τ など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されている訳ではない。

このような状況で PET/SPECT や MRI など脳画像に対する期待はとくに大きい。ADの診断における PET/SPECT の有用性に関しては数多くの論文が出ているが、米国神経内科アカデミーの報告では認知症の診断における核医学検査の有用性についてのエビデンスは未だ確立されていないとされ、鑑別診断においても早期診断においても核医学検査はルーチンの検査法とはされていなかった。しかし、米国では臨床的にADと前頭側頭型認知症の鑑別が困難な症例という条件付ながら、

プロフィール

Kengo Ito

1980年 東北大学医学部卒業 86年 名古屋大学医学部放射線医学講座助手 89年 名古屋大学医学部附属病院放射線科講師 94年 英国ハマスミス病院 MRC サイクロトロンユニットに留学(文部省在外研究員) 95年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部長 04年 ナショナルセンター化に伴い国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部長 専門分野は核医学、放射線医学

Takashi Kato

1988年 名古屋大学医学部卒業 92年 名古屋大学大学院医学研究科修了 92年 名古屋大学医学部附属病院放射線科助手 93年 英国ハマスミス病院 MRC サイクロトロンユニットに留学 95年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部室長 04年 ナショナルセンター化に伴い国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部室長(現在に至る) 専門分野は核医学、放射線医学

2004年に初めて ^{18}F フルオロデオキシグルコース ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたPET (FDG-PET)の保険適用(Medicare)が開始された。MCI、早期ADについては現時点ではエビデンスが充分でないとされたが、現在FDG-PETの有用性を実証するため大規模な臨床試験が実施されている。日本ではまだADに対してFDG-PETは保険適用となっておらず、一日も早い保険適用が望まれている。

2. FDG-PETによるADの診断

FDG-PETによるADの典型的な所見は大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方、一次感覚運動野、一次視覚野、基底核、視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域はPETの断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発されたSPM (statistical parametric mapping), 3D-SSP (stereotactic surface projection)といった画像の統計解析手法を用いると容易に認識できるようになる。SPM、3D-SSPでは、方法に違いがあるが、ともに画像の解剖学的標準化といって形態、大きさの異なる個人の脳を数学的に共通の鋳型にはめ込むように変形して全ての脳を同一の三次元座標上で扱うことにより、画素毎に統計処理を行うことが可能となる。そして統計的に有意に低下あるいは上昇している領域を全脳について視覚的に容

易に認識できるよう表示することができる。実際には画素毎に正常データベースと比較して統計的に有意に低下あるいは上昇している領域をz-scoreのmap (z-score map)として表示する。正常データベースは画素毎に平均値と標準偏差のデータをもっていて、症例の画素値と平均値との差が標準偏差の何倍になるかを示すのがz-scoreである。従ってz-scoreが大きいほどその画素は正常平均より離れた画素値をもっていることになる。これまで用いられてきた断層画像の視察による評価あるいは関心領域を設定する評価法では、読影者の主観的要素を排除できなかったが、この問題を解決してより客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。代表的な症例を図1に示す。

Silvermanのレビュー¹⁾では、ADの診断能は、剖検脳の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、NINCDS-ADRDA, DSM-IVなどの臨床診断基準による診断でprobable ADは感度66%、特異度77%であるが、FDG-PETによる診断では、感度91.5%、特異度70%と報告され、臨床診断基準によるよりもFDG-PETの診断能が高いとされている。SPMや3D-SSPなどの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比ではprobable ADを対象とした場合、視覚的評価の感度79%、特異度88%から3D-SSPでは感度94%、特異度99%に診断能が向上したと報告されている²⁾。

3. 他のモダリティとの対比

脳血流SPECTに比べてFDG-PETは分解能、吸収補正の精度などで優れているのでよ

高い診断能であることが予想される。両者直接対比した報告では、全般的にSPECTの集積低下より、PETの集積低下の方が目立つ。SPM解析における閾値の変化に対してもPETの方が安定した結果が得られる。PETの方がSPECTより感度が高いので、診断能では約20%程度高くなると言われている¹⁾。しかし、わが国では脳血流SPECTの臨床利用がほとんどでPETに比べれば普及度もはるかに高いためADの早期診断についての期待は高く、SPECTもPETと同様に質の高い臨床研究につく有用性の検証が急務である。

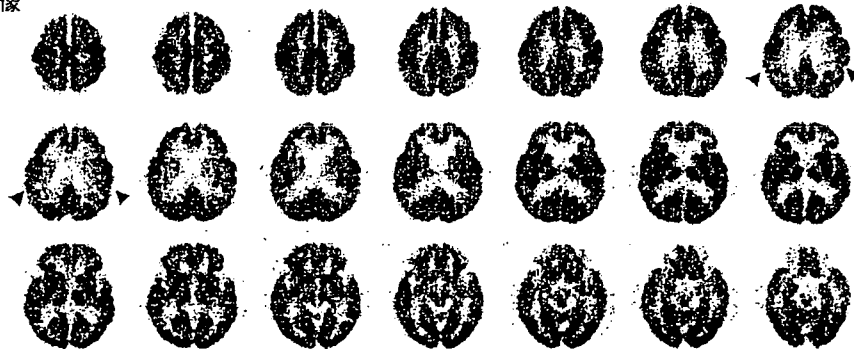
MRIの第1の目的は脳梗塞、脳出血、硬膜下血腫、腫瘍、水頭症などの認知機能低下をきたす器質的疾患の除外である。一方、MRIはコントラスト分解能が高く、冠状断を含め、多方向の断層像が容易に得られることから、ADの診断では海馬および海馬傍回（嗅内野皮質）の萎縮の評価に有用である。海馬およ

び海馬傍回の萎縮の評価には視察、体積測定が用いられてきた。体積測定はMRIの連続したthin slice上で関心領域を設定するという作業のため、時間がかかり、客観性、再現性にも問題があるが、嗅内野皮質の測定ではADと正常者の鑑別で感度90%、特異度94%、正診率92%というような良好な成績が報告されている³⁾。

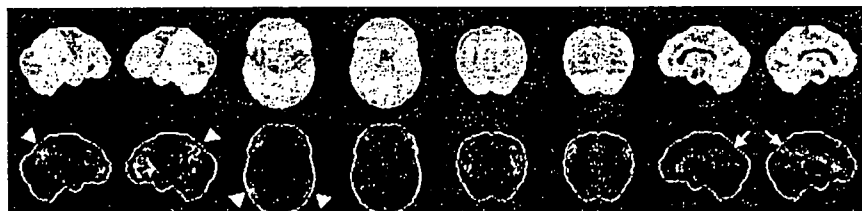
最近では関心領域を設定する場合の欠点を克服するため、解剖学的標準化を利用して画素毎に評価を行うvoxel-based morphometry (VBM) が用いられるようになってきた。VBMを用いて早期のADと正常者の鑑別を行った場合、正診率87.8%と後述するFDG-PETによる早期診断に匹敵するような成績が報告されている⁴⁾。

今後、FDG-PETとMRIの診断能の比較、相補性の検討などが行なわれる必要がある。

断層画像



3D-SSP



ADの典型例。FDG-PETの断層画像では両側頭頂葉での糖代謝の低下(矢頭)は容易に認識できるが、脳の内側に位置する楔前部から後部帯状回での変化は理解し難い。しかし、下段の3D-SSP表示ではその部位での変化が明瞭となる(矢印)。

図1

4. FDG-PETによる早期診断の可能性

認知症の前段階であるMCIでも早期のADと同様に楔前部から後部帯状回にかけてのグルコース代謝の低下が見られるものは短期間に進行してADへ移行する可能性が高いといわれているのでSPMや3D-SSPを用いた画像の統計解析による診断が有用である。

図2には物忘れを主訴に当施設の外来を受診したMCIの症例を提示する。初診時には臨床的にADの診断基準を満たさず、MCIとされたが1年後にADへ移行した症例である。初診時のFDG-PETの3D-SSP所見ではこの時点ですでに後部帯状回のみならず、頭頂葉皮質に糖代謝の低下が見られ、早期ADが疑われる所見である。

FDG-PETによるADの早期診断の報告としては3D-SSPを用いた検討で、感度94%、特異度99%が報告されている²⁾。また、大規

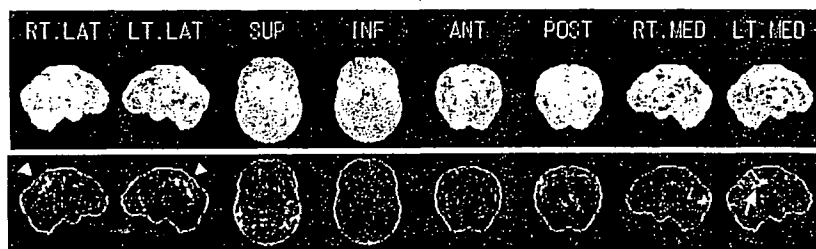
模な多施設共同試験によるものでは、MMSE ≥ 27 の超早期例に限って解析しても感度83%、特異度82%と報告されている⁵⁾。ただし、この研究では画像統計解析ではなく、画像の解剖学的標準化と関心領域による解析を組み合わせている。また、最近ではMCIを対象に2年以内でのADへの進展予測を3D-SSPで検討し、感度92%、特異度89%と報告され、APOE genotypeとの併用によりさらに精度が上がると報告されている⁶⁾。

5. 科学的エビデンスの確立を目標とする臨床試験

このようにFDG-PETなど画像によるADの早期診断は大いに期待されているが、FDG-PETがADと前頭側頭型認知症との鑑別において保険適用されている米国でも早期診断などそれ以外の適応については科学的エビデンスが不十分とされている。

こうした状況を踏まえ、2003年度から長寿

MCI段階でのADの早期診断



初診時：Mild cognitive impairment (MMSE 29/30)

1年後：AD (MMSE 23/30)

MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例(本文参照)。後部帯状回での変化は右側ではわずかな変化しか認めないが、左側では比較的是っきりしている(矢印)。

図2