

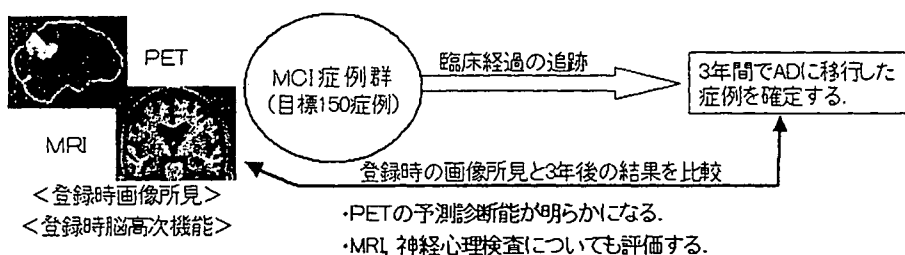
科学振興財団の指定研究として「MCIを対象としたADの早期診断に関する研究 (J-COSMIC: Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function)」(研究代表者: 福井大学教授(現放射線医学総合研究所理事長) 米倉義晴) が開始された。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断における脳血流SPECTの役割を明らかにすることを主目的としており、全国30施設以上の参加を目標とする多施設共同の前向き研究(目標症例数500)である。MCIからADへの進展を確認するために初回評価後3年間の追跡調査を行い、SPECTの診断能を算出する。この研究ではSPECTの解析に共通データベースを利用した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て正常データベースを構築するの必ずしも容

易ではない。従って共通正常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。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。

また、FDG-PETについても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」が2005年度から開始された。この研究の、英語名「Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease - Japan」の略がSEAD-Japanである⁷⁾。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断におけるFDG-PETの役割を明らかにすることを目的とした多施設共同の前向きコホート研究である(図3)。MCI患者を前向き登録し、登録時にFDG-PET,

SEAD-Japanの概要

目的: ADの早期診断におけるFDG-PETの有用性に関する科学的エビデンスの確立



効果: ADの早期診断, 早期治療 への利用

SEAD-JapanはMCIを対象とする前向きコホート観察研究であり、登録されたMCIの症例は登録時の臨床および画像評価を終了後、3年間にわたり臨床経過が観察される。この間1年ごとに臨床評価、必要に応じて画像検査が行われる。

図3 研究の概要

MRI、神経心理検査を実施し、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って、それらの予測診断能を総合的に評価する。本研究の成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで科学的エビデンスに基づいたADの早期診断、早期治療が可能となり、高齢化社会における社会的要請にも応えることができる。

一方、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、昨年から全米50施設が参加して、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が始まっている。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PET、MRI、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おり、その成果が期待されている⁸⁾。

参考文献

- 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) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borcht T, Tran DD, Kuhl DE : Alzheimer disease : improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology 198 : 837 - 43, 1996
- 3) Juottonen K, et al : Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. AJNR Am J Neuroradiol. 20 : 139 - 44, 1999
- 4) 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 - 21, 2005
- 5) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al : Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage 17 : 302 - 16, 2002
- 6) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al : Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. J Nucl Med 46 : 1625 - 32, 2005
- 7) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease - Japan : [http : //square.umin.ac.jp/SEAD - J/](http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/)
- 8) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : [http : //www.loni.ucla.edu/ADNI](http://www.loni.ucla.edu/ADNI)

4 アルツハイマー病

【要約】アルツハイマー病の診断における 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が、SPM や 3D-SSP など画像統計解析を利用することでさらなる診断能の向上が期待できる。現在、本邦では FDG-PET によるアルツハイマー病の診断が健康保険未適用であるため、早期の保険適用が望まれる。また、アルツハイマー病の早期診断についても FDG-PET は軽度認知機能障害 (MCI) の段階で将来のアルツハイマー病への進展を予測できると期待されており、前向きの臨床試験による科学的エビデンスの確立が期待されている。

1 はじめに

高齢化社会の進展に伴い認知症の増加は深刻な問題であり、その中で最も頻度の高いアルツハイマー病 (AD) の制圧は社会的要請である。AD の根本的治療法は今日まで確立されていないが、現状でも、早期診断と薬物、非薬物療法の効果的な実施により症状の進展を遅らせることは可能である。特に薬物療法に関しては、本邦でも臨床使用が可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤の他、ワクチン療法や γ セクレターゼ阻害薬といったより本質的な治療法の開発が進んでいる。AD では症状発現の 10 年以上前から、老人斑などの病理学的変化が生じているとされ、今後はできる限り早期に AD を診断して治療を開始することが治療法開発の進展につれて重要となってくる。

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。特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。PET/SPECT や 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 などの脳画像に対する期待は特に大きい。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きながら、2004 年に初めて 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十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。本邦ではまだ AD に対して FDG-PET は保険適用となっておらず、1 日も早い保険適用が望まれている。

2 FDG-PET によるアルツハイマー病の診断

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、共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、画素ごと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。実際には画素ごと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ごとに平均値と標準偏差のデータを持っていて、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。したがって 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持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。

FDG-PET による AD の診断能は、剖検能の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、断層画像の視察による評価では、感度 94 %、特異度 73 % と報告され、NINCDS-ADRDA、DSM-IV などの臨床診断基準による診断よりも診断能が高いとされている¹⁾。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-

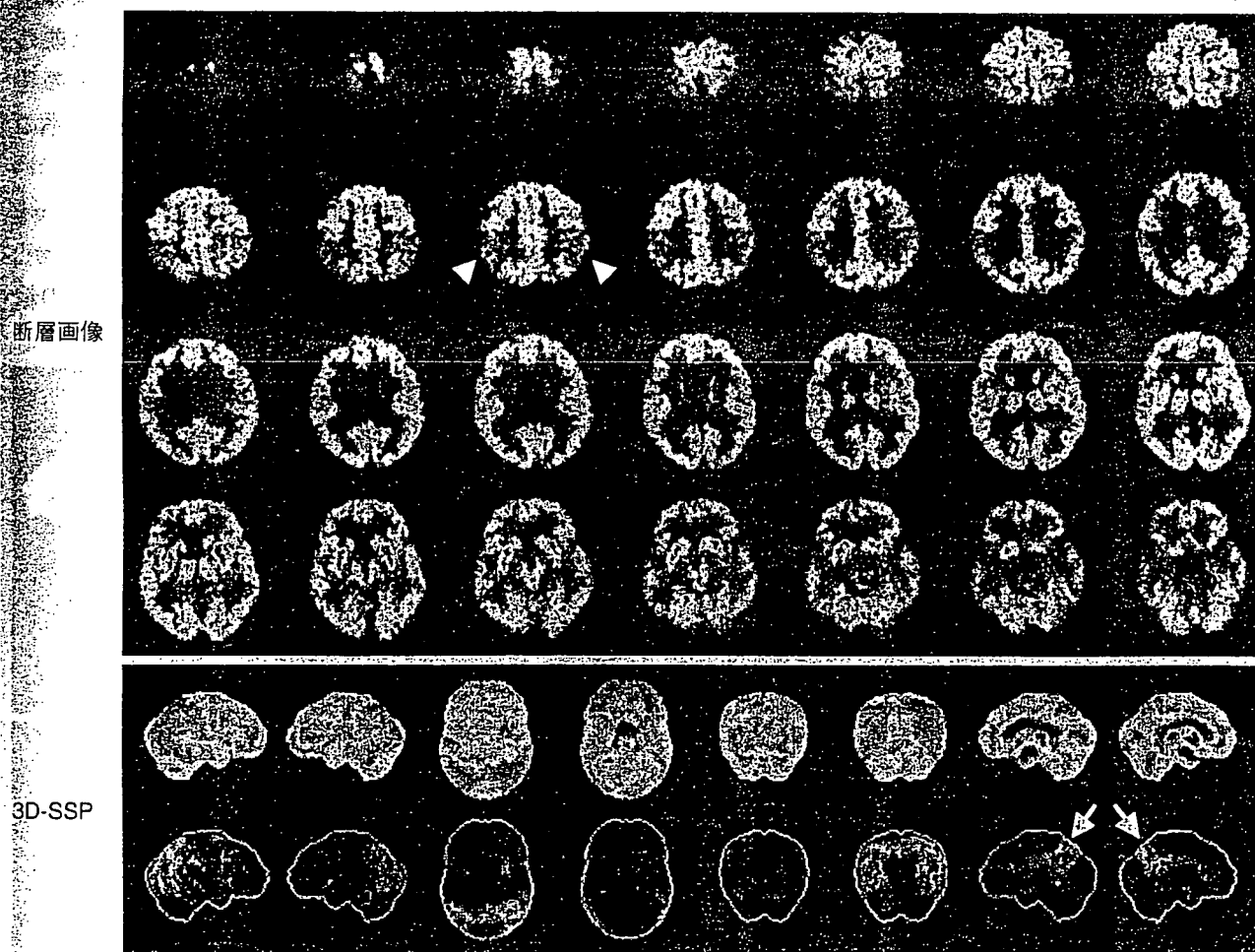


図1 AD の典型例 (口絵 76 参照)

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がたい。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)。

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り高い診断能であることが予想される。両者を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ち、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15~20%程度高くなるといわれている³⁾。

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⁴⁾。

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ごとに評価を行う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⁵⁾。

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

4 診断の注意点

FDG-PETによるADの診断における注意点の1つは非典型例の存在である。所見の左右差はよくみられるが、側頭頭頂連合野あるいは楔前部から後部帯状回における糖代謝の低下が片側性となる場合も稀ならずある。また、発症年齢による所見の違いも考慮されるべきである。65歳以前の発症では比較的典型例が多いが、65歳以上の発症では年齢と共に典型例が少なくなり、辺縁系の低下が強い場合が多くなるといわれている⁶⁾。

レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies)については第8章6節を参照されたいが、ADとの鑑別点は、一次視覚野を含む後頭葉の糖

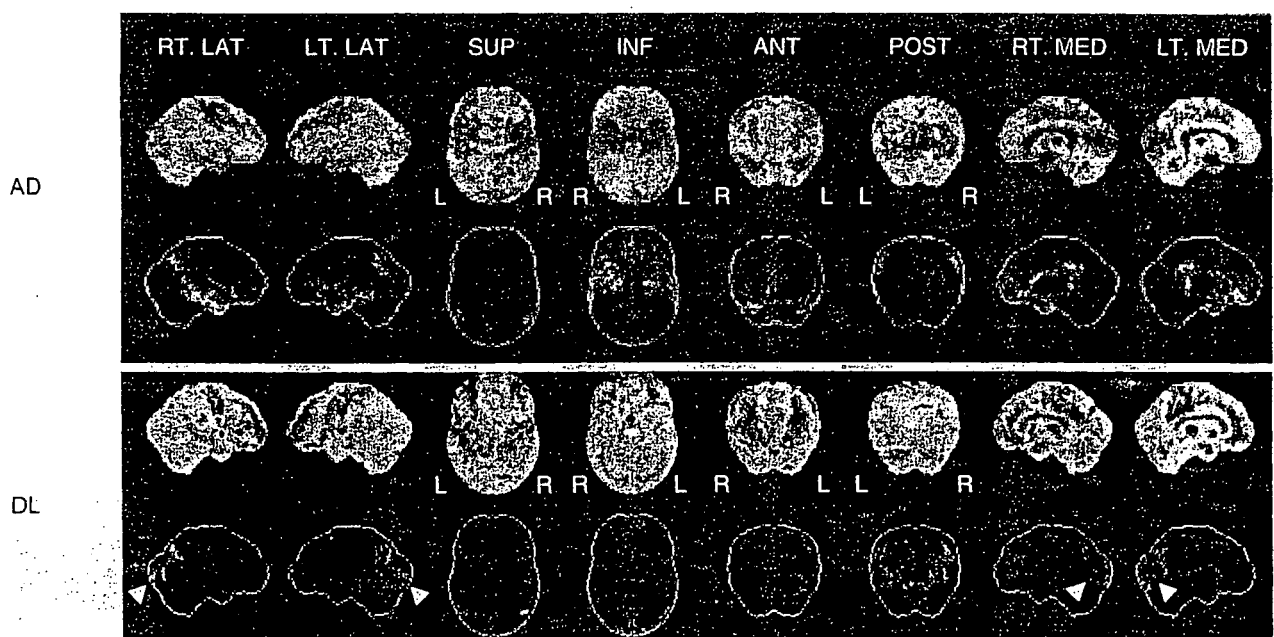


図2 ADとDLBの3D-SSP所見の比較(口絵77参照)

ADとDLBの3D-SSP所見を比較するとDLBでは一次視覚野を含む後頭葉での糖代謝の低下(矢頭)が明らかである。

代謝、血流が低下することである(図2)。ただし、この後頭葉の所見による特異度は約90%である⁷⁾。また、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)、皮質基底核変性症(corticobasal degeneration; CBD)、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)などについてもそれぞれの疾患におけるFDG-PET所見の特徴を念頭において鑑別する必要がある。

いずれにしてもFDG-PETによるADの診断においては非典型例の存在を念頭に置きつつ、神経心理検査を含む臨床所見を合わせて総合的に判断する必要がある。

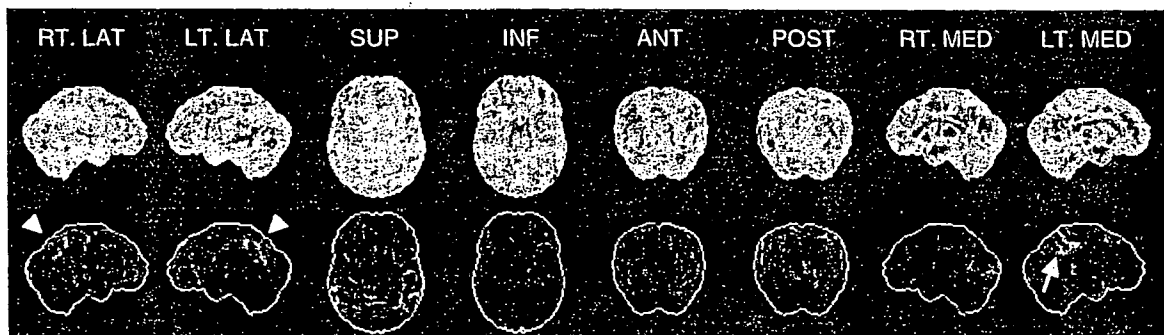
5 FDG-PETによる早期診断の可能性

5.1 MCIの概念とアルツハイマー病

高齢者の認知機能障害を主にヨーロッパの研究者は正常の加齢変化の延長線上でとらえてage-associated memory impairment (AAMI)と呼んだ。これに対してPetersenらをはじめとする米国グループは、mild cognitive impairment (MCI)という概念を提唱し、正常加齢とは一線を画した病的状態で進行して認知症に至る前段階と考えた。1999年のMCIコンセンサス会議(Chicago)の結果、MCIを以下のような3つのsubtypeに分類することとなった⁸⁾。①Amnesic type:健忘型、②Multiple cognitive domains slightly impaired type:複数の高次機能領域にまたがっ

て極軽微な障害があるが、全体としては認知症といえるほど重症ではないタイプ、③Single non-memory domain impaired type:記銘力以外の高次機能領域、例えば言語、視空間機能などで明らかな障害があるタイプの3つである。このうちAmnesic typeについては、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、④日常生活活動は正常、⑤認知症ではないという診断基準が提案された。MCIの定義はその後も見直しがされており、2003年にはStockholmでMCIに関する国際シンポジウムが開かれ、General criteria for MCIが規定されると共に、Multiple cognitive domains slightly impaired typeが記憶障害の有無で分割され、①Amnesic MCI、②Multiple domain MCI Amnesic、③Multiple domain MCI Non-amnesic、④Single non-memory MCIとなった⁹⁾。

MCIから認知症に進展する割合は健常高齢者より高く、Petersenらによれば、健常高齢者のADの発症率は年間1~2%であるのに対し、MCIとされた患者は年間10~15%がADに進展する¹⁰⁾。すなわち、全てが早期に重症化してADになるわけではない。現在用いられている診断基準ではMCIからADに進行しない症例も紛れ込んでくるので、MCIの段階で最も必要性が高いのは、そのような症例と将来ADへと移行する症



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



1年後: AD (MMSE 23/30)

図3 MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例(口絵78参照)

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、左側では比較的はっきりしている(矢印)。

例を鑑別することである。

5.2 FDG-PET による診断

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糖代謝の低下がみ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 3 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みられ、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 \geq 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¹¹⁾。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¹²⁾。

このように FDG-PET 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まだ保険適用は認められていない。このため AD の早期診断における FDG-PET の保険適用を念頭に、高いレベルの科学的エビデンスを確立することを目標として、米国でも本邦でも現在前向き臨床試験が進行中であり、その成果が期待されている^{13,14)}。

6 今後の展望—ポスト FDG

最近の論文で Ingelsson らは AD の生化学的・神経病理学的経過を示すモデルを提唱している¹⁵⁾。そこでは正常加齢から MCI に至る間に pro-

dromal という前駆期を仮定し、この期間中は老人斑の主要構成成分であるアミロイド β ($A\beta$) が徐々に蓄積するが、神経原線維変化や神経細胞脱落はみられないとしている。このモデルに従えば prodromal の時期での診断が真の意味での AD の早期診断ということになる。

このため、 $A\beta$ そのものをイメージングする放射性薬剤の開発が世界的に進められている。1999 年に Barrio らが発表した [^{18}F]FDDNP¹⁶⁾ をはじめ、Klunk らの [^{11}C]6-OH-BTA-1¹⁷⁾、Kung らの [^{123}I / ^{125}I]IMPY¹⁸⁾ など、① $A\beta$ への高い親和性と特異的結合、② 脳内への高い移行性、③ 非特異結合からの速やかな洗い出しを目標として開発が進められていて、臨床データも蓄積されつつある。FDG-PET などすでにある技術との厳密な比較評価を含め、これらの薬剤の臨床的有用性が確立されれば、AD の早期診断も新しい段階に入るが、同時に AD の根本的治療法の完成が期待される。

文献

- 1) Silverman DH, et al: JAMA 286: 2120-2127, 2001
- 2) Burdette JH, et al: Radiology 198: 837-843, 1996
- 3) Silverman DH: J Nucl Med 45: 594-607, 2004
- 4) Juottonen K, et al: AJNR Am J Neuroradiol 20: 139-144, 1999
- 5) Hirata Y, et al: Neuroimage 28: 1014-1021, 2005
- 6) Yasuno F, et al: Dement Geriatr Cogn Disord 9: 63-67, 1998
- 7) Higuchi M, et al: Exp Neurol 162: 247-256, 2000
- 8) Petersen RC, et al Arch Neurol 58: 1985-1992, 2001
- 9) Winblad B, et al: J Intern Med 256: 240-246, 2004
- 10) Petersen RC, et al: Arch Neurol 56: 303-308, 1999
- 11) Herholz K, et al: Neuroimage 17: 302-316, 2002
- 12) Drzezga A, et al: J Nucl Med 46: 1625-1632, 2005
- 13) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>
- 14) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: <http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>
- 15) Ingelsson M, et al: Neurology 62: 925-931, 2004
- 16) Shoghi-Jadid K, et al: Am J Geriatr Psychiatry 10: 24-35, 2002
- 17) Klunk WE, et al: Ann Neurol 55: 306-319, 2004
- 18) Kung MP, et al: Brain Res 956: 202-210, 2002

(伊藤健吾、加藤隆司)

FDG-PETによるAlzheimer病の診断

Diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET



伊藤 健吾

Kengo Ito

国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部

◎Alzheimer病の診断における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が、SPMや3D-SSPなど画像統計解析を利用することでさらに診断能の向上が期待できる。現在、FDG-PETによるAlzheimer病の診断は日本では健康保険未適用であるため、早期の保険適用が望まれる。また、Alzheimer病の早期診断においてもFDG-PETは軽度認知障害(MCI)の段階で将来のAlzheimer病への進展を予測できるとされており、前向きの臨床試験による科学的エビデンスの確立が期待されている。FDG-PETは今後のAD治療薬の臨床試験の精度向上、効率化のための総合的な評価システムにおいても重要な役割が期待されている。



軽度認知障害(MCI)、Alzheimer病、早期診断、FDG-PET、臨床試験

Alzheimer病(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軽度認知障害(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。PET/SPECTや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わけではない。

このような状況で、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、アメリカ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

てのエビデンスはいま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、アメリカでは、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つきながら、2004年にはじめて ^{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十分でないと言われたが、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、1日も早い保険適用が望まれている。

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

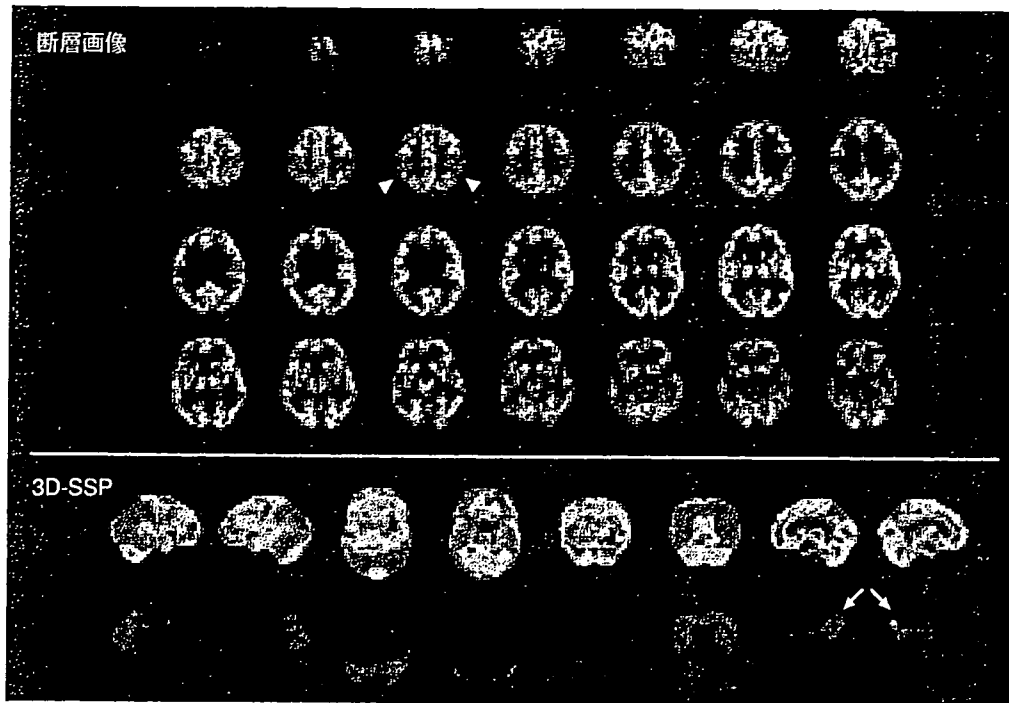


図 1 ADの典型例

FDG-PETの断層画像では両側頭頂葉での糖代謝の低下(矢尻)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)。

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、すべての脳を同一の三次元座標上で扱うことにより画素ごとに統計処理を行うことが可能となる。そして統計学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。実際には画素ごとに正常データベースと比較して統計学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ごと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。したがっ

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、この問題が解決されて、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⁾。

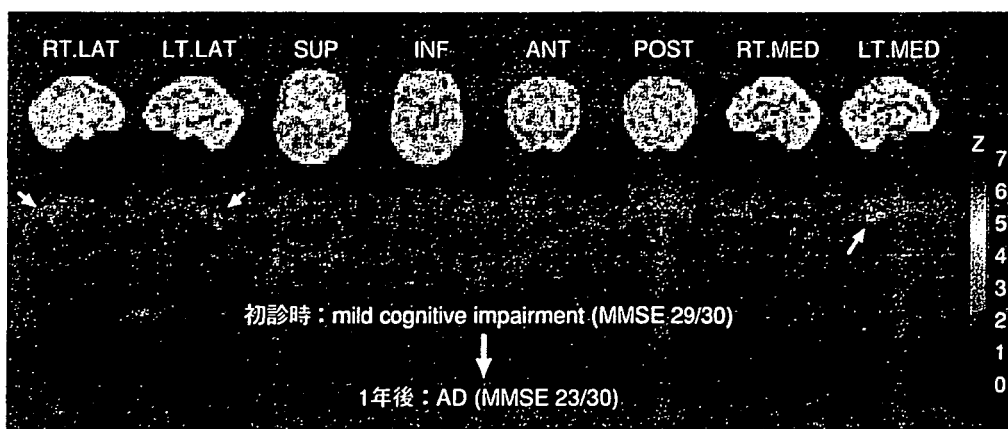


図 2 MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例
後部帯状回での変化は右側ではわずかな変化しか認めないが、左側では比較的是っきりしている(矢印)。

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、より高い診断能であることが予想される。両者を直接対比した報告では全般的に SPECT の集積低下より PET の集積低下のほうが明瞭で、SPM 解析における閾値の変化に対しても PET のほうが安定した結果が得られる。PET のほうが SPECT より感度が高いので、診断能では 15~20% 程度高くなるといわれている¹⁾。

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 と健常人の鑑別で感度 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ごとに評価を行う 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 と健常人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われる必要がある。

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み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みられ、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 \geq 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-

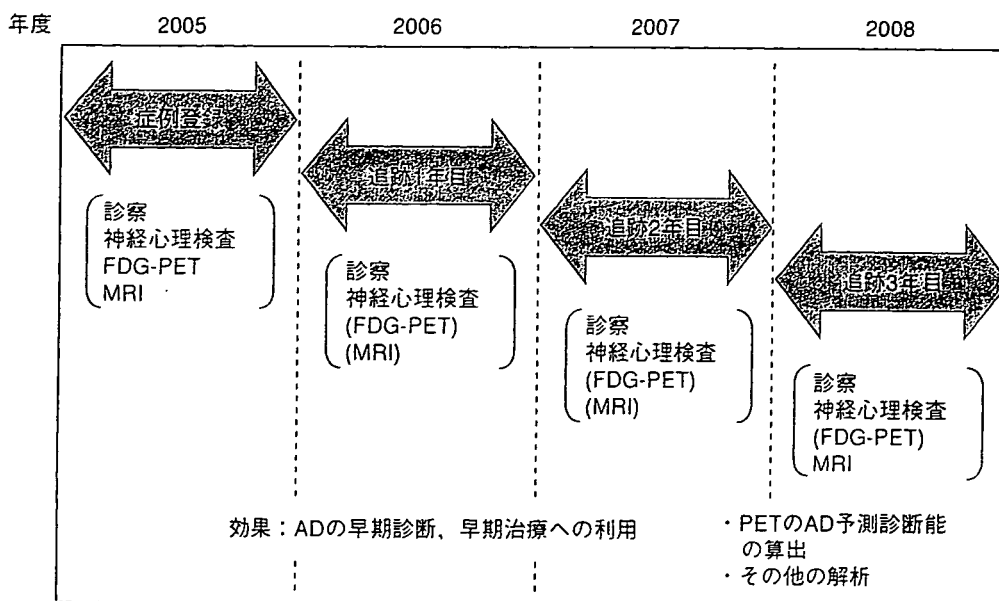


図3 SEAD-Japan研究の概要

SEAD-JapanはMCIを対象とする前向きコホート観察研究であり、登録されたMCIの症例は登録時の臨床および画像評価を終了後、3年間にわたり臨床経過が観察される。この間1年ごとに臨床評価、必要に応じて画像検査が行われる。

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⁾。

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によるADの早期診断はおお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アメリカでも、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、日本では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”が2005年度から開始された。この研究の、英語名“Study on Diagnosis of early Alzheimer’s disease-Japan”の略がSEAD-Japanである⁷⁾。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断におけるFDG-PETの役割を明らかにすることを主目的とした多施設共同の前向きコホート研究である(図3)。MCI患者を前向き登録し、登録時にFDG-

PET, MRI, 神経心理検査を実施し、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って、それらの予測診断能を総合的に評価する。本研究の成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで科学的エビデンスに基づいたADの早期診断、早期治療が可能となり、高齢社会における社会的要請にも応えることができる。


一方、アメリカ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年から全米50施設が参加して、ADNI(Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative)がはじまっている。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PET, MRI, 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おり、その成果が期待されている⁸⁾。

文献/URL

- 1) Silverman, D. H. : Brain ¹⁸F-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) Burdette, J.H. et al.: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*, 198: 837-843, 1996.
 - 3) Juottonen, K. et al.: Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, 20: 139-144, 1999.
 - 4) 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.
 - 5) Herholz, K. et al.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, 17: 302-316, 2002.
 - 6) Drzezga, A. et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, 46: 1625-1632, 2005.
 - 7) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: <http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>
 - 8) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>

人に、環境に、やさしい医薬品づくり。



Hope for all people's health

処方せん医薬品[※] 注) 注意—医師等の処方せんにより使用すること
 肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

強カネオミノファーゲン[®]

包装 20mL×10管、20mL×30管、5mL×5管、5mL×50管 薬価基準収載

処方せん医薬品[※] 肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

強カネオミノファーゲン[®] P 20mL

包装 20mL×10管、20mL×30管 薬価基準収載

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

グリチロン錠

(薬価基準収載)

包装 100錠(PTP)、300錠(PTP)、500錠(PTP)、1,000錠(バラ)、2,100錠(PTP)、5,000錠(PTP)

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は、現品添付文書をご参照ください。
 * 資料は当社学術部担当者にご請求ください。

製造販売元

UMI 株式会社 ミノファーゲン製薬

〔資料請求先〕学術部 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22 TEL03(3402)6198

2006年4月作成

アルツハイマー病の診療における画像診断の意義
— 核医学検査を中心に —

国立長寿医療センター 長寿脳科学研究部 伊藤 健吾

1. はじめに

高齢化社会の進展に伴い認知症の増加は深刻な問題であり、その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) の制圧は社会的要請である (図1)。ADの根本的治療法は今日まで確立されていないが、現状でも、早期診断と薬物、非薬物療法の効果的な実施により症状の進展を遅らせることは可能である。とくに薬物療法に関しては、日本でも臨床使用が可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のほかワクチン療法やγセクレターゼ阻害薬といったより本質的な治療法の開発が進んでいる。ADでは症状発現の10年以上前から、老人斑などの病理学的変化が生じているとされ、今後は出来る限り早期にADを診断して治療を開始することが治療法開発の進展につれて重要となってくる。

アルツハイマー病 (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。PET/SPECTや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) など脳画像に対する期待はとくに大きい (図2)。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、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

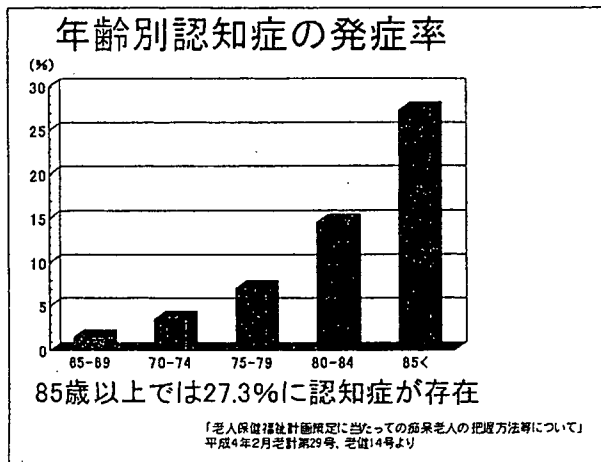


図1

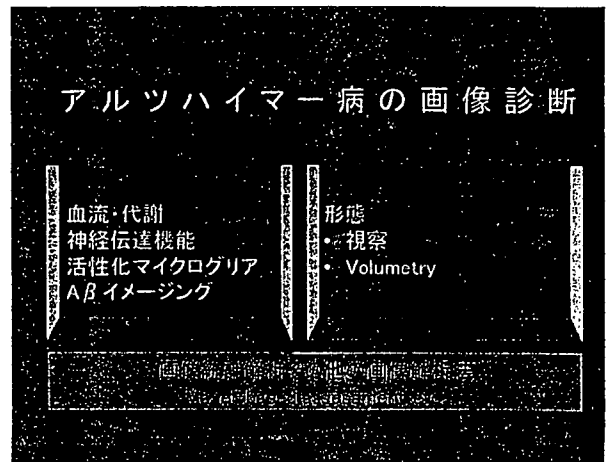


図2

(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. MRIによるADの診断

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(図3)。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[1]。

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[2]。



図3

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。

3. 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(図4)。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(図5)。SPM、3D-SSPでは、方法に違い

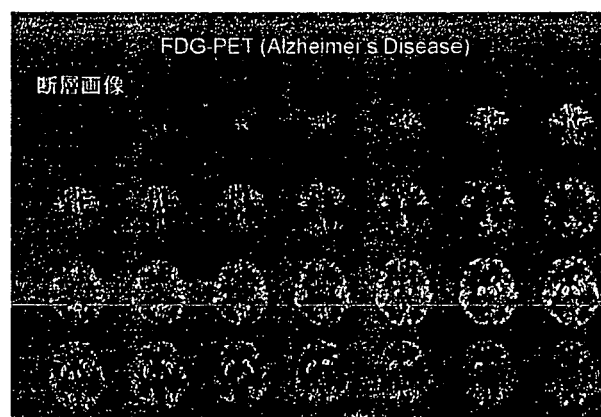


図4

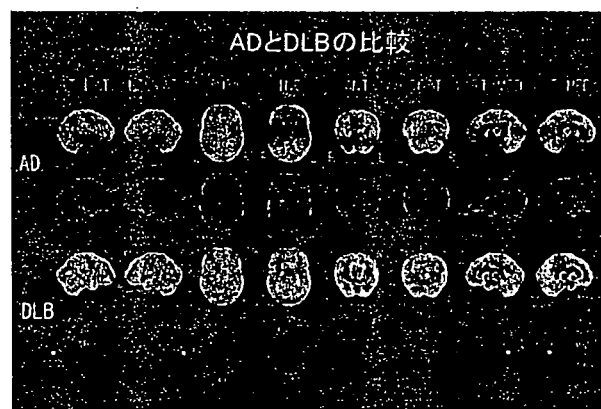


図5

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。そして統計学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学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。

Silvermanのレビュー [3] では、ADの診断能は、剖検脳の病理診断をゴールデン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 (図6)。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

FDG-PETによるADの診断		
Sensitivity	Specificity	Basis of AD diagnosis
66% (17%)	77% (23%)	Clinical evaluation, probable AD
90.5% (5.5%)	89.5% (5.5%)	Clinical evaluation, probable + possible AD
91.5% (3.5%)	70% (3%)	¹⁸ F-FDG PET, AD pattern

Silverman DHS. J Nucl Med 2004; 45:594-607

図6

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 [4]

4. 脳血流SPECT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り高い診断能であることが予想される。両者を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ち、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 (図7)。PETの方がSPECTより感度が高いので、診断能では15~20%程度高くなると言われている [3]。

5. MCIの概念とアルツハイマー病

高齢者の認知機能障害を主にヨーロッパの研究者は正常の加齢変化の延長線上で捉えてage-associated memory impairment (AAMI) と呼んだ。これに対してPetersenらを始めとする米国グループは、mild cognitive impairment (MCI; 軽度認知機能障害) という概念を提唱し、正常加齢とは一線を画した病的状態で進行して認知症に至る前段階と考えた。1999年のMCI コンセンサス会議 (Chicago) の結果、MCI を以下のような3つのsubtypeに分類することとなった [5]。1) Amnestic type: 健忘型、2) Multiple cognitive domains slightly impaired type: 複数の高次機能領域にまたがって極軽微な障害があるが、全体としては認知症といえるほど重症ではないタイプ、3) Single non-memory domain impaired type:

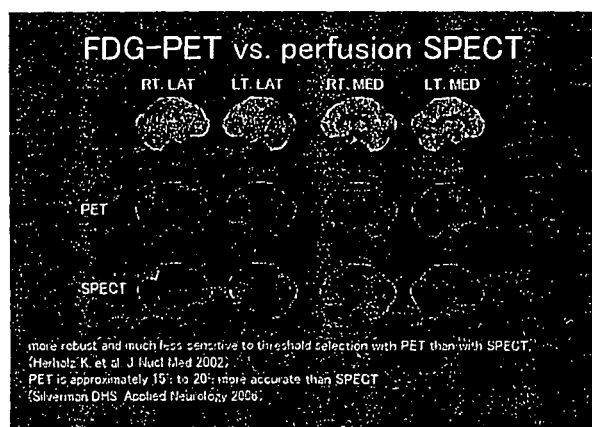


図7

記銘力以外の高次機能領域、たとえば言語、視空間機能などで明らかな障害があるタイプの3つである。このうちAmnestic typeについては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、4) 日常生活活動は正常、5) 認知症ではないという診断基準が提案された。MCIの定義はその後も見直しがされており、2003年にはStockholmでMCIに関する国際シンポジウムが開かれ、General criteria for MCIが規定されるとともに、Multiple cognitive domains slightly impaired typeが記憶障害の有無で分割され、1) Amnestic MCI、2) Multiple domain MCI Amnestic、3) Multiple domain MCI Non-amnestic、4) Single non-memory MCIとなった[6]。

MCIから認知症に進展する割合は健常高齢者より高く、Petersenらによれば、健常高齢者のADの発症率は年間1%から2%であるのに対し、MCIとされた患者は年間10~15%がADに進展する[7]。すなわち、すべてが早期に重症化してADになる訳ではない。現在用いられている診断基準ではMCIからADに進行しない症例も紛れ込んでくるので、MCIの段階でもっとも必要性が高いのは、そのような症例と将来ADへの移行する症例を鑑別することである。

6. 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8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%

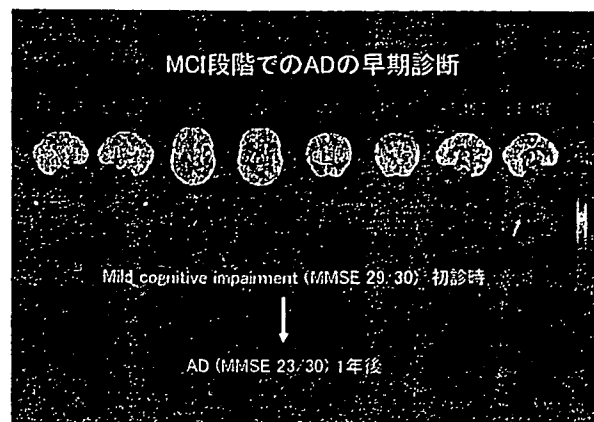


図8

が報告されている[4]。また、大規模な多施設共同試験によるものでは、MMSE \geq 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[8]。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[9]。

7. 科学的エビデンスの確立を目標とする臨床試験

1) J-COSMIC

脳血流SPECTもPETと同様に画像の統計解析を行うことにより、ADの早期診断に有用である。SPECTについてもPETと同様に質の高い臨床研究に基づくエビデンスの確立が急務であるが、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、平成15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ADの早期診断に関する研究 (J-COSMIC: Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function)」(研究代表者:放射線医学総合研究所 米倉義晴)が開始された。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30施設以上の参加を目標とする多施設共同の前向き研究(目

標症例数 500) である (図9)。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。この研究ではSPECTの解析に共通データベースを利用した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て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。従って共通正常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。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。

2) SEAD-Japan

FDG-PET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、日本では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共同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」が2005年度から開始された。この研究の、英語名「Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan」の略がSEAD-Japanである [10]。

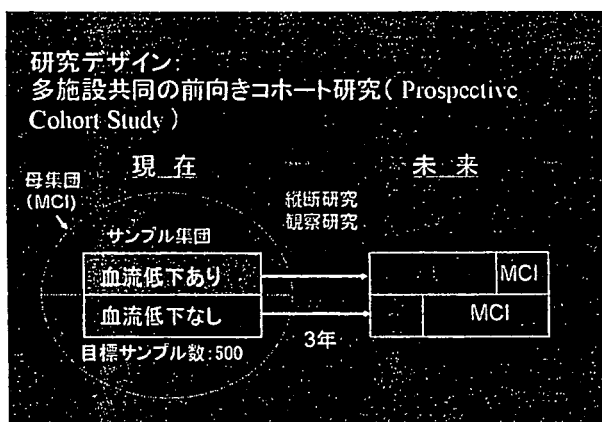


図9

この研究は、MCIを対象としてADの早期診断におけるFDG-PETの役割を明らかにすることを目的としたJ-COSMIC同様の多施設共同の前向きコホート研究である。MCI患者を前向き登録し、登録時にFDG-PET, MRI、神経心理検査を実施し、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って、それらの予測診断能を総合的に評価する (図10)。本研究の成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで科学的エビデンスに基づいたADの早期診断、早期治療が可能となり、高齢化社会における社会的要請にも応えることができる。

一方、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、昨年から全米50施設が参加して、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が始まっている (図11)。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PET、MRI、生物学的マーカー

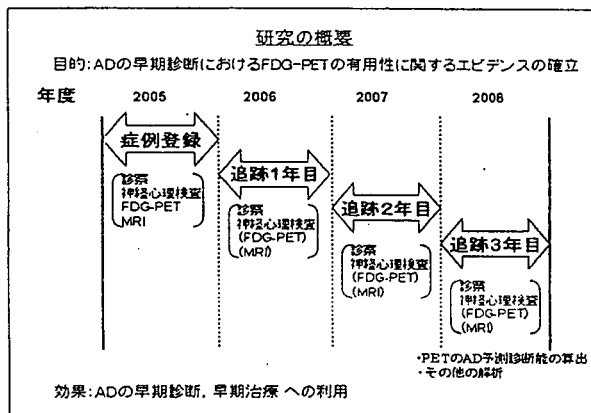


図10

図11

の有用性を確立することを目的としている。今後のAD治療薬の臨床治験の精度向上、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おり、その成果が期待されている [11]。

8. 今後の展望—ポストFDG

最近の論文でIngelssonらはADの生化学的・神経病理学的経過を示すモデルを提唱している [12]。そこでは正常加齢からMCIに至る間にprodromalという前駆期を仮定し、この期間中は老人斑の主要構成成分であるアミロイドβ (Aβ) が徐々に蓄積するが、神経原線維変化や神経細胞脱落は見られないとしている。このモデルに従えばprodromalの時期での診断が真の意味でのADの早期診断ということになる (図12)。

このため、Aβのそのものをイメージングする放射性薬剤の開発が世界的に進められている。1999年にBarrioらが発表した [¹⁸F] FDDNP [13] を始め、Klunkらの [¹¹C] 6-OH-BTA-1 [14]、Kungらの [¹²³I/¹²⁵I] IMPY [15] など、1) Aβへの高い親和性と特異的結合、2) 脳内への高い移行性、3) 非特異結合からの速やかな洗い出しを目標として開発が進められていて、臨床データも蓄積されつつある。FDG-PETなど既にある技術との厳密な比較評価を含め、これらの薬剤の臨床的有用性が確立されれば、ADの早期診断も新しい段階に入るが、同時にADの根本的治療法の完成が期待される。

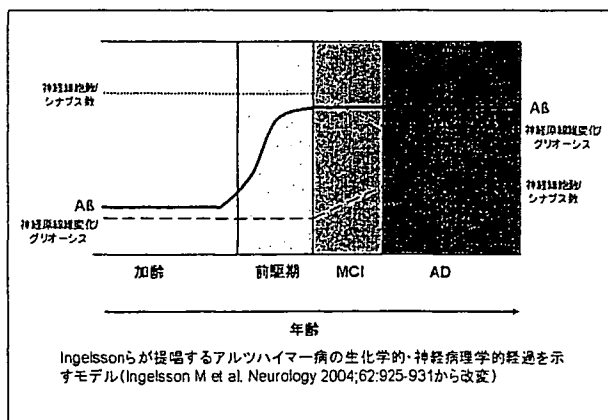


図12

参考文献

1. Juottonen K, et al: Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. AJNR Am J Neuroradiol. 20:139-44, 1999
2. Hirata Y, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. Neurosci Lett. 382:269-74, 2005
3. Silverman DH: Brain ¹⁸F-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
4. Burdette JH, Minoshima S, Vander Borght T, Tran DD, Kuhl DE: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology 198:837-43, 1996
5. Petersen RC, et al. Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol. 58:1985-92, 2001
6. Winblad B. et al: Mild cognitive impairment—beyond controversies, towards a consensus: report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med. 256:240-6, 2004
7. Petersen RC, et al. Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol. 56:303-8, 1999
8. Herholz K, Salmon E, Perani D, et al: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multi-center FDG PET. Neuroimage 17:302-16, 2002
9. Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. J Nucl Med 46:1625-32, 2005
10. Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan:
http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/
11. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative
: http://www.loni.ucla.edu/ADNI

特別講演Ⅱ

12. Ingelsson M, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology* 62:925-31, 2004
 13. 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
 14. Klunk WE, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 55:306-19, 2004
- Kung MP, et al. IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res*. 956:202-10, 2002

Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients

Takashi Nihashi · Hiroshi Yatsuya
Kazumasa Hayasaka · Rikio Kato · Shoji Kawatsu
Yutaka Arahata · Katsushige Iwai · Akinori Takeda
Yukihiko Washimi · Kumiko Yoshimura
Kanao Mizuno · Takashi Kato · Shinji Naganawa
Kengo Ito

Received: December 19, 2006 / Accepted: February 23, 2007
© Japan Radiological Society 2007

Abstract

Purpose. The purpose of this study was to evaluate and compare the diagnostic ability of 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) and *N*-isopropyl-*p*-¹²³I iodoamphetamine single photon emission computed tomography (IMP-SPECT) using three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) in patients with moderate Alzheimer's disease (AD).

Materials and methods. FDG-PET and IMP-SPECT were performed within 3 months in 14 patients with probable moderate AD. Z-score maps of FDG-PET and IMP-SPECT images of a patient were obtained by comparison with data obtained from control subjects. Four expert physicians evaluated and graded the glucose hypometabolism and regional cerebral blood flow (rCBF), focusing in particular on the posterior cingulate gyri/precuneus and parietotemporal regions, and determined the reliability for AD. Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to the results for clarification. To evaluate the correlation between two modalities, the regions of interest (ROIs) were set in the posterior cingulate gyri/precuneus and parietotemporal region on 3D-SSP images, and mean Z-values were calculated.

Conclusion. No significant difference was observed in the area under the ROC curve (AUC) between FDG-PET and IMP-SPECT images (FDG-PET 0.95, IMP-SPECT 0.94). However, a significant difference ($P < 0.05$) was observed in the AUC for the posterior cingulate gyri/precuneus (FDG-PET 0.94, IMP-SPECT 0.81). The sensitivity and specificity of each modality were 86%, and 97% for FDG-PET and 70% and 100% for IMP-SPECT. We could find no significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT in terms of diagnosing moderate AD using 3D-SSP. There was a high correlation between the two modalities in the parietotemporal region (Spearman's $r = 0.82$, $P < 0.001$). The correlation in the posterior cingulate gyri/precuneus region was lower than that in the parietotemporal region (Spearman's $r = 0.63$, $P < 0.016$).

T. Nihashi (✉) · K. Hayasaka · R. Kato
Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka-Cho, Ohbu 474-8522, Japan
Tel. +81-562-46-2311; Fax +81-562-48-2373
e-mail: dr284@hotmail.com

H. Yatsuya
Department of Public Health, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

S. Kawatsu
Department of Radiology, Kyoritsu General Hospital, Nagoya, Japan

Y. Arahata · K. Iwai · A. Takeda · Y. Washimi
Department of Neurology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Ohbu, Japan

K. Yoshimura · K. Mizuno · T. Kato · K. Ito
Department of Brain Science and Molecular Imaging, National Center for Geriatrics and Gerontology, Ohbu, Japan

S. Naganawa
Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan