

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<sup>2)</sup>。

### 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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>5)</sup>。

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<sup>6)</sup>。

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

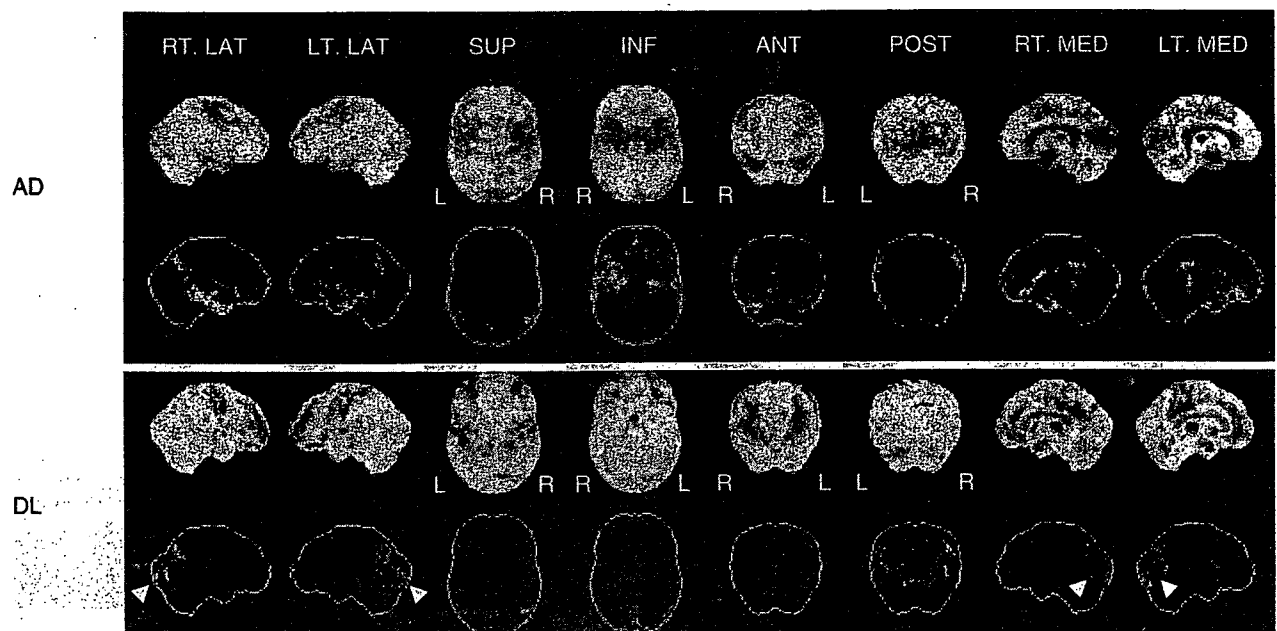


図2 ADとDLBの3D-SSP所見の比較(口絵77参照)

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<sup>7)</sup>。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<sup>9)</sup>。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<sup>9)</sup>。

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<sup>10)</sup>。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

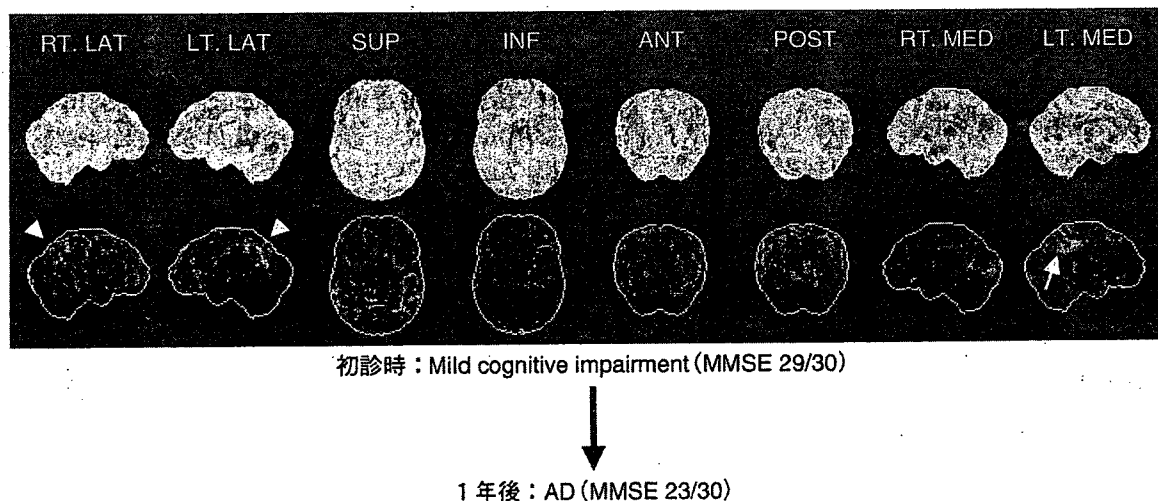


図3 MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例(口絵78参照)  
後部帯状回での変化は右側ではわずかな変化しか認めないが、左側では比較的是っきりしている(矢印)。

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<sup>2)</sup>。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<sup>11)</sup>。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<sup>12)</sup>。

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<sup>13,14)</sup>。

## 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<sup>15)</sup>。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  $\beta$  ( $A\beta$ ) 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 [ $^{18}\text{F}$ ]FDDNP<sup>16)</sup> をはじめ、Klunk らの [ $^{11}\text{C}$ ]6-OH-BTA-1<sup>17)</sup>、Kung らの [ $^{123}\text{I}$ / $^{125}\text{I}$ ]IMPY<sup>18)</sup> 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)

第4章

## 2. PETの計測原理と精度管理

(財)先端医療振興財団 先端医療センター 千田 道雄

### 1. PETカメラの原理 1.a

#### 1) PETカメラの撮像原理は同時計数

PETカメラ(図4-2-1)はポジトロンを放出する放射性同位元素( $^{11}\text{C}$ ,  $^{11}\text{m}$ ,  $^{13}\text{O}$ ,  $^{15}\text{O}$ など)の空間分布を生体にて画像化する装置である。放射性の原子から放出されたポジトロン(陽電子)は、ごく短い距離(身体組織中で約1mm)を走って逆陽電子ルビーを失ったのち、物質を構成している電子と結合して消滅する。このとき質量に相当する511keVの1対のγ線(消滅γ線)が互いに正反対の方向に同時に放射される。そこで、図4-2-2のように多数の検出器をリング状に配列しておく。どれか2つの検出器(例えばAとB)が同時にγ線を検出したときには、両検出器を結ぶ直線(AB)上に放射性原子が存在したことがわかる。すなわち、ある短い時間内(タイムウインドウ)にどれか2つの検出器がそれぞれ511keVのγ線

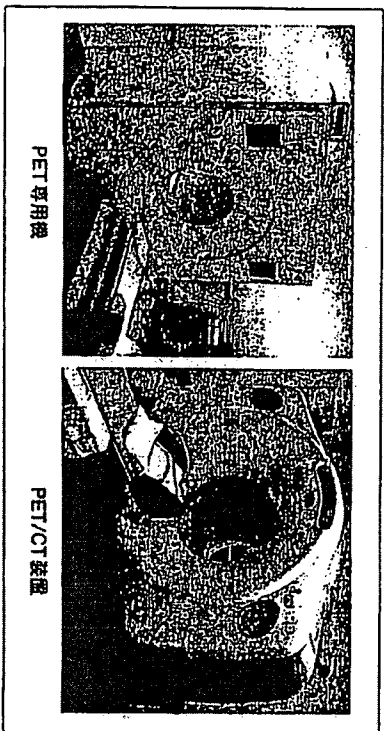


図4-2-1: PETカメラの例

PETカメラのトントンの内面には多数の放射線検出器が並んでいる。PET/CT装置はPET検出器とX線CT装置を連結したもので、図の装置では手術台がCT、奥がPETとなっている。PET/CT装置はPET専用機に比べて高い。

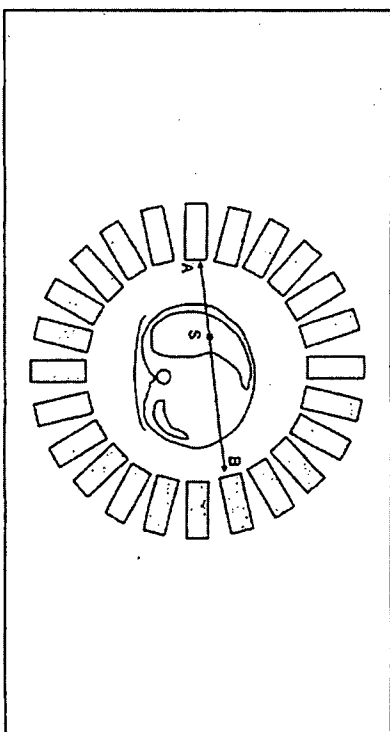


図4-2-2: PETカメラの原理

を検出したとき、その検出器の対が消滅γ線を検出したとみなし、その対に1カウントを与え、これを同時計数(coincidence)という。このように、同時計数をとることによってγ線の入射方向を決めることこそPETカメラの本質である。

図4-2-2でありあらゆる検出器対の組み合わせに対して同時計数をとれば、この断面内の放射能分布の投影データが得られるので、これからいわゆるCTの原理によって断面内の放射能分布の画像を作成する。このプロセスを画像再構成という(後述)。

これに対して、SPECT(single photon emission computed tomography)はγ線(または示性X線)を文字どおり1本だけ放出する放射性同位元素( $^{67}\text{Ga}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ ,  $^{111}\text{In}$ ,  $^{123}\text{I}$ ,  $^{201}\text{Tl}$ など)の体内分布を画像化する方法である。γ線が1本しか出ないので、SPECTカメラは構造も原理も全く異なり、小さい穴が多数あいた鉛のコリメータを用いて穴に平行に入射する放射線だけを検出することによって入射方向を決める。PETがSPECTに比べて一般に感度や分解能や定量化にすぐれるのは、同時計数の原理を用いるためである。

#### 2) PETカメラの吸収補正

PETでは原理的に吸収補正(attenuation correction)が正確にできる。図4-2-2で体内の点Sで発した消滅γ線が検出器対ABの方向へ放射される場合、途中で吸収されずに各検出器に到達する確率はそれぞれ $\exp[-\int_{S \rightarrow A} \mu dl]$ ,  $\exp[-\int_{S \rightarrow B} \mu dl]$ と表される。ただし $\mu$ は身体の511keVγ線に対する線減弱係数(吸収係数)で積分は直線ABに沿って行う。同時計数されるためには、2本のγ線のいずれもが検出器に到達しなければならないので、その確率(透過率)は、

$$\exp[-\int_{S \rightarrow A} \mu dl] \cdot \exp[-\int_{S \rightarrow B} \mu dl] = \exp[-\int_{S \rightarrow AB} \mu dl]$$

となってSの位置に依存しない。すなわち、吸収の影響は吸収体の分布だけで決まり放射能の分布に依存しない。したがって、吸収係数の分布を向らからの方法で測定すれば正確な吸収補正ができる。

PET専用機では、校正用外部線源で線影(トランスミッションスキャン、transmission scan)して吸収係数を測定するのが普通である。(これに対して、放射能の分布を測定するための線影をエミッションスキャン(emission scan)という。トランスミッションスキャンで得られた透過率のデータは雑音が多いため、吸収係数の画像から体内の構造を骨、軟部組織、空気というように吸収率の異なるいくつかのタイプに分けて(segmentation)、各タイプの領域ごとにその平均値あるいは既知の吸収係数値を代入して計算する方法もよく用いられる(segmented attenuation correction: SAC)。またトランスミッションスキャンは放射性薬剤投与前に行うのが原則であるが、投与後に行う(post-injection transmission: PIT)ことも可能である。FDGによる全身スキャンでは投与約1時間後に放射能分布を撮像するが、その直前直後にPITを行ってスルーゲットを向上させる方式がルーチンに用いられている。その場合は同時に混入するエミッション成分を補正するか、あるいはSACで既知の吸収係数値を用いる方法がとられる。

PET/CT装置の場合には、X線CT画像から吸収係数の分布を求めるのが普通である。CTは光の量が圧倒的に多いのでPITでもエミッション成分は問題にならない。しかし、CTのX線はピーク値が120~140kV程度とエネルギーが低いため、511keVの吸収係数に換算するときに吸収体によっては(特に造影剤や人工物の場合)誤差が生じる。またCTの撮像時間は秒単位と短いため、エミッションスキャンとは呼吸の相がずれる。このような理由で、PET/CTでは吸収補正に伴うアーチファクトがしばしば見られることがある。

### 3) ランダムと散乱線

図4.2-3中央のように、2カ所で同時に発生した2対の消滅γ線の各々片方が同時計数として検出されるものを、偶発同時計数(random coincidence、ランダム)という。偶発同時計数はAとB各々の検出器の計数率の積に比例し、見かけの同時計数に含まれるので、AとB各々の計数率(single rate)から直接推定するかあるいは同時計数回路の片方を適当な時間遅らせる(遅延同時計数)ことによって推定し、補正する。其の同時計数は視野内の放射能に比例して増加するが、偶発同時計数は放射能の2乗に比例するので、放射能投与量を増やすと急激に増加し画質劣化の原因となる。また、視野外の放射能も影響する。

図4.2-3右のように、消滅γ線が散乱を受けた後に同時計数されるものを散乱同時計数(scatter coincidence、散乱線)といい、誤差の原因となる。視野内のみならず視野外の強い線源も問題となり、例えば脳の線影に体幹部の放射能が、胸腹部の線影に膀胱内の放射能が影響する。散乱線はさまざまな方法で補正されている

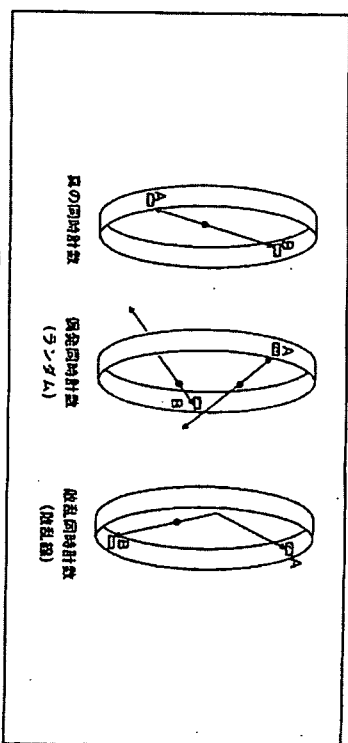


図4.2-3: いろいろを同時計数

が、完璧な補正は難しい上、画質も劣化する。

### 4) 2D収集と3D収集

実際のPETカメラでは、図4.2-2の検出器リングを重畳し、同時に多断面で同時計数をとって放射能の三次元空間分布を撮影できるようなっている(図4.2-4左、2D収集)。実際には感度を上げるために隣接する複数のリングを「たばねて」(図4.2-4左は3リングをたばねている)同時計数を収集することが多いが、あくまで2次元のスライスに対して同時計数をとる、2次元の断面画像を多断面で得る。2D収集では、スライス面に対して大きい角度で入射するγ線は斜めのセクタによって遮断されるので、散乱線の影響が少なく、定量化がより優れる。

これに対して、図4.2-4右のように、セクタを取り除き、円筒状に並ぶすべての検出器の間で同時計数をとる方式を、3D収集という。3D収集は密度が高いので放射能投与量を減らせるが、2Dよりも散乱線が多くなり定量化がやや劣る。また、軸方向の筒筒近くは実質2Dと変わらないのでデータとして使わないことが多く、軸方向の視野が短くなる。3D収集は画像再構成が数学的に難解でかつは計算時間もかかったが、アルゴリズムとコンピュータの進歩によってその問題はおおむね克服された。

### 5) タイム・オブ・フライト

図4.2-2で、Sで同時に発生した消滅γ線がAとBに到達する時刻は、SAとSBの距離の差によってわずかに異なる。この飛行時間差を測定してその情報画像再構成に利用する方式をtime of flight (TOF) という。そのために、時間分解能が非常に高い検出器が用いられる。TOFは大数写体(体幹部)の撮像で雑音を抑える効果があるが、実用の点ではまだ改善の余地があり今後の技術的進歩が期待される。

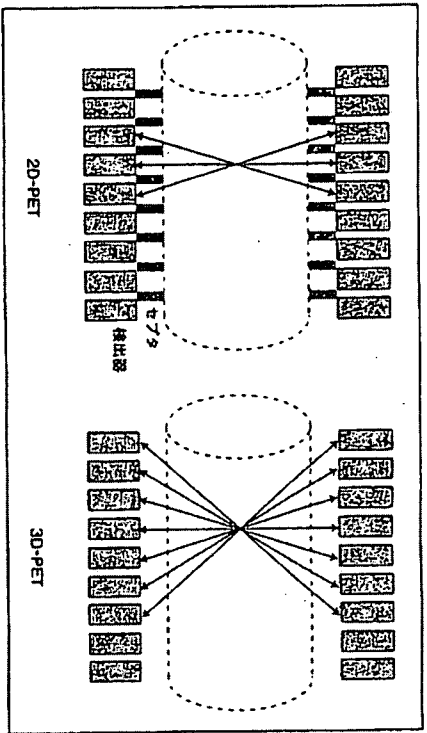


図4.2-4: 2D-PETと3D-PET

## 6) 画像再構成

画像再構成 (image reconstruction) とは各検出器対がキャッチしたカウントすなわち放射能分布の投影データ (サイノグラム) から断面や空間の放射能の分布を復元する計算のことで、大きく分けてFBP (filtered back projection) とEMアルゴリズム (expectation maximization, OSEM, RAMLA, DRAMAなどがある) の2つの方式がある。前者は、特有の放射状アーチファクトがあり雑音も大きい。定数値に対するバイアスは少ないとされる。後者は、画素が負数値を持たないという特徴があり、雑音が少なく見た目の画質がよいためのがんの定性的画像診断に好んで用いられるが、画像から測定する放射能値が計算過程で用いるパラメータに依存しバイアスもかかるため、定量的扱いをする場合には注意を要する。また、いずれの場合も、雑音を減らすためにフィルタが用いられ、強いフィルタほど、空間分解能を犠牲にして雑音を減らす (画像を滑らかにする)。

## 2) PETカメラの性能

PETカメラは各メーカーからさまざまな機種が提供されているが、機種によつて基本的性能にかなりの違いがあり、データに影響する。最近ではPETカメラとX線CTとを連結させた一体型PET/CT装置ががんの全身スキャンに極めて有用であることから、医療機関向けに新たに発売される臨床用PET装置はほとんどすべてがPET/CT装置に置き換わっているが、PET/CT装置であってもそのPET部分に関してはPET専用機と同じことができる。

PETカメラの性能を見る上でポイントは以下のとおりで、このうち最も重要

なことは分解能と感度であるが、両者は一般に相反する関係にある。

### 1) 分解能

空間分解能 (spatial resolution) は、半値幅 (FWHM: full width at half maximum), すなわち点線源を撮像した画像でピーク輝度値の半分の輝度値を示す幅で表現する (値が小さいほど分解能が高い)。PETカメラの分解能は、スライス面 (xy) 方向と軸 (z) 方向で異なるほか、位置によつても変わり視野周辺部は視野中心に比べ悪い。一般にPETカメラの分解能に最も影響する設計上の因子は、放射線検出器に使われているシンチレータ結晶のサイズである。ここで、注意すべきことは、PETカメラのカクログや性能評価論文に出ている空間分解能は、固有分解能 (intrinsic resolution) といつて点や線状の放射線源を撮像したときの値である。実際に生体をPET撮像するときはノイズを減らすためにフィルタをかけるので、画像の分解能 (image resolution) はかなり悪くなる。例えば、FWHMが4.5mmの装置を用いて撮像したヒト全身PET画像のFWHMが8mm、というようになる。

### 2) 感度

感度 (sensitivity) は、視野内 (当然場所によるが) にある電子放出放射性同位元素から捉えられるγ線のうちどれだけを有効にキャッチ (同時計数) するかをいう。幾何学的効率の点で、2Dより3Dのほうが高くなるほか、3Dでも軸長が長いPETカメラほど感度が高い。また、用いられているシンチレータ結晶が、厚く大きく隙間なく並べられているものや511keVガンマ線をよく止める (素通りさせない) 素材でできているものは、感度が高い。感度の高いPETカメラを用いると、同じ放射能投与量と収集時間でより多くのカウントを得ることができる。

一般に放射性同位元素の崩壊 (すなわち放射線の放出) はポワソン分布に従う確率現象であり、標準偏差は平均の平方根に等しい。例えば、ある放射線検出器が100個の放射線をカウントした場合は、本当は90のところをたまたまそのとき多く崩壊したのかもしれないという意味で、推定値は平均±標準偏差 =  $100 \pm 10$  で信号雑音比 = Mean/SD = 10であるのに対し、もし10000個カウントしたとすると  $10000 \pm 100$  すなわち Mean/SD = 100 となって、カウントを稼ぐほど雑音が減り精度が上がる。

したがって、感度の高いカメラを用いると、少ない放射能投与量や短い収集時間で同程度の雑音の画質と測定精度を得ることができる。ただし、感度のよしあしにかかわらず、計数率があまりに高くなると、偶然同時計数が増えて雑音が増加したり、また数え落としが増えたとその補正によつても雑音が増加したり定数性が損なわれたりすることがある。

### 3) 散乱線の割合

散乱線の割合は、カメラや検出器の幾何学的条件と検出器のエネルギーレベルの設定に依存し、放射能分布が同じでも機種によって異なる。3Dは2Dに比べて散乱線が多くなり定量化が損なわれやすい。散乱線の補正はどの装置も完璧ではなく、補正したとしても雑音が増える。

### 4) 計数率特性

放射能の量が増えるにつれて、計数率(単位時間あたりのカウンント)が増えるが、放射線検出器が信号を処理する速さには限界があり、数え落としが起こる。計数率特性のよいカメラは高い計数率でも数え落としが少ない。どのPETカメラでも数え落としは補正されているが、雑音増加の原因となるほか、補正が不完全だと定量化が損なわれる。また、計数率が上がると偶発同時計数が急激に増えて雑音が増大する。そこで、画質の目安となるカウンントとして、散乱線や偶発同時計数の影響を加味したNEC(noise equivalent count)が用いられ、peak NEC rateが性能の1つの指標とされる。放射線素和投与直後の胸部のように、視野内の放射能が多くしかもその時間経過を短時間ごとに撮像する場合は、計数率特性のよいPETカメラが必要である。

## 3.4 PET画像の定量的扱い<sup>1)</sup>

### 1) PETカメラは写真像とはかりをかねる

PET画像の各画素(pixel, voxel)は数値として放射能濃度の値を持ち、画像として定性的に造影診断する以外に、定量的に致つて臓器のある部位の放射能濃度を測定することができる。PETカメラは写真像であるとはかりでもあるといわれるゆえんである。

PET画像の物理学的定量化は、上述の散乱線や数え落とし、それらに対する補正など、PETカメラの定量的性能に依存する。また、撮像時にランダムが多いときやカウンントが少なく雑音が大きいたとも、定量化の精度が低下する。

### 2) 部分容積効果

分解能は無限によくはないため、画像が平滑化されてボケるので、臓器内のある点の放射能は周囲に染み出すように広がる。周囲の放射能がカメラのように影響を及ぼす。したがって、臓器内のある領域の放射能濃度が周囲よりも高い場合は(ホットスポット)、その領域が分解能に比べて十分大きくない限り、過小評価(目盛り)される。逆に、臓器内のある部位が周囲よりも低い場合には、周囲からのもれこみ(spill over)で過大評価される。これらの現象を部分容積効果(partial volume effect)という。対象物内に放射能が均一に分布していても周囲の放射能がで

てあるとみなせるときは、日減りの程度を対象物の大きさに対する関数(リカーリ-曲線)で表現し、大きさをMRIやCTなど別の方法で測定して部分容積効果を補正する方法もある。

### 3) 関心領域

臓器内のある部位の値を数値化するために、関心領域(region of interest: ROI, ロイ)をとる。ROIは画像の上に描かれた円形、正方形、フリーハンドなどさまざまな形の閉曲線で、それに囲まれた画素の値を平均したものがそのROIの値となる。複数の閉曲線や複数の断面に描かれた閉曲線が1つのROIを構成することもあり、立体的なROIをVOI(volume of interest)ということもある。ROIはROIデータとしてコンピュータに保存され、同一被験者の同じ位置の別の画像の上に重ね、値を比較することができる。また、放射線素和投与直後より同じ位置で経時的に撮像された(タイムリミネンスという)一連の画像にROIをとれば、その部位の放射能濃度の時間経過(時間放射能曲線、time activity curve: TAC)をグラフにすることができ、ピークに達する時期や洗い出しの速さを求めることができる。

容易に想像できるように、ROIをどのように設定するかによって測定した「値」が大きく変わる。脳は複雑な構造が入り組んでおり、例えば前頭葉といっても広いので、ROIの位置や大きさ、形によって大きく値が変わる。脳葉も不均一なことが多いのでROIのとり方の影響を受ける。このため、画像データの本来を抽出する値が得られるようにROIを設定するには経験が必要で、常に「ロイとり3年」などといわれる。画像の数値化に操作者の主観が入るのを避けて、自動的にROIをとるソフトウェアも提案されているが、もちろんコンピュータが常に適切にROIをとれるというわけではない。また、腫瘍ではROI内の平均でなく最大値、つまりピークとなる画素の値を用いる方法もよく用いられるが、ピークの画素値は画像再構成の方法にかなり依存する。

### 4) 動態解析

放射線素和投与直後からの臓器の局所(regional)の放射能濃度の時間経過は、その部位の血流や代謝速度や受容体結合能などの、生理学的生化学的パラメータによって決まる。そこで、臓器の局所放射能濃度(PETで測定)を、それらのパラメータ(未知数)と、臓器へ入る動脈血中の放射線素和の速度(入力関数、input function)で表現する数学モデル(方程式)を立てれば、最小二乗法やグラフによる直線近似などの方法で未知のパラメータを推定することができる。これを動態解析(kinetic analysis)という。このようにして求めた受容体結合能などの推定値は、当然数学モデルの設定や未知数推定法によって変わるほか、もとのデータの雑音が増えれば拡大することもあるので、一般に方法依存性が高い。動態解析はROI

から得たTACを対象とすることが多いが、これをROIでなく画素ごとに行えば雑音が大きくなるものパラメータ値の画像 (parametric image) を作成することもできる。

入力関数は動脈採血すれば直接測定可能で、その場合は必要に応じて血漿分離して血漿放射能濃度を求めたり、さらには化学分析によって放射性代謝物の割合も測定する。しかし動脈採血は侵襲的なので、非侵襲的入力関数推定法も用いられる。例えば、視野に左心腔や大動脈が含まれるならそこにROIをとりば動脈全血の放射能濃度が得られる。また、受容体に結合する放射性薬剤の場合は、その受容体がないとされる部位 (Pb<sup>211</sup>受容体なら小腸) にROIをとれば、入力関数を反映する情報が得られる。ほかに、集団の入力関数を用いる方法や、放射能投与量と体重から推定する方法もある。

#### 5) 解剖学的標準化

脳は部位によって運動、視覚、記憶など異なる役割を持っているが、どの被験者でもおおむね解剖学的に対応する部位は同様の機能を担っている。そこで、各被験者の脳画像を「標準脳」に合うように非線型に画像変換すれば、標準脳基準上で異なる被験者の脳に対応する画素を比較することができ、例えば被験者群の平均とSDの画像を作成したり、画素ごとに群間比較してt検定を行って値の画像 (統計画像) を作成することもできる。これを解剖学的 (あるいは空間的) 標準化 (anatomical standardization, spatial normalization) といい、SPMや3D-SSPといったソフトウェア (アルゴリズム) が知られている。異なる被験者の脳の機能に対応する点は、必ずしも脳質の走行には従わず (脳質のパターンには個人差が大きいため)、真に対応する点がどこであるかは誰にもわからないので、解剖学的標準化には正解がない。しかし、多数の被験者の脳画像を一括処理して注目すべき部位を見出すには便利なツールであり、実際の臨床診断や研究での有用性も認められている。

## 4. PETデータの精度管理<sup>1)</sup>

### 1) モンテカルシオ

まず、PETカメラは定期的にメーカーによって点検されなければならない。

次に、ユーザーによるモンテカルシオとして、ノーザリゼーションとクロスキャリブレーションがある。前者は、校正用線源を用いて、多数ある放射線検出器の個々の感度の違いを補正するデータを得る測定である。後者は、放射能溶液を均一に満たした円柱のフレンチム (模型) を撮像して得られた画像上の値と、別に測定した溶液の放射能濃度から、PET画像の値と放射能濃度との換算係数を求める測定である。放射線検出器の感度は時間とともに変わるので、いずれも定期的に行わな

ればならない。

### 2) フレンチムによる精度管理

PETカメラの性能はカタログどおりとは限らないので、フレンチムを用いて物理学的性能を確認する必要がある。特に、実際のヒトでのPET撮像と同じに近い条件で、フレンチムを用いて性能を測定することは意義が大きい。例えば、フレンチム画像の均一な部分の値のばらつきから均一性や雑音を評価したり、さまざまな大きさの球を放射能溶液で満たして partial volume effect を測定する。

### 3) ヒトデータの精度管理

実際のヒトPET画像データは、真の放射能濃度やその分布がわからないので厳密な精度管理は難しいが、視覚的に画質やアーチファクトをみる以外に、画質の目安となるNECを求めたり、肝臓など比較的均一な分布を示す部位にROIをとってその中の画素値のばらつきをみたりすることが行われる。動画像解析では、未知数の推定精度 (残差) をみることも重要である。

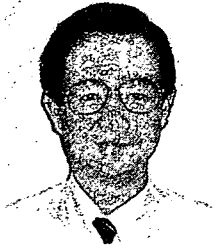
#### 参考文献

- 1) 日本核医学技術学会編: ホットロン断層撮影 [PET] 技術マニュアル, 山代印刷, 京都, 2006
- 2) Phelps ME, eds: PET, Molecular imaging and its biological applications. Springer, New York, 2004
- 3) 小西洋二 榎野之男 編: 脳の神経伝達機能イメージング, 金芳堂, 京都, 1994



# 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  $\tau$  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 $^{18}\text{F}$ フルオロデオキシグルコース( $^{18}\text{F}$ -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、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

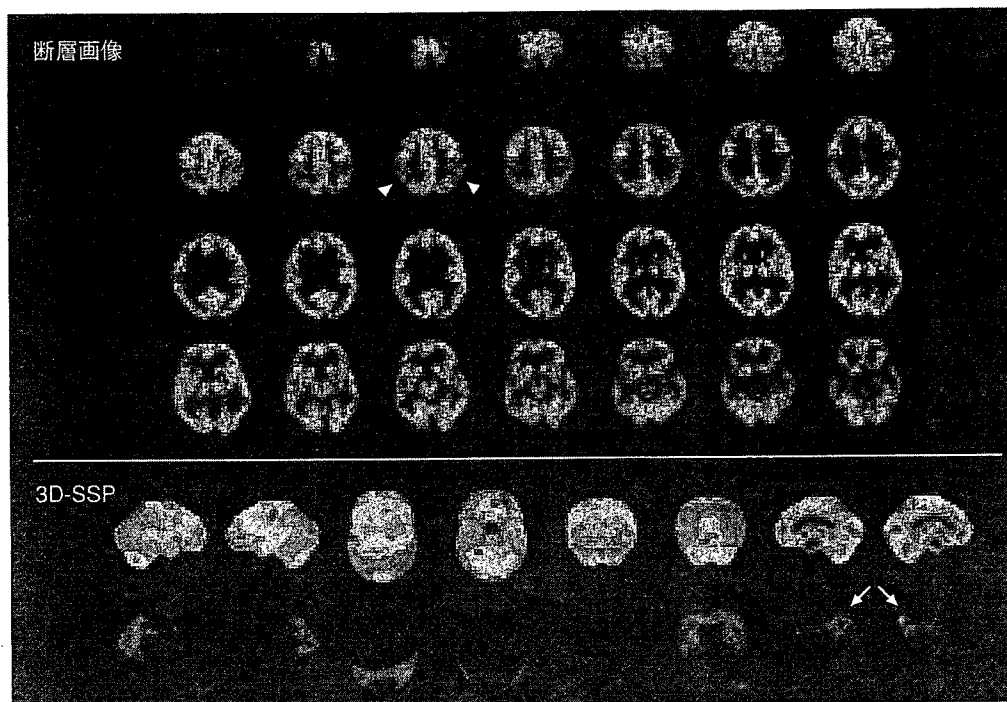


図 1 ADの典型例

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<sup>1)</sup>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<sup>2)</sup>。

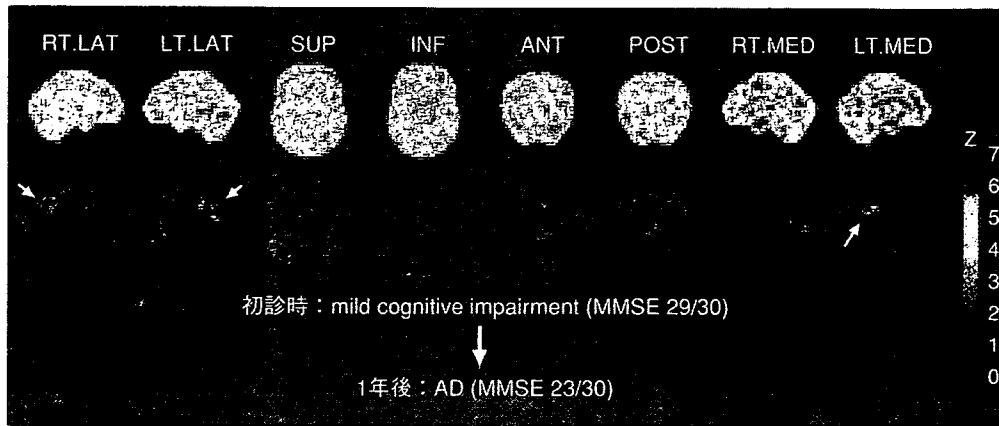


図 2 MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例  
後部帯状回での変化は右側ではわずかな変化しか認めないが、左側では比較的是っきりしている(矢印)。

### 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 より感度が高いため、診断能では 15~20% 程度高くなるといわれている<sup>1)</sup>。

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<sup>3)</sup>。

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<sup>4)</sup>。

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<sup>2)</sup>。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<sup>5)</sup>。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-

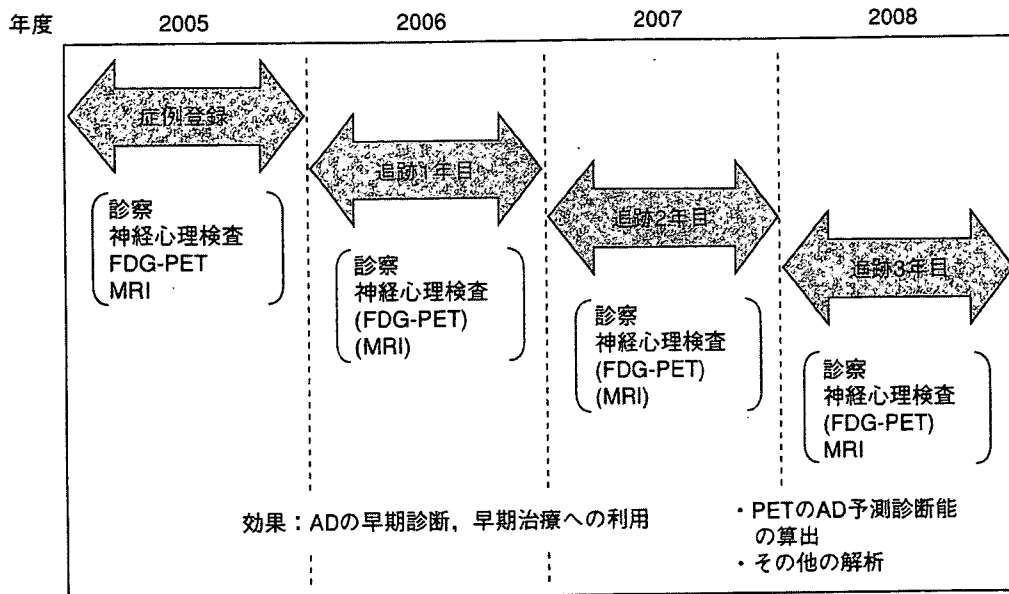


図3 SEAD-Japan研究の概要

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<sup>6)</sup>。

### 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<sup>7)</sup>。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<sup>8)</sup>。

### 文献/URL


- 1) Silverman, D. H. : Brain <sup>18</sup>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, 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<sup>※1</sup> 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/7アーゲ/シ-<sup>®</sup>

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<sup>※1</sup> 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/7アーゲ/シ-<sup>®</sup> 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<sup>®</sup>

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

**ウチ** 株式会社 **三ノアーゲノ製薬**

【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 $\tau$ 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 $^{18}\text{F}$ フルオロデオキシグルコース $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたPET

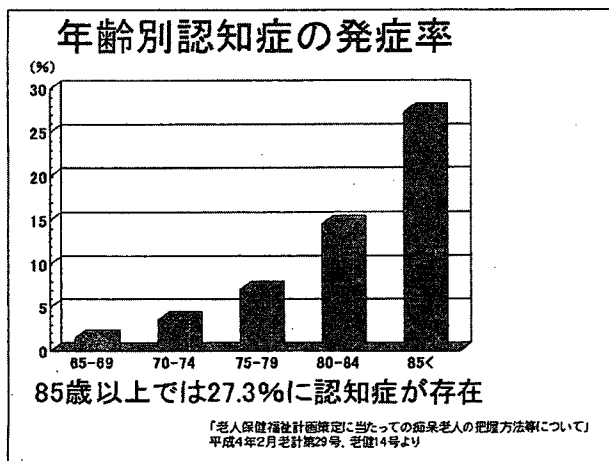


図1

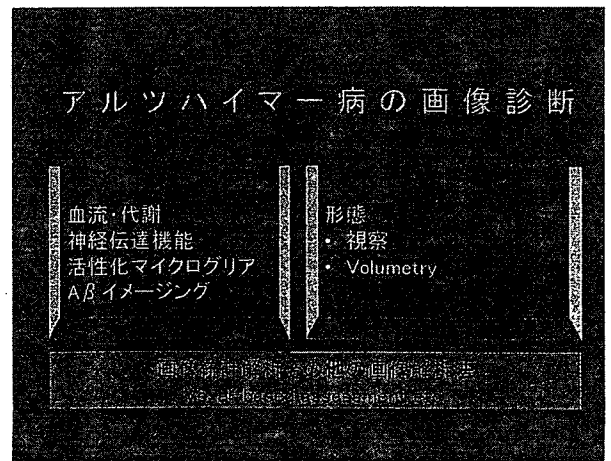


図2

(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]。

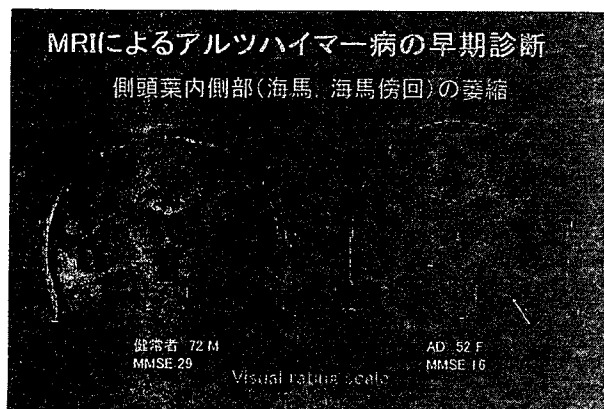


図3

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

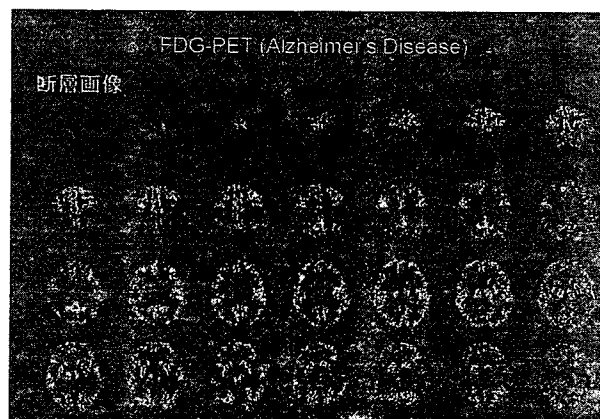


図4

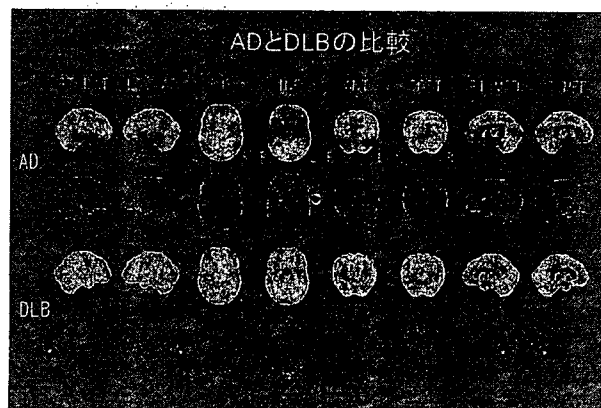


図5

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 (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
66.6% (17)	77.0% (23)	Clinical evaluation, probable AD
89.5% (55)	81.0% (23)	Clinical evaluation, probable + possible AD
91.5% (35)	70.0% (21)	<sup>18</sup> 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) Amnesic 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:

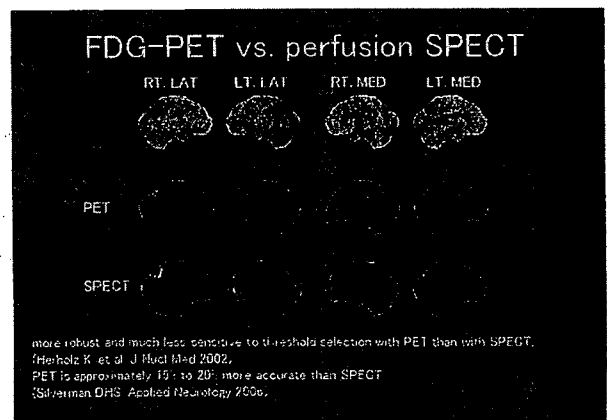


図7



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%

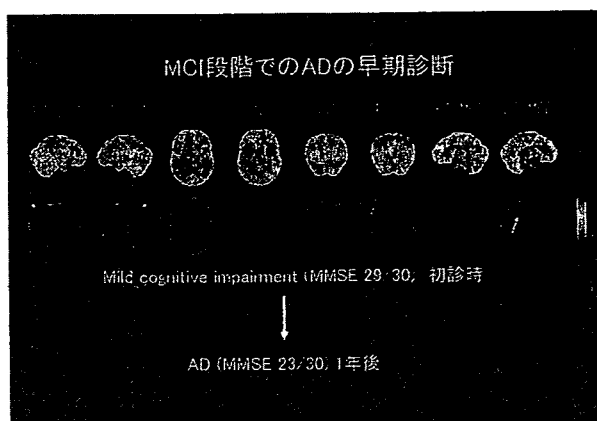


図8

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]。

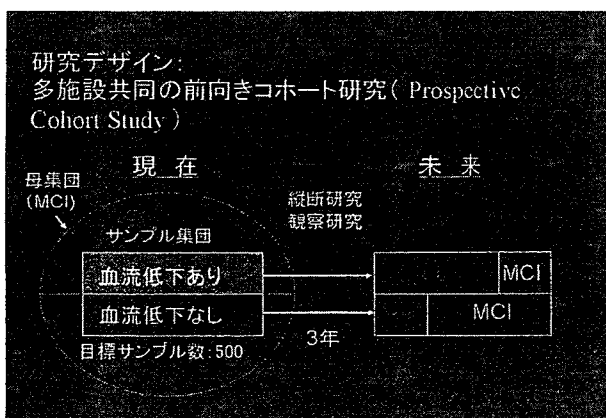


図9

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

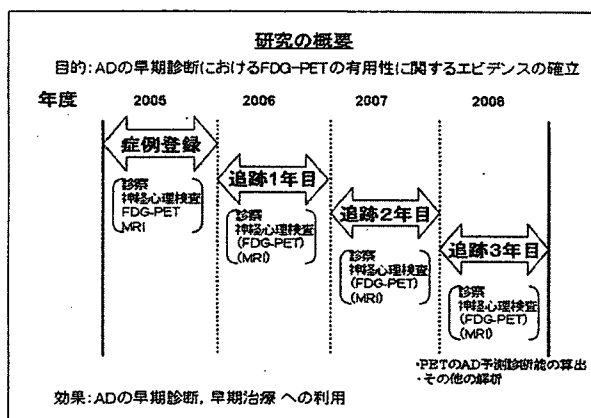


図10

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 [<sup>18</sup>F] FDDNP [13] を始め、Klunkらの [<sup>11</sup>C] 6-OH-BTA-1 [14]、Kungらの [<sup>123</sup>I/<sup>125</sup>I] 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。

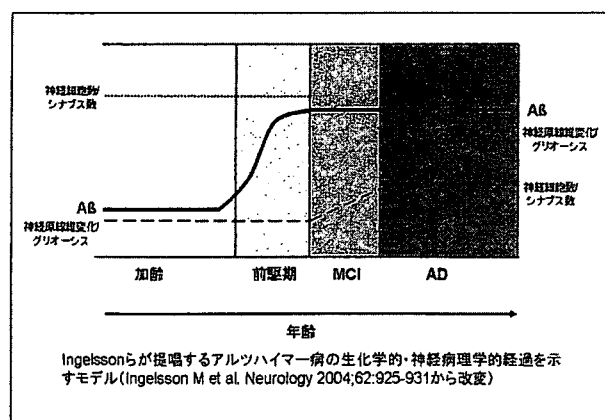


図12

## 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 <sup>18</sup>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
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>

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