

200718005B

厚生労働科学研究費補助金  
長寿科学総合研究事業

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

平成19年度 総合研究報告書

主任研究者 伊藤健吾

平成20(2008)年3月

# 目 次

|   |     |
|---|-----|
| I. 総合研究報告書                                      | 1   |
| 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<br>共同研究<br>伊藤 健吾 | 3   |
| II. 研究成果の刊行に関する一覧表                              | 7   |
| III. 研究成果の刊行物・別刷                                | 17  |
| IV. 研究実施計画書                                     | 277 |

# I. 総合研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）  
総合研究報告書

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

主任研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター部長

本研究は軽度認知障害（MCI）を対象とした前向き多施設共同試験により、アルツハイマー病（AD）の早期診断に関する FDG-PET の有用性を中心に科学的根拠の確立を目的としている。臨床的に厳密な選択基準にもとづく 114 名の MCI 患者のコホートが確立され、PET、MRI、神経心理検査の解析により、コホートの特徴が明らかにされると同時に、追跡調査も確実に行われている。残り 2 年間の追跡終了時には AD の早期診断に関する日本独自のエビデンスが世界に先駆けて発信される予定である。

分担研究者

福山秀直 京都大学大学院医学研究科  
千田道雄 先端医療センター研究所  
尾内康臣 県西部浜松医療センター  
鷺見幸彦 国立長寿医療センター  
池田 充 名古屋大学医学部

研究協力施設責任者

奥村 歩 木沢記念病院・中部療護センター  
石井賢二 東京都老人総合研究所  
石井一成 姫路循環器病センター  
目黒謙一 東北大学大学院医学研究科  
三山吉夫 大悟病院・藤元早鈴病院

A. 研究目的

本研究では AD の早期診断において現状で最も期待されている FDG-PET に MRI、神経心理検査も比較の対象に加えて軽度認知障害（MCI）を対象とした前向き多施設共同試験により、AD の早期診断に関する FDG-PET の有用性を中心に日本発の高いレベルの科学的根拠を確立することを目的とする。その研究成果を日本における AD の診療体系に反映させることで根拠に基づく 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。

B. 研究方法

本研究の方法は下記の通りである。

1. 研究の流れ

- 1) 軽度認知障害 (MCI) 患者を前向き登録し、登録時に所定の神経心理検査、FDG-PET 検査および MRI 検査を行う。
- 2) 神経心理検査と PET 検査、および MRI 検査の間隔は 2 ヶ月以内とする。
- 3) 各施設にて PET 診断および MRI 診断を行い、AD を示唆する画像所見の有無を記載する。別に中央にて、画像データを評価読影診断する。
- 4) 3 年間の臨床経過観察にて、AD 進展例と非進展例を決定する。1 年毎に神経心理検査と可能な限り PET および MRI 検査を行う。その結果を主治医に伝えた場合は、何を伝えたかを記録する。もし、治療を行った場合は、治療の内容、期間等を記載する。
- 5) 登録時 PET の AD 進展への予測診断能を算出する。また、AD への進展と画像所見の変化の関係を検討する。

登録時:以下の神経心理検査を行う。

- 1) WMS-R 論理的記憶 I、II 記憶障害の客観的指標
- 2) MMSE 全般的な認知機能の評価
- 3) CDR

4) 記憶障害の自覚、情報提供者の証言 (Everyday Memory Checklist)

5) ADAS-Jcog

以下の血液検査を行う。

Free T3、free T4、TSH、Vit B1、Vit B12、葉酸、梅毒反応 (TPHA)、血清カルシウム

追跡期間: 3年間行う。

追跡調査: 1年毎に神経心理検査を含め患者の診察を行い、可能な限りPETとMRIを行う。但し、MRI検査については3年間の経過観察終了時にT1強調画像の撮像を必須とする。しかし主治医が明らかに進展したと判断した際にはその時点で評価してもよい。

## 2. エンドポイント

登録した対象者の認知症の発症

具体的な規準

### 1) 主評価項目

CDRが1かつNINCDS-ADRDAのprobable ADの基準を満たした場合。

他の認知症: 診断クライテリアを満たし、かつCDR1までフォローアップする。

### 2) 副評価項目

臨床的な認知障害の進行を評価する。

## 3. PET検査

少なくとも4時間の絶食の後、FDGを静脈投与し、照明を落とした部屋にて40-60分間開眼安静ののち、PETカメラにて頭部の放射能分布を撮像する。FDG投与の際に、採血して血糖を測定する。

## 4. MRI検査

3D T1強調画像、T2強調画像、FLAIR画像の撮像を行う。3D T1強調画像については、初回

登録時と、3年間の経過観察終了時に施行する。

## 5. 神経心理検査

ベースラインでの、WMS-R logical memory score、MMSE、MMSE下位項目スコア、ADAS-Jcog、ADAS-Jcog下位項目スコア、およびEveryday Memory ChecklistとPETおよびMRI所見との関係を探的に検討する。

## 6. 解析

1次解析: 登録された軽度認知障害(MCI)患者を3年間の臨床経過観察により、AD進展例と非進展例を決定し、登録時PETのAD進展予測診断における診断能(sensitivity、specificityなど)を評価する。

2次解析: AD進展群と非進展群のPET画像、MR画像、神経心理検査について群間解析その他を評価する。なお、追跡経過観察不能症例は脱落として扱う。また本研究の結果を踏まえ、ADの早期診断における画像診断の意義について医療経済学的検討を行う。

## 7. 目標症例数

FDG PETの先行研究の結果より、参加施設全体で目標症例数は150例と設定した。

## C. 結果と考察

平成18年3月末までに臨床的に厳密な選択基準にもとづく114名のMCI患者のコホートが確立され、PET、MRI、神経心理検査の解析により、コホートの特徴が明らかにされた。同時に、追跡調査も確実に行われている。以下に詳細を述べる。

### 1. 登録時臨床データの解析

114例のMCI登録症例に対して神経心理検査を中心に解析を行った。男女比は50:64で平均年齢は70.8±7.5歳。各神経心理検査の平

均値は WMS-R(即時再生) 8.15±3.46、WMS-R(遅延再生) 3.15±2.95、MMSE 26.3±1.86、ADAS-jcog 8.89±4.53、GDS 4.30±2.20 であった。今回の対象範囲を比較的限定した登録診断基準内でも正常に近いと思われる対象から ADAS で 20 点を越える例、CDR で 0.5 がつく項目数が 4-5 有する認知症に近い症例までばらつきがみられた。

PET におけるパターン分類(Silverman の7分類: JAMA 2001;286:2120-2127)、PET AD パターン総合評価のいずれにおいても、WMS-R の遅延再生、健忘チェックリストにおける患者一家族間の評価の乖離は相関を示し、画像と臨床症状の関連を評価する指標として有用と考えられた。また、MRI における頭頂葉と海馬の萎縮所見は PET 所見との相関が比較的高かった。

## 2. 登録時 PET 画像の解析

FDG-PET 画像の委員会読影での判定では 69.9%が AD パターンと判定された。

AD パターンが症例の7割を占め、著しく偏っていたため、以下に述べる一致度や再現性を正しく評価することが困難であったが、一応集計を行った。Silverman の7分類は約半数の症例で3人の判定が完全一致した。「視覚のみ」に比べて「視覚+統計画像」では、有意ではないものの確信度が上がった。読影日を変えて同一症例を2回読影したときの Silverman 7分類の再現性は、60-70%(3分類では70-85%)であった。データベースを変えたときの再現性はそれと同程度かそれ以上によく、データベースの選択が再現性のばらつきを上回る影響を与えることはないと考えられた。

また、MCI 登録症例の PET 画像を画像統計解析(SPM)を用いて、正常データベースと群間比較を行ったところ、MCI 登録症例は群としても初期 AD に特徴的な所見を呈するとともに Silverman の分類毎に特徴的な所見を呈して

いた。さらに、CDR の結果から分類した single domain 群(I群:64例)と multiple domain 群(II群:49例)と間で、FDG-PET 画像の群間比較を行ったところ、I群と比較して、II群では、楔前部～後部帯状回、後頭葉、頭頂側頭連合野、右前頭葉で相対的に糖代謝の低下が認められた。今後の経過観察で、I群とII群とでADへの移行率がどのように違うのかが注目される。

## 3. 登録時 MRI 画像の解析

登録された MCI 患者 112 名の MRI 画像を対象として、VSRAD を用いて海馬傍回の萎縮度 Z-score を求め、認知機能スコアとの関係などを検討した。

海馬傍回萎縮の陽性率は 69.7%、Z-score 平均値は 1.82 であった。視覚評価と Z-score は比較的一致し、VSRAD による評価は概ね信頼出来ると思われた。

健忘のみの群に比較し、健忘に加えてその他の症状を伴う群では、海馬傍回以外のより広い範囲の領域でも局所の萎縮が認められた。即時再生スコアと灰白質体積は、前部帯状回、下前頭回で正の相関を示し、遅延再生スコアは楔前部、海馬傍回で正の相関を示した。以上の結果は、遅延再生が海馬傍回機能と密接に関わること、single/multi-domain の MCI の病態に応じた局所脳萎縮が生じていることを示している。

## 4. 関連個別研究—アルツハイマー病における脳ブドウ糖代謝とセロトニン・トランスポータの変化

AD の発症には初期段階でうつ症状などの精神症状が先行することや、AD の病気の進行に伴い幻覚や妄想などの精神症状が出現することから、セロトニン神経の関与が考えられている。AD 患者では後帯状回や頭頂側頭葉でブドウ糖代謝が低下し、セロトニン・トランスポータ密度が全体的に低下することが示され、その低下と GDS

(Geriatric Depression Scale)が相関することから、初期から中期にある AD では、セロトニン神経機能が低下し、うつなどの精神症状が出現しやすい状態にあることが示唆された。AD では記憶や認知機能の責任領域の機能障害に加え、脳内セロトニン機能低下がその病態に重要であると考えられた。

#### D. 結論

本研究の結論は下記の通りである。

1. 厳密な診断基準にもとづく 114 例の MCI 患者のコホートを確立し、その特徴を画像検査 (PET、MRI)、神経心理検査から明らかにした。
2. FDG-PET 上の AD パターン、MRI 上の海馬傍回の萎縮はともに約 70%の症例において認められた。
3. 画像検査間 (PETとMRI) および画像と神経心理検査の間には相関が認められるものがあった。
4. 現在、この MCI のコホートは 1 年目の追跡調査が画像を含めて順調に行われ、一部は 2 年目の追跡に入っている。
5. 3 年間の追跡調査を完遂することにより、AD の早期診断法を確立し、早期治療介入の開始時期の選択、治療効果判定への応用が可能である。

#### E. 健康危険情報

なし

#### F. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表および別刷参照。

#### G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

## Ⅱ. 研究成果の刊行に関する一覧表



書籍

| 著書氏名                            | 論文タイトル名                           | 書籍全体の<br>編集者名                   | 書籍名                           | 出版社名           | 出版<br>地 | 出版<br>年 | ページ     |
|---------------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------|---------|---------|---------|
| <b>&lt;伊藤健吾&gt;</b>             |                                   |                                 |                               |                |         |         |         |
| 伊藤健吾,<br>加藤隆司,<br>阿部祐士,<br>新畑 豊 | パーキンソン病<br>および類縁疾患<br>の PET/SPECT | 福田寛                             | 脳の形態と機<br>能                   | 振興医学出<br>版社    | 東京      | 2005    | 117-125 |
| 伊藤健吾                            | 脳神経 PET 症<br>例 2<br>アルツハイマー<br>病  | 仙田宏平<br>前田壽登                    | 核医学 Q&A                       | 丸善プラネット<br>(株) | 東京      | 2005    | 208-211 |
| 伊藤健吾,<br>加藤隆司,<br>新畑 豊,<br>鷺見幸彦 | PET                               | 荒井啓行,<br>浦上克哉,<br>武田雅俊,<br>本間 昭 | 老年期認知症<br>ナビゲーター              | メディカルレ<br>ビュー社 | 東京      | 2006    | 246-247 |
| 伊藤健吾,<br>加藤隆司                   | 画像診断                              | 小林秀資                            | 認知症の予防<br>と治療                 | 長寿科学振<br>興財団   | 愛知      | 2007    | 127-132 |
| 伊藤健吾,<br>加藤隆司                   | アルツハイマー<br>病                      | クリニカルPET<br>編集委員会               | 臨床医のため<br>のクリニカル<br>PET       | 先端医療技<br>術研究所  | 東京      | 2007    | 182-186 |
| <b>&lt;千田道雄&gt;</b>             |                                   |                                 |                               |                |         |         |         |
| 千田道雄                            | PETの計測原<br>理と精度管理                 | 杉山雄一、<br>栗原千絵子                  | マイクロドーズ<br>臨床試験、理<br>論と実践     | じほう            | 東京      | 2007    | 130-139 |
| <b>&lt;鷺見幸彦&gt;</b>             |                                   |                                 |                               |                |         |         |         |
| 鷺見幸彦                            | 高次脳機能検<br>査                       | 吉田 純                            | 脳神経外科学<br>大系                  | 中山書店           | 東京      | 2006    | 51-59   |
| 鷺見幸彦                            | 痴呆(認知症)の<br>community care        | 柳澤信夫                            | Annual review<br>神経内科<br>2006 | 中外医学社          | 東京      | 2006    | 357-364 |

雑誌

| 発表者氏名   | 論文タイトル   | 発表誌名                          | 巻号         | ページ       | 出版年  |
|---|--|-------------------------------|------------|-----------|------|
| <伊藤健吾>  |  |                               |            |           |      |
| 伊藤健吾, 加藤隆司, 新畑 豊, 鷺見幸彦  | FDG-PETを用いた早期診断<br>認知症・セミナー  | Medical Practice              | 23         | 1179-1182 | 2006 |
| Ito K   | PET/SPECT for dementia—early diagnosis of Alzheimer’s disease.   | International Congress Series | 1290       | 123-127   | 2006 |
| 伊藤健吾  | MCIの評価におけるFDG-PETの意義—SEAD-Japanの試み—  | 老年医学会雑誌                       | 17(増刊号-II) | 33-38     | 2006 |
| 伊藤健吾  | FDG-PETによるAlzheimer 病の診断   | 医学の歩み                         | 220(5)     | 399-403   | 2007 |
| 伊藤健吾  | 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   | 青森県核医学研究会誌                    | 22         | 10-16     | 2007 |
| Nihashi T, Yatsuya H, Hayasaka K, Kato R, Kawatsu S, Arahata Y, Iwai K, Takeda A, Washimi Y, Yoshimura K, Mizuno K, Kato T, Naganawa S, Ito K | Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer’s disease using 3D-SSP analysis in the same patients. | Radiat Med                    | 25(6)      | 255-262   | 2007 |
| 加藤隆司, 伊藤健吾  | 特集 認知症の脳形態・機能画像:PET/SPECT による MCI から初期認知症への進行評価  | 老年精神医学雑誌                      | 18(8)      | 834-840   | 2007 |
| 伊藤健吾  | J-ADNI の先行研究としての J-COSMIC、SEAD-Japan   | Cognition and Dementia        | 6(4)       | 281-286   | 2007 |

| < 福山秀直 >  |  |  |              |         |      |
|---|--|--|--------------|---------|------|
| Yamada M, Hirao K, Namiki C, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T                                       | Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometric study.  | Neuroimage   | 35           | 292-298 | 2007 |
| Oishi N, Hashikawa K, Yoshida H, Ishizu K, Ueda M, Kawashima H, Saji H, Fukuyama H                            | Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in parkinson's disease with 123I-5IA SPECT.  | J Neurol Sci   | 256<br>(1-2) | 52-60   | 2007 |
| Saze T, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T   | Insular volume reduction in schizophrenia.   | European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience. | 257(8)       | 473-9   | 2007 |
| Mamede M, Ishizu K, Ueda M, Mukai T, Iida Y, Kawashima H, Fukuyama H, Togashi K, Saji H                       | Temporal change in human nicotinic acetylcholine receptor after smoking cessation: 5IA SPECT study.  | J Nucl Med.  | 48(11)       | 1829-35 | 2007 |
| Fushimi Y, Miki Y, Urayama S, Okada T, Mori N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K                              | Gray matter-white matter contrast on spin-echo T1-weighted images at 3 T and 1.5 T: a quantitative comparison study.   | Eur Radiol   | 17(11)       | 2921-5  | 2007 |
| Shinozaki J, Hanakawa T, Fukuyama H   | Heterospecific and conspecific social cognition in the anterior cingulate cortex.  | Neuroreport  | 18(10)       | 993-7   | 2007 |
| Fushimi Y, Miki Y, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Kikuta K, Togashi K | Fractional anisotropy and mean diffusivity: comparison between 3.0-T and 1.5-T diffusion tensor imaging with parallel imaging using histogram and region of interest analysis. | NMR Biomed   | 20(8)        | 743-8   | 2007 |

|  |  |                            |          |           |      |
|--|--|----------------------------|----------|-----------|------|
| Shimizu M, Fujiwara H, Hiraol K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T  | Structural abnormalities of the adhesio interthalamica and mediodorsal nuclei of the thalamus in schizophrenia.  | Schizophrenia Research     | In press |           | 2008 |
| <千田道雄>   |  |                            |          |           |      |
| Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Sadato N, Fukuda H, Kato T, Sugimura K, Senda M   | Validation of anatomical standardization of FDG PET images of normal brain: comparison of SPM and NEUROSTAT.   | Eur J Nucl Med Mol Imaging | 32(1)    | 92-7      | 2005 |
| Matsumoto K, Kitamura K, Mizuta T, Tanaka K, Yamamoto S, Sakamoto S, Nakamoto Y, Amano M, Murase K, Senda M            | Performance Characteristics of a New 3-Dimensional Continuous-Emission and Spiral-Transmission High-Sensitivity and High-Resolution PET Camera Evaluated with the NEMA NU 2-2001 Standard. | J Nucl Med.                | 47(1)    | 83-90     | 2006 |
| Yamamoto Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Senda M   | Development of a flexible end-shield using tungsten curtains for 3D PET.   | IEEE Trans Nuclear Sci     | 53(5)    | 2671-2674 | 2006 |
| 松本圭一、清水敬二、北村圭司、渡辺英治、村瀬研也、千田道雄  | 二次元および三次元 PET 収集における雑音等価計数と再構成画像の画質の評価   | 日本放射線技術学会雑誌                | 62       | 1111-1118 | 2006 |
| Suzuki A, Nakamoto Y, Terauchi T, Kawamoto M, Okumura Y, Suzuki Y, Sato T, Takahashi N, Lee J, Senda M, Uno K, Inoue T | Inter-observer Variations in FDG-PET Interpretation for Cancer Screening.  | Jpn J Clin Oncol           | 37(8)    | 615-22    | 2007 |

| <尾内康臣>   |   |                          |    |         |      |
|--|---|--------------------------|----|---------|------|
| Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T, Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K   | Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study. | Neuroimage               | 24 | 70-81   | 2005 |
| Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T   | Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease.  | Ann Neurol               | 57 | 168-175 | 2005 |
| Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Kaneko M   | Neural substrates in judgment process while playing go: a comparison of amateurs with professionals.  | Cognitive Brain Research | 23 | 164-170 | 2005 |
| Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N | Brain Serotonin Transporter Density and Aggression in Abstinent Methamphetamine Abusers.  | Arch Gen Psychiatry      | 63 | 90-100  | 2006 |
| Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y                                | Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements.                            | Neuroimage               | 29 | 697-705 | 2006 |

|  |   |                             |     |         |      |
|--|---|-----------------------------|-----|---------|------|
| Ouchi Y, Kanno T, Okada H, Yoshikawa E, Shinke T, Nagasawa S, Minoda K, Doi H  | Changes in cerebral blood flow under the prone condition with and without massage.  | Neurosci Lett.              | 407 | 131-135 | 2006 |
| Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Okada H, Minabe Y, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Mori N   | Perospirone is a new generation antipsychotic: evidence from a positron emission tomography study of serotonin 2 and D2 receptor occupancy in the living human brain. | J Clin Psychopharmacol      | 26  | 531-533 | 2006 |
| Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, Tomiyama H, Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H, Hattori N, Mizuno Y   | Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier.   | J Neurol Sci                | 252 | 181-4   | 2007 |
| Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T  | In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus.   | J Cereb Blood Flow Metab    | 27  | 803-810 | 2007 |
| Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Takei N, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Suda S, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N | Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism.  | Biochem Biophys Res Commun  | 356 | 200-6   | 2007 |
| Toyoda T, Nakamura K, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Suda S, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Miyachi T,   | SNP analyses of growth factor genes EGF, TGFbeta-1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism.   | Biochem Biophys Res Commun. | 360 | 715-20  | 2007 |

|   |  |                         |       |           |      |
|---|--|-------------------------|-------|-----------|------|
| Iwata Y, Suzuki K,<br>Matsuzaki H, Kawai M,<br>Sekine Y, Tsuchiya K,<br>Sugihara G, Ouchi Y,<br>Sugiyama T, Takei N,<br>Yoshikawa T |  |                         |       |           |      |
| Nakayama T, Ouchi Y,<br>Yoshikawa E, Sugihara<br>G, Torizuka T, Tanaka<br>K   | Striatal D2 receptor<br>availability after shunting<br>in idiopathic normal<br>pressure hydrocephalus. | J Nucl Med              | 48    | 1981-1986 | 2007 |
| < 鷺見幸彦 >  |  |                         |       |           |      |
| 鷺見幸彦  | MCI について—臨床研<br>究におけるMCIの考え方<br>—  | 認知神経科学                  | 8     | 30-34     | 2006 |
| 鷺見幸彦  | もの忘れ外来における性<br>差   | 性差と医療                   | 3     | 45-48     | 2006 |
| 鷺見幸彦  | Alzheimer 病:介護の現<br>状と問題点—認知症介<br>護における医師の役割   | 医学のあゆみ                  | 220   | 456-462   | 2007 |
| Konagaya Y, Washimi<br>Y, Hattori H,<br>Takeda A, Watanabe T,<br>Ohta T   | Validation of the<br>Telephone Interview for<br>Cognitive Status (TICS)<br>in Japanese.                | Int J Great<br>Psychiat | 22(7) | 695-700   | 2007 |

### Ⅲ. 研究成果の刊行物・別刷





## 第9章

# パーキンソン病および 類縁疾患のPET/SPECT

パーキンソン病 (PD) は安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの運動障害を中心症状とし、中脳黒質のドパミン神経細胞減少とレビー小体 (LB) の出現をそのおもな病理学的変化とする疾患である。当初は運動症状のみが注目されたが、近年では、認知機能障害、精神症状、自律神経不全症状を呈する疾患であることが認識されている。このため PD およびその類縁疾患を対象とした PET/SPECT による脳機能イメージングでは、ドパミン系神経のシナプス前機能およびシナプス後機能 (受容体) のイメージングのみならず、認知機能障害、精神症状の発現に關与する大脳皮質の血流、代謝の評価も重要である。

本稿では PD およびその類縁疾患を対象とした PET/SPECT による脳機能イメージングについて、1) 臨床応用の現況、2) EBM のツールとしての利用、3) 認知機能障害との関連、の順に紹介する。

## 1. 臨床応用の現況

中脳黒質のドパミン神経細胞減少という PD の病態から、対象となる神経伝達系は、ドパミン系が中心である。現在使用されている PET/SPECT 用の放射性薬剤の一覧 (表 1) とシナプスの模式図 (図 1) を示す。シナプス前機能を評価するために PET では以前からドパミン合成能 (aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC 活性) と貯蔵能力を反映する  $^{18}\text{F}$ -FDOPA が使用され、鑑別診断、早期診断、重症度診断などパーキンソン病および類縁疾患の診断における有用性は確立している。PD の運動症状の発現は、中脳黒質緻密部のドパミン神経細胞の減少に起因し、正常の 50% 程度以下に細胞数が減少した時に臨床的にパーキンソニズムが発症するといわれている。 $^{18}\text{F}$ -FDOPA では、黒質線条体ドパミンニューロンの投射先である線条体部分にもっとも高い集積がみられる。PD では黒質の外側より神経細胞脱落がはじまるとされるが、 $^{18}\text{F}$ -FDOPA を用いた PET ではこの所見を反映し、初期では被殻の後外側より取り込み低下がみられるようになり、経

表1. ドパミン系の評価に用いられるおもな標識薬剤

|                    |       |  |
|--------------------|-------|--|
| ドパミン代謝             | PET   | F-18-DOPA, C-11-DOPA                                     |
| トランスポータ            | PET   | C-11-β-CIT, C-11-β-CFT, C-11-nomifensine, F-18-FPCIT     |
|                    | SPECT | I-123-β-CIT, I-123-FPCIT, I-123-IPT, Tc-99m-TRODAT-1     |
| 小胞トランスポータ          | PET   | C-11-dihydrotrabenazine                                  |
| D <sub>1</sub> 受容体 | PET   | C-11-SCH23390, C-11-SCH-39166                            |
|                    | SPECT | I-123-SCH23982   |
| D <sub>2</sub> 受容体 | PET   | C-11-N-methylspiperone, C-11-raclopride, C-11-YM09152    |
|                    | SPECT | I-123-IBZM, I-123-IBF, I-123-iodospiperone, I-123-NCQ298 |

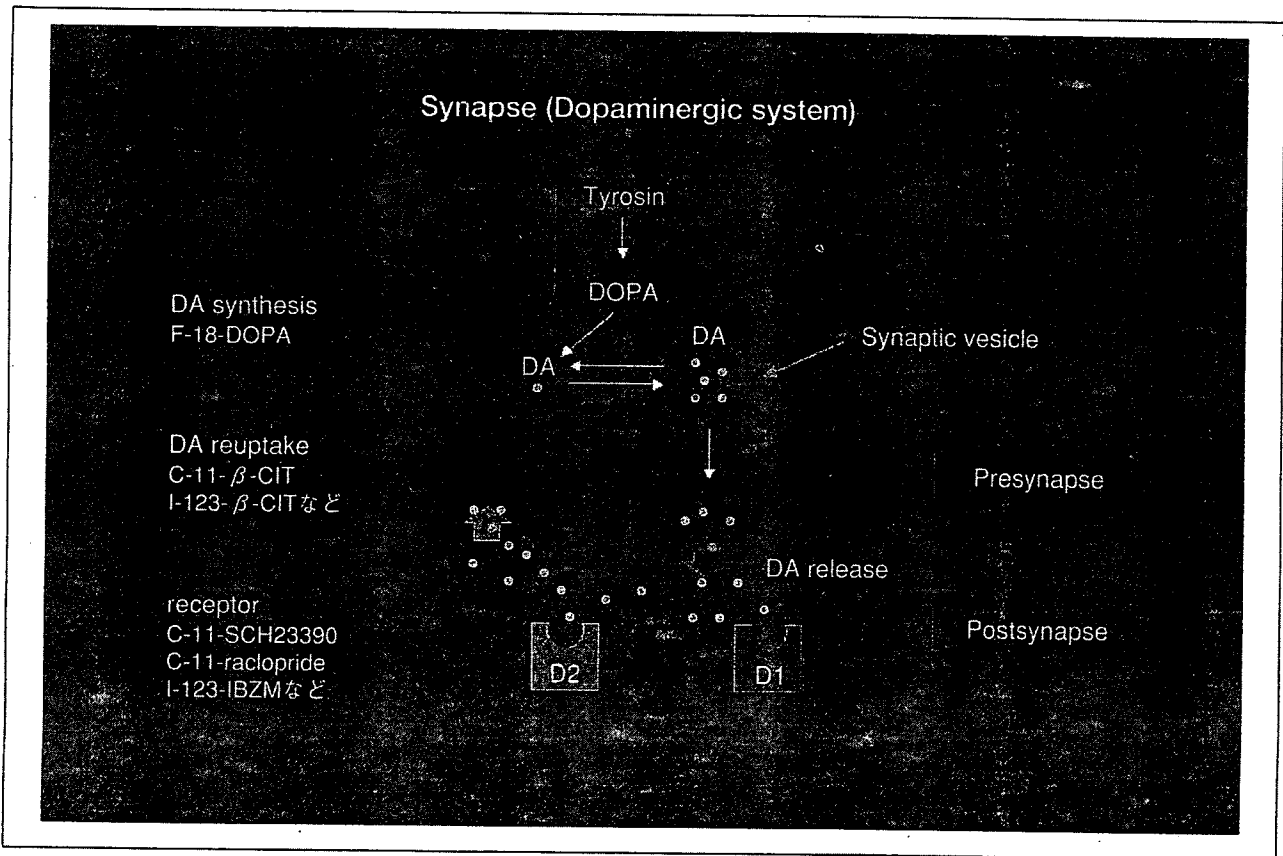


図1 ドパミン神経のシナプスの模式図と対応する標識薬剤

ドパミン (DA) の合成、再取り込み、受容体のそれぞれの機能を評価するPETおよびSPECT用の標識薬剤が開発されている。

過とともに前方にむけ低下が進行する。Yahr I度のヘミパーキンソニズムの症例でも、無症状の側に対応する線条体を含めて両側性に線条体で<sup>18</sup>F-FDOPAの取り込み低下が明らかとなる<sup>2)</sup>。

最近ではPETでもSPECTでもシナプス前のドパミンの再取り込み部位(図1)であるドパミントランスポータ(DAT)イメージングに関する報

告が多い<sup>2)</sup>。DATのイメージングでは<sup>18</sup>F-FDOPAと同様シナプス前機能に関する情報が得られるが、ドパミン神経細胞数の減少を表しており、ドパミン神経細胞の障害の検出については<sup>18</sup>F-FDOPAより感度が高いといわれている。また、<sup>18</sup>F-FDOPAでははっきりしない加齢変化がみられ、正常でも加齢とともにDATの減少が観

察される<sup>3)</sup>。SPECT用のDAT製剤の一部は欧米ではすでに臨床応用が開始されているが、わが国では一部の製剤について臨床治験が終了し、製造承認を申請中の段階である。今後早期の臨床使用の開始が望まれる。図2には<sup>123</sup>I-β-CITを用いたSPECTによるPDと本態性振戦(ET)の比較を示す(筆者らの施設で行われた第三相臨床試験のデータ)。

シナプス後機能についてはPETではD<sub>1</sub>受容体製剤<sup>11</sup>C-SCH-23390, D<sub>2</sub>受容体製剤<sup>11</sup>C-raclopride等、SPECTでもD<sub>2</sub>受容体製剤<sup>123</sup>I-IBF、<sup>123</sup>I-IBZMが使用される。臨床的にはD<sub>2</sub>受容体機能をイメージングすることで受容体に関する障害の有無と程度がわかるので、PDと線条体黒質変性症(SND)、進行性核上性麻痺(PSP)など類縁疾患との鑑別に有用である。表2にPDおよび類

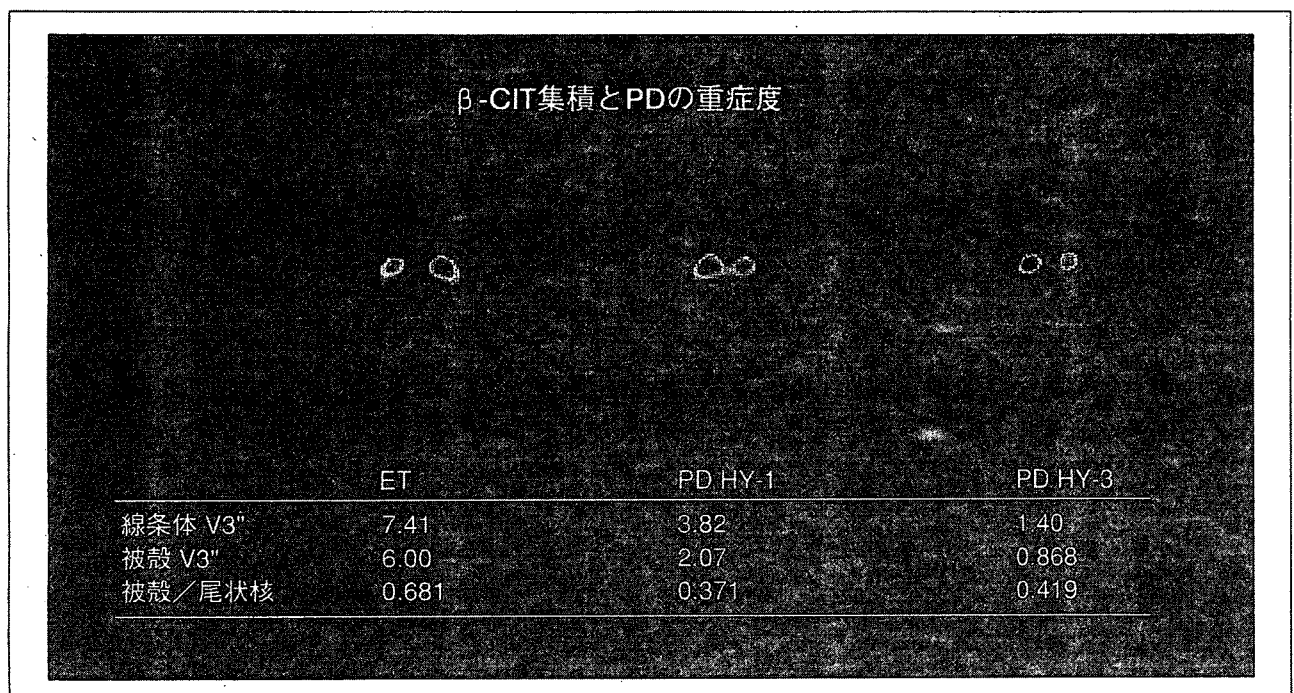


図2 <sup>123</sup>I-β-CIT集積とPDの重症度  
<sup>123</sup>I-β-CITの集積を表すV3"は本態性振戦では正常値を示すが、PDでは重症度に応じて低下している。

表2 パーキンソン病とその類縁疾患の画像の特徴

|                     | PD        | PDD (DLB)      | MSA                  | PSP               | CBD            |
|---------------------|-----------|----------------|----------------------|-------------------|----------------|
| MRI/CT              | 特異的所見に乏しい | 頭頂葉優位の脳萎縮      | 被殻の萎縮・鉄沈着, 小脳, 脳幹の萎縮 | 四丘体を含む中脳~橋被蓋の萎縮   | 大脳の非対称性萎縮      |
| SPECT/PETの血流・代謝低下部位 | 後頭葉(頭頂葉)  | 両側頭頂側頭連合野, 後頭葉 | 被殻小脳                 | 前頭葉中心(やや限局的), 基底核 | 中心溝周辺に片側性, 基底核 |
| FDOPA PET 低下        | 尾状核<被殻    | 尾状核<被殻         | 尾状核<被殻               | 尾状核, 被殻ともに低下      | 尾状核, 被殻ともに低下   |
| Raclopride PET      | 被殻で上昇~低下  | 被殻で上昇~低下       | 被殻主体に低下              | 尾状核, 被殻ともに低下      | 尾状核, 被殻ともに低下   |