

縁疾患のPET/SPECTの所見をMRI/CTの所見とともに示す。また、図3にはPDの1症例について $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT、 $^{18}\text{F}$ -FDOPA、 $^{11}\text{C}$ -racloprideを用いたSPECTおよびPETの画像を比較して提示する。

## 2. EBM ツールとしての利用

PD治療のゴールドスタンダードはL-dopaであるが、実験レベルではL-dopaの神経毒性が報告されているほか、臨床的には長期投与により、wearing-offやon-off現象、ジスキネジアなど運動合併症の誘発がみられることが問題である。このため、最近では神経保護作用のあるといわれるドパミンアゴニストで治療を開始し、できるだけ

L-dopaの投与開始を遅らせることが推奨されている。ドパミンアゴニストは運動合併症が少なく、症状改善効果も高いといわれている。ドパミンアゴニストの神経保護作用については実験レベルではその可能性が示唆されているが、臨床レベルで神経保護作用のエビデンスを提示するのは困難であった。

このため、PET/SPECTによる二つの臨床試験REAL-PET study<sup>4)</sup>とCALM-PD/CIT study<sup>5)</sup>が行われた。

REAL-PET studyは、初期PD患者では、ドパミンアゴニスト(ロピニロール)投与群がL-dopa投与群に比べて線条体におけるドパミン神経機能( $^{18}\text{F}$ -FDOPA摂取率)の低下が遅いことを示唆したパイロット研究<sup>6)</sup>の結果を受けて行われた、多施設共同の無作為割付二重盲検試験である。解析可能であった162例のPD症例における2年間の

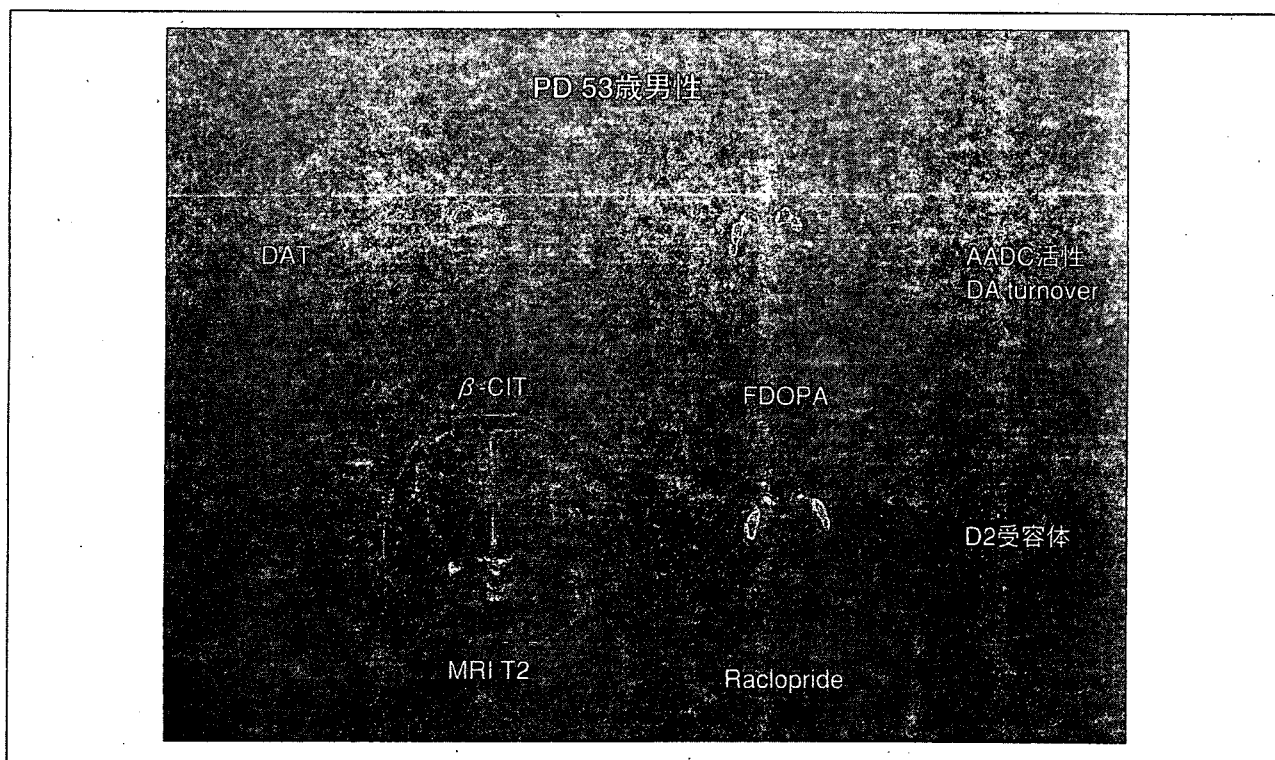


図3 PD、53歳、男性

$^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT、 $^{18}\text{F}$ -DOPA、MRI、 $^{11}\text{C}$ -Racloprideの画像を示す。 $^{18}\text{F}$ -DOPA PETでは左側有意に被殻での集積低下が明らかだが、分解能の劣る $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CITのSPECT画像では左右差も不明瞭である。 $^{11}\text{C}$ -Racloprideでは明らかな低下を認めず、むしろやや上昇している。

経過観察の結果では、ロピニロール投与群で被殻の<sup>18</sup>F-FDOPA 摂取率 (Ki) が 13.4% 低下したのに対し、L-dopa 投与群では 2 年間で 20.3% 低下し、ロピニロール投与群の方が統計的に有意に<sup>18</sup>F-FDOPA 摂取率の低下が少ないことが示された。

一方、CALM-PD/CIT study はドパミンアゴニスト (プラミペキソール) と L-dopa の単独投与による有用性について比較検討した CALM-PD study に参加した 301 例のうちから、<sup>123</sup>I-β-CIT SPECT による経過観察に同意した初期 PD 患者 82 例が参加して行われた。投与開始後、22、34、46 ヶ月のいずれの評価時点でも L-dopa 投与群と比較して、プラミペキソール投与群では<sup>123</sup>I-β-CIT の集積低下は有意に軽度であった。投与後 46 ヶ月ではプラミペキソール投与群では被殻の<sup>123</sup>I-β-CIT 集積が 17.1% 低下したのに対し、L-dopa 投与群では 28.1% 低下した。

以上の二つの臨床試験からいえることはロピニロール、プラミペキソールいずれかのドパミンアゴニストで治療を開始した群では、L-dopa で開始した群と比べ<sup>18</sup>F-FDOPA PET あるいは<sup>123</sup>I-β-CIT SPECT で評価されるドパミン神経のシナプス前機能の低下が明らかに抑制されているということである。ただ、倫理的な問題もあり、無治療群 (薬剤非投与群) というコントロールが設定されていないため、ドパミンアゴニスト投与群と L-dopa 投与群の差がドパミンアゴニストの神経保護作用によるのか、L-dopa の神経毒性によるのか、あるいはその両者によるのか特定することはできない。またドパミンアゴニストあるいは L-dopa 投与が DAT の機能そのものを修飾している可能性を排除する必要があるが、PD の初期治療をドパミンアゴニストで開始する一定の根拠を示しており、意義のある結果である。

このように PET/SPECT によるドパミン神経機能の評価は、PD に対する新しい治療薬、治療法が開発される場合に、ヒトでの臨床応用の根拠と

もなるべき客観的なエビデンスを提供できる、いわば EBM ツールとして利用が可能であり、今後そのような利用がより盛んになると思われる。たとえば胎児中脳組織の移植にともなう移植片の生着を確認するためには<sup>18</sup>F-FDOPA が使用されるが、<sup>11</sup>C-raclopride を用いた受容体賦活試験を利用すれば移植片からのドパミンの放出を確認することも可能である<sup>7)</sup>。また、移植医療における移植組織の入手の困難さから、パーキンソン病においても遺伝子治療が期待される。その場合には導入された遺伝子の発現を *in vivo* で確認することが求められるが、遺伝子治療と同時にレポーター遺伝子を導入して、レポーター遺伝子により発現する酵素あるいは受容体を PET/SPECT で画像化することで遺伝子の発現を確認することが可能である<sup>8)</sup>。まだ動物実験の段階ではあるが、今後の発展が期待される。

### 3. 認知機能障害との関連

PD における痴呆の合併率は、非 PD の高齢者に比し有意に高いとされる。Aarsland らは調査開始時の平均罹病期間約 9 年の 224 例の PD を 8 年にわたり追跡調査を行い、4 年後の痴呆の出現率は非 PD 群の 3 倍であり、8 年後には 78.2% が痴呆を呈したと報告している<sup>9)</sup>。痴呆合併の risk factor は、発症年齢、罹病期間の関係は乏しく、PD の運動症状の重さと年齢に関係が深いとされ、50 歳台では 12% 程度であるが、80 歳以上では 70% 近くにのぼるといわれている<sup>10)</sup>。すなわち高齢で発症した PD は短期間に運動症状が増悪しやすく痴呆も伴いやすい傾向があるということになる。また、早期の幻覚と固縮型のパーキンソニズムは痴呆の危険因子となり<sup>9)</sup>、DLB (Dementia with Lewy Bodies) において指摘され

ている症状に共通性が高い。PDが痴呆を呈してくる場合の病理学的背景としてアルツハイマー病性変化（老人斑、NFT）の合併、DLB（LB、Lewy neurites）、アセチルコリン神経系の変性、黒質内側および腹側被蓋野（ventral tegmental area；VTA）のドパミン神経脱落による mesolimbic & mesocortical dopaminergic systems の障害、脳血管障害の合併などの可能性がある。

## A. DLB との関連

DLBは病理学的にPDの脳幹などでみられるレビー小体が、大脳皮質に広範にみられることが特徴とされる痴呆性疾患で、病理学的概念に端を発する病態である。臨床的には痴呆の存在に加え、早期から幻覚等の精神症状が目立ち、パーキンソニズムを伴う点が特徴である。1996年に consensus criteria が提唱され、臨床的、および病理学的診断基準が示された。この中では、PDにみられる運動症状が痴呆の1年以上先行する例はDLBとよばず、痴呆を伴うパーキンソン病（PDD）とよぶことが望ましいとされている<sup>11)</sup>。DLBとPDDが単一の疾患であるか否かについては議論が多い。Richardらは痴呆が先行しDLBと臨床診断された例と、運動症状が先行した例の病理学的比較を行い、新皮質のレビー小体の密度はDLB例に高いものの、両者を完全に区別することは難しいと報告している<sup>12)</sup>。Hisikawaらは臨床的にDLB、PD/PDD、pure autonomic failure（PAF）と診断され、病理学的にレビー小体が出現した30剖検例を、近年注目されている病理学的変化であるグリア内封入体を含めて評価し、レビー小体の分布が、皮質型、辺縁系型、脳幹型のいずれのタイプにおいてもグリア内封入体の分布部位は一致し、この観点からもPAF、PDとDLBは一連の病理学的スペクトラム上にある病態であると報告している<sup>13)</sup>。また、DLBの病理像が臨床的な

痴呆に本当に関連するのかもいまだ議論のあるところである。Colosimoらは、生前に認知障害がないか晩期にのみ出現したPD38剖検例のうち9例がlimbic type、8例がneocortical typeのDLBの病理診断基準にあてはまる像を呈したと報告し、皮質のレビー小体が必ずしも痴呆の程度と関連しない可能性を示唆した<sup>14)</sup>。

## B. PD、PDD/DLBの機能画像

PDでは痴呆が明らかに存在しない例においても後頭葉の脳糖代謝、血流の低下がみられる場合がある。網膜のドパミン神経細胞脱落との関連、後頭葉と基底核を結ぶ視覚認知関連神経連絡路の存在などがこの所見に関連する可能性として推察されているが、正確な機序は生理学的にも病理学的にも明らかではない。BohnenらのPETを用いた研究では、後頭葉の脳糖代謝の低下は運動症状の重症度と相関が示されている<sup>15)</sup>。一方、われわれはMMSE 25点以上で幻覚の既往のない28例のPD患者の脳血流SPECTを検討し、PD患者では後頭部の脳血流低下がみられ、この所見はUPDRS運動スコアの重症度とは相関しないが、視覚認知機能検査であるレーヴン色彩マトリックス検査のスコアと相関することを報告した（図4）<sup>16)</sup>。PD患者では視覚認知に関連する機能が他の認知機能より早期に障害されやすい（図5）が、後頭部の血流低下はこれに関連する可能性を示したものである。また、早期に高度の自律神経不全症を伴うPD例では、痴呆が臨床的に明らかでない場合にもDLB類似の後頭葉、頭頂葉の広範な脳糖代謝低下を呈する<sup>17)</sup>。PDの初期からの認知障害としては前頭葉機能との関連がいられているが、安静時の脳血流、糖代謝画像では、前頭葉の選択的な低下を呈する例はほとんどみられない。

痴呆の明らかなPD例においては後頭、頭頂、側頭、帯状回などでの糖代謝、血流低下が強い。

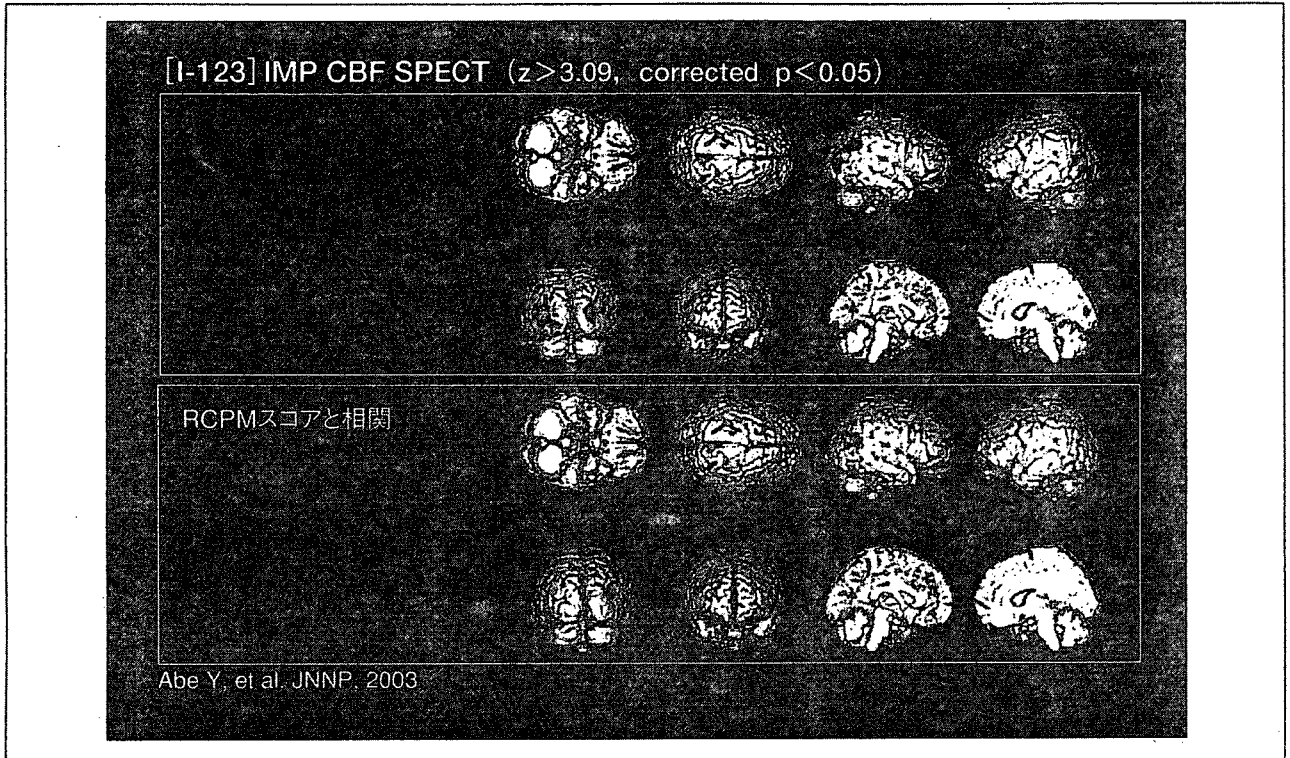


図4 痴呆を伴わないPD群における<sup>123</sup>I-IMP SPECTによる解析

上段は画像統計解析 (SPM : statistical parametric mapping) による正常群とPD群の比較。このPD群では後頭葉を中心に血流の低下を呈する。

下段はRCPMスコアと脳血流が相関する部位を示したもので、右側後頭頭頂葉に相関を認める。

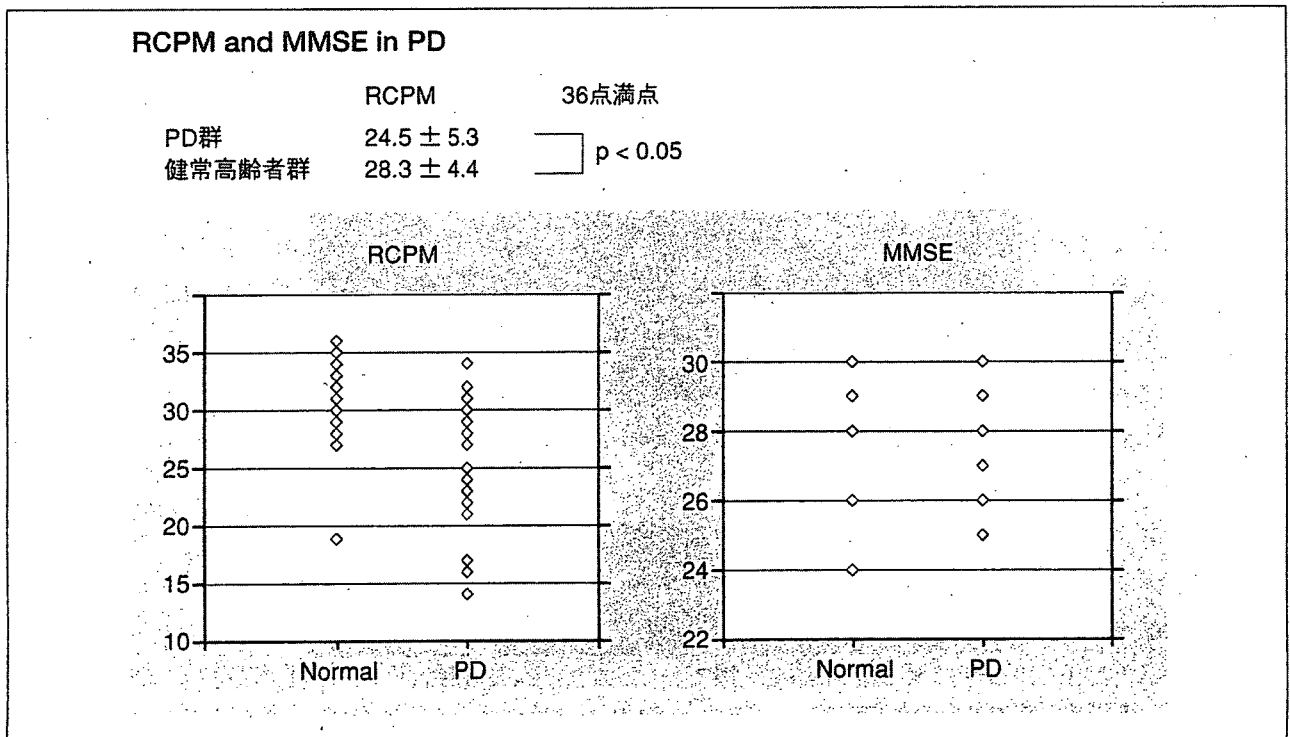


図5 PD患者におけるRCPMとMMSEの検査成績

痴呆を伴わないPDではMMSEの低下はないが、RCPMについては有意な低下を示している。

この分布は、後頭葉に低下がみられる点でADの典型例と明確に異なる(図6)。DLBと診断される痴呆症状が先行する例とPDDの画像上の明らかな差はみられない。また、同様の所見はアルツハイマー病変を合併しない純粋型DLBDにも共通してみられるため<sup>19)</sup>、アルツハイマー病性病理解変化の合併の有無とは直接関連しないようである。また、皮質型レビー小体の分布は後頭葉は少ない場所であるとされる。Hisikawaらの検討では生前診断がPDDとされる例の多くがlymbic型のLB病変分布をとるが、lymbic型のLB病変分布例においてもまったく同様の広範な糖代謝低下がみられる。したがってこれらの脳糖代謝、血流低下は皮質のレビー小体の分布を直接反映しているものではない。

PETを用いたドパミン神経系の機能異常とPD患者の認知機能関連の研究として尾状核、および

前頭葉皮質の<sup>18</sup>F-DOPA摂取率(Ki値)の低下との相関が報告されている<sup>19)</sup>。一方、われわれはPDとPDDの全脳の<sup>18</sup>F-FDOPAのKi値の比較検討を行い、痴呆例は非痴呆例にくらべ腹側線条体、尾状核、前部帯状回の<sup>18</sup>F-DOPA Ki値が低下していることを示した(図7)。これは痴呆例では黒質線条体ドパミン神経系のみならず、黒質内側よりVTAを起始とするmesolimbicおよびmesocortical系のドパミン投射系の障害が強くおこっている可能性を示唆する所見である<sup>20)</sup>。しかしながら、<sup>18</sup>F-DOPAのKi値はAADC活性をあらわすとされるため、帯状回の所見はこの酵素を持つセロトニンなどの他のmonoamine神経活性の低下をみている可能性も否定はしえない。

Kuhlらはシナプス前小胞のacetylcholine transporterに結合する<sup>123</sup>I-iodebenzovesamicol (IBVM)を用いて、正常者とPD、ADのアセチ

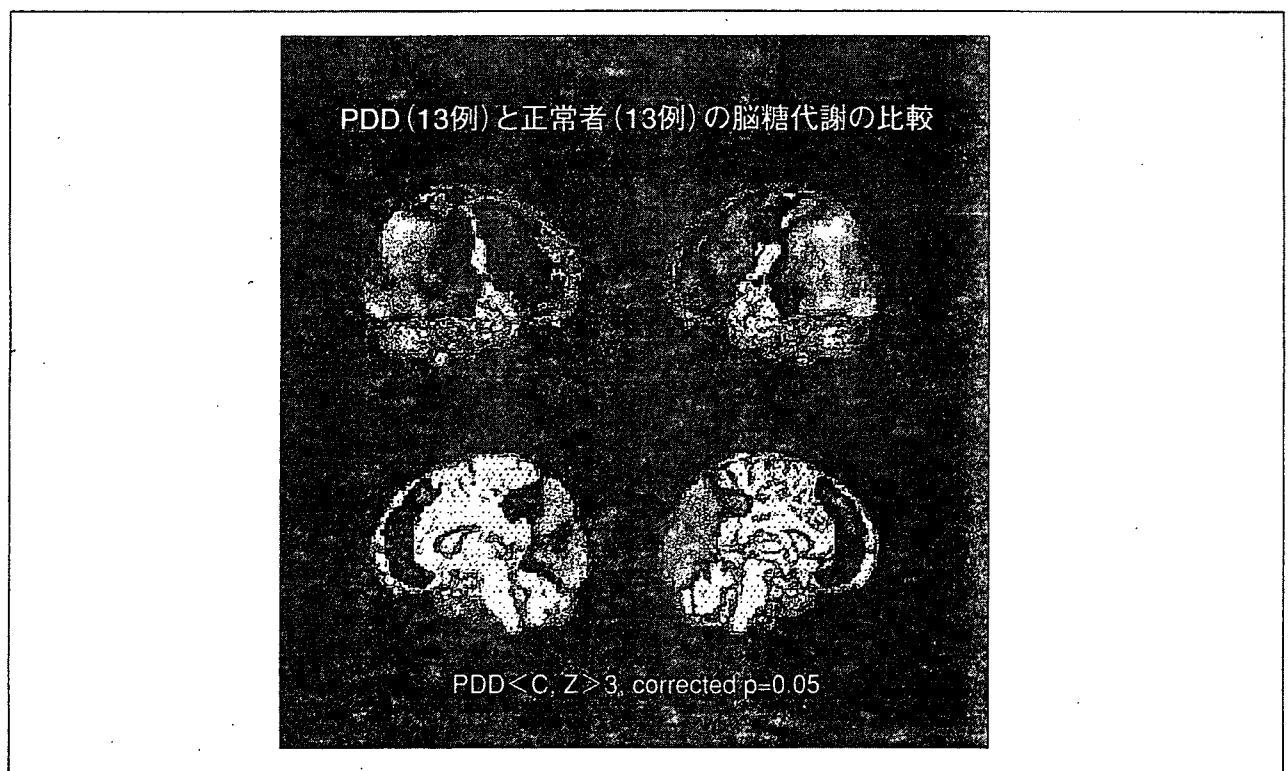


図6 PDDと正常者の脳糖代謝の比較

SPM (statistical parametric mapping) を用いてPDD群と正常群の群間比較を行うと、頭頂側頭連合野、前頭連合野、後部帯状回などアルツハイマー病で特徴的な部位に一致して脳糖代謝の低下を認めるが、PDDではさらに後頭葉視覚野にまで低下が及ぶのが特徴である。この所見はDLBでも共通である。

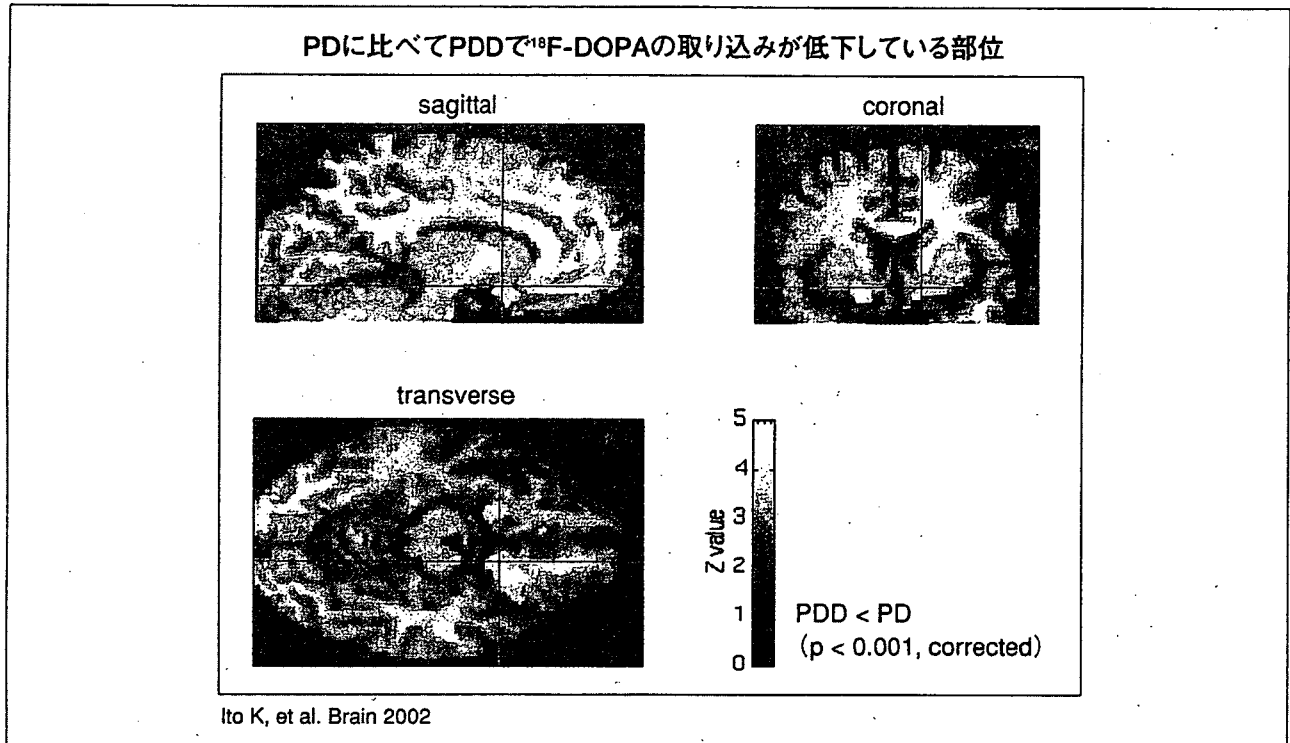


図7 PDに比べてPDDで<sup>18</sup>F-DOPAの取り込みが低下している部位

PDDではPDに比して腹側線条体、前部帯状回、尾状核において集積の低下が示され、mesolimbic およびmesocortical系のドパミン投射系の障害を示唆する。

ルコリン神経終末密度をSPECTで測定した<sup>21)</sup>。この結果、若年発症のADでは高齢発症のADに比べ大脳の広範かつ高度の集積低下がみられ、さらにPDDにおける集積低下は高齢発症ADより高度で若年発症のADに匹敵すると報告している。剖検脳においてcholine acetyltransferase 活性の低下はPDDでADの50%以下に低下しているといわれており<sup>22)</sup>、SPECTでの報告はこれと一致するものと思われる。

#### 4. まとめ

PET/SPECTによる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)のイメージングはPDの早期診断、類縁疾患との鑑別に有用であり、重症度を定量的に評価することも可能

である。しかし、日本では現時点で製造承認を受けた放射性医薬品が存在しないので早期に臨床使用可能となることが望まれる。

REAL-PET study、CALM-PD/CIT studyで行われたようにPDの新しい治療薬、治療法が開発された場合にPET/SPECTで治療効果判定を行うことにより、ヒトでの臨床応用の根拠ともなるべき客観的なエビデンスを提供することができる。今後はそのようないわばEBMツールとしてPET/SPECTの利用がより盛んになるとと思われる。

また、PDは認知機能の障害を伴う疾患であるという観点からは、ドパミン系神経機能のイメージングに加えて、脳血流、糖代謝の評価も重要で、PD、PDD/DLBの病態解明に利用されている。

共同研究者

国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部

河津省司、斉藤敦子、篠野健太郎

同・神経内科

岩井克成、山田孝子、鷺見幸彦、加知輝彦

## 文 献

- 1) Ito K, Morrish PK, Rakshi JS, et al : Statistical parametric mapping with <sup>18</sup>F-dopa PET shows bilaterally reduced striatal and nigral dopaminergic function in early Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 66 : 754-758, 1999.
- 2) Piccini P : Dopamine transporter : basic aspects and neuroimaging. *Mov Disord.* 18 : S3-8, 2003.
- 3) Volkow ND, Wang GJ, Fowler JS, et al : Parallel loss of presynaptic and postsynaptic dopamine markers in normal aging. *Annals of Neurology* 44 : 143-147, 1998.
- 4) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, et al : Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa : The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54 : 93-101, 2003.
- 5) Parkinson Study Group : Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287 : 1653-1661, 2002.
- 6) Rakshi JS, Pavese N, Uema T, et al : A comparison of the progression of early Parkinson's disease in patients started on ropinirole or L-dopa : an 18F-dopa PET study. *J Neural Transm* 109 : 1433-1443, 2002.
- 7) Piccini P, Brooks DJ, Björklund A, et al : Dopamine release from nigral transplants visualized in vivo in a Parkinson's disease. *Nature Neurosci* 2 : 1137-1140, 1999.
- 8) Phelps ME : PET : The Merging of Biology and Imaging into Molecular Imaging. *J Nucl Med* 41 : 661-681, 2000.
- 9) Aarsland D, Andersen K, Larsen JP, et al : Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease : an 8-year prospective study. *Arch Neurol* 60 : 387-392, 2003.
- 10) Levy G, Schupf N, Tang MX, et al : Combined effect of age and severity on the risk of dementia in Parkinson's disease. *An Neurol* 51 : 722-729, 2002.
- 11) McKeith LG, Galasko D, Kosaka K, et al : Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) : report of the consortium on DLB international workshop. *Neurology* 47 : 1113-1124, 1996.
- 12) Richard IH, Papka M, Rubio A, et al : Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies : one disease or two? *Movement Disorders* 17 : 1161-1165, 2002.
- 13) Hishikawa N, Hashizume Y, Yoshida M, et al : Clinical and neuropathological correlates of Lewy body disease. *Act Neuropathol* 105 : 341-350, 2003.
- 14) Colosimo C, Hughes AJ, Kilford L, et al : Lewy body cortical involvement may not always predict dementia in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 852-856, 2003.
- 15) Bohnen NI, Minoshima S, Giordani B, et al : Motor correlates of occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease without dementia. *Neurology* 52 : 541-546, 1999.
- 16) Abe Y, Kachi T, Kato T, et al : Occipital hypoperfusion in Parkinson's disease without dementia : correlation to impaired cortical visual processing. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74 : 419-422, 2003.
- 17) Arahata Y, Hirayama M, Ieda T, et al : Parieto-occipital glucose hypometabolism in Parkinson's disease with autonomic failure. *J Neurol Sci* 163 : 119-126, 1999.

- 18) Albin RL, Minoshima S, D'Amato CJ, et al : Fluoro-deoxyglucose positron emission tomography in diffuse Lewy body disease. *Neurology* 47 : 462-466, 1996.
- 19) Holthoff-Detto VA, Kessler J, Herholz K, et al : Functional effects of striatal dysfunction in Parkinson disease. *Arch Neurol* 54 : 145-150, 1997.
- 20) Ito K, Nagano-Saito A, Kato T, et al : Striatal and extrastriatal dysfunction in Parkinson's disease with dementia : a 6-[<sup>18</sup>F]fluoro-L-dopa PET study. *Brain* 125 : 1358-1365, 2002.
- 21) Kuhl DE, Minoshima S, Fessler JA, et al : In vivo mapping of cholinergic terminals in normal aging, Alzheimer's disease, and Parkinson's disease. *Ann Neurol* 40 : 399-410, 1996.
- 22) Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al : Cholinergic dysfunction in diseases with Lewy bodies. *Neurology* 54 : 407-411, 2000.

(伊藤 健吾、加藤 隆司、阿部 祐士、新畑 豊)



改訂  
核医学  
Q  
A  
丸善  
山田  
山田

改訂

# 核医学 Q&A

基礎から臨床まで

仙田 宏平 / 前田 壽登 編

丸善プラネット株式会社

43 脳神経 PET 症例 2

67歳，女性．3～4年前からもの忘れがあり，最近ひどくなる．また，50m先の文具店に行けなかつたりする．認知機能検査Mini-Mental State Examination (MMSE) 15/30.

- Q1 図1の<sup>18</sup>F-FDG-PET横断像と矢状断像で集積低下部位はどこか？  
 Q2 図2の画像統計解析（3D-SSP）で集積低下部位はどこか？  
 Q3 この症例の診断は？

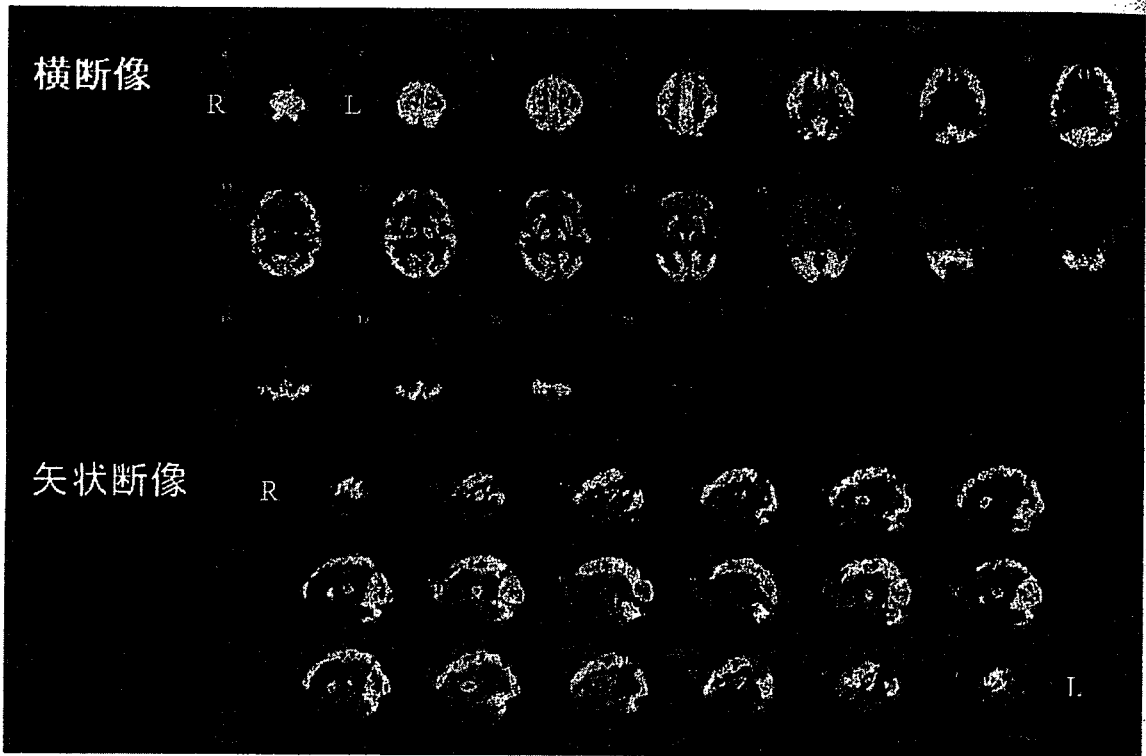


図1 <sup>18</sup>F-FDG-PET 断層画像

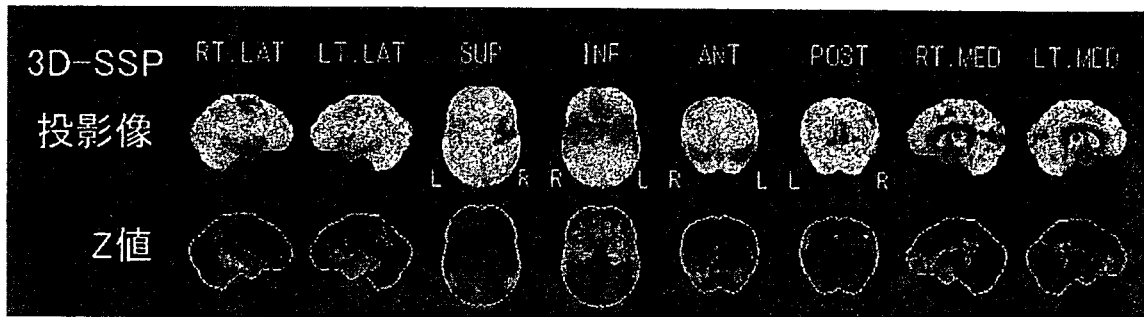


図2 3D-SSP

## 解答/解説

## A1

横断像では両側の頭頂・側頭連合野，前頭葉内側部，側頭葉内側部における集積低下が明瞭に示されている。矢状断像では楔前部から帯状回後部での集積低下が疑われる。

## A2

3D-SSPでは投影像において図1の断層像とほぼ同じ集積低下域が指摘できる。Z値のmap (Z-score map) では両側の頭頂・側頭連合野，前頭葉内側部，側頭葉内側部，帯状回後部から楔前部，両側前頭連合野でZ値の上昇が指摘できる。

## A3

断層像および3D-SSPの所見からは進行したアルツハイマー病に典型的な所見と考えられる。鑑別診断としてはレビー小体型認知症 (DLB, dementia with Lewy bodies) があげられる。レビー小体型認知症では通常一次視覚野を含む後頭葉での集積低下が見られることからアルツハイマー病と区別されるが，本例では後頭葉視覚野は保たれている。

## アルツハイマー病における画像診断の意義

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の制圧は社会的要請である。アルツハイマー病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，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他，ワクチン療法や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。アルツハイマー病では症状発現の10年以上前から，老人班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アルツハイマー病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つて医療機関を訪れ，診断されるのが一般的である。アルツハイマー病の診断の基本は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) の段階ではアルツハイマー病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PET/SPECTやMRIなどの脳画像に対する期待は特に大きい。アルツハイマー病の診断における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、米国では臨床的にアルツハイマー病と前頭・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<sup>18</sup>F-FDG-PETの保険適用（Medicare）が開始された。MCI、早期アルツハイマー病については現時点ではエビデンスが十分でないと考えられたが、現在大規模な臨床試験が実施されている。日本ではまだアルツハイマー病に対して<sup>18</sup>F-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。

### <sup>18</sup>F-FDG-PETによるアルツハイマー病の診断

<sup>18</sup>F-FDG-PETによるアルツハイマー病の典型的な所見は大脳皮質のうち頭頂・側頭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。今回の症例では側頭葉内側部の集積低下が比較的是っきりしているが、病理学的に萎縮の強い海馬近傍の糖代謝は側頭葉外側面の変化の程度と比べると比較的保たれる。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いく。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が、これらの領域はPETの断層画像表示では脳の内側であるため認識しにくい部分である。近年開発された3D-SSP (stereotactic surface projection), SPM (statistical parametric mapping) といった画像の統計解析ソフトを用いると、これらの部位の異常が容易に認識できるようになる。3D-SSP, SPMでは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鑄型にはめ込むように変形して全ての脳を同一の3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。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値の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との差が標準偏差の何倍になるかを示すのがZ値である。したがってZ値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目視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。

認知症の前段階である軽度認知障害MCIでも早期のアルツハイマー病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見られるものは短期間に進行してアルツハイマー病へ移行する可能性が高いといわれているので、3D-SSPやSPMを用いた画像の統計解析による診断は極めて有用である。

<sup>18</sup>F-FDG-PETによるアルツハイマー病の診断能は、剖検能の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、断層画像の目視による評価では、感度95%、特異度73%と報告されている。3D-SSPやSPM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アルツハイマー病を対象とした場合、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。

### レビー小体型認知症について

レビー小体型認知症は、パーキンソン症候群、認知機能の変動を特徴とする認知症である。アル

ツハイマー病に次いで患者数が多い変性型認知症と考えられている。もともとは、diffuse Lewy body disease (DLBD) という病理学的概念として、Kosakaにより提唱された。1996年にDLBの名で、診断基準がつけられた。糖代謝、脳血流の特徴は、アルツハイマー病の場合と酷似していて、頭頂葉、側頭葉における低下である。アルツハイマー病との鑑別点は、一次視覚野を含む後頭葉の糖代謝、血流が低下することである。ただし、この後頭葉の所見による特異度は約90%である。

### ノート

#### 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) とよんだ。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。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 : 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。

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、健常高齢者のアルツハイマー病の発症率は年間1%から2%であるのに対し、MCI とされた患者は年間10~15%がアルツハイマー病に進展する。すなわち、全てが早期に重症化してアルツハイマー病になる訳ではない。現在用いられている診断基準では MCI からアルツハイマー病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アルツハイマー病への移行する症例を鑑別することである。

#### 参考文献

- 1) Friston KJ: Analyzing brain images: principles and overview. (In) Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC, eds: Human Brain Mapping. 25-41, 1997, Academic Press, San Diego.
- 2) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, et al.: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 1994; 435: 1528-1537.
- 3) Silverman DH, Small GW, Chang CY, et al.: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001; 286: 2120-2127.
- 4) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, et al.: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 1996; 198: 837-843.

PET

positron emission  
tomography

伊藤健吾/加藤隆司/新畑 豊/鷺見幸彦

アルツハイマー病の診断にはFDG-PETが最も一般的に用いられる。PETの有用性についてはすでに多くの報告があるが、SPMや3D-SSPなど画像の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される。

## PET 検査の特徴

PET(positron emission tomography)は日本語での正式名称を陽電子断層撮影装置というが、ポジトロンCTと呼ばれることも多い。SPECT(single photon emission computed tomography)と名前が似ているが、ともに核医学検査の領域に包含される。PETとSPECTの最も大きな違いは用いられる放射性同位元素の違いである。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、SPECTで用いられる $^{123}\text{I}$ や $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で標識された放射性薬剤( $^{123}\text{I}$ -IMPや $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDなど)のように製薬会社の工場から薬剤を病院まで輸送して使用することは原則的には不可能で、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)と人員が必要になる。このため、PET検査が行える施設は日本国内ではまだ92カ所(平成17年11月現在)である。しかし、最も汎用されている半減期の比較的長い(110分) $^{18}\text{F}$ で標識された $^{18}\text{F}$ -FDG(グルコースのアナログ)については製薬会社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について、厚生労働省の認可が下りたため、今後PETのみの設置で検査が行える状況になるのでPET検査を実施する施設数は飛躍的に増えると予想されている。

PETがSPECTに比べて優れている理由を挙げると、① $^{11}\text{C}$ 、 $^{18}\text{F}$ などの陽電子放出核種で標識された薬剤は、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ や $^{123}\text{I}$ などで標識されたSPECT用の放射性薬剤に比べて多種類の脳機能(脳血流、酸素代謝、糖代謝、神経伝達機能など)をより直接的に反映した画像を得ることができる、②PETの画像はSPECTに比べて分解能、定量性ともに優れる、③陽電子放出核種は半減期が短いので被験者の被曝を低く抑えることができる、などである。

認知症(痴呆)とくにアルツハイマー病(AD)の診断におけるPETの有用性についてはすでに多くの報告があるが、 $^{18}\text{F}$ -FDGを薬剤として用いるPET(FDG-PET)が最も一般的である。ADのPET診断としては $^{18}\text{F}$ -FDGによる糖代謝の評価以外にアセチルコリン系などの神経伝達機能の評価も試みられているし、今後はより特異的な診断法として老人斑の主要構成成分であるアミロイド $\beta$ ( $\text{A}\beta$ )のイメージングが期待されているが、まだ一般的ではないので本項ではFDG-PETによるADの診断を中心に記述する。なお、FDG-PETによるADの診断については、日本では健康保険の適用がまだ認められていない。

## FDG-PETによるADの診断

FDG-PETによるADの典型的な所見は、大脳皮質のうち頭頂・側頭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。とくに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の断層画像表示で

### 用語解説——陽電子放出核種

ポジトロン核種ともいう。プラスの電荷をもつ陽電子を放出して崩壊する。放出された陽電子は物質中の電子と衝突して消滅し、511 keVのエネルギーをもつ2本の $\gamma$ 線を180°方向に出す。この $\gamma$ 線を検出して画像化するのがPETである。

### Recommended Readings

- ① SPM web site at : <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>
- ② Minoshima S et al : J Nucl Med 36 : 1238-1248, 1995
- ③ Minoshima S et al : Ann Neurol 42 : 85-94, 1997
- ④ Silverman DH et al : JAMA 286 : 2120-2127, 2001
- ⑤ Burdette JH et al : Radiology 198 : 837-843, 1996

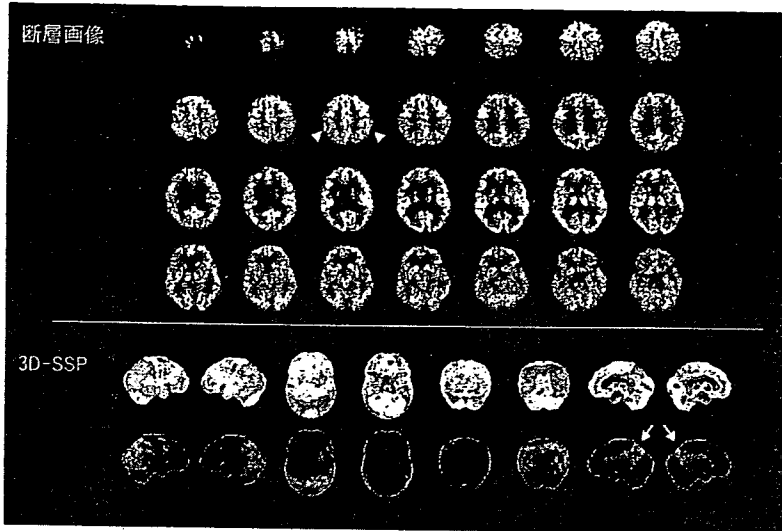


図 probable ADの画像所見

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 (three-dimensional stereotactic surface projection) といった画像の統計解析ソフトを用いると容易に認識できるようになる。SPM, 3D-SSPでは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、すべての脳を同一の三次元的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。これまで用いられてきた断層画像の目視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。

認知症の前段階である軽度認知障害(MCI: mild cognitive impairment)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はきわめて有用である。

FDG-PETによるADの診断能は、剖検能の病理診断をゴールスタンダードにした場合、断層画像の目視による評価では、感度95%、特異度73%と報告されている。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。

### 代表的な症例

probable ADの典型例である(図)。FDG-PETの断層画像では両側頭頂葉でのグルコース代謝の低下(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認識し難い。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)。

#### References

- 1) Kogure D et al : J Nucl Med 41 : 155-162, 2000
- 2) Ishii K : Ann Nucl Med 16 : 515-525, 2002
- 3) Chételat G et al : Neurology 60 : 1374-1377, 2003
- 4) Honda N et al : Ann Nucl Med 17 : 641-648, 2003
- 5) Nestor PJ et al : Nat Med 10(Suppl) : S34-S41, 2004

#### 関連事項

- NINCDS-ADRDA ▶▶ 24 頁
- レビー小体型認知症(痴呆) ▶▶ 106 頁
- 前頭側頭型認知症(痴呆) ▶▶ 108 頁
- 軽度認知機能障害の概念と類似病態 ▶▶ 164 頁
- SPECT ▶▶ 244 頁

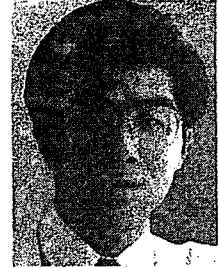
# 画像診断

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  $\tau$  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 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 英国ハーマスミス病院 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 英国ハーマスミス病院 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 $^{18}\text{F}$ 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<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>。

## 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

①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%程度高くなると言われている<sup>1)</sup>。しかし、わが国では脳血流SPECTの臨床利用が盛んでPETに比べれば普及度ははるかに高いので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基づく有用性の検証が急務である。

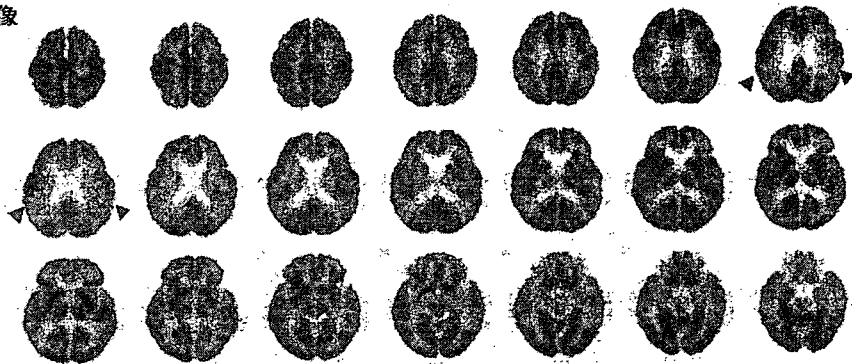
MRIの第1の目的は脳梗塞、脳出血、硬膜下血腫、腫瘍、水頭症などの認知機能低下をきたす器質的疾患の除外である。一方、MRIはコントラスト分解能が高く、冠状断を含め、多方向の断層像が容易に得られることから、ADの診断では海馬および海馬傍回（嗅内野皮質）の萎縮の評価に有用である。海馬およ

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<sup>3)</sup>。

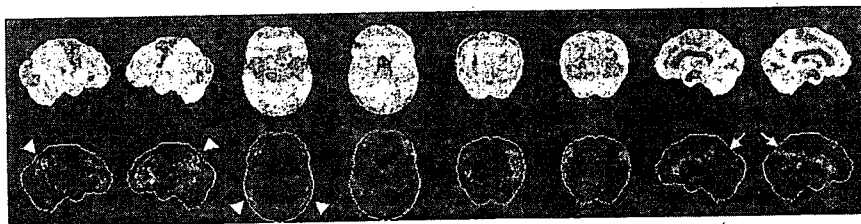
最近では関心領域を設定する場合の欠点を克服するため、解剖学的標準化を利用して画素毎に評価を行うvoxel-based morphometry (VBM) が用いられるようになってきた。VBMを用いて早期のADと正常者の鑑別を行った場合、正診率87.8%と後述するFDG-PETによる早期診断に匹敵するような成績が報告されている<sup>4)</sup>。

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<sup>2)</sup>。また、大規

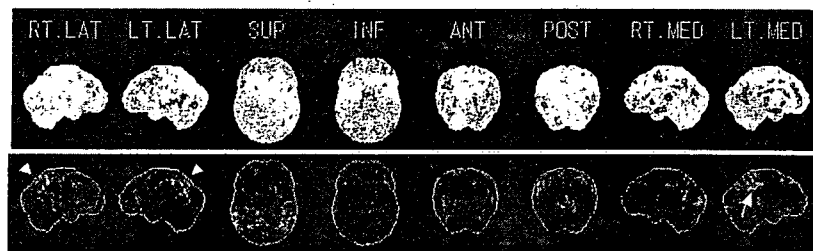
模な多施設共同試験によるものでは、MMSE<sub>15</sub> ≥27の超早期例に限って解析しても感度83%、特異度82%と報告されている<sup>5)</sup>。ただし、この研究では画像統計解析ではなく、画像の解剖学的標準化と関心領域による解析を組み合わせている。また、最近ではMCIを対象に2年以内でのADへの進展予測を3D-SSPで検討し、感度92%、特異度89%と報告され、APOE genotypeとの併用によりさらに精度が上がると報告されている<sup>6)</sup>。

#### 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

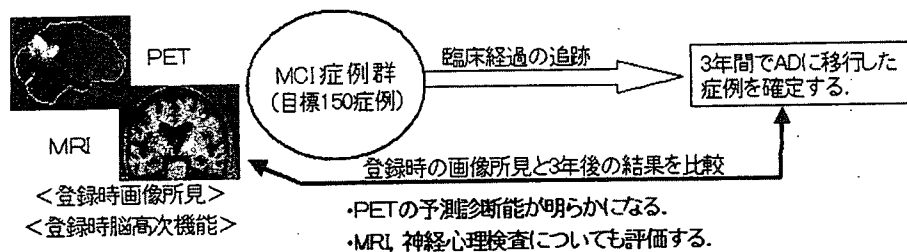
科学振興財団の指定研究として「MCIを対象としたADの早期診断に関する研究 (J-COSMIC: Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function)」(研究代表者: 福井大学教授(現放射線医学総合研究所理事長) 米倉義晴)が開始された。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断における脳血流SPECTの役割を明らかにすることを主目的としており、全国30施設以上の参加を目標とする多施設共同の前向き研究(目標症例数500)である。MCIからADへの進展を確認するために初回評価後3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<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