

(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、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]。

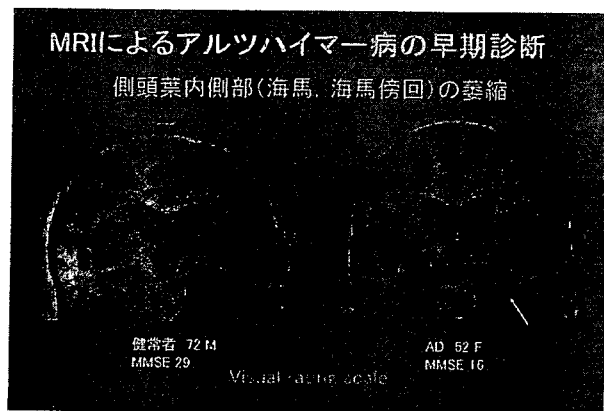


図3

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になってくる。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

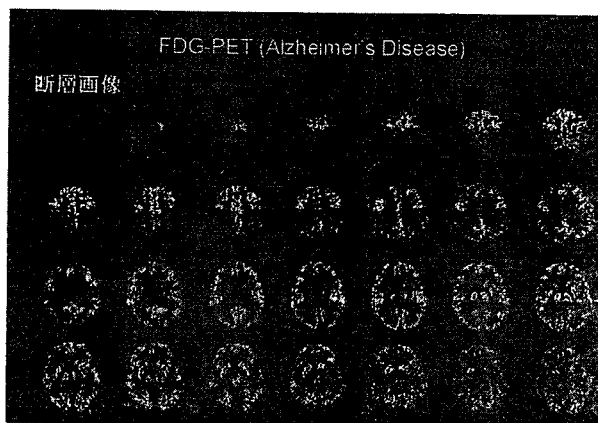


図4

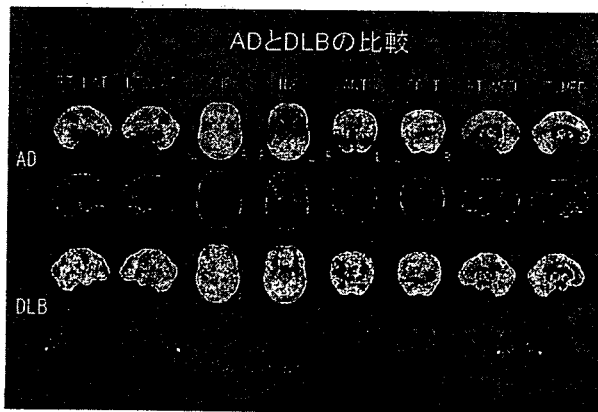


図5

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% ± 17%	77% ± 23%	Clinical evaluation, probable AD
90% ± 5.5%	61.9% ± 9.3%	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) 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:

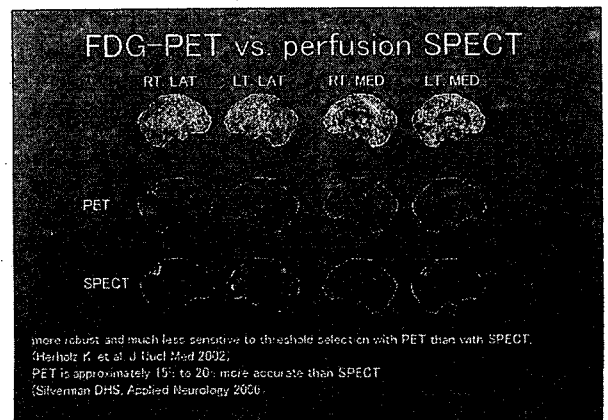


図7

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が規定されるとともに、Multiple cognitive domains slightly impaired typeが記憶障害の有無で分割され、1) Amnesic MCI、2) Multiple domain MCI Amnesic、3) Multiple domain MCI Non-amnesic、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%

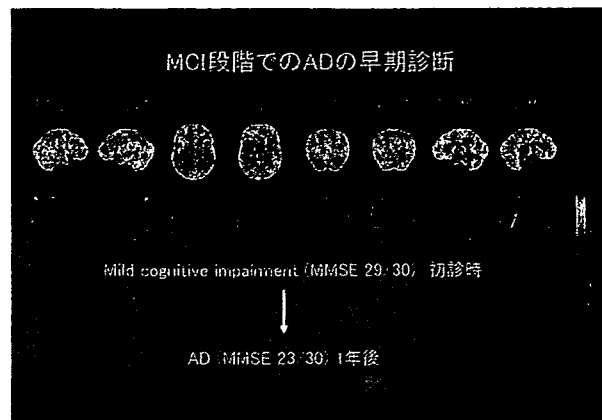


図8

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]。

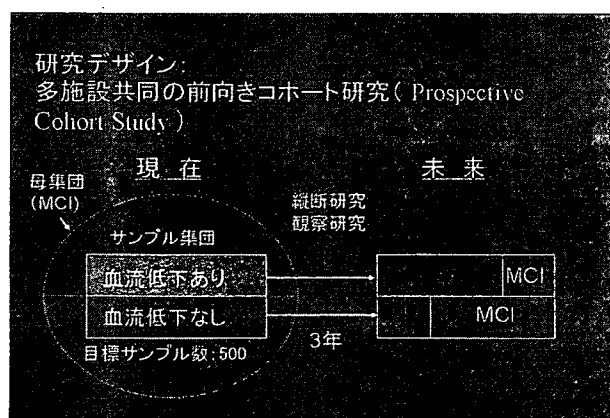


図9

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

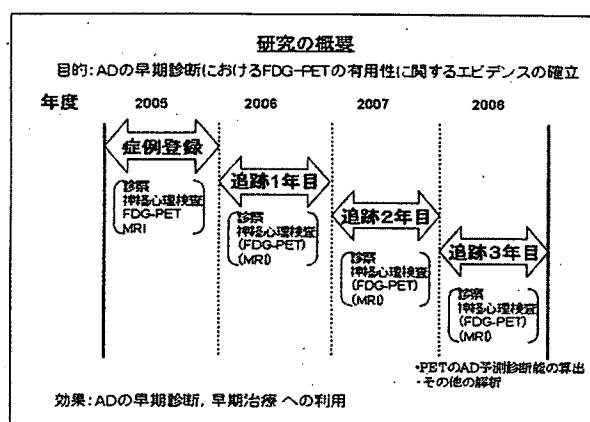


図10

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 ($A\beta$) 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、 $A\beta$ 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 [^{18}F] FDDNP [13] を始め、Klunkらの [^{11}C] 6-OH-BTA-1 [14]、Kungらの [^{123}I / ^{125}I] IMPY [15] 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。

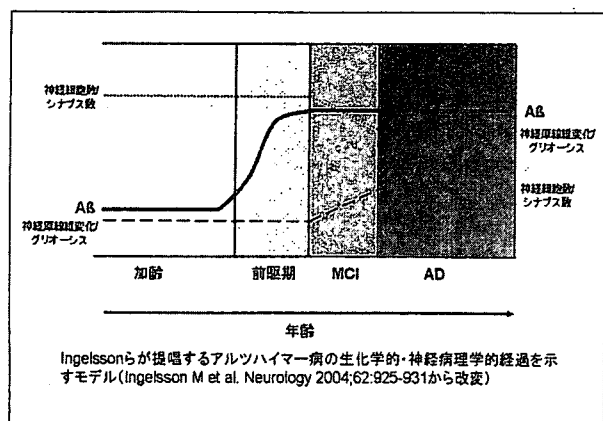


図12

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 ^{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
4. 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
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) 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 A β 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
Kanako 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).

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

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 $r = 0.63$, $P < 0.016$).

Key words 3D-SSP · Alzheimer's disease · SPECT · PET

Introduction

For the clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD), regional glucose metabolism and cerebral blood flow (rCBF) are measured by positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT), respectively. Several studies have reported that changes in the regional glucose metabolism or rCBF are useful for the diagnosis of AD.^{1–3}

Recent computational advances have improved the detection of regional metabolic and perfusion change using three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) or statistical parametric mapping (SPM) for the clinical diagnosis.^{9–16} These two methods use PET and SPECT to analyze an individual brain in comparison with a standard brain, after stereotactic normalization, pixel by pixel or voxel by voxel. Ishii et al. showed that the fully automatic diagnostic system, using 3D-SSP, was able to perform at a diagnostic level similar to that of the visual inspection of conventional axial images by experts using the glucose analog 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET.¹⁷ Imabayashi et al. showed that the ability of 3D-SSP to discriminate early AD patients from control subjects was superior to that of visual inspection.¹⁴ Tang et al. reported that the addition of 3D-SSP to the transaxial section display of SPECT improved the reproducibility and the diagnostic performance of AD.¹²

In terms of a comparison between PET and SPECT, it is apparent that PET has the advantage of greater sensitivity and greater spatial resolution. SPECT is the most widely available modality for functional neuroimaging techniques to evaluate dementia. Because the availability of PET is limited, PET is not used as often as SPECT clinically. Recently, the use of 3D-SSP or SPM has enabled the diagnosis of AD with greater accuracy.

Few reports have made a direct comparison of the diagnostic ability between PET and SPECT using statistical brain mapping methods in the same patients. Therefore, the purpose of the present study is to compare the ability to discriminate an AD pattern from healthy subjects using a 3D-SSP analysis of FDG-PET and *N*-isopropyl-*p*-¹²³I iodoamphetamine (IMP)-SPECT with visual interpretation by four expert physicians.

Methods

Subjects

Informed consent was obtained from all subjects prior to their participation in this study, which was approved by the ethics committee at our institution. FDG-PET and IMP-SPECT were performed on 14 patients (6 men, 8 women) within at least 3 months. The mean age was 70.1 ± 8.5 years. These patients were diagnosed as having probable AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (ADRDA) criteria. The mean score of the Mini-Mental State Examination (MMSE) for these patients was 18.8 ± 4.3. For the FDG-PET study, seven subjects (four men, three women; mean age 61.2 years) participated as normal controls (NC), and for the IMP-SPECT study, nine subjects (two men, seven women; mean age 70.1 years) participated as normal controls.

FDG-PET

An ECAT EXACT HR 47 PET camera (Siemens/CTI, Germany) was used, and imaging was performed using two-dimensional acquisition at 60 min after intravenous administration of ¹⁸F-FDG (370 MBq). Before FDG-PET scanning, the subjects rested in a supine position with eyes closed in a quiet room. The collected data were reconstructed into 128 × 128 pixel image matrices. Tissue attenuation of annihilation photons was corrected by transmission scans using rotating ⁶⁸Ge/⁶⁸Ga line sources. The in-plane spatial resolution was 4.0 × 3.9 mm in full-width at half-maximum (FWHM). The patient fasted for at least 6 h prior to the examination. Normal glucose levels were confirmed prior to the PET scan.

IMP-SPECT

A total of 222 MBq (6 mCi) of ¹²³I-IMP (Nihon Medipysics, Hyogo, Japan) was injected into an antecubital vein while the subjects rested in a supine position with eyes closed in a quiet room. A single blood sample was obtained from the brachial artery between 9 and 10 min after the ¹²³I-IMP administration. SPECT scanning was carried out between 15 and 45 minutes after injection using a two-head rotating GCA 7200DI gamma camera (Toshiba, Tokyo, Japan) fitted with low-energy, high-resolution collimators. The data were acquired in 128 × 128 matrices through a 18° rotation at an angle interval of 4°. The projection data were prefiltered through a Butterworth filter and reconstructed using a Ramp back-

Table 1. Normal database of FDG-PET and IMP-SPECT

Method	No.	Sex (M/F)	Age
FDG-PET	37	23/11	59.0
IMP-SPECT	18	7/F	69.9

FDG-PET, 2-[¹⁸F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography; IMP-SPECT, *N*-isopropyl-*p*-¹²³I iodoamphetamine single photon emission computed tomography

projection filter. Chang's attenuation correction and scattering correction using the triple energy window method were applied to the reconstructed images. The in-plane spatial resolution was 11.1 mm in FWHM. The final image slices were set parallel to the orbitomeatal line and were obtained at an interval of 3.44 mm through the entire brain. The rCBF images were quantitated according to the IMP-ARG method.¹⁸

Statistical images (3D-SSP)

The original FDG-PET and IMP-SPECT data were analyzed by an iSSP (SSP; Nihon Mediphysics) program, which was modified based on the NEUROSTAT program (Dr. Minoshima, Department of Radiology and Bioengineering, University of Washington, Seattle, WA, USA). After rotation and centering of the data set, the original data were realigned to the bicommissural line (AC-PC) and transformed into a stereotactic standard Talairach space. The cortical peak activity was projected onto the brain surface, and the peak value was projected back and assigned to the originating surface pixel. The extracted data sets were displayed on eight different angles, including the lateral, medial, superior, inferior, anterior, and posterior views. With the 3D-SSP programs in NEUROSTAT, the pixel values were normalized to the whole brain, thalamus, pons, and cerebellum (Fig. 1). The pixel values of an individual's image were compared with a normal database that originated at our institution (Table 1). The normal database was built as follows: 18 normal subjects (7 men, 11 women; mean age 69.9 years) for IMP-SPECT and 37 normal subjects (23 men, 14 women; mean age 59.0 years) for FDG-PET.

Statistical analysis/visual interpretation

Four nuclear medicine physicians randomly interpreted FDG-PET images of 14 AD patients and 7 NCs and IMP-SPECT images of 9 NCs. The interpretation of each image was performed at separate sessions, respectively. The statistical analyses were conducted using the following procedure. Two areas of the brain, the posterior cingulate gyri/precune and parietotemporal region

in each image (which were determined as characteristic for AD in advance of the study) were evaluated.⁹ The degree of reduction in glucose metabolism or rCBF were interpreted, and a score of 5 was assigned if the change was considered "apparent decrease," which is characteristic of AD. Accordingly, scores of 4 to 1 were assigned to the changes that were considered "probable decrease," "unclear," "probable not a decrease," and "apparently not a decrease," respectively. Then, the reliability was evaluated using five steps similar to the regional evaluation.

When laterality was observed in a visual interpretation, the evaluation of a regional change was performed as follows. The scores assigned to the right and left sides (of the brain) of FDG-PET were compared for each side of the brain, and the higher score was recorded as the case's FDG-PET score for the specific area of the brain. The side of the higher FDG-PET score was considered a regional finding, and the IMP-SPECT score of the same side was recorded as the case's IMP-SPECT score. If the right- and left-side FDG-PET scores were the same, the higher score in IMP-SPECT was recorded as the regional finding. In fact, there were no discrepancies between the FDG-PET scores and the IMP-SPECT images in terms of laterality.

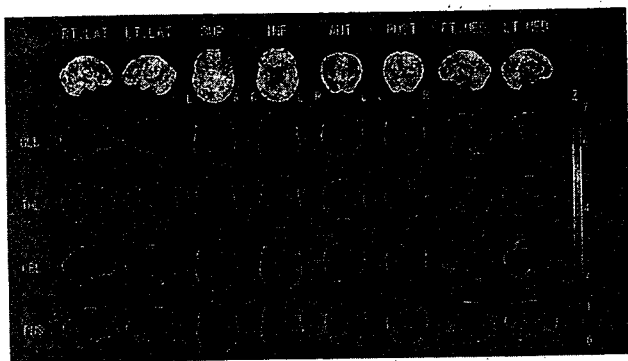
Second, the ratings of four readers were pooled for each area and for each image. The ROC analysis was performed for the graphics presentation, and the area under the curve was calculated to express the diagnostic accuracy of each image and each area numerically. Confidence intervals (CIs) of the AUC were used to test the difference in overall diagnostic accuracy between the images, the upper and lower limits of which were calculated either by adding or subtracting the standard error of the AUC times 1.96 for 95% CI and 1.65 for 90% CI. Because our primary interest lies in the difference in the diagnostic ability of FDG-PET from IMP-SPECT, we did not compare the difference in the AUC between the areas of the brain and did not take multiplicity in comparison into account. $P < 0.05$ was considered statistically significant. The statistical analyses were conducted using SPSS for Windows.

Correlation between FDG-PET and IMP-SPECT

To assess the agreement between two modalities, ROIs were set in the posterior cingulate gyri/precune and parietotemporal region on 3D-SSP images, of which the pixel values were normalized to the whole brain bilaterally (Fig. 2). Then the mean *Z*-values of the right and left hemisphere were summed and used for analysis. We calculated kappa (κ) statistics, the proportion of concordance, and the Spearman's correlation coefficients of

Presentation of 3D-SSP in the same probalbe AD patinets

FDG-PET



IMP-SPECT

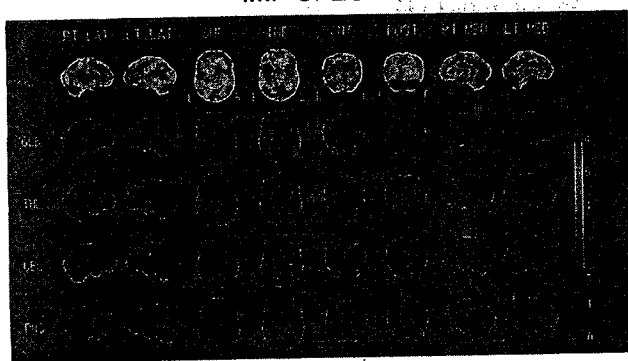
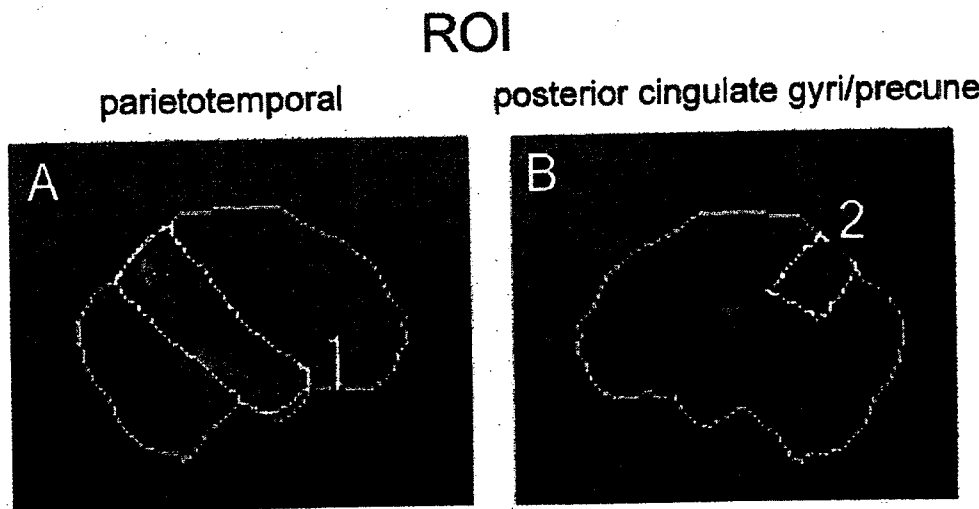


Fig. 1. Z-score images of three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) are shown from a representative Alzheimer's disease (AD) patient. These images demonstrate a decrease in the glucose metabolism and regional cerebral blood flow (rCBF). Upper panel: 2-[¹⁸F]-Fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography (FDG-PET). Lower panel: N-Isopropyl-p-¹²³I iodoamphetamine single photon emission computed tomography (IMP-SPECT). The extracted data sets are displayed on eight different angles, including the lateral (RT LAT, LT LAT), medial (RT MED, LT MED), superior (SUP), inferior (INF), anterior (ANT), and posterior (POST) views. With the 3D-SSP programs in NEUROSTAT, the pixel values are normalized to the whole brain (GLB), thalamus (THL), cerebellum (CBL), and pons (PNS)

Fig. 2. Regions of interest (ROI) were set in the posterior cingulate gyri/precunei (B) and parietotemporal region (A) on 3D-SSP images of FDG-PET, in which the pixel values were normalized to the whole brain bilaterally



Z-values in each area (the posterior cingulate gyri/precunei and parietotemporal region). For assessing κ statistics and the proportion of concordance, Z-values were first categorized according to their quartiles. Then the lowest quartile was considered as the "decrease" category. The κ statistic is defined as the agreement beyond chance divided by the amount of agreement possible by chance. As in most studies, $\kappa > 0.75$ was taken to represent excellent agreement beyond chance, 0.40–0.75 to mean fair agreement, and <0.40 to mean poor agreement.¹⁹

Results

Figure 3 shows the results of the clinical diagnosis of AD by 3D-SSP. The AUC of FDG-PET was 0.952 ± 0.023 , and that of IMP-SPECT was 0.935 ± 0.026 . There was no significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT. Table 2 shows the results of each interpreter and the sum as the diagnosis ability. The sensitivity and specificity of each modality were 86%, and 97% for FDG-PET and 70%, and 100% for IMP-SPECT, respectively (Table 3).

Table 2. Results of visual inspection of 3D-SSP by each interpreter

Interpreter	FDG-PET		IMP-SPECT	
	AUC	SE	AUC	SE
A	0.939	0.057	0.976	0.026
B	0.954	0.047	0.96	0.041
C	0.888	0.074	0.821	0.091
D	0.995	0.01	1	0
Sum	0.952	0.023	0.935	0.026

3D-SSP, three-dimensional stereotactic surface projections; AUC area under the curve; SE, standard error

Clinical diagnosis of Alzheimer disease by 3D SSP

Fig. 3. Receiver operating characteristic (ROC) curves for clinical diagnosis of AD with visual inspection by experts. There was no significant difference between PET and SPECT. AUC, area under the curve

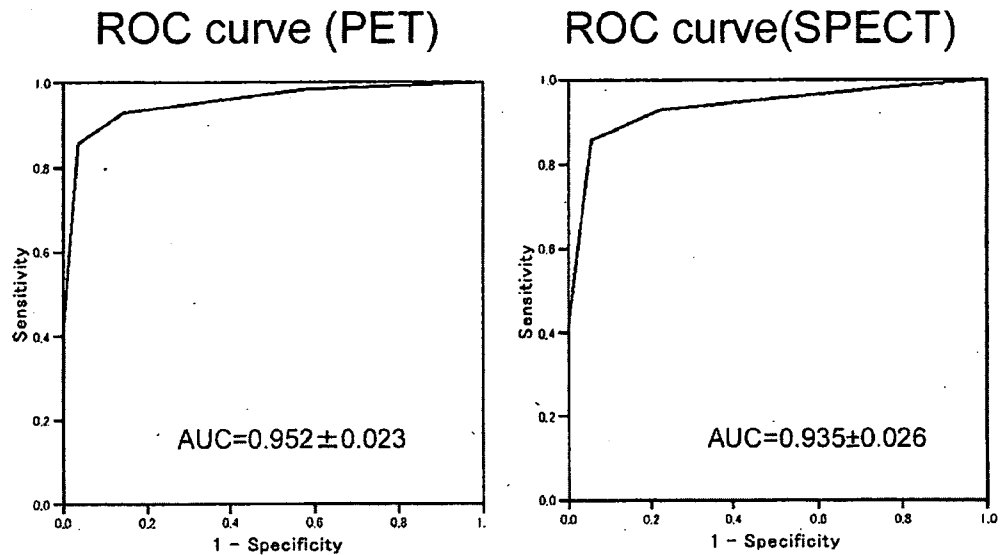


Table 3. Results of visual inspection of 3D-SSP by each interpreter: sensitivity and specificity

Interpreter	FDG-PET		IMP-SPECT	
	Sensitivity (%)	Specificity (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
A	93	100	64	100
B	79	100	79	100
C	86	86	64	100
D	86	100	71	100
Sum	344	386	278	400
Average	86	97	70	100

Figure 4 shows the regional evaluation of the posterior cingulate gyri/precuneus and the parietotemporal region. The AUC of FDG-PET was 0.935 ± 0.028 , and that of IMP-SPECT was 0.807 ± 0.046 in the posterior cingulate gyri/precuneus. A significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT was observed ($P < 0.05$). The AUC of FDG-PET was 0.871 ± 0.038 , and that of IMP-SPECT was 0.802 ± 0.046 in the parietotemporal region. There was no significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT detected for this region.

Interrater agreement among four nuclear medicine physicians was evaluated by intraclass correlation coefficient with the Spearman-Brown correction. For both PET and SPECT, the agreement in the ratings among four raters were high: PET 0.94, SPECT 0.96.

There was a high correlation of Z-values between FDG-PET and IMP-SPECT in the parietotemporal region (Spearman's $r = 0.82$, $P < 0.001$). The correlation

of the two modalities in the posterior cingulate gyri/precuneus region was lower than that in the parietotemporal region (Spearman's $r = 0.63$, $P < 0.016$). In terms of the proportion of concordance and κ statistics, there was a perfect agreement in the parietotemporal region (both 1.0, $P < 0.001$). The proportion of concordance in the posterior cingulate gyri/precuneus region was comparable (0.71), but agreement beyond chance evaluated by the κ statistics was poor and not significantly greater than zero (0.15, $P = 0.57$).

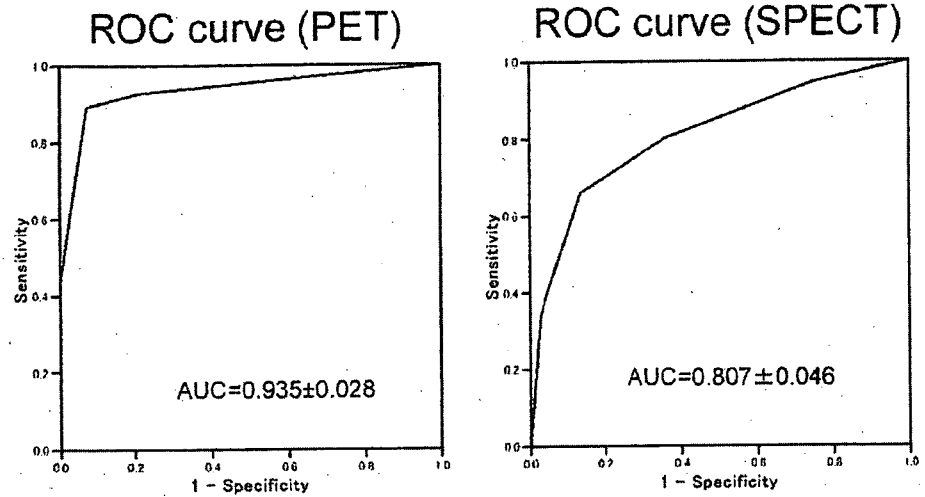
Discussion

Voxel-based statistical mapping methods, such as 3D-SSP and SPM, have been reported to be useful when delineating AD individuals from normal subjects.^{9–16,20,21} Honda et al showed that 3D-SSP enhanced the specificity of SPECT inspection by nuclear medicine physicians

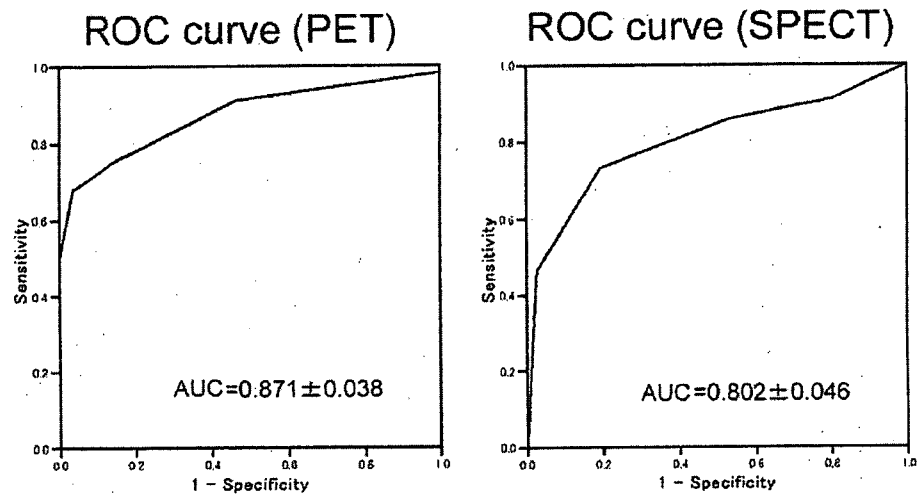
Fig. 4. ROCs for clinical diagnosis of AD with visual inspection of the posterior cingulated gyri/precuneus (A) and the parietotemporal region (B). For evaluation of the posterior cingulated gyri/precuneus, PET is significantly superior to SPECT

Clinical diagnosis of Alzheimer disease

A. Evaluation on the posterior cingulated gyri/precuneus



B. Evaluation on the parietotemporal region



and the performance of the automated diagnosis, when focusing on the posterior cingulate gyri and precuneus, exceeded that of the physicians when evaluating SPECT with and without 3D-SSP.¹¹ These reports showed that voxel-based statistical mapping methods may add useful information when diagnosing AD. The usefulness of such statistical methods has become clear, and these methods are used frequently clinically.

A few studies have compared FDG-PET and rCBF SPECT directly in terms of diagnosing AD. Mielke et al. reported that both PET and SPECT are able to distinguish AD patients from controls. On the other hand, for differentiation between AD and vascular dementia (VD),

PET was shown to be superior to SPECT.²² Messa et al. reported that both PET and SPECT were able to detect characteristic temporoparietal abnormalities in probable AD, whereas for the evaluation for other associative areas PET was superior to SPECT.²³ Silverman reported that higher diagnostic accuracy was obtained with PET than with SPECT, and the increased accuracy was estimated to be approximately 15%–20%.²⁴ Herholz et al. reported that correspondence between PET and SPECT was limited to the main finding of temporoparietal and posterior cingulate functional impairment in mild to moderate AD using SPM.²⁵ Although many studies have shown that PET is superior to SPECT in terms of diag-

nosing AD, it seems that a decisive difference has not been determined concerning the diagnostic ability of PET and SPECT as far as the posterior cingulate gyri/precuneus and the parietotemporal region are concerned, which are the characteristic regions for AD.

In the present study, our purpose was to compare directly the diagnostic ability of FDG-PET and IMP-SPECT using 3D-SSP and focusing on as the posterior cingulate gyri/precuneus and the parietotemporal region. Our results show that there was no significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT in terms of diagnosing AD using 3D-SSP. However, there was a tendency that FDG-PET was slightly superior to IMP-SPECT, especially when evaluating the posterior cingulate gyri/precuneus. These results are consistent with those of previous studies and our clinical experience. We considered two possibilities to explain the findings. First, a possible reason why FDG-PET is superior to IMP-SPECT is that the metabolic change due to degeneration might slightly proceed to a decrease in rCBF. Second, PET has the advantage of greater sensitivity and greater spatial resolution. Both possibilities were plausible.

We found that there was a high correlation of Z-values between FDG-PET and IMP-SPECT in the parietotemporal region; in contrast, there was not a good correlation in the posterior cingulate gyri/precuneus region. These results showed that there was the difference between the glucose metabolic and rCBF changes in the posterior cingulate gyri/precuneus region. We considered two possibilities regarding this problem. First, coupling the glucose metabolic change and rCBF change might depend on the degree of the degeneration. Therefore, in the posterior cingulate gyri/precuneus region, because the degenerative change is slight, the change in glucose metabolism might be greater than that of the rCBF change. Second, distributions of the glucose metabolism and rCBF were not the same in every area of the brain. Sakamoto and Ishii showed that there are great glucose metabolic and rCBF differences between the medial temporal lobe, the cerebellum, and other brain regions in the normal human brain.²⁶ If there was a difference between the glucose metabolism and rCBF in the posterior cingulate gyri/precuneus region, it was not impossible to understand this result. To evaluate the finding in the posterior cingulate gyri/precuneus region, further studies are needed from a radiological and/or pathological approach.

There are three restrictions to the present study. First, the normal controls and normal database differed, respectively, for FDG-PET and IMP-SPECT. Ideally, for each examination, the normal controls and database should be the same. However, prescribing nuclear medicine to healthy subjects twice in a short time is difficult.

Second, in the present study, we analyzed only moderately affected AD patients. Recently, Doberst et al. evaluated the diagnostic potential of FDG-PET and SPECT in terms of early detection and the differential diagnosis of early dementia in the same patients and showed that PET was the superior imaging method, especially for detecting early AD or mixed-type dementia.²⁷ If we analyze early or mild AD, the results may change. Third, owing to a relatively small number of subjects, the statistical power might have been limited in the present study. In an illustrative example dataset where a total of about 160 subjects were studied in which the correlation of the underlying bivariate binormal distribution is 0.75, statistical power to detect a 0.10 difference in the AUC of the two modalities was estimated as 0.75.²⁸ In the present study, a total of about 90 subjects were studied where the AUC difference of more than 0.1 had been expected, and the statistical power of the analysis would have been retained to a similar degree. Thus, the present finding of no difference could be interpreted as relevant. Ideally, further studies with larger sample sizes are needed to examine whether these two modalities are really equivalent in diagnosing AD given that we did not observe a statistically significant difference in the AUC between FDG-PET and IMP-SPECT.

Using 3D-SSP, our results show that FDG-PET and IMP-SPECT have similar diagnostic ability in moderately affected AD patients. However, there was the tendency that the ability of FDG-PET to detect probable AD was superior to that of IMP-SPECT. Specifically, for regional glucose metabolism or cerebral blood flow analysis of the posterior cingulate gyri/precuneus, PET was significantly superior to SPECT.

References

1. Duara R, Grady C, Haxby J, Sundaram M, Cutler NR, Heston L, Moore A, et al. Positron emission tomography in Alzheimer's disease. *Neurology* 1986;3:879–87.
2. Heiss WD, Szelies B, Kessler J, Herholz K. Abnormalities of energy metabolism in Alzheimer's disease studied with PET. *Ann N Y Acad Sci* 1991;640:65–71.
3. Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001;286:2120–7.
4. Bradley KM, O'Sullivan VT, Soper ND, Nagy Z, King EM, Smith AD, et al. Cerebral perfusion SPECT correlated with Braak pathological stage in Alzheimer's disease. *Brain* 2002; 125:1772–81.
5. Ishii K. Clinical application of positron emission tomography for diagnosis of dementia. *Ann Nucl Med* 2002;16:515–25.
6. Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage* 2002;17:302–16.

7. Herholz K. PET studies in dementia. *Ann Nucl Med* 2003;17: 79–89.
8. Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al. The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005; 28:1014–21.
9. Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE. A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995;36:1238–48.
10. 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* 1996;198:837–43.
11. Honda N, Machida K, Matsumoto T, Matsuda H, Imabayashi E, Hashimoto J, et al. Three-dimensional stereotactic surface projection of brain perfusion SPECT improves diagnosis of Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med* 2003;17: 641–8.
12. Tang BN, Minoshima S, George J, Robert A, Swine C, Laloux P, et al. Diagnosis of suspected Alzheimer's disease is improved by automated analysis of regional cerebral blood flow. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2004;31:1487–94.
13. Kaneko K, Kuwabara Y, Sasaki M, Ogomori K, Ichimiya A, Koga H, et al. Posterior cingulate hypoperfusion in Alzheimer's disease, senile dementia of Alzheimer type, and other dementias evaluated by three-dimensional stereotactic surface projections using Tc-99m HMPAO SPECT. *Clin Nucl Med* 2004;29:362–6.
14. Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, Ohnishi T, Sakamoto S, Nakano S, et al. Superiority of 3-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of patients with very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2004; 45:1450–7.
15. Kemp PM, Hoffmann SA, Holmes C, Bolt L, Ward T, Holmes RB, et al. The contribution of statistical parametric mapping in the assessment of precuneal and medial temporal lobe perfusion by ^{99m}Tc-HMPAO SPECT in mild Alzheimer's and Lewy body dementia. *Nucl Med Commun* 2005;26: 1099–106.
16. Kim EJ, Cho SS, Jeong Y, Park KC, Kang SJ, Kang E, et al. Glucose metabolism in early onset versus late onset Alzheimer's disease: an SPM analysis of 120 patients. *Brain* 2005;128:1790–801.
17. Ishii K, Kono AK, Sasaki H, Miyamoto N, Fukuda T, Sakamoto S, et al. Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;10:1–9.
18. Iida H, Itoh H, Nakazawa M, Hatazawa J, Nishimura H, Onishi Y, et al. Quantitative mapping of regional cerebral blood flow using iodine-123-IMP and SPECT. *J Nucl Med* 1994;35:2019–30.
19. Fleiss J. The measurement of interrater agreement. In: *Statistical methods for rates and proportions*. 2nd edition. New York: Wiley; 1981. p. 212–36.
20. Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP. Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004;12:554–70.
21. Huang C, Wahlund LO, Almkvist O, Elehu D, Svensson L, Jonsson T, et al. Voxel- and VOI-based analysis of SPECT CBF in relation to clinical and psychological heterogeneity of mild cognitive impairment. *Neuroimage* 2003;19:1137–44.
22. Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink GR, Ichimiya A, Kessler J, et al. HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 1994;21:1052–60.
23. Messa C, Perani D, Lucignani G, Zenorini A, Zito F, Rizzo G, et al. High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1994;35:210–6.
24. 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* 2004;45:594–607.
25. Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, Mielke R, Eschner W, Scheidhauer K, et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002;43:21–6.
26. Sakamoto S, Ishii K. Low cerebral glucose extraction rates in the human medial temporal cortex and cerebellum. *J Neurol Sci* 2000;172:41–8.
27. Dobernt N, Pantel J, Frolich L, Hamscho N, Menzel C, Grunwald F. Diagnostic value of FDG-PET and HMPAO-SPET in patients with mild dementia and mild cognitive impairment: metabolic index and perfusion index. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005;20:63–70.
28. Zhou XH, Obuchowski NA, McClish DK. *Statistical methods in diagnostic medicine*. New York: Wiley; 2002.



PET/SPECT による MCI から 初期認知症への進行評価

加藤隆司, 伊藤健吾

抄録

MCI (Mild Cognitive Impairment, 軽度認知障害) は, 正常と認知症との境界領域の認知機能の状態を表す概念である。MCI は, 将来アルツハイマー病 (AD) へ移行する群を高率に含む。移行群では, MCI の段階で AD 的なパターンで脳血流/糖代謝が低下している。移行群と非移行群を分ける特徴的低下部位は inferior parietal cortex である。このような低下を検出するには, 統計学的画像解析の手法が有用である。現在 MCI を対象に, 画像検査の有効性を検証する大規模臨床研究が日本, ヨーロッパ, アメリカ合衆国, オーストラリアで行われている。

Key words : MCI, 軽度認知障害, アルツハイマー病, SPECT, PET

老年精神医学雑誌 18 : 834-840, 2007

1 MCI という概念

MCI (Mild Cognitive Impairment, 軽度認知障害) は, 正常 (高齢者) と認知症の境界領域を表す認知機能の状態の概念として, 近年よく用いられるようになった用語である。これまでも, 記憶機能の低下に着目して正常と認知症の境界を定義づける概念はほかにあったが, 1999 年に Petersen が新しく提唱した概念 MCI[®] は, アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の早期診断, 早期治療を目指す臨床研究を進めるうえでの中心的枠組みを提供するに至っている。元来この境界領域は, 正常加齢の延長線上に位置づける考え方と, 認知症の前駆的状态と位置づける考え方があった。Petersen の MCI は後者の考え方, つまり MCI は進行性の神経疾患の一中間的状态であり, 将来認知症に移行していくという考えに基づいて

いる。

表 1[®] に示すように, MCI は subtype からなる。単一の高次機能領域の障害か複数の高次機能領域の障害かにより single domain か multiple domain に, 健忘を示すか記憶力以外の高次脳機能が障害されているかにより amnesic type か non-amnesic type に分ける。現在提唱されている操作的診断基準に基づいて診断される MCI は単一のものではなく, 複数の疾患 (病態) を含むと考えられている。病因論的には, アルツハイマー病 (AD), レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB), 前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD (FTD)) などの変性性認知症, 脳血管性認知症 (vascular dementia ; VaD) などの脳血管障害性病変, 抑うつ (depression) などの精神神経学的病態, 外傷性変化 (trauma), 正常加齢などが挙げられる。

Takashi Kato, Kengo Ito : 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

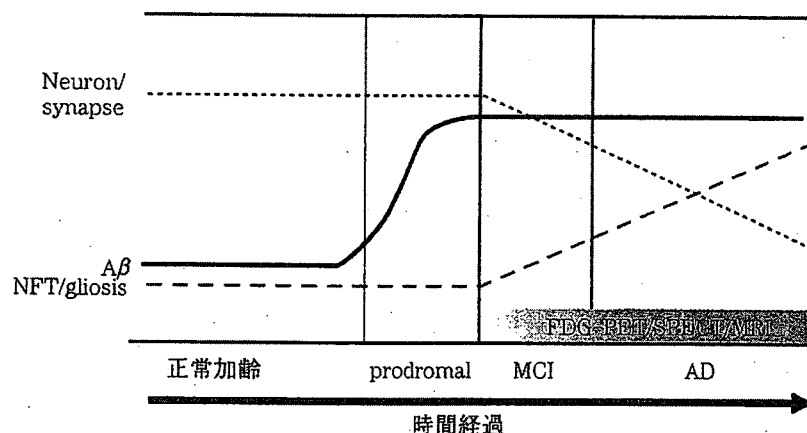
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3

表1 MCIのsubtype

			Etiology				
			Degenerative	Vascular	Psychiatric	Trauma	Aging
Clinical classification	Amnesic MCI	Single domain	AD		Depression		
		Multiple domain	AD	VaD	Depression		
	Non-amnesic MCI	Single domain	FTD				
		Multiple domain	DLB	VaD			

MCI; Mild Cognitive Impairment, AD; アルツハイマー病, FTD; 前頭側頭型認知症, DLB; レビー小体型認知症, VaD; 脳血管性認知症

(ADNI protocol (03.02.2005) より引用, 一部改変)



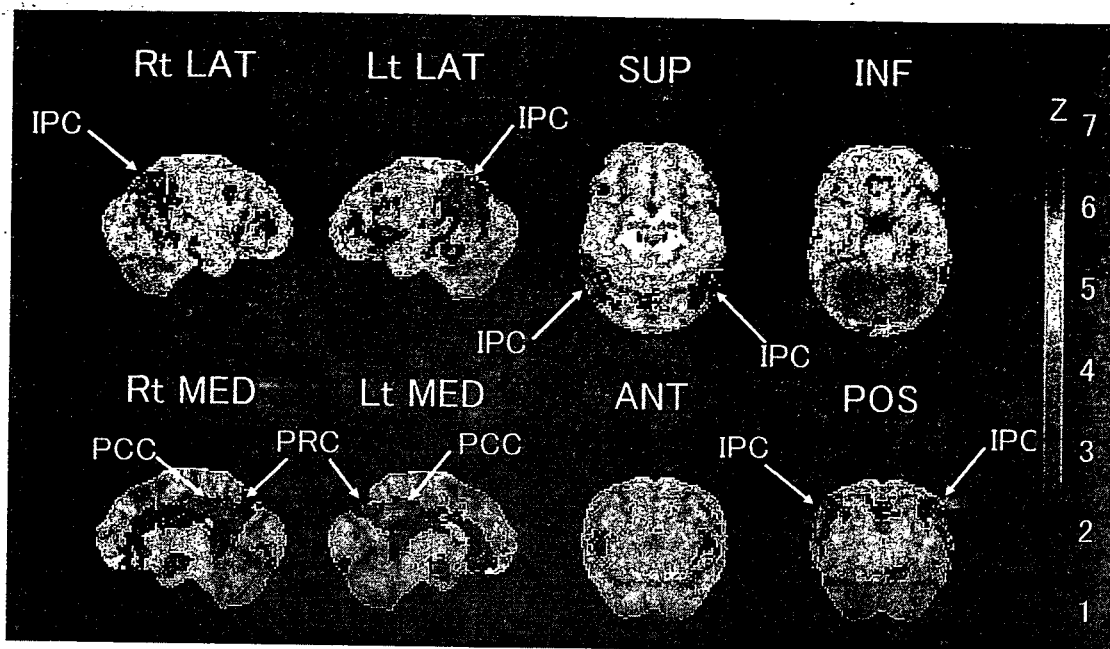
AD; アルツハイマー病, MCI; Mild Cognitive Impairment, NFT; 神経原線維変化, Aβ; アミロイドβタンパク
 (Ingelsson M, Fukumoto H, Newell KL, Growdon JH, et al.: Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. *Neurology*, 62: 925-931, 2004 より一部改変)

図1 アルツハイマー病変の時間的進行

2 アルツハイマー病の病理進行からみた MCI

MCIに関して、これまで最も精力的に行われてきたのが、ADに移行する群を、神経心理学的あるいは画像などの検査手段を用いて検出する研究である。ADの病理学的あるいは症候学的進行という観点からは、MCIは図1⁷⁾のように位置づけられる。ADの病理変化の基本は、アミロイドβタンパクの脳内沈着である。図1では、アミロイ

ドβタンパクの沈着が始まる前駆期 (prodromal) が想定されている。この前駆期では、神経細胞体あるいはシナプスに変化は起こらず、症候は現れない。続いて、細胞体/シナプスが減少しはじめ、症候が現れるMCI期に進む。アミロイドβタンパクの沈着はほぼ飽和しており、新たに神経原線維変化やグリオシスが出現しはじめる。ここからさらに病理変化が進行して神経脱落が進むと、認知症 (AD) と診断されるレベルに達する。



IPC ; inferior parietal cortex, PCC ; posterior cingulate cortex, PRC ; precuneus, LAT ; lateral view, MED ; medial view, SUP ; superior view, INF ; inferior view, ANT ; anterior view, POS ; posterior view, Rt ; right, Lt ; left
IPC, PCC, PRC に糖代謝低下が認められる。

図2 AD converter の MCI 時点と健康対照群の脳糖代謝 PET 群間比較の Z スコア画像 (3D-SSP で MRI 上に表示)

4 年間にわたる研究⁹⁾によると, amnesic MCI と診断された群では年 12% ずつ AD へ移行した。これに対して, 正常群での AD への移行率は, 年 1~2% ずつである, とされている。MCI は heterogeneous な患者群であるが, このなかには症例 AD に移行する患者が高率で含まれているといっている。AD へ移行する MCI (converter) においては, AD の神経病理学的変化を反映した神経活動の低下が生じているはずであり, そのような神経活動の変化を, [I-123] IMP, [Tc-99m] HMPAO, [Tc-99m] ECD による脳血流 SPECT¹⁾ (single photon emission computed tomography), [F-18] FDG による脳糖代謝 PET (positron emission tomography) で検出する研究が行われてきた。

脳血流, 脳糖代謝ともに, その局所のシナプス領域における神経活動を反映しているといわれている。個々の患者のある一時間断面においては, その疾患を特徴づける臨床症状がすべて現れているとは限らない。そのため, 脳内に生じている病

態をとらえる脳血流 SPECT/脳糖代謝 PET のほうが, 診断的価値が高いことが期待されている。

3 AD 移行の surrogate marker

MCI という heterogeneous な集団 (患者群) から, AD へ移行する群 (converter) を予測する特徴的な脳血流/糖代謝変化 (surrogate marker あるいは predictor) はなにか。

研究報告は複数あるが, 対象が MCI といっても細かい部分で inclusion criteria が異なる, 経過観察期間が異なる, 前向きあるいは後ろ向き, PET と SPECT など, 必ずしも同列に取り扱うことはできない。たとえば非移行群 (non-converter) といっても, 経過観察期間内で移行しなかったというに過ぎない可能性がある。しかし, これまでの研究結果を全体としてみた場合, AD 移行群は MCI の段階で AD 的なパターンで神経活動の低下が生じている (図 2) ことは確かである。とくに inferior parietal cortex (ないし temporo-

□特集

rietal cortex) が, converter と non-converter を分ける血流/糖代謝低下部位であることは, 各報告でおおむね共通している. 大脳内側面の posterior cingulate cortex に関しては, converter と non-converter を分ける predictor であるという結果と, posterior cingulate より precuneus のほうが重要であるとする報告に分かれている. また, 付随的な部位として, prefrontal cortex, hippocampal cortex, entorhinal cortex が挙げられている.

固定的な期間で縦断的に MCI からの AD への移行を検討した最初の報告は, Baron のグループによる⁹⁾. 18 か月という経過観察期間のベースライン時点での right temporoparietal cortex の糖代謝低下により, overlap なしに converter と non-converter を区別することができたが, posterior cingulate は converter と non-converter で overlap があつたと, 比較的少数の症例数で報告されている. その後, Hirao ら⁹⁾は, MCI converter, non-converter, 健常対照群の間で ECD 脳血流 SPECT を比較している. Converter は健常者と比較して precuneus と posterior cingulate, inferior parietal, angular gyrus, parahippocampal gyrus, middle temporal gyrus で血流低下が認められたが, non-converter と比較した場合, inferior parietal, angular gyrus, precuneus での低下が違いであったという. Posterior cingulate は, non-converter 群でも健常者と比べて低下しており, むしろ precuneus が predictor であつた, と詳細な検討結果を報告している.

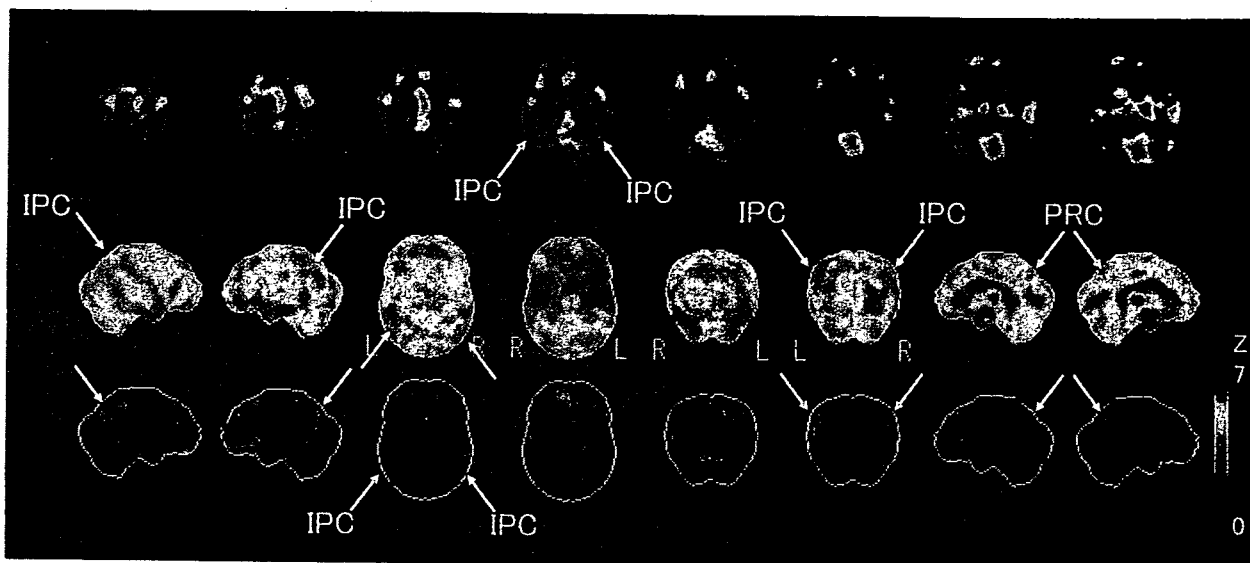
これらの報告に対して, posterior cingulate cortex も弁別上, 重要であつたとする結果もある. Drzezga ら¹¹⁾は, 1年の縦断研究において, converter 群では健常群と比較した場合 temporoparietal cortex, posterior cingulate cortex での糖代謝が低下しているが, non-converter 群と比較した場合, 最も大きな相違点は posterior cingulate cortex の低下であると報告している. Anchisi ら¹²⁾によると, amnesic MCI converter が健常群に比べて糖代謝が低下しているのは, inferior parietal,

posterior cingulate で, 加えて hippocampal/parahippocampal gyrus であり, non-converter と比較しても temporoparietal metabolic pattern であつたという. Borroni ら¹³⁾は, ECD 脳血流 SPECT 画像に対して, 多変量解析により関心領域を設定した方法では, parietal, temporal, precuneus, posterior cingulate cortex を含む関心領域が, converter と non-converter をよく鑑別できたとしている.

また, 考慮すべき要因として, AD のリスクファクターであるアポリポタンパク E (apolipoprotein E; ApoE) $\epsilon 4$ 遺伝子がある. ApoE $\epsilon 4$ 遺伝子のキャリアーは, 症状がない段階¹⁰⁾, さらに若年者の段階¹¹⁾から, 脳糖代謝が posterior cingulate~precuneus, parietotemporal association cortex で低下しており, AD 的安静時神経活動のパターンを示すことが知られている. Mosconi ら⁹⁾が MCI に関して, ApoE 遺伝子型と脳糖代謝低下パターンの関係を調べたところ, すべての converter は健常者と比べて inferior parietal cortex で糖代謝が低下していた. MCI 患者でも $\epsilon 4$ 遺伝子 carrier は, $\epsilon 4$ non-carrier と比較すると, temporoparietal, posterior cingulate cortex で糖代謝低下が認められたという.

さらに, posterior cingulate の糖代謝低下は, 50 歳以上の健常者の約 5% で認められることが知られている. このなかに AD の病態をもつものが含まれることが十分考えられるが, 他方変性性認知症の病態をもたない健常の加齢性変化の可能性もある. また, 高齢発症のアルツハイマー型認知症では, 脳血流/糖代謝低下は小さい傾向にあり, posterior cingulate~precuneus の血流/糖代謝低下は認められないこともある¹²⁾.

このように, posterior cingulate cortex の脳血流/糖代謝(神経活動)は, 遺伝子型, AD の病態, 年齢などさまざまな要因で修飾される可能性があり, 意義づけに関してはさらなる検討が必要であろう.



上段；軸位断像，中段；3D-SSP 脳血流投影像，下段；3D-SSP Zスコア画像
IPC；inferior parietal cortex, PRC；precuneus

アルツハイマー・パターンの軽微な脳血流低下が，下部頭頂葉（IPC），楔前部（PRC）に認められる。

図3 MCI converter (rapid converter) 症例の MCI 時点での [I-123] IMP 脳血流像

4 統計学的画像解析による 脳血流 / 糖代謝画像の評価

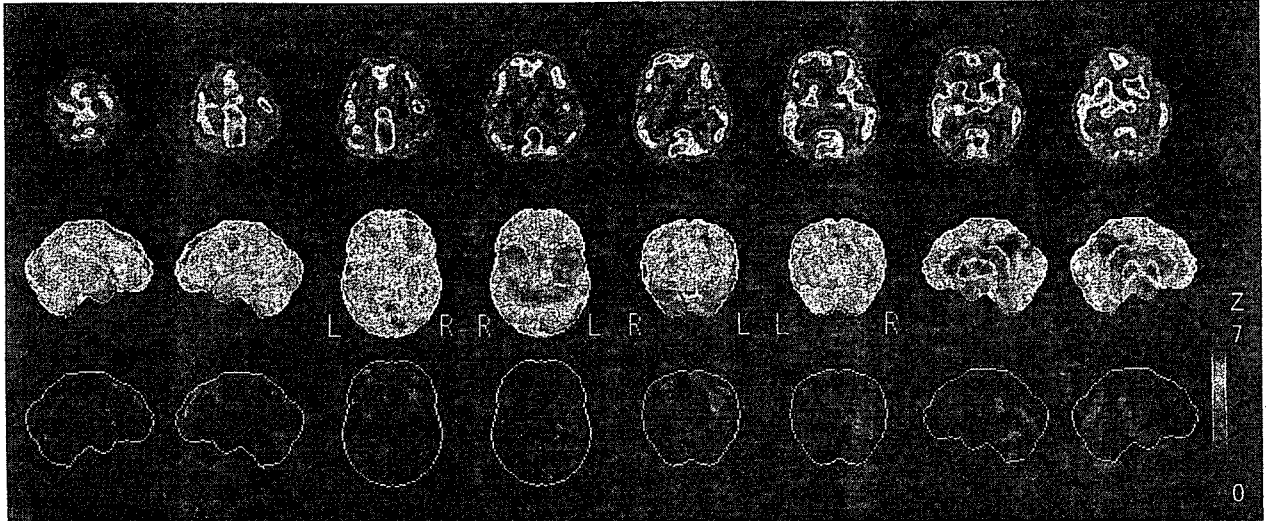
脳血流 / 糖代謝画像による認知症診断でなくてはならないのが，SPM (statistical parametric mapping) や 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) など統計学的画像解析の方法である。解剖学的標準化を行うことにより個人間で異なる脳の形状をあわせこみ，脳の全領域を対象に画素単位での統計比較を行い，結果である t 値や Z 値を画像として表示する。これにより，病態によってどの部位に低下があるかを明らかにするための群間比較や，健常者データベースとの比較による個人脳における血流 / 代謝低下部位の検出を行い診断に役立てる。

MCI においては，血流 / 糖代謝低下が非常に微弱であることがある。それでも inferior parietal cortex での低下は，primary motor-sensory area とのコントラストから，断層画像の視覚評価でも可能なことが多い。しかし，posterior cingulate ~ precuneus での軽微な脳血流 / 糖代謝低下は，評価がむずかしいことがある。それは，同域は，正

常安静時，高血流 / 高代謝部位であり，その軽度の低下を視覚的に評価することは，容易ではないからである。このような場合でも，統計学的画像解析は画像の差異を鋭敏に検出することができる。

群間比較による低下部位の検出と患者個々における低下部位の検出では，様相をやや異にする。群間比較の場合，その低下の大きさ（変化率）が小さくても低下の傾向が系統的であれば，大きな統計値となって現れやすい。しかし，個々の脳，とくに MCI の患者を対象とする場合，健常者データベースの分散に比べて血流 / 糖代謝低下が十分大きくなく，統計画像上明瞭に現れない可能性がある。

図3は，converter 症例の MCI 時の [I-123] IMP 脳血流 SPECT 軸位断像と 3D-SSP 処理による脳表への脳血流投影像，その Z スコア画像である。微弱ながら下部頭頂葉，楔前部に血流低下が存在することがわかる。AD 的脳血流低下パターンであると診断することができる。図4は，MCI の non-converter の症例で，大脳に血流低下を示す部位は認められるものの軽微かつまばらであり，アルツハイマー的脳血流低下パターンは認められない。



上段；軸位断像，中段；3D-SSP 脳血流投影像，下段；3D-SSP Zスコア画像
アルツハイマー・パターンの血流低下は認められない。

図4 MCI non-converter (stable) 症例の [123 I] IMP 脳血流像

■ MCI を対象とする臨床試験としての多施設研究

現在 MCI を対象に、画像検査の有効性を検証する大規模臨床研究が日本、ヨーロッパ、アメリカ合衆国、オーストラリアで行われている。

日本における J-COSMIC (Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function) は、「MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究」で、財団法人・長寿科学振興財団の指定研究として平成 15 年度から実施されている。全国 41 施設が参加して、認知症の早期診断における脳血流 SPECT の有用性を示すエビデンスを出すことを目標としている。

また、「MCI を対象とする AD の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-Japan, Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan の略)」は、厚生労働科学研究費補助金の援助を受けた多施設共同研究である。全国約 10 の医療機関で、MCI 患者を対象として、認知症の早期診断における FDG-PET 検査および MRI 検査、神経心理検査の有用性に関するエビデンスを示すことを目的と

している。平成 17 年 11 月から始まった。

アメリカにおいては、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が、2005 年 7 月に始まった。MCI だけでなく、AD、健常者を対象に含め総数 800 例のデータを全米で集める。全例に対して MRI を実施するほか、オプションとして糖代謝 PET、アミロイドイメージング、遺伝子などの検査を実施する包括的かつ大型のプロジェクトである。

これらの研究プロジェクトは、MCI に関しては、いずれも AD への進行を予測する脳血流あるいは脳糖代謝変化の所見をより高いエビデンスレベルで確立するとともに、方法の標準化などを目指している。

こういった一連の研究は、AD の病態解明や早期診断を単に可能にするだけではなく、今後ワクチン療法など AD 治療が可能になったときに、治療を開始する群の選別、治療効果のモニタリングなどを実施していく際に求められるさまざまな医学的エビデンスを提供することが期待されている。

文 献

- 1) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N,