

表2 PETに用いられる代表的な放射性薬剤

| 薬剤名 | 記号 | 評価できる機能 | 適用疾患例 |
|------------------------------|--------------------------------|---------------------------|-----------------------|
| ¹⁵ O-二酸化炭素ガス | C ¹⁵ O ₂ | 血流量 | 脳血管障害 |
| ¹⁵ O-酸素ガス | ¹⁵ O ₂ | 酸素代謝 | 脳血管障害 |
| ¹⁵ O-一酸化炭素ガス | C ¹⁵ O | 血流量 | 脳血管障害 |
| ¹⁵ O-水 | H ₂ ¹⁵ O | 血流量 | 脳血管障害, 脳機能マッピング |
| ¹³ N-アンモニア | ¹³ NH ₃ | 心筋血流 | 虚血性心疾患 |
| ¹⁸ F-フロロデオキシグルコース | ¹⁸ F-FDG | ブドウ糖代謝・腫瘍活性 | 腫瘍, てんかん, 虚血性心疾患, 認知症 |
| ¹¹ C-メチオニン | ¹¹ C-methionine | アミノ酸代謝・腫瘍活性 | 腫瘍 |
| ¹¹ C-フルマゼニル | ¹¹ C-FMZ | 中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度 | てんかん |
| ¹⁸ F-フロロドーパ | ¹⁸ F-FDopa | ドパミン合成貯留能 | パーキンソン病 |
| ¹¹ C-CFT | ¹¹ C-CFT | ドパミントランスポータ | パーキンソン病 |
| ¹¹ C-N-メチルスピペロン | ¹¹ C-NMSP | ドパミン D ₂ 受容体密度 | パーキンソン病 |
| ¹¹ C-ラクロプライド | ¹¹ C-raclopride | ドパミン D ₂ 受容体密度 | パーキンソン病 |

表3 FDG-PETの保険適用

| | 疾患名 | 適用条件 |
|----|--------|--|
| 1 | てんかん | 難治性部分てんかんで外科切除が必要とされる患者 |
| 2 | 虚血性心疾患 | 虚血性心疾患による心不全患者で、心筋組織のバイアビリティ診断が必要とされる患者。ただし、通常の心筋血流シンチグラフィで判定困難な場合に限る。 |
| 3 | 肺癌 | 他の検査、画像診断により存在が疑われるが、病理診断により確定診断が得られない患者。または、他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断ができない患者。 |
| 4 | 乳癌 | 同上 |
| 5 | 大腸癌 | 同上 |
| 6 | 頭頸部癌 | 同上 |
| 7 | 脳腫瘍 | 他の検査、画像診断により転移・再発の診断が確定できない患者。 |
| 8 | 脾癌 | 他の検査、画像診断により存在を疑うが、腫瘤形成性脾炎と鑑別が困難な患者。 |
| 9 | 悪性リンパ腫 | 他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない患者。 |
| 10 | 転移性肝癌 | 他の検査、画像診断により存在を疑うが、病理診断により確定診断の得られない患者、または、原発巣の不明な患者。 |
| 11 | 原発不明癌 | リンパ節生検、CT等で転移巣が疑われ、かつ、腫瘍マーカーが高値を示す等、悪性腫瘍の存在を疑うが、原発巣の不明な患者。 |
| 12 | 悪性黒色腫 | 他の検査、画像診断により病期診断、転移・再発の診断が確定できない患者。 |
| 13 | 食道癌 | 同上 |
| 14 | 子宮癌 | 同上 |
| 15 | 卵巣癌 | 同上 |

注意：甲状腺癌、胃癌、腎癌、尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣癌、皮膚癌などの癌や肉腫は保険の適応外である。

技術を発展させ、医学研究や創薬に役立てようという動きがあるが、PETは標識薬剤のデザインの自由度と、計測の正確さゆえに、分子イメージングの中核的技術として位置づけられている。代表的な標識薬剤を表2に示す。PETの第三の特徴は、検査に用いる放射性同位元素の半減期がきわめて短いので、放射能と標識薬を院内製造するための設備すなわち、サイクロトロンと合成装置を備えていなければならない、手間とコストがかかるという点である。半減期の短さは長所にもなる。被曝が少なく、複数のトレーサで繰り返し検査を行うことができるので、臓器の機能を多面的、経時的に観察することができる。PETが臨床に導入されたのは1970年代であり、

暫くは専ら研究用の機器として、主として脳、心臓、腫瘍の分野で用いられてきた。近年、脳神経疾患や腫瘍疾患の診断に対する有用性のエビデンスに基づき、1996年4月より¹⁵OガスによるPET検査の保険適用が主として脳血管障害の血行動態評価に、また、2002年4月より¹⁸F-FDGによるPET検査の保険適用が、てんかん、虚血性心疾患、肺癌、乳癌、大腸癌、頭頸部癌、脳腫瘍、脾癌、悪性リンパ腫、転移性肝癌、原発不明癌、悪性黒色腫の12疾患について認められ、2006年4月からは更に食道癌、卵巣癌、子宮癌についても認められ(表3)、今日の急速な普及を見るに至った。

わが国における臨床 PET の現状と 高齢者医療への適用

日本アイソトープ協会と PET サマーセミナー協議会が集計している PET 施設のリスト¹⁾によると、全国で PET 検査を施行している施設は平成 18 年末現在 149 施設にのぼるが、2 年間で約 2 倍に増えたことになる。FDG による PET 検査は離島を除く全国のどの地域でも概ね受けることができるようになった。このうち 28 施設はサイクロトロンを持たず、製薬会社から放射性薬剤である FDG の供給を受けて検査を行っている。

日本アイソトープ協会と日本核医学会による調査²⁾では、平成 17 年 9 月の時点で、全国で行われている FDG-PET 検査のうち、保険診療が 54.7%、検診を含む自由診療が 41.1% である。保険診療の疾患別内訳では肺癌が約 3 分の 1 を占め、悪性リンパ腫、大腸癌、頭頸部癌、原発不明癌、乳癌がそれぞれ 10% 前後で続き、転移性肝癌、膀胱癌は 5% 前後である。てんかんと虚血性心疾患は 1% 未満で全体の 98% 以上は悪性腫瘍の診断に使われている。信頼できる年齢別の集計はないが、これらの疾患はいずれも高齢者において頻度の高い疾患であり、PET 検査が今後高齢者の腫瘍診断に広く用いられてゆくと考えられる。特に PET は非侵襲的に、全身における腫瘍の局在と分布を 1 度の検査で把握し、正確な staging を行うことができるので、高齢者の腫瘍診断に適した検査であるといえる。

PET 撮影装置も腫瘍診断に適した CT-PET と呼ばれる装置が最近急速に普及している。これは、PET カメラと CT スキャンのガントリを連結した構造を持ち、ポジショニングを変えることなく CT と PET の撮影を連続して行い、両者の画像をコンピュータ上で重ねあわせ表示できる。これにより、優れた空間分解能をもつ CT の形態情報と PET の機能情報を合わせることで、腫瘍の診断精度を向上させることができる。

高齢者医療への応用

以下、PET の高齢者医療への応用について疾患別に概説する。特に腫瘍診断と認知症診断については詳しく述べる。

1. 腫瘍診断

腫瘍への FDG 集積メカニズムと撮影方法

ブドウ糖は生体における主要なエネルギー物質であり、ブドウ糖を消費しない組織はない。FDG は組織のブドウ糖消費を反映して集積するので、その集積の意義を理解するためには、生体におけるブドウ糖代謝を理解

する必要がある。FDG はブドウ糖の 2 位の水酸基が¹⁸F に置きかわったブドウ糖類似化合物であり、生体内ではブドウ糖とは多少異なった挙動を示す。FDG は細胞膜のグルコーストランスポーターにより細胞内に取り込まれ、解糖系の第 1 酵素であるヘキソキナーゼによってリン酸化される。リン酸化された FDG-6 リン酸は、グルコース-6 リン酸と異なり解糖系第 2 酵素のイソメラーゼの器質とはならず、細胞膜も通過しない。脳や主な腫瘍では、FDG-6 リン酸を脱リン酸化して FDG に戻す酵素であるグルコース-6 フォスファターゼの活性がきわめて低いため、FDG は細胞内に時間とともに蓄積されてゆく。一方、肝臓や腎臓ではグルコース-6 フォスファターゼの活性が高いため、FDG 集積は時間とともに低下する。肝細胞癌や腎腫瘍などで高い FDG 集積が見られないことがある理由は由来組織の性質によると考えられる。また、FDG は尿排泄されるので、尿路系の集積が高い。心筋や活動している腸管壁に生理的な集積が見られることもある。胸腹部では生理的集積は概して低いので、腫瘍の検出に優れたトレーサである。食後間もない時間は肝臓や心筋への FDG の取り込みが増加するので、腫瘍検出を目的とした FDG-PET 検査は、通常 4~5 時間の絶食後に行い、FDG 投与後 1 時間前後で撮影する。FDG は炎症にも集積することが報告されているが、非腫瘍性の集積は時間とともに低下する傾向があるため、炎症と腫瘍の鑑別を行うには、FDG 投与 2~3 時間後の撮影を加えると有用である。

肺癌

肺癌は、胸部 X 線撮影や X 線 CT で行われる。X 線 CT は肺腫瘍性病変の検出感度に優れているが、特異性の低いことが問題であるといわれている。FDG は多くの肺癌で強い集積がある一方、良性腫瘍や陳旧性の炎症性腫瘍では集積が低いので、肺腫瘍病変の良悪性の鑑別に有用である³⁾。FDG-PET は肺癌の病気分類、特に T 因子と M 因子の決定に X 線 CT よりも感度が高いといわれている⁴⁾(図 1)。また、治療効果判定や再発診断にも、形態的な腫瘍の大きさよりも FDG 取り込みの機能情報を用いた方が、感度が高いという報告がある⁵⁾。分化型腺癌、気管支肺胞上皮癌、低級神経内分泌腫瘍は FDG の取り込みが低く、偽陰性となることがしばしばある⁶⁾。一方、炎症や感染症は擬陽性的の原因となるが、SUV が 2.5 を超える病巣はほとんどが悪性である。FDG-PET を治療前に施行すれば 5 件に 1 件の割合で無駄な手術を減らすことができるという報告もある⁷⁾。

悪性リンパ腫

悪性リンパ腫の病期診断は従来 X 線 CT とガリウム

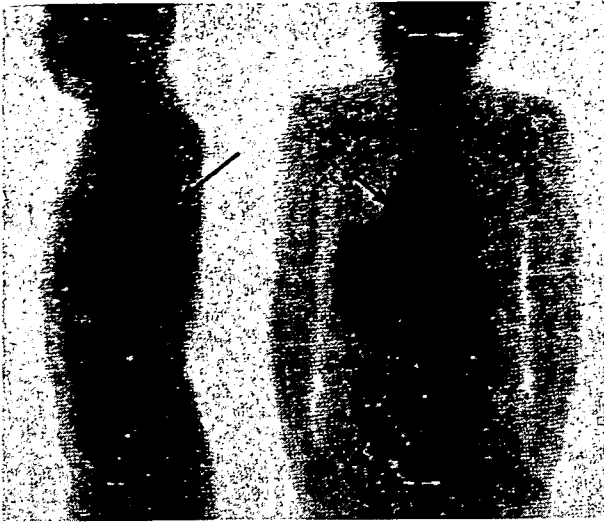


図1 FDG-PETによる肺癌の診断

69歳男性、右肺扁平上皮癌、右副腎腫大でM1診断、化学療法を施行。肺病変は縮小したが、右副腎に変化なく、再ステージング目的でFDG-PETを施行。肺病巣への高度の取り込みがあるが(矢印)副腎はnegative。M0と診断。

シンチグラムが用いられてきたが、FDG-PETはガリウムシンチに比べ、空間分解能が良く小病変の検出感度に優れている⁹⁾ので、正確な病期診断のみならず、治療効果判定や再発診断にも威力を発揮する。FDGはMALT lymphomaには比較的集積が低く、頭頸部や胸腹部における生理的集積との鑑別には注意を要する。

乳癌

乳癌においては、FDG-PETの腋窩リンパ節転移の検出感度が余り高くないので、I、II期の治療方針はPETのみでは決められない¹⁰⁾。むしろ、III、IV期を正確に診断することで、不要な生検や手術を減らすことに効果があるとされる¹¹⁾。FDG-PETは遠隔転移病変の検索に有用であるが、前立腺癌と同様、骨硬化性転移への集積が低く¹²⁾、骨シンチグラフィとの併用は必要である。

食道癌

食道癌は2006年に新たにFDG-PETの保険適用が追加された疾患である。FDGは扁平上皮癌、腺癌ともに良く集積するので、原発巣の検出感度は高い。しかし、空間分解能の限界により微小病変の検出は困難で、早期診断には向かない。やはり正確なstagingによる治療方針の決定や治療効果判定に有効性がある。

胃癌

胃癌におけるFDG-PETの役割は限定的である。食道癌と同様に初期粘膜病変の発見や局所浸潤の診断におい

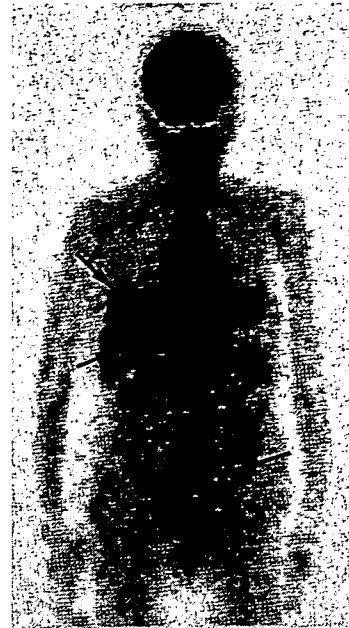


図2 FDG-PETによる転移性肝癌の診断

89歳女性。肝機能障害、CEA上昇、肝臓の多発性腫瘤病変を指摘された。FDG-PETでは肝内4カ所に高度集積を認める(矢印)ほか、S字結腸部に集積があり(矢印)、大腸癌の肝転移と診断された。

ては、内視鏡検査の方が優れている。また、腸管ではFDGの生理的集積も見られるため、特異性に問題がある。大腸癌でも初期病変の診断よりも、正確なstagingや腫瘍マーカーが高値だが他のモダリティで発見できない場合や、治療効果の判定に有用性があり、保険適用の対象となっている。

頭頸部癌

解剖学的に複雑な頭頸部癌の診断にはX線CTやMRIとFDG-PETの重ねあわせが有用であり、放射線治療計画にも用いられている¹³⁾。外科療法を選択するか機能温存療法を選択するか、根拠となる正確なstagingにPETは有用であり、再発の早期発見にも有用性が高い。

肝臓癌と膵臓癌

FDG-PETによる転移性肝癌の検出率はX線CTを凌駕するという報告¹⁴⁾が出されている一方、原発性肝癌に対しては偽陰性が多く、保険適用も認められていない(図2)。膵癌と腫瘤形成性膵炎との鑑別診断の正診率はX線CTや超音波診断を上回る¹⁵⁾。一方、自己免疫性膵炎でもFDGの集積があるため偽陽性的原因となる¹⁶⁾。

婦人科領域の腫瘍

子宮癌、卵巣癌に対するFDG-PETの保険適用も2006年に追加された。従来の超音波、MRIによる局所病巣

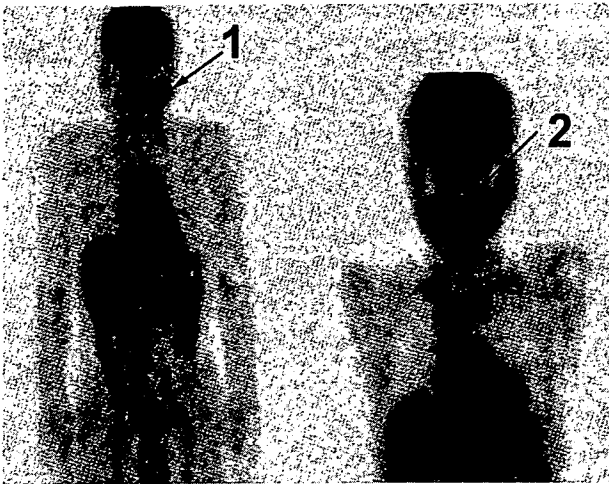


図3 FDG-PETによる原発不明癌の診断

67歳男性。左頸部腫瘍あり、生検により扁平上皮癌のリンパ節転移、原発部位不明でFDG-PET施行。左頸部腫瘍(矢印1)に加え左肩桃部への異常集積があり(矢印2)、原発と考えられた。

の評価、CTによる遠隔転移の検索にFDG-PETを加えることでより正確な良悪性診断、staging診断が得られる¹⁷⁾。また、再発診断にも有用であり、特に卵巣癌では腫瘍マーカーCA125が上昇しない例もあるので、再発例の正診率は腫瘍マーカーやCT/MRIを上回る。

原発不明癌

腫瘍マーカーが高値、あるいは転移病変が見つかったが原発巣が不明な場合、原発不明癌とされるが、CT/MRI/内視鏡で原発巣が確認できるのは40%程度であるといわれる。FDG-PETでの正診率も30%程度と報告されているが¹⁷⁾CT-PETの登場やdelayed scanにより診断率の向上が期待されている(図3)。

脳腫瘍

脳腫瘍診断においてFDG-PETの役割はごく限られている。その理由は正常脳組織自体ブドウ糖消費が極めて高く、通常の腫瘍よりもFDGを多く取り込むからである。脳腫瘍の診断には、アミノ酸リガンドの¹¹C-メチオニン¹⁸⁾や細胞膜リガンドの¹¹C-コリン¹⁹⁾が有用である。病変と正常脳組織の境界がMRIやX線CTでは明瞭に区別できないような神経膠腫の治療計画や²⁰⁾、再発と放射線壊死の鑑別に威力を発揮する。これらのトレーサは保険適用が認められておらず、また、半減期が20分と短い炭素-11で標識されているので、現在は検査のできる施設に限られているが、FDGの欠点を補う腫瘍診断薬として、普及が期待されている。

前立腺癌

FDGは尿中に排泄されるため、尿路系の癌である前立腺癌に対しては不向きであると理解されてきた²¹⁾が、撮像法などの工夫により有用な情報が得られるとの報告もある。骨転移の描出は良くなく、保険の適用は認められていないため、現実的な運用は限られている。一方、メチオニン²²⁾やコリン²³⁾の有用性が報告されており、これらの診断薬が普及すれば前立腺癌の診断法が大きく変わる可能性がある。

癌検診とPET

PET癌検診は、FDG-PET検査を従来の人間ドックと組み合わせ、癌のスクリーニングを主眼にした検診として、1990年代の終わりにいくつかの民間PET施設で開始された。その結果は、癌の発見率が1~2%前後と、従来のスクリーニング法に比べ桁違いに高いことで注目を集めた²⁴⁾²⁵⁾。検診受診者の増加を見込んで多くのPET施設が相次いで開設されたいきさつがある。臨床PET推進会議がPETを用いた癌検診を行っている施設に対して行った調査によると、2005年度に行われたPET検診のうち、回答のあった38施設43,996件を集計すると、発見されたがんは合計500件、受診者の1.14%であり、FDG-PET所見陽性はそのうち79%であったと報告されている。PET感度の高いものとして、甲状腺癌(発見数107件、PET陽性率88%)、大腸癌(102件、90%)、肺癌(79件、80%)、乳癌(35件、92%)が、PET感度の低いものとしては前立腺癌(47件、45%)、胃癌(30件、30%)があげられた²⁶⁾。癌の発見率の高いことは注目に値するが、癌検診の有効性は死亡率の減少によって評価されるもので、発見率の高さが有効性の科学的根拠とは言えないという批判がある。検診の有効性を正確に評価するためには、検診陰性者の追跡や、検診受診者と未受診者の比較が必要となり、今後のエビデンスの蓄積が求められている。現在疾患別に行われている癌検診を体系化し、個々人の体質(遺伝的素因)と環境に合わせたスクリーニング法を構築してゆく必要がある。PETも疑われる癌の種類に応じて、複数のトレーサの選択肢から最適な検査法を選んで行う時代が来ると考えられる。

米国のMedicareは、従来10種類の腫瘍性疾患の診断・病期判定に保険適用を認めてきたが、最近、前向き治験に登録された患者に限っては、癌の種類を問わず保険適用を認める方針を打ち出した。後述する認知症の早期診断に対しても同様の措置がとられている。保険支払い側が、エビデンスの確定した医療行為に対してだけお墨付きを与えるのではなく、期待される医療行為に対するエビデンスの蓄積を積極的にサポートし、良い医療の

普及を促進してゆこうとする姿勢は注目に値する。

2. 脳神経疾患への応用

脳血管障害

酸素-15 標識ガスを用いた PTE は血流量、酸素消費、酸素摂取率、血液量を定量測定することができるので、脳の各部位における虚血のステージを判定することができる²⁷⁾。脳循環動態のゴールドスタンダードとなる検査法である。これにもとづいて、血行再建術の適応判定を行うことができ、予後の推定にも役立つ²⁸⁾。この検査は保険適用が認められている。しかし検査のできる施設が限られ、緊急検査が困難であるため、脳血管障害の急性期治療における役割は、MRI や脳血流 SPECT に比べるときわめて限定的である。実際には、長期間にわたって進行するモヤモヤ病や、動脈硬化性内頸動脈閉塞症などにおける慢性脳虚血の評価が適応の中心となる。血行再建術の適応となりにくい高齢者での意義は限られている。

てんかん

現在、難治性てんかんの焦点検索に対して FDG-PET 検査の保険適用が認められている。

特に内側型側頭葉てんかんの手術側の決定に有用である²⁹⁾。筆者らは中枢性ベンゾジアゼピン受容体リガンドである ¹¹C-フルマゼニルによる PET を合わせて施行することで、焦点診断の精度を高めている³⁰⁾。外科的治療の適応となりにくい高齢者における役割は、やはり限定的である。

高次脳機能障害

脳血管障害や変性疾患による失語症、失認、失行などの高次脳機能障害は老年者に多く見られる病態であり、その正確な診断は、予後判定や治療計画の上で重要である。MRI や X 線 CT による形態画像にもとづく病巣診断だけで高次脳機能障害のメカニズムを理解することはしばしば困難である。その理由は、器質的病変のある部位のみでなく、線維連絡のある形態的には異常のない部位の機能低下も症状に関連している場合があるからである。また、萎縮が目立たない変性疾患の合併が症状を修飾している場合もある。機能画像である PET による脳血流、代謝画像を合わせて評価することにより、正確な病態の理解に至ることが多い^{31)~34)}。病態診断だけでなく、治療による回復をモニターしたり、機能回復のメカニズムを知る上で、PET による脳血流代謝測定は、高齢者の高次脳機能障害診療において非常に重要な意義を持っている。

認知症

超高齢化社会を目前に控え、認知症に対するアプロー

チは緊急の課題である。特に認知症の原因疾患として最も頻度の高いアルツハイマー病の診断、治療法の開発が重要な社会適要請となっている。アセチルコリンエステラーゼ阻害剤の登場がアルツハイマー病の早期治療の可能性を切り開いたのに続いて、ワクチン療法や β ・ γ セクレターゼ阻害剤など根本的な治療法の開発が精力的に進められている。このような状況の中で、認知症診療と研究における PET の役割も大きく変わろうとしている。現在の認知症診断は、病歴聴取、内科・神経学的診察、認知機能検査、尿血液検査、X 線 CT、MRI、脳血流 SPECT などによって行われている。認知症診断に PET の保険適用は認められておらず、そのため、数多いわが国の PET 施設の中でも認知症診断の目的で PET 検査を施行しているところのごく限られているのが現状である。しかし、認知症の診断における FDG-PET の感度、特異性は他のどの検査法よりも優れていることは既によく知られている³⁵⁾³⁶⁾。米国ではアルツハイマー病と前頭側頭型認知症の鑑別診断に対して、FDG-PET の保険適用が認められている。更に昨年、Medicare はアルツハイマー病の早期診断についても、prospective study の対象者に対しては保険適用を認めると発表した。わが国では、アルツハイマー病の早期診断に対する FDG-PET の有用性を検証するための治験 (SEAD-Japan) が進行中である³⁷⁾。癌診断を目的として全国に多くの PET 施設がオープンし、製薬会社による FDG 供給体制も確立した現在、アルツハイマー病診断を PET で行うインフラは既に整っている。わが国における保険適用の見通しはまだないが、米国における状況と治療薬の開発による早期診断へのニーズの高まりが呼び水となるかもしれない。

アルツハイマー病における FDG-PET の特徴は、最初期には後部帯状回から楔前部、楔部にいたる内側部分の代謝低下が見られ³⁸⁾、進行すると頭頂葉、側頭葉の外側部皮質の代謝低下がみられる (図 4)。前頭側頭型認知症、レビー小体型認知症などの疾患ではそれぞれ疾患に特徴的な代謝低下パターンを呈するので、鑑別診断に役立つ^{39)~41)}。早期診断を行うためには、正常加齢による変化からのごくわずかな偏位を検出しなければならず、従来の視覚的読影のみでは軽微な変化に対する感度が必ずしも高くない。また、診断医による判断の違いも問題となる。そこで、正常画像のデータベースを元に、画像後と統計処理を行い、有意な低下のある画素を自動的に検出する統計画像法が診断の補助に用いられている。3DSSP や SPM といったソフトウェアを用いる方法が現在普及している^{42)~44)}。どの施設でも同じ感度でアルツハ

イマー病診断を行うことができるようにするためには、信頼性のある正常データベースの構築と、画像の施設間差・機種間差がどの程度診断に影響するかの吟味が必要であり、重要な課題となっている。

FDG-PET による診断に加え、近年注目を集めているのが PET によるアミロイドイメージングである⁴⁵⁾。アルツハイマー病の原因は、異常なタンパク質であるアミロイドβ (Aβ) が脳に蓄積し、凝集して老人斑を形成し、シナプス機能の障害、神経細胞死を引き起こすためと考えられている。アミロイドイメージングはこの Aβ に親和性のある放射性薬剤を用いてアミロイドの蓄積を直接画像化する技術であり、アルツハイマー病の病態を特異的に表現するバイオマーカーとして期待されている。ピッツバーグ大学で Klunk と Mathis らによって開発された Pittsburgh Compound-B (PIB) が現在最も広く用いられている⁴⁶⁾。これまでの経験で、アミロイドの蓄積が発症前に既にプラトーに達していることが示唆されている (図 5)。アミロイドイメージングによりアルツハイマー病の超早期診断、特異診断が可能になり、治療対象の選択、治療効果の判定に重要な役割を果たすであろう。

PET などの臨床検査を用いて認知症の早期診断、病態診断や介入治療の研究を行うためには、小規模な単発的な研究では信頼できる結果を得ることが難しく、ある程度の大きさの対照群を長期間観察する前向きフォローアップ研究の手法が必要となる。軽度認知障害やパーキンソン病を対象とし、統一したプロトコルで臨床症状、認知機能検査、MRI や PET による画像、髄液バイオマーカーなどを定期的に評価して追跡し、剖検の得られた症例においては病理学的検索結果も加えた症例を多施設で蓄積し、それぞれの疾患の自然経過を明らかにしようとする

試みが行われている⁴⁷⁾⁴⁸⁾。アルツハイマー病に焦点を絞って画像データの蓄積を行おうとする大規模な多施設研究も北米を中心に始まり⁴⁹⁾、わが国でも間もなく開始される見通しである⁵⁰⁾。

パーキンソン病と関連疾患

パーキンソン病とその関連疾患 (多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症など) は、運動障害を引き起こし、老年者の転倒や寝たきりの原因となる重要な疾患である。また、認知症とも関連の深い病態である。パーキンソン病は黒質緻密帯に存在し線条体に投射する

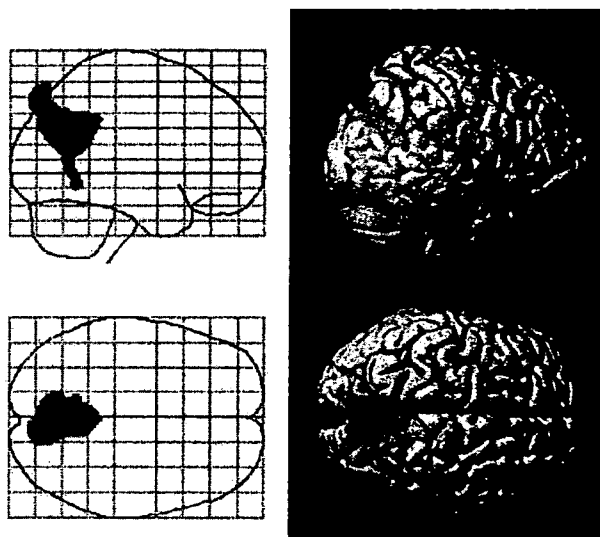


図 4 軽度認知障害の FDG-PET 統計画像診断
78 歳男性、物忘れを自覚して来院。日常生活に支障はない。脳 FDG-PET 画像は視覚的には異常がなかったが、SPM による統計画像法で正常データベースと比較すると、後部帯状回から楔部にかけて有意な代謝低下 ($p < 0.01$) が検出され、アルツハイマー病の初期と診断された。

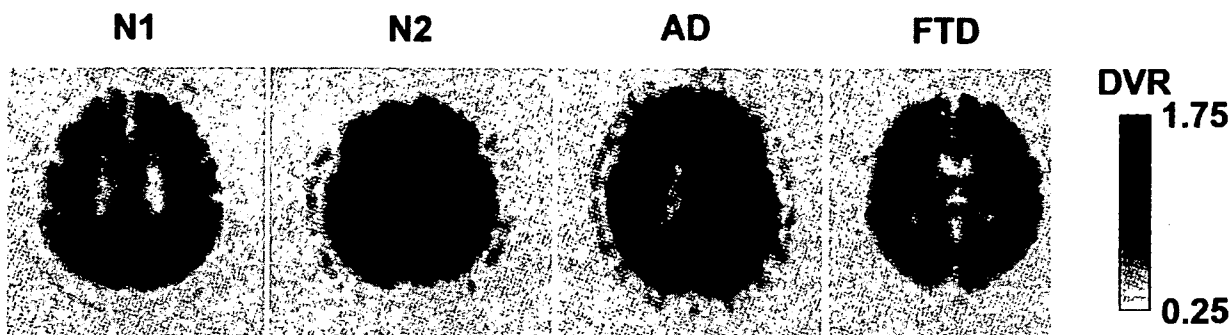


図 5 Pittsburgh Compound-B (PIB) によるアミロイドイメージング

N1: 健常者, N2: 物忘れを訴えたが認知機能正常者, AD: アルツハイマー病, FTD: 前頭側頭型認知症. N1, FTD では PIB の集積は認めないが, AD と N2 では高度な集積が見られた. N2 はごく初期のアルツハイマー病と考えられる。

ドパミンニューロンの変性により生じるドパミン作用不足が病態の中核であると考えられている。線条体におけるドパミン節前・節後機能はPETにより評価することができ、パーキンソン病の早期診断、鑑別診断に有用である。また、PETで測定したドパミン節前機能をマーカーとして、どのような治療が神経保護作用を有するかを明らかにするための治験が行われている⁵¹⁾。また、パーキンソン病関連疾患の鑑別には、ドパミン系のPETだけでなく、FDG-PETによる脳代謝画像を組み合わせることが有用である⁵²⁾⁵³⁾。

精神疾患

高齢者に特有の問題ではないが、うつや依存症、摂食障害などの行動学的問題を、脳における様々な神経伝達系の機能バランス障害として理解し、治療しようとするアプローチが盛んに行われている。様々な神経伝達機能を測定することのできるPETは、神経精神薬理学的仮説にもとづく病態研究、治療薬開発、治療効果判定に、欠くことのできないツールとして重要な役割を果たして行くであろう。

リハビリテーション

PETは機能画像であるので、機能状況を良く反映する。高次脳機能障害の項でも述べたように、ベッドサイドでは正確な病態診断に基づく機能回復の予後予測、治療計画が求められている。また、回復の背景にある脳の可塑性のメカニズムの研究⁵⁴⁾や、可塑性を促進する治療法の有効性の検証⁵⁵⁾などがPETを用いて行われている。

3. 心疾患への応用

虚血性心疾患で、心筋のバイアビリティ診断が必要な場合にFDG-PETの保険適用が認められる。ただし、通常の心筋シンチグラフィで判定困難な例に限られており、現実的な運用は限られている。米国では、医療経済効果の高い検査法として心臓核医学が普及したいきさつがあり、包括医療化の中で、心臓PET検査が見直されてくる可能性もある。

老化・老年病研究への応用

1. 新しい標識薬剤の開発

生体における分子レベルのメカニズムとその変化を画像化することを目指す分子イメージング技術開発への大がかりな取り組みが行われている。その中で腫瘍診断、認知症診断、精神神経薬理学領域をターゲットとしたトレーサ開発が精力的に行われているが、動脈硬化やメタボリックシンドロームなどの生活習慣病、骨粗鬆症など高齢者医療にとって重要な領域で、PETを用いることができるような、新しいトレーサ開発も期待される。

2. 老化研究におけるPET

高齢者における病態診断は、正常老化を理解することが前提となる。PETなどの非侵襲的検査法は、繰り返し、経時的観察が可能であり、生体機能の老化プロセスを横断的、縦断的に検討するのにふさわしい方法である。脳の形態や循環代謝動態、神経伝達が加齢とともにどのように変化するか、多くの研究がある^{56)~58)}。このアプローチは脳に限らず様々な臓器を対象にすることができる。

3. 治療薬開発への応用

中枢神経作動薬の効果判定は、従来行動学的指標によって評価されてきたが、PETを用いて脳血流や代謝、神経伝達の変化を直接測定すれば、対象の数を10分の1に減らすことができるといわれている。動物レベルでの薬効判定、ヒトの治験における投与量設定や薬効判定にPETを用いることで、新薬開発のコストと時間を大幅に減らすことができると期待されている。GLP対応で実験や治験を受託するPET施設も国内外で増えている。

4. 遺伝子発現とPET

アルツハイマー病やパーキンソン病などは、遺伝子の異常が特定されている家族性症例の研究を糸口に、分子レベルでのメカニズムが解明されてきた。アルツハイマー病やパーキンソン病はPETを用いることで発症前診断が可能と考えられており、その病態発現のプロセスをPETにより観察する試みが行われている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。小動物を高解像度で撮影する動物PETカメラも開発されて



図6 FDG-PETによる歩行筋の画像化
FDG投与前後で被験者に歩行運動を行わせると、筋肉の使用強度に応じてFDGが取り込まれるので、歩行時の筋肉の使い方がわかる。リハビリや歩行訓練の効果判定に用いることができる。

おり、様々なトレーサを駆使することで、モデル動物における遺伝子発現の経時的モニターを可能にする強力なツールとして期待される。

5. 疾患予防介入・健康増進と PET

高齢者の疾病対策は、生活習慣病や認知症を含め、発症した疾病に対する治療と介護の環境を整えるのではなく、疾病の発症そのものを積極的な介入により予防して行くという方向に大きくパラダイムシフトしている。医学的見地からは見切り発車と考えられるところもあり、このような介入法の有効性を科学的に裏付けるエビデンスの蓄積が現在求められている。PET を用いて、介入が脳機能⁶¹⁾や歩行機能⁶²⁾の維持改善に役立つかを客観的に検証する試みが行われている (図 6)。

6. テーラーメイド医療と PET

個々の患者の体質や環境に合わせて治療法を考えるテーラーメイド医療にとっても PET は有力なツールとなりうる。正確な病態診断を行うことができるだけでなく、薬物の臓器への移行をモニターすれば、治療法の適応判定や最適な投与量設定が可能になる⁶³⁾。この領域も応用範囲がきわめて広範であり、今後の発展が期待される。

おわりに

高齢者における PET の意義について概説した。今後、腫瘍診断と認知症診断の領域で、PET が高齢者の日常診療に普及してゆくと思われる。また、PET は老化、老年病研究のツールとしても多くの可能性を持っていることを強調した。

文 献

- 1) PET サマーセミナー協議会. PET 施設一覧. <http://pet.jrias.or.jp/index.cfm/28,0,95.html>. 2006.
- 2) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会ポジトロン医学利用専門委員会 FDG-PET ワーキンググループ, 日本核医学会 PET 核医学委員会: PET 検査件数に関するアンケート調査 第 3 報. *Isotope News* 2006: 27-29.
- 3) Gould MK, Maclean CC, Kuschner WG, Rydzak CE, Owens DK: Accuracy of positron emission tomography for diagnosis of pulmonary nodules and mass lesions: a meta-analysis. *Jama* 2001; 285: 914-924.
- 4) Gambhir SS, Czernin J, Schwimmer J, Silverman DH, Coleman RE, Phelps ME: A tabulated summary of the FDG PET literature. *J Nucl Med* 2001; 42: 1S-93S.
- 5) Dwamena BA, Sonnad SS, Angobaldo JO, Wahl RL: Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT. *Radiology* 1999; 213: 530-536.
- 6) Hicks RJ, Kalff V, MacManus MP, Ware RE, Hogg A, McKenzie AF, et al.: ¹⁸F-FDG PET provides high-impact and powerful prognostic stratification in staging newly diagnosed non-small cell lung cancer. *J Nucl Med* 2001; 42: 1596-1604.
- 7) Higashi K, Ueda Y, Seki H, Yuasa K, Oguchi M, Noguchi T, et al.: Fluorine-18-FDG PET imaging is negative in bronchioloalveolar lung carcinoma. *J Nucl Med* 1998; 39: 1016-1020.
- 8) Reed CE, Harpole DH, Posther KE, Woolson SL, Downey RJ, Meyers BF, et al.: Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 126: 1943-1951.
- 9) Kostakoglu L, Leonard JP, Kuji I, Coleman M, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ: Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography and Ga-67 scintigraphy in evaluation of lymphoma. *Cancer* 2002; 94: 879-888.
- 10) Barranger E, Grahek D, Antoine M, Montravers F, Talbot JN, Uzan S: Evaluation of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the detection of axillary lymph node metastases in patients with early-stage breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2003; 10: 622-627.
- 11) 宇野公一, 呉 勁, 留森貴志: FDG-PET は乳癌診療体系を変えるか. *画像診断* 2001; 21: 1003-1010.
- 12) Kao CH, Hsieh JF, Tsai SC, Ho YJ, Yen RF: Comparison and discrepancy of ¹⁸F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res* 2000; 20: 2189-2192.
- 13) Scarfone C, Lavelly WC, Cmelak AJ, Delbeke D, Martin WH, Billheimer D, et al.: Prospective feasibility trial of radiotherapy target definition for head and neck cancer using 3-dimensional PET and CT imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 543-552.
- 14) Abdel-Nabi H, Doerr RJ, Lamonica DM, Cronin VR, Galantowicz PJ, Carbone GM, et al.: Staging of primary colorectal carcinomas with fluorine-18 fluorodeoxyglucose whole-body PET: correlation with histopathologic and CT findings. *Radiology* 1998; 206: 755-760.
- 15) Delbeke D, Pinson CW: Pancreatic tumors: role of imaging in the diagnosis, staging, and treatment. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2004; 11: 4-10.
- 16) Nakamoto Y, Sakahara H, Higashi T, Saga T, Sato N, Okazaki K, et al.: Autoimmune pancreatitis with F-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose PET findings. *Clin Nucl Med* 1999; 24: 778-780.
- 17) Fenchel S, Grab D, Nuessle K, Kotzerke J, Rieber A, Kreienberg R, et al.: Asymptomatic adnexal masses: correlation of FDG PET and histopathologic findings. *Radiology* 2002; 223: 780-788.
- 18) Nariai T, Tanaka Y, Wakimoto H, Aoyagi M, Tamaki M, Ishiwata K, et al.: Usefulness of L-[methyl-11C] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 2005; 103: 498-507.
- 19) Hara T, Kosaka N, Shinoura N, Kondo T: PET imaging of brain tumor with [methyl-11C] choline. *J Nucl Med* 1997; 38: 842-847.

- 20) Nariai T, Senda M, Ishii K, Maehara T, Wakabayashi S, Toyama H, et al: Three-dimensional imaging of cortical structure, function and glioma for tumor resection. *J Nucl Med* 1997; 38: 1563-1568.
- 21) Liu IJ, Zafar MB, Lai YH, Segall GM, Terris MK: Fluorodeoxyglucose positron emission tomography studies in diagnosis and staging of clinically organ-confined prostate cancer. *Urology* 2001; 57: 108-111.
- 22) Toth G, Lengyel Z, Balkay L, Salah MA, Tron L, Toth C: Detection of prostate cancer with 11C-methionine positron emission tomography. *J Urol* 2005; 173: 66-69; discussion 69.
- 23) Hara T, Kosaka N, Kishi H: PET imaging of prostate cancer using carbon-11-choline. *J Nucl Med* 1998; 39: 990-995.
- 24) 井出 満: PETによる成人病検診—癌検診におけるFDG-PETの意義—。画像診断 2003; 23: 1190-1197.
- 25) Ide M, Suzuki Y: Is whole-body FDG-PET valuable for health screening? *For. Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2005; 32: 339-341.
- 26) 臨床PET推進会議. 2005年度FDG-PETがん検診アンケート調査の結果報告. <http://pet.jrias.or.jp/index.cfm/48,567,30.html>. 2006.
- 27) Powers WJ, Grubb RL Jr, Darriet D, Raichle ME: Cerebral blood flow and cerebral metabolic rate of oxygen requirements for cerebral function and viability in humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 1985; 5: 600-608.
- 28) Nariai T, Matsushima Y, Imae S, Tanaka Y, Ishii K, Senda M, et al: Severe haemodynamic stress in selected subtypes of patients with moyamoya disease: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005; 76: 663-669.
- 29) Engel J Jr, Henry TR, Risinger MW, Mazziotta JC, Sutherling WW, Levesque MF, et al: Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 1990; 40: 1670-1677.
- 30) 石井賢二: 脳神経疾患におけるPETの現状と展望. 映像情報 Medical 2006; 38: 1044-1053.
- 31) Ohno T, Bando M, Nagura H, Ishii K, Yamanouchi H: Apraxic agraphia due to thalamic infarction. *Neurology* 2000; 54: 2336-2339.
- 32) Saito Y, Kita Y, Bando M, Nagura H, Yamanouchi H, Ishii K: [Neuropsychological analysis in 2 cases of infarction in the left precentral gyrus—with special reference to apraxia of speech and agraphia]. *Rinsho Shinkeigaku* 1997; 37: 487-491.
- 33) Mimura M KM, Ishii K, Yoshino F, Saito F, Kashima H: A neuropsychological and neuroimaging study of a patient before and after treatment for parietal neurosyphilis. *Neurocase* 1997; 3: 275-287.
- 34) 石井賢二: 形態画像とPETによる機能画像の比較—脳血管障害について. *Medical Rehabilitation* 2002; 18: 83-90.
- 35) 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: 2120-2127.
- 36) Knopman DS, DeKosky ST, Cummings JL, Chui H, Corey-Bloom J, Relkin N, et al: Practice parameter: diagnosis of dementia (an evidence-based review). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2001; 56: 1143-1153.
- 37) 伊藤健悟(主任研究者). 長寿科学総合研究事業 SEAD-Japan: Study on diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan. <https://center.umin.ac.jp/islet/sead/>. 1996.
- 38) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 344: 895.
- 39) 石井賢二: PET利用の手引き—Alzheimer病. *臨床医* 2005; 31: 1069-1014.
- 40) 石井賢二: 脳神経領域におけるクリニカルPETの展望—脳変性疾患の診断にどこまで役立つか—. *医学の歩み* 2002; 202: 381-384.
- 41) 石井賢二: アルツハイマー病診断: 画像(PET). *アルツハイマー病診断 早期発見・早期介入のために* (村山繁雄編), 真興交易 医書出版部, 東京, 2006, pp 106-120.
- 42) Signorini M, Paulesu E, Friston K, Perani D, Colleluori A, Lucignani G, et al: Rapid assessment of regional cerebral metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative [¹⁸F] FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. *Neuroimage* 1999; 9: 63-80.
- 43) Minoshima S: Imaging Alzheimer's disease: clinical applications. *Neuroimaging Clin N Am* 2003; 13: 769-780.
- 44) Ishii K, Willoch F, Minoshima S, Drzezga A, Ficarò EP, Cross DJ, et al: Statistical brain mapping of 18F-FDG PET in Alzheimer's disease: validation of anatomic standardization for atrophied brains. *J Nucl Med* 2001; 42: 548-557.
- 45) 石井賢二: アルツハイマー病の早期診断に有効なのはアミロイドイメージングか, 脳代謝・血流画像か アミロイドイメージングであるとの立場から. *Cognition and Dementia* 2007; 6: 68-73.
- 46) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55: 306-319.
- 47) 村山繁雄(研究代表者). 長寿科学総合研究事業 軽度認知障害の前方視的・後方視的研究. <http://www.mci.gr.jp/>. 2006.
- 48) 村山繁雄, 齊藤祐子: プレインバンク. *脳と神経* 1996; 58: 1075-1084.
- 49) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, Petersen RC, Jack C, Jagust W, et al: The Alzheimer's disease neuroimaging initiative. *Neuroimaging Clin N Am* 2005; 15: 869-877. xi-xii.
- 50) 岩坪 威: アルツハイマー病の早期診断に向けて—米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiativeの取り組み. *Cognition and Dementia* 2006; 5: 316-322.
- 51) Whone AL, Watts RL, Stoessl AJ, Davis M, Reske S, Nahmias C, et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 2003; 54: 93-101.

- 52) 石井賢二: 動的神経病理としての PET. 臨床検査 2006; 50: 1099-1105.
- 53) 石井賢二: Parkinson 病の機能画像. Clinical Neurosci 2001; 19: 32-34.
- 54) Gerloff C, Bushara K, Sailer A, Wassermann EM, Chen R, Matsuoka T, et al.: Multimodal imaging of brain reorganization in motor areas of the contralesional hemisphere of well recovered patients after capsular stroke. Brain 2006; 129: 791-808.
- 55) Wittenberg GF, Chen R, Ishii K, Bushara KO, Eckloff S, Croarkin E, et al.: Constraint-induced therapy in stroke: magnetic-stimulation motor maps and cerebral activation. Neurorehabil Neural Repair 2003; 17: 48-57.
- 56) 石井賢二, 千田道雄: 老化と脳循環代謝. 神経研究の進歩 1998; 42: 794-804.
- 57) 石井賢二: 加齢と痴呆における脳萎縮と脳機能低下の関係. 老人病研究所紀要 2002; 11: 2002.
- 58) 石井賢二: 脳加齢現象における形態・機能診断の最前線—PET. 臨床画像 2004; 20: 62-71.
- 59) Nicholl DJ, Vaughan JR, Khan NL, Ho SL, Aldous DE, Lincoln S, et al.: Two large British kindreds with familial Parkinson's disease: a clinico-pathological and genetic study. Brain 2002; 125: 44-57.
- 60) Theuns J, Marjaux E, Vandebulcke M, Van Laere K, Kumar-Singh S, Bormans G, et al.: Alzheimer dementia caused by a novel mutation located in the APP C-terminal intracytosolic fragment. Hum Mutat 2006; 27: 888-896.
- 61) 藤原佳典, 西真理子, 渡辺直紀, 李 相侖, 井上かず子, 吉田裕人ほか: 都市部高齢者による世代間交流型ヘルスプロモーションプログラム“REPRINTS”の1年間の歩みと短期的効果. 日本公衆衛生学会誌 2006; 53: 702-714.
- 62) Shimada H, Kimura Y, Suzuki T, Hirata T, Sugiura M, Endo Y, et al.: The use of positron emission tomography and [18F] fluorodeoxyglucose for functional imaging of muscular activity during exercise with a stride assistance system. IEEE Trans Biomed Eng in press
- 63) Imahori Y, Ueda S, Ohmori Y, Sakae K, Kusuki T, Kobayashi T, et al.: Positron emission tomography-based boron neutron capture therapy using boronophenylalanine for high-grade gliomas: part I. Clin Cancer Res 1998; 4: 1825-1832.

別刷

Cognition and Dementia

Vol. **6** No. **1**

2007. 1

メディカルレビュー社

誌上ディベート

アルツハイマー病の早期診断に有効なのは アミロイドイメージングか，脳代謝・血流画像か

アミロイドイメージング
であるとの立場から

東京都老人総合研究所附属診療所所長

石井賢二

VS

脳代謝・血流画像
であるとの立場から

兵庫県立姫路循環器病センター
放射線科部長

石井一成

ブドウ糖代謝とアミロイドイメージング

アルツハイマー病診断における意義

— 両論文に関するコメント —

京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター教授

福山 秀直

本ディベートは問題点をよりクローズアップすることを目的としており、このテーマに対して、あえて一方の見地に立った場合の議論であって、必ずしも論者自身の確定した意見ではありません。

誌上ディベート

アルツハイマー病の早期診断に有効なのは
アミロイドイメージングか、脳代謝・血流画像か

アミロイドイメージングである 石井賢二 ◎ 脳代謝・血流画像である 石井一成

アミロイドイメージングであるとの立場から

東京都老人総合研究所附属診療所所長 石井賢二

はじめに

—アミロイドイメージングの概要—

アミロイド仮説を軸として、アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の病態・診断・治療研究がしのぎを削るなか、PETによるアミロイドイメージングはバイオマーカーの切り札として登場した感がある。ADにおける脳への β アミロイド($A\beta$, 以下同)の蓄積は、臨床症状が顕在化する10年以上前から始まるので¹⁾、このプロセスを画像化できれば脳機能を指標とするよりも早期に特異的な診断が可能になる。10年前には想像できなかったが、この数年で生きた脳で $A\beta$ の沈着を定量的に画像化できる放射性プローブがカリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)²⁾やピッツバーグ大学³⁾、トロント大学、ペンシルバニア大学⁴⁾⁵⁾により相次いで実用化された。これらは、アミロイド親和性のある物質として従来から組織染色に利用されていた Congo-red やチオフラビン(thioflavin)の類似化合物から、 $A\beta$ に対する特異的結合性を有し、かつ血液脳関門を容易に通過する物質をスク

リーニングすることで開発された(図1)。集積の特異性や画質の点ではピッツバーグ大学の開発した Pittsburgh Compound-B(PIB)が現在のところ最も有望視され、国内の3施設(放射線医学総合研究所、大阪市立大学、東京都老人総合研究所)を含む世界の十数施設で臨床評価が進行中である。またわが国ではビーエフ研究所で開発されたプローブ(BFコンパウンド)⁶⁾の臨床試験が東北大学を中心に始まった⁷⁾。MRIやoptical imagingによる老人斑の画像化も試みられているが、実用化にはまだしばらく時間がかかりそうである。

本稿では、ADの早期診断に、脳代謝・血流画像よりもアミロイドイメージングが有用であるとの立場から、現在最も普及しエビデンスが豊富なPIBについて論じる。この領域は最近1年間でめざましい研究の進歩があり、ホットなトピックなので、すでにpublishされている論文だけでなく、2005年の北米神経科学会(35th Annual Meeting of Society for Neuroscience; SFN)や2006年の国際アルツハイマー病学会(10th International Conference on

Alzheimer's Disease and Related Disorders; ICAD)における抄録も引用することをお断りしておく。

アミロイドイメージングの特異性

KlunkとMathisらによって開発されたPIBは、*in vitro*での評価⁸⁾を経てウプサラ大学で最初のPET臨床試験が行われ、AD患者において頭頂側頭領域に高度な集積がみられたのに対し、健常者では集積がなく、AD脳に蓄積した $A\beta$ に特異的に集積するプローブとして注目を集めた³⁾。PET用アミロイドイメージング製剤として先行したFDDNPが神経原線維変化(neurofibrillary tangle; NFT)にも集積し²⁾、前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)でも集積がみられて特異性がないのに対し、PIBはNFTに対する親和性が低く、*in vivo*のPET検査条件の濃度ではNFTには集積しないといわれている。実際、FTD患者ではPIB集積がみられないことが報告されている⁹⁾¹⁰⁾。一方、レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)では6~8割の

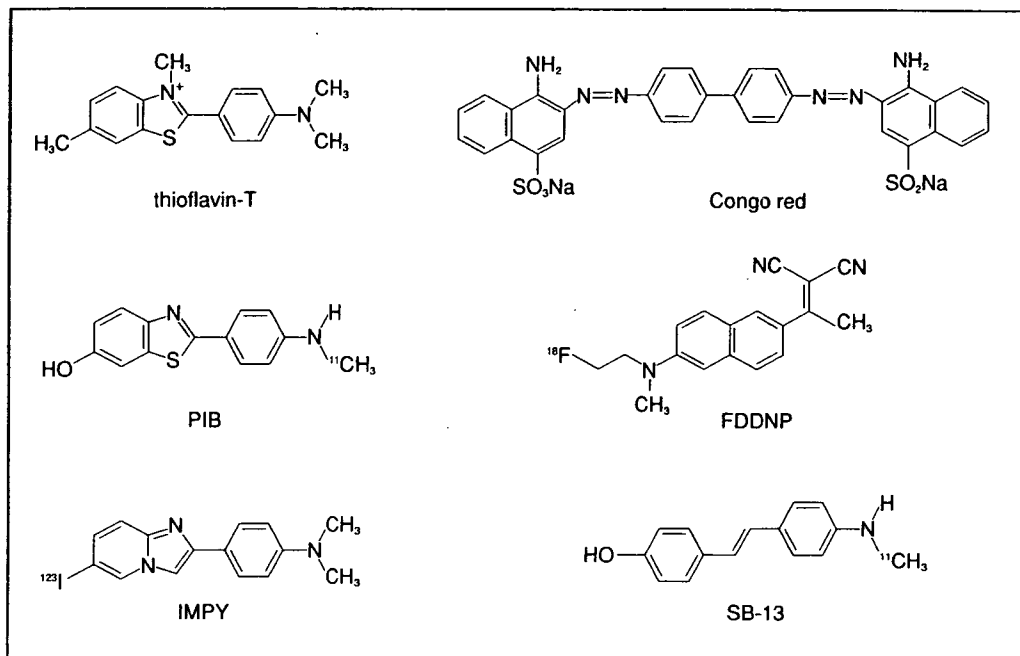


図1 臨床使用が報告されたアミロイドプローブ
Congo-red 類似化合物(FDDNP および SB-13)とチオフラビン類似化合物(PIB および IMPY)の系統がある。

症例で PIB の集積が認められている¹⁰⁾。しかし、AD と DLB とともに、脳への PIB 集積は髄液中の $A\beta_{42}$ 濃度と逆相関の関係がみられること¹¹⁾¹²⁾、*in vitro* の検討では PIB は α シヌクレインやレビー小体に集積しないことから¹³⁾、DLB における PIB 集積は $A\beta$ の蓄積を反映していると考えられている。これらの知見は、いずれも PIB によるアミロイド診断の特異性がきわめて高いことを裏づけている。皮肉なことに、やはり $A\beta$ の集積であるアミロイドアンギオパチーにも PIB は集積することがわかった。マサチューセッツ総合病院(MGH)のグループは、バイオプシーで診断された認知機能低下のない cerebral amyloid angiopathy (CAA) の 6 症例で PIB-PET を施行し

たところ集積があったと報告している¹⁴⁾。集積の程度は AD よりやや軽く、後頭葉に強い集積があるのが鑑別の手がかりになるということである。

AD 脳において明らかになった PIB 集積のパターンは、前頭葉や後部帯状回が最も高く、視床や線条体にも高い集積があるなど、従来の病理学的知見から推定され、常識と思われていた AD における老人斑の分布・進展とはやや異なる。ICAD では生前 PIB-PET を撮影した剖検例がピッツバーグ大学からはじめて報告され、PET で計測した脳局所の PIB 集積と ELISA で測定した死後脳組織中の $A\beta_{42}$ 含量とがよく相関していたというが、従来の病理学的所見との対比は報告されていない。PIB 集積がどこまで特異的かとい

う疑問も呈されているが、従来の形態学的観察だけでは追跡しきれないアミロイド蓄積のプロセスを捉えている可能性もある。

アミロイドイメージングによるアルツハイマー病診断

1. アルツハイマー病と軽度認知障害における集積—早期診断の可能性
PIB-PET により、生きた脳におけるアミロイド蓄積がいつ起こり、どのように進展するかについてのダイナミックなイメージが次第に明らかになってきている。ピッツバーグ大学やメルボルン大学のデータは、軽度認知障害(mild cognitive impairment ; MCI)における PIB 集積パターンは AD と同等か正常かのほぼ 2 極に分かれること

を示している¹⁵⁾¹⁶⁾。ロンドンのハマースミス病院のグループでは、AD 症例を20ヵ月間フォローし、PIB 集積は増加しないが、FDG (fluorodeoxyglucose) の集積は20%低下、MMSE (mini-mental state examination) の即時再生は50%低下したと報告している¹⁷⁾。また、9例のMCIのうち5例でADと同等レベルのPIB 集積があり、うち3例は12ヵ月のフォロー中に臨床診断基準を満たすADへと進展した。この間、PIB 集積の変化はないが、FDG の集積は低下した¹⁷⁾。ウプサラ大学のグループも16例のADを2年間フォローし、PIB 集積の程度に有意な変化は認めていない。一方、FDG 集積と認知機能は低下した。21例のMCIのうち13例はADと同程度の高いPIB 集積を認め、うち5例は観察期間中にADに移行した¹⁸⁾¹⁹⁾。MCIにおけるPIB-PET 陽性率は60%程度で、これはMCIからADに移行すると予想されている比率とほぼ一致する。これらのデータからは、PIBがADの早期診断に有用であることを示すだけでなく、PIBで観察されるアミロイド沈着はおそらくかなり早期、それもpre-MCIの時期に起こり、それが持続的に長期間にわたりシナプス機能障害、神経損傷を引き起こし、認知機能低下、FDG 集積低下が徐々に進行するというモデル(図2)が考えられる。これを裏づけるようなデータが最近次々と発表されている。

2. 健常者における集積-発症前診断の可能性

ワシントン大学(セントルイス)のグ

ループは、健常者41例に対しPIB-PETを施行し、うち4例でAD患者と同等のPIB 集積を認めた²⁰⁾。これらのPIB 陽性健常者では髄液 $A\beta_{42}$ が低下していた¹²⁾。ピッツバーグ大学のグループも、健常群の中にPIB 集積を認め、2年の経過で集積が増加し、なお認知機能は正常である被験者が存在すると報告している²¹⁾。メルボルン大学のグループも、健常者の中でPIB 集積があり、フォロー中にMCIに移行した症例を報告している¹⁰⁾。これらのPIB 集積を認めた健常者ではFDG-PETでは異常がなかったとされている。健常者やMCIでPIBとFDGの対比を行った検討では、いずれもPIB 集積部位でFDG 集積が低下するとい

う逆相関の関係は認められない、と結論していることは注目に値する。このことはアミロイド蓄積から脳機能低下が現れるまでにかかなりのタイムラグがあることを示唆している。われわれもpre-MCI(CDR 0, MMSE 30点)というべき状態で、高度なPIB 集積を認めながらFDGは正常所見という症例を経験し、追跡している(図3)。これらは今後の経過観察がなお必要であるが、PIBによるADの発症前診断の可能性を示す有力なデータである。

3. PIBとFDGの直接比較

メルボルン大学のグループは同一症例に対してPIB-PETとFDG-PETを施行し、ADに対するPIBとFDGの

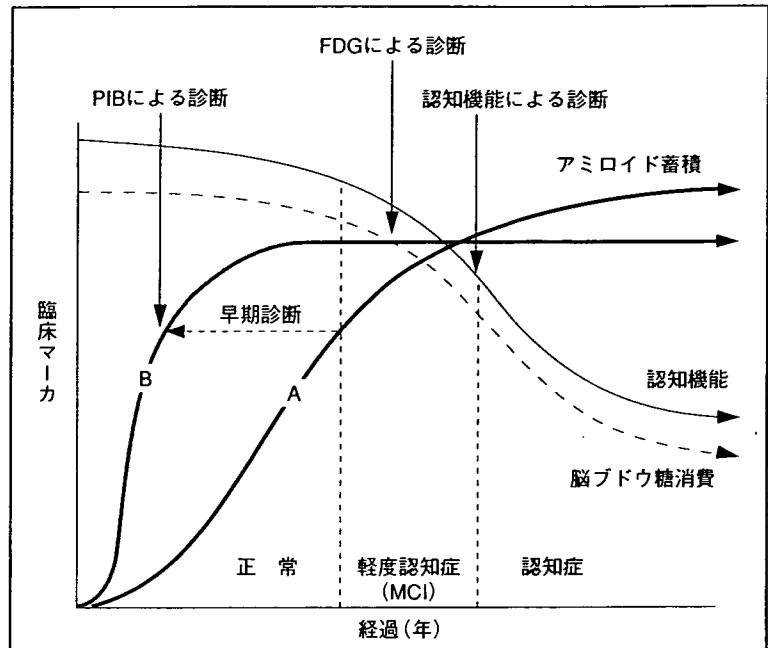


図2 アルツハイマー病の進展を示す概念図
アミロイド蓄積は臨床症状の顕在化に先行するが、最近のPIBの知見は、アミロイド蓄積が発症前に飽和状態に近づく可能性を示唆する(AではなくB)。

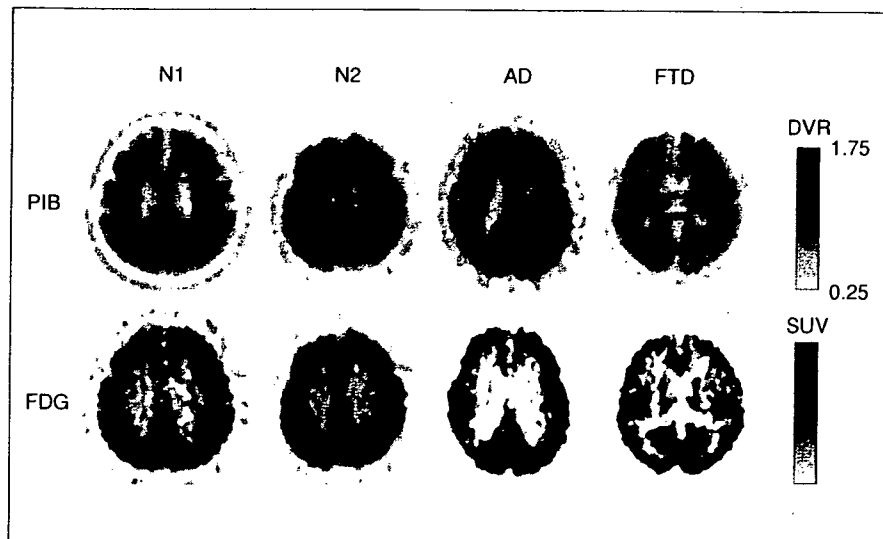


図3 PIB-PETの自験例(巻頭グラビアページ参照)
 FDGとともに示すN1(78歳, 男性)とN2(85歳, 女性)は認知機能正常だがN2ではPIB集積がみられる。FDGは両者とも正常。AD(77歳, 男性)ではPIB集積が認められるが、FTD(62歳, 男性)では認められない。N2は発症前診断されたADかそれとも正常加齢か、今後の検討が必要である。

診断精度を比較した。視覚的読影による方法と関心領域による定量測定値を用いる方法のいずれにおいても、PIBはFDGよりも高い正診率が得られた²⁹⁾。ピッツバーグ大学のグループも同一症例でPIBとFDGを施行し、SPM(statistical parametric mapping)による統計画像を用いた診断精度を検討しているが、PIBによる診断のほうがFDGよりもはるかに有意水準が高かったと報告している²⁹⁾。これらは臨床診断のはっきりしたAD症例を対象とした検討であるが、発症前の段階ではこれまで述べたように、PIBはすでに発症したADと同程度の集積があるのに対し、脳代謝・血液画像でみる脳機能はほとんど低下していないというデータが出されている。したがって、ADのどのステージにおいても、

アミロイドイメージングの正診率は脳代謝・血液画像を凌ぐであろうと考えられる。

4. 今後の問題

PIBによる早期診断の精度に影響する要因、特にfalse positive 要因として、①正常加齢におけるアミロイド沈着をどう評価するか、②DLBにおけるアミロイド沈着をどう鑑別するか、③アミロイドアンギオパチーに集積するPIBをADとどう鑑別するか、④PIBはAβ以外の構造物に対する非特異的集積がどの程度あるのか、そして⑤False negativeがどの程度あるのか、などの点について今後明らかにしていかなければならない。

アルツハイマー病介入におけるアミロイドイメージングの位置づけ

この1年に明らかになったアミロイドイメージングに関するエビデンスに接すると、この診断技術によって、われわれが当初予想していたよりも早い時期にアミロイドの蓄積が立ち上がり飽和化している現象が捉えられることに驚きを禁じえない。現在精力的に開発が進められている免疫療法や、βおよびγセクレターゼ阻害剤などの根本的治療法に近い将来実用化すると予想されるなかで、アミロイドイメージングをADの介入予防・治療の中で、他のバイオマーカーとともにどのように位置づけていくかは、きわめて重要な課題である。

ウプサラ大学とピッツバーグ大学でPIBの臨床が始まった当初、PIBの定量測定を行うために、90分間の連続撮影と動脈血採血が必要であった³⁾。しかし、解析法の詳細な検討がなされ、採血を省略することが可能で、投与後ある一定時間の撮影を一度行えば診断に十分な情報が得られることもわかってきた²⁴⁾。さらに、脳代謝・血液画像でADの早期診断を行う場合には、正常加齢からのわずかな偏位を検出する必要があるため、定量的な、分解能の優れた三次元的情報を必要とし、健常データベースとの統計学的な比較が必須であるのに対し、アミロイドイメージングによる診断はいわばall or noneであるため、必ずしも詳細な局所情報は必要としない。スクリーニングに使うことを考えれば、断層の画像さえ撮

る必要がないかもしれない。比較的半減期の長いフッ素-18で標識したプローブを使い、対向型検出器のような簡便な装置で、多数の人を短時間にスクリーニングできる検査法に発展する可能性もある。アミロイドイメージングはこうした技術的な面においても早期診断に適した、優れた可能性をもった検査法であるといえる。

FDG-PET, アミロイドイメージング, MRI, 髄液 $A\beta_{42}$ および髄液リン酸化タウなどのバイオマーカを、どのように位置づけていくか、ADへの有効な介入戦略を立てるためには、健常者、MCI, ADの多数の症例を経時的に追跡したデータを蓄積する必要がある。北米でスタートした Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) は診断法や治療法を開発するうえで基礎となるデータであるADの自然経過を明らかにしようとする試みであり²⁶⁾、わが国でも多施設による症例の蓄積が始められようとしている。最後に、こうしたリソースに基づいてバイオマーカの意義を明らかにするためには、臨床評価やその経過だけでなく、その背景にある病理学的な裏づけをとる努力が重要であることを強調しておきたい。アミロイドイメージングの登場により、早期診断から治療に至る戦略が具体性をもって想定できるようになったことは大変喜ばしい。認知症のない社会の実現に向け、今後の研究の発展が期待される。

結 論

AD脳におけるアミロイド蓄積は、発症前にほぼプラトーに達すると考え

られ、PIB-PETで特異的な診断ができる。ADの早期診断には脳代謝・血流画像よりもアミロイドイメージングのほうが有用である。

文 献

- Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358-368, 1999
- Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, 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
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004
- Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al: *In-vivo* imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* 12: 584-595, 2004
- Newberg AB, Wintering NA, Plossl K, et al: Safety, biodistribution, and dosimetry of ¹²⁵I-IMPY; A novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 47: 748-754, 2006
- Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T, et al: A novel imaging probe for *in vivo* detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J Mol Neurosci* 24: 247-255, 2004
- Arai H, Okamura N, Furukawa K, et al: [¹¹C]-BF-227 and PET to visualize amyloid in Alzheimer's disease patients. *Alzheimers Dement* 2: S312, 2006
- Klunk WE, Wang Y, Huang GF, et al: Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* 69: 1471-1484, 2001
- Frizzell S, Engler H, Kilander L, et al: PIB deposition in frontotemporal dementia in comparison with Alzheimer's disease and healthy volunteers; A PET study. *Alzheimers Dement* 2: S342, 2006
- Rowe CC, Ng S, Gong SJ, et al: C-11 PIB PET amyloid imaging in aging and dementia. *Alzheimers Dement* 2: S66-S67, 2006
- Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al: Inverse relation between *in vivo* amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta 42 in humans. *Ann Neurol* 59: 512-519, 2006
- Fagan AM, Mintun MA, Sacco D, et al: Relationship between *in vivo* amyloid imaging with ¹¹C-PIB and CSF $A\beta_{42}$. *Alzheimers Dement* 2: S53, 2006
- Fodero-Tavoletti M, Cappai R, Krause S, et al: *In vitro* characterization of PIB binding to α -synuclein. *Alzheimers Dement* 2: S333-S334, 2006
- Greenberg SM, Kinnecom K, Klunk WE, et al: Imaging of cerebral amyloid angiopathy with Pittsburgh Compound B. *Alzheimers Dement* 2: S337, 2006
- Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1528-1547, 2005
- Edison P, Okello A, Archer H, et al: Amyloid deposition and cerebral glucose metabolism in Alzheimer's disease; A longitudinal ¹¹C-PIB and ¹⁸F-FDG PET study. *Alzheimer's Dement* 2: S66, 2006
- Okello A, Edison P, Archer H, et al: Amyloid deposition and cerebral glucose metabolism in mild cognitive impairment; A longitudinal ¹¹C-PIB and ¹⁸F-FDG PET study. *Alzheimers Dement* 2: S268, 2006

- 18) Engler H, Forsberg A, Almkvist O, et al : Two-year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* **129** : 2856-2866, 2006
- 19) Nordberg AK, Forsberg A, Engler H, et al : PIB amyloid imaging in brain of AD and MCI patients-relation to CSF markers and cognition. *Alzheimers Dement* **2** : S652, 2006
- 20) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al : [¹¹C] PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67** : 446-452, 2006
- 21) Klunk WE, Price JC, Lopresti BJ, et al : Can *in vivo* amyloid imaging with Pittsburgh compound-B (PIB) tell us anything about the time course of amyloid deposition in Alzheimer's disease ? Society for Neuroscience Abstract **35** : Program No. 587.5, 2005
- 22) Villemagne VL, Ng S, Berlangieri SU, et al : C-11 PIB and F-18 FDG in the diagnosis of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **2** : S325, 2006
- 23) Ziolkowski SK, Weissfeld LA, Klunk WE, et al : Evaluation of voxel-based methods for the statistical analysis of PIB PET amyloid imaging studies in Alzheimer's disease. *Neuroimage* **33** : 94-102, 2006
- 24) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al : Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies ; A comparative analysis. *J Nucl Med* **46** : 1959-1972, 2005
- 25) Mueller SG, Weiner MW, Thal LJ, et al : Ways toward an early diagnosis in Alzheimer's disease ; The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI). *Alzheimers Dement* **1** : 55-66, 2005

誌上ディベート

アルツハイマー病の早期診断に有効なのは
アミロイドイメージングか、脳代謝・血流画像か

脳代謝・血流画像である 石井一成 ◎ アミロイドイメージングである 石井賢二

脳代謝・血流画像であるとの立場から

兵庫県立姫路循環器病センター放射線科部長 石井一成

はじめに

アミロイドイメージングと脳代謝・血流画像の早期アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 診断能を比較するにあたり、ADの進行過程から考えてみる。ADの原因仮説としてアミロイドβ蛋白が注目されているように、代謝・血流異常は神経細胞の変性・ネットワークの消失後の結果を反映しているものであり、原因であるアミロイドを画像化することが早期診断においては理に適っているものと考えられる。つまり、アミロイドイメージングのほうが代謝・血流画像よりも症状が発現するずっと以前に異常を捉えることができると考えるのが妥当であろう。しかし、アミロイドイメージングは最近ようやく特定の施設で臨床応用されはじめたばかりで、早期診断におけるエビデンスはまだ出ていないのが実状である。このことを念頭に置いて現時点での両者の有効性について述べさせてもらう。

現時点でのアミロイド
イメージングの限界

現在のところ N-methyl-[¹¹C]2-(4'-methylaminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (¹¹C-PIB), 2-(1-[6-[(2-[¹⁸F]fluoroethyl)(methyl)amino]-2-naphthyl]ethylidene) malononitrile (¹⁸F-FDDNP)などが臨床使用されているが、それぞれ生体内アミロイドへの特異性が問題となっている。健常者の橋などにアミロイドイメージングのトレーサーが強く集積する点などはその特異性に疑問がもたれる。またAD早期の段階で頭頂側頭連合野に集積する点は病理像を反映しているものと理解できるが、前頭葉にも強い集積がみられることについてはADの早い段階では前頭葉が障害されていないことと矛盾し、純粋にアミロイドβ蛋白を画像化しているとはいえない。しかし特異度は低いものの、感度が高ければ早期ADの診断においてスクリーニングの手法として有効に働くものと考えられ、今後の期待がもたれるのが現状ではないであろうか。

PET・SPECTによる
脳代謝・血流画像の
アルツハイマー病への応用

一方、PETやSPECTによる脳代謝・血流画像を使用したADの病態把握・診断は、PET・SPECTが臨床で使用されるとともに開始されてきた経緯をもち、アミロイドイメージングと比較すると20年以上の歴史をもつ。その分、エビデンスも多数蓄積されておりADの早期診断法として現在その主役を担っていることはいうまでもない。脳血流は最初O-15ガスとPETによる測定によりなされていたが、O-15水とPET, N-isopropyl-p-[¹²³I]-iodoamphetamine (¹²³I-IMP), [^{99m}Tc]-d,l-hexamethyl-propyleneamine oxime (^{99m}Tc-HMPAO), ^{99m}Tc-ethyl-cysteinate dimer (^{99m}Tc-ECD)とSPECTにより脳血流画像が得られる。糖代謝画像に関しては2-[¹⁸F]fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸F-FDG)により、酸素代謝に関してはO-15ガスとPETにより測定される。O-15は半減期が2分しかなくサイクロトロンを有する施設でないと施行できないこと、O-15ガスとPET

による血流・酸素代謝測定は、動脈採血を行い血中放射能濃度を測定しなければならないことや検査時間が1時間以上かかること、後に述べるように糖代謝画像のほうが有利なためなど、現在O-15ガスとPETによる検査は認知症患者に対して日常臨床においてはほとんど施行されていない。よってSPECTによる脳血流画像、¹⁸F-FDG-PETによる脳糖代謝画像を得るのが臨床において一般的となっている。しかし、残念ながら本邦ではFDG-PETがADに対してまだ保険適応になっておらず、早急の保険適応認可が望まれる。

画像統計解析・診断の発展

ADの早期診断における脳代謝・血流画像の有用性を考えるうえで画像統計解析法の発展が非常に大きな意味をもつ。画像統計解析とは大きさ・形の違う個々人の脳代謝・血流画像を一定の標準脳に変換し、ボクセルごとに比較・統計を行う手法であり、画像診断の分野においても発展してきた。Statistical parametric mapping (SPM)は、最初脳賦活試験の解析方法として開発されたが、疾病群と正常群との群間比較やジャックナイフ検定を用いて個人の比較も行われるようになった。一方、three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)は開発の最初の

段階から群間比較だけでなくZスコアを使用した診断補助に使用できることを考慮され作成された経緯をもつ。ADの糖代謝・血流低下部位として従来は頭頂側頭連合野のみが注目されていた。これは軸位断層像からの視覚的な観察や、関心領域を設定しての比較のみの手法によりADの代謝・血流画像の研究・診断がなされてきたことによる。しかし、Minoshimaらにより画像統計解析法3D-SSPを用いることで後部帯状回・楔前部においてもADで糖代謝が低下していることがはじめて報告された¹⁾。この功績は非常に大きく、以後代謝だけでなく血流もADにおいて後部帯状回・楔前部で低下していることが報告され²⁾、この所

表1 早期アルツハイマー病の診断における画像統計解析の有用性

| 文献 | | AD | | | 正常 | | | 感度(%) | 特異度(%) | 正診率(%) | ROC Az | 手法 |
|---|----------------------|-----|----------|----------|----|----------|----------|-------|--------|-----------|-------------|--------------|
| | | N | 年齢(歳) | MMSE(点) | N | 年齢(歳) | MMSE(点) | | | | | |
| Ishii K, et al. 2006 ³⁾ | FDG-PET | 15 | 58.4±4.2 | 23.6±2.6 | 15 | 59.3±4.4 | 29.8±0.4 | 93 | 93 | 93 | 0.967 | 3D-SSP, Zスコア |
| | FDG-PET | 15 | 71.7±2.1 | 23.1±2.1 | 15 | 69.3±4.2 | 29.4±0.8 | 77 | 80 | 73 | 0.878 | 3D-SSP, Zスコア |
| Kawachi T, et al. 2006 ⁴⁾ | FDG-PET | 30 | 67.0±5.8 | 25.5±1.2 | 30 | 66.8±5.8 | — | — | — | 88.5 | 0.953 | SPM, Zスコア |
| Mosconi L, et al. 2005 ⁵⁾ | FDG-PET | 12 | 76±7 | 20±7 | 11 | 76±5 | 29±1 | 82 | 75 | 78 | — | Hip ROI |
| | FDG-PET | 12 | 76±7 | 20±7 | 11 | 76±5 | 29±1 | 73 | 83 | 78 | — | Hip Mask |
| Imabayashi E, et al. 2004 ⁶⁾ | IMP-SPECT | 38 | 71.1±8.4 | 26.1±1.6 | 76 | 71.0±7.1 | 27.8±2.4 | — | — | 67.9~86.2 | 0.766~0.937 | 3D-SSP, Zスコア |
| Honda N, et al. 2003 ⁷⁾ | ECD-SPECT | 25 | 71.2 | 26.1±1.5 | 40 | 71.8 | 28.2±2.1 | 80~90 | 70~78 | — | 0.883 | 3D-SSP, Zスコア |
| Herholz K, et al. 2002 ⁸⁾ | FDG-PET | 17 | 65.5±6.6 | 27.8±0.7 | 17 | 64.5±8.0 | 28.1±1.1 | 83 | 82 | — | 0.89 | SPM, t値 |
| Ishii K, et al. 2000 ⁹⁾ | H ₂ O-PET | 28 | 67.1±7.9 | 21.8±3.6 | 10 | 59.4±9.4 | — | — | — | — | 0.850~0.995 | SPM, Zスコア |
| | | MCI | | | 正常 | | | 感度(%) | 特異度(%) | 正診率(%) | ROC Az | 手法 |
| | | N | 年齢(歳) | MMSE(点) | N | 年齢(歳) | MMSE(点) | | | | | |
| Mosconi L, et al. 2005 ⁵⁾ | FDG-PET | 13 | 75±6 | 29±2 | 11 | 76±5 | 29±1 | 80 | 73 | 77 | — | Hip ROI |
| | FDG-PET | 13 | 75±6 | 29±2 | 11 | 76±5 | 29±1 | 84 | 68 | 78 | — | Hip Mask |

AD: Alzheimer's disease, MCI: mild cognitive impairment, MMSE: mini-mental state examination, 3D-SSP: three-dimensional stereotactic surface projections, ROC: receiver operating characteristic, SPM: statistical parametric mapping