



図 1 アルツハイマー病進展の概念図

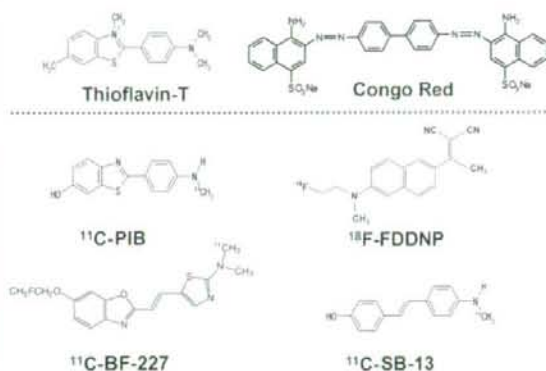


図 2 アミロイドイメージング診断薬

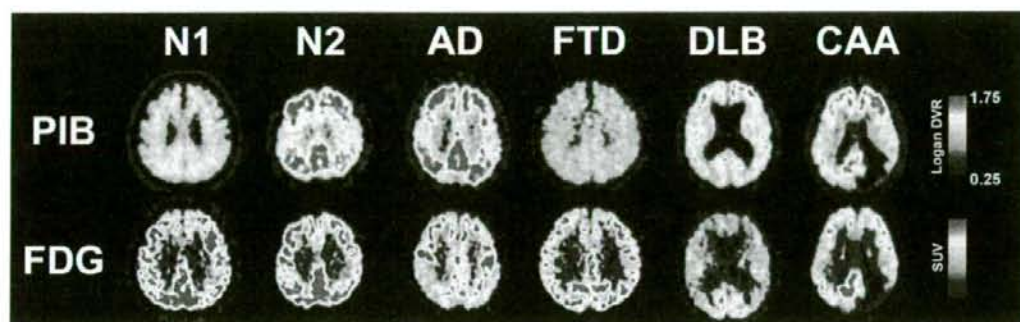


図 3 各種病態におけるアミロイドイメージング

N1, N2: 健常者, AD: アルツハイマー病, FTD: 前頭側頭型認知症, DLB: Lewy 小体型認知症, CAA: アミロイドアンギオパチー, (上段)  $^{11}\text{C}$ -PIB によるアミロイドイメージング, (下段)  $^{18}\text{F}$ -FDG による脳糖代謝画像。AD では高度な PIB 集積がみられるが, 健常者や FTD では通常集積はみられない。しかし, 一部の健常者では集積があり, AD の発症前であるかどうか議論されている。また, 一部の DLB や CAA 患者でも集積が認められる。

ロイドイメージングを軸とした臨床的な特徴の抽出と病理との対応症例の蓄積によって, 非 AD 型認知症疾患の理解も一層深まると考えられる。

### むすび

AD の根本治療薬の開発が精力的に進められている。AD に対する将来の介入戦略は, 早期診断にもとづく進展阻止, 更には発症予防へと展開してゆくであろう。アミロイドイメージングは治療対象者を早期あるいは発症前に選ぶ上で鍵となる診断技術である。わが国も含め世界規模で進められる ADNI 研究をはじめとして今後の知見の蓄積が期待される。

### 文献

- 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*. 2002; 10: 24-35.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55: 306-19.
- Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, et al. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro] ethoxy) benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*. 2007; 48: 553-61.
- 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*. 2005; 25: 1528-47.
- Mintun MA, Larossa GN, Sheline YL, et al. [ $^{11}\text{C}$ ] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67: 446-52.
- Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007; 68: 1718-25.
- Lockhart A, Lamb JR, Osredkar T, et al. PIB is a non-specific imaging marker of amyloid-beta (A $\beta$ ) peptide-related cerebral amyloidosis. *Brain*. 2007; 130: 2607-15.

## 講演II

前頭側頭型認知症の  
機能画像診断

石井 賢二\*

## 1 はじめに

アルツハイマー病(AD)の画像診断の大規模な prospective study が始まろうとしている。前頭側頭型認知症(FTD)を画像診断することは難しいと思われる。そういう意味では、今後の整理の仕方を考えるきっかけにいただければと思う。

FTDの機能画像診断の意義、機能画像の特徴、アミロイドイメージングについて提示する。

FTDは臨床症候群であり、病理学的には様々な背景がある。診断基準、病理学的背景は整理されつつあるが、miscellaneousであることに変わりない。

FTDの病理学的背景では、特にタウオパチー関係が重要だと考えられる。臨床的には進行性核上性麻痺(PSD)、皮質基底核変性症(CBD)、嗜銀顆粒性認知症(AGD)、神経原線維変化優位型認知症(NFTD)などがある、ということを入り込んで画像診断を行うことになる。他に運動ニューロン疾患、プリオン病も広い意味でのFTDの中に分類されるので紹介したい。

## 2 FTDの機能画像診断の意義

機能画像を用いてFTDを診断する意義を考察するに当たり、FTD診断をする上での感度、

特異度を、consensus criteria、臨床診断基準のみに基づいて診断した場合、MRも使って診断した場合、さらにPET/SPECTの機能画像も使って診断した場合の結果を示す。

臨床診断基準に基づいて診断すると、特異度は非常に高いが感度は非常に低い。つまり、症状が出揃わないと確信をもって診断が難しい。

それに対し、画像診断、特にPET/SPECTによる血流代謝画像を加えると、感度がよくなる。つまり、早い時期に診断できるということがメリットになる。一方、特異性はそれほどよくない。FTDと形態画像や機能画像を使って診断した場合でも、ADをはじめとする他の疾患が混在する可能性がある。

最近発表された論文<sup>1)</sup>によれば、FTDをADから鑑別する、ADを否定してFTDであるとするその診断の正確度は、FDG-PETのありとなしでは大きく異なる。すなわち、機能画像を使ったほうが精度、感度、特異性とも高まるといわれている。特に臨床症状が出揃わない段階で、こうした機能画像によって病態を推測していく、病理的な背景を意識しながら整理していくことは重要であると考えられる。

典型的な1例の、FDG-PET画像を提示する。FTDは、前頭葉と側頭葉の一部に強い代謝低下、あるいは萎縮を伴う疾患として診断ができるが、それとは対照的にADは後方の側頭・頭頂葉と、進行すれば前頭葉の代謝低下が生じ、後頭葉は保たれる。レビー小体型認知症(DLB)では、後頭葉を含めた後方皮質の広範な代謝低

\*いしい けんじ：東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設

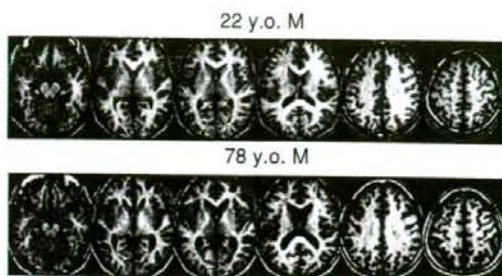


図1 MRI in Healthy Young and Old Subjects

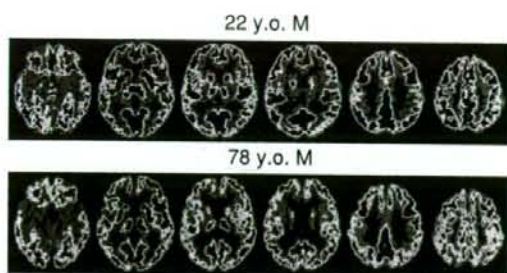


図2 FDG-PET in Healthy Young and Old Subjects

下が起こる。このようなパターンをみると判断がしやすく思われるが、実際には、どちらともつかないという症例が多いというのが、臨床の画像診断をしていらっしゃる先生方の実感ではないだろうか。

後方皮質の後部帯状回の代謝が低下すればADの初期が疑われることが知られており、ADでは一種のパターン認識が出来上がって、有効であることがわかっているが、FTDに関しては、初期診断がどこまでできるか、まだ確立していない。

FTDを診断する上での問題点の1つは、加齢変化がFTDの変化と重複することである。

われわれの施設で撮影したnormal volunteerの22歳と78歳の脳MRI画像を示す(図1)。当然ながら高齢者の方は、少し脳の隙間が広がっている。これは、画像上の形態的な特徴にもなり、機能画像診断でも認識できる。図2は同じ人の同じ位置で提示したFDG-PET画像だが、やはり若いの方が隙間は狭く、特に、前頭脳間裂、頭頂葉での隙間の広がりが高齢者で代謝

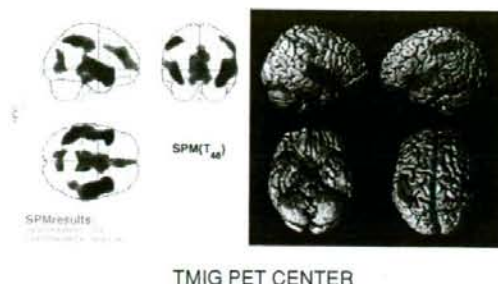
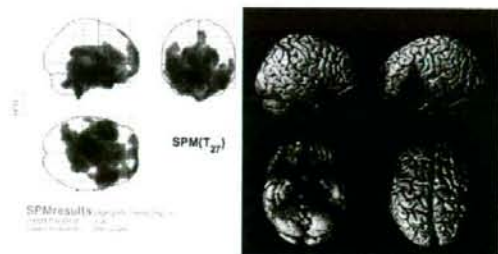


図3 Aging Effect on Regional Gray Matter Density



Healthy Subjects (n=60, ages 20~78)  $p < 0.001$   
TMIG PET CENTER

図4 Aging Effect on CMRGlu

低下として影響していることがわかる。

このような加齢変化を念頭にわれわれは診断を行っているが、特にFTDの軽症例の場合、加齢変化との鑑別が非常に問題になる。50人のMRI画像から灰白質を抽出したものを年齢との相関をとり、加齢とともに灰白質が減る部位を図3に示す。

シルビウス裂が広がり、側頭葉の前方が少し小さくなる。そして、後頭・頭頂間の脳溝が広がるという変化がみられる。

図4はFDG-PETの加齢変化を示す。萎縮補正はせず、FDGの代謝画像そのものの加齢変化をみている。やはり、前方が加齢に伴い変化していることがわかる。したがって、FTDの初期の変化を加齢変化と区別してとらえることはかなり難しいと感じる。

一方、頭頂葉は、この代謝画像でみた加齢変化がほとんどないので、後部帯状回、頭頂葉の代謝低下は感度よくとらえることができ、AD

の機能画像による早期診断が感度よく成り立つ理由がわかる。

加齢効果の影響のほかに、FTDの機能画像診断のもう1つの問題として萎縮がある。

ADは、萎縮不相応に血流代謝が悪くなるという印象があるが、FTDは、萎縮の強い症例も弱い症例もあるが、症状の始まった時点で萎縮がみられるケースが多い。この萎縮を補正することにより、単位灰白質あたりの正味のブドウ糖代謝の低下をみる事ができる。

萎縮補正画像によるADとFTDの診断の例を提示する。ADが臨床的に疑われたこのケースでは、FDGの画像を正常群と比較し、確認された代謝低下部位では、シルビウス裂の周辺の皮質である。灰白質のマップを正常群と比較すると、シルビウス裂・前頭脳間裂周囲が萎縮していることがわかる。これを補正すると、正味の代謝低下は頭頂、側頭・頭頂葉にまとまり、見慣れたADのパターンになり、より明確な診断ができる。

FTDの1例でブドウ糖の代謝をみると、側頭葉、前頭葉に左右差のある、強い代謝低下がみられ代謝低下と同一の部位であり、萎縮を補正すると正味の代謝低下は消えてしまう。

このことから、機能画像による変性疾患診断は萎縮補正した画像だけでなく、萎縮と代謝低下をそれぞれみることが正しい見方だろうと思うが、FTDではADとは少し異なった様相を呈することを指摘しておきたい。

### 3 具体的な症例

#### 1. ADとDLB

側頭・頭頂葉が典型的に落ち、萎縮はあまり目立たないが、機能的に落ちていることが多いADやDLBなどの後方優位に落ちる症例で機能画像診断が有用である。

DLBは、後頭葉(特に内側一次視覚領)も落ちるという分布の違いに加え、皮質代謝低下の程度はADほど高度ではなく、比較的マイルドに広範囲に落ちるという印象がある。

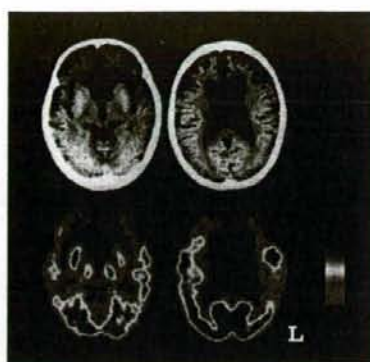


図5 Pick病疑 67歳 F

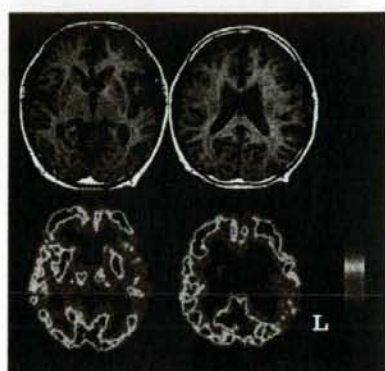


図6 Progressive Non-fluent Aphasia 65 F

#### 2. FTD

Pick病と臨床診断されたこの方は、MRを撮ることが難しくCTでの診断となったが、前頭葉の強い萎縮を伴っている(図5)。極めて強い代謝低下がみられ、典型的な前頭型の症例である。

Mesulamの緩徐進行性失語症と診断されたnon-fluentタイプの失語症の方の場合(図6)、左シルビウス裂の周辺に萎縮があり、その前頭葉弁蓋部から側頭葉、頭頂葉にかけて代謝の低下がみられ、前方だけでなく後方言語野も落ちているが、対側はよく保たれていた。

言語的なコミュニケーションがほとんどとれないsemantic dementiaと臨床診断された症例(図7)、側頭葉先端に近い部分に強い灰白質の萎縮、左側位の左右差もあり、代謝も同部位で落ちている。



図7 Semantic Dementia 84 M

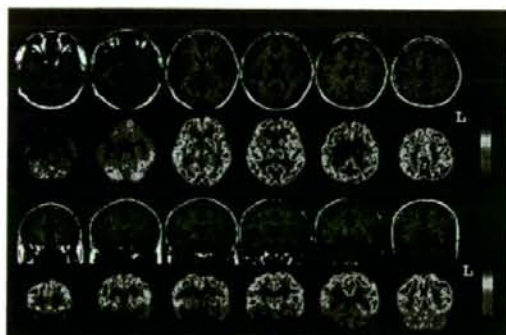


図8 Semantic Dementia 65 F

65歳の女性(図8)は図7とは反対で右側優位である。画像は、側頭葉に強い代謝低下があり、側頭葉先端部が尖がってくるような Knife-blade と呼ばれる皮質萎縮と代謝低下がみとめられる。

FTDの臨床症状には様々なものがあるが、機能画像低下のパターンと対応があり、consensus criteriaで診断された症例で有意に低下しているのは右前頭葉だという報告がある<sup>2)</sup>。その論文によると、右前頭葉機能低下は、洞察力の低下、情動性と関連しているようだ。

前頭葉機能低下は、アパシーと関連し、側頭葉機能低下は、軽躁状態と関連しているとする意見もあるが、私自身はまとまった印象はない。画像診断を行う意味では、参考になる可能性もあり、今後、このようなことを抽出していくことも必要だろうと考える。

タウオパチーの診断が疑われる症例をADと対比して提示する。例えばこの症例は、健忘型認知障害(Amnestic MCI)として来院された方で、このときは、左側頭葉の内側の代謝が若干

低下している程度だったが、3年後には側頭葉全般の高度な代謝低下に至っている(図9)。この例はADと診断された。

同様に Amnestic MCI で来院されたが、3年後、臨床症状にほとんど変化がなく、側頭葉内側代謝が若干低下していることはわかるが、その代謝低下が外側には至っていない緩徐な進行を示している(図10)。この症例はADとは経過が異なり、AGDというタウオパチーの疾患と疑っている。

このような症例をきちんとみることは大事ではないだろうか。

### 3. 進行性核上性麻痺(PSP)

PSPを疑う症例は、パーキンソンニズムや垂直眼球運動障害などの症状があり、臨床的に診断を強く疑われることが多い。また、MRI上中脳被蓋部の萎縮が特徴である。FDGや脳血流画像の特徴として、中脳、前頭弁蓋部、前帯状回の代謝低下が共通していわれているが、これらは非特異的なもので、PSPを強く疑うとは必ずしもいえず、MRIや臨床症状と併せ、矛盾点がなければPSPと診断してよいという特徴だろう。

皮質基底核変性症(corticobasal degeneration: CBD)に関しても、特異的な画像所見はない。やはり臨床診断、形態と併せてみることになる。

CBDやPSPは、ドバミン系の所見も参考になるという発表もあるが、実際には特異的な所見はない。PDのシナプス前とシナプス後をみると(図11)、PD、DLBではシナプス前が落ち、シナプス後の機能が保たれるかまたはhyperになる。PSP、CBDに関しては、シナプス前もシナプス後も落ち、左右差もあるといわれるが、診断の決め手となるような特異性の高い所見ではない。PSPの場合、シナプス前がかなり強く落ちているが、シナプス後は比較的軽いことが多い。CBDは、左右差が目立つ傾向があるといわれている。しかし、皮質の巣症状が出ている時点で、ドバミン系のPETに異常がないケースもある。

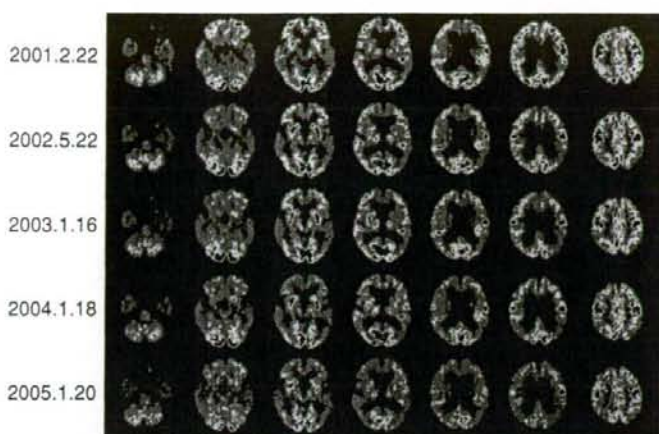


図9 AD疑い76歳 男性 Amnestic MCIから全般化

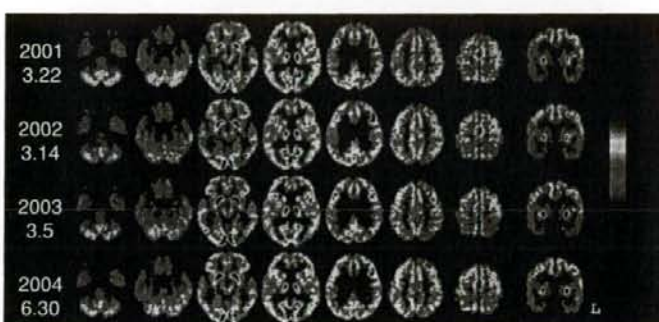


図10 嗜銀顆粒性認知症疑75歳 男性 amnesia のみで5年経過

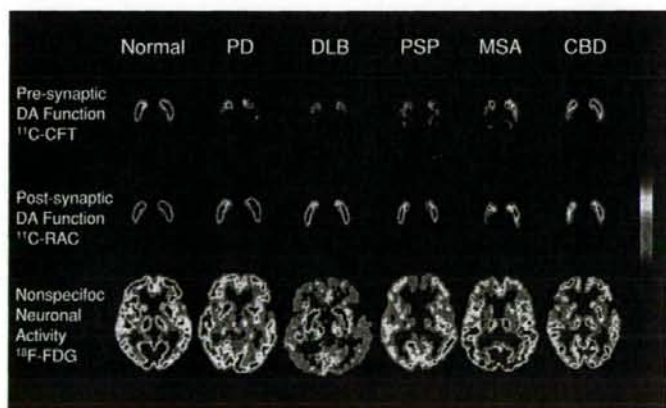


図11

4. motor neuron disease に関連する疾患  
認知症の症状が先行し、右上肢の筋力低下、

構音障害を指摘され受診されている。この症例 (FTD-MND) では、中心前回の代謝は比較的保

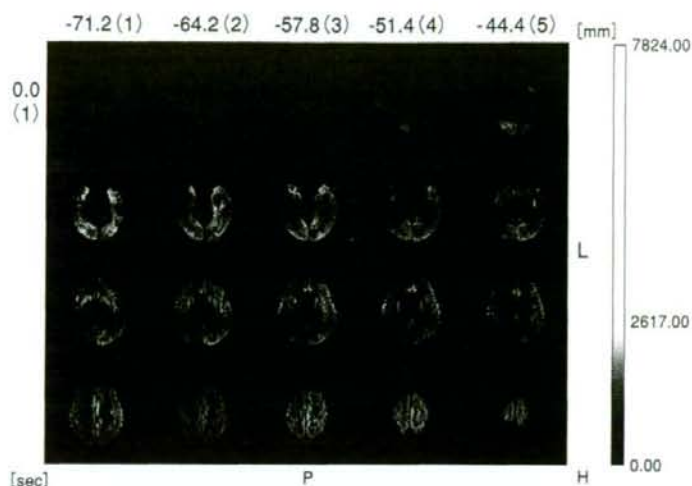


図12 70 F CJD V180I 発症1年4カ月

たれ、前頭前野が広域に落ちている。

Motor neuron disease が先行し、後から、認知症が加わったと臨床診断されていた症例で、病理診断では Pick 病だったので驚いたが、この症例は前頭葉の広範な代謝低下があり、側頭葉、motor cortex まで代謝低下している。

紀伊の Parkinson-Dementia Complex の画像では、萎縮、特に後方の萎縮がかなり強い。そのため FDG のパターンをみると、側頭葉の前方に代謝低下があるが、意外にも後方ではさらに代謝が低下しているので、機能画像だけをみると、AD と区別がつかない。また、黒質の変性が強いということを推測させるようにシナプス前が低下しているが、シナプス後は低下していないパーキンソン病あるいは PSP に類似した所見である。

FDG による代謝低下パターンを統計画像でみると、AD のようで、形態の変化と併せてみる必要がある。

クロイツフェルトヤコブ病(CJD)の症例を示す。

この症例は発症1年4カ月で来院され、まだ椅子に座って食事をされる方で、CJD としては進行が遅いが、遺伝子で V180I という異常が出ている(図12)。MRI の Diffusion では皮質の cortical ribbon の高信号がみられ、機能画像

においては、CJD では著しい代謝低下がみられる。健常者と比較すると、小脳は若干の低下だが、大脳は極めて高度な代謝低下が起こっている。

言語症状のある CJD の症例。物の名前が出ないということで、某大学病院を受診し、AD と診断されていたが、2カ月ほどでほとんどコミュニケーションがとれなくなった。この症例も AD とするには進行が速いが、V180I に異常があり、CJD としては比較的緩やかな経過を示し、言語症状に一致した代謝低下がみられている。

#### 4 アミロイドイメージングによる FTD 診断

アミロイドイメージングによる FTD 診断について簡単に説明する。

FTD 診断の感度、特異性において、機能画像を使えば感度は高くなるが、特異性が悪いという問題点である。これは AD の混入が大きな問題になるだろう。AD を発症する10年も20年も前からアミロイドの蓄積が始まることが知られており、これを画像できれば、早期診断、特異的診断によいだろうと考えられている。発症後 FDG が低下し、tau が増加してくるとい

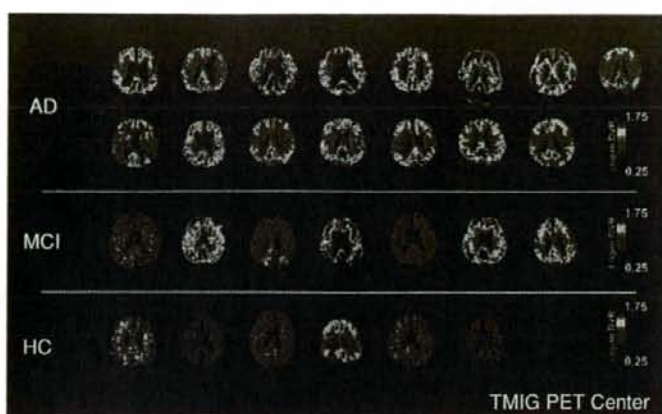


図13 PIB accumulation in AD/MCI/HC

われている<sup>3)</sup>。いろいろなトレーサーが提案されているが、<sup>11</sup>C-PIB が事実上の世界標準になっている。

図13は<sup>11</sup>C-PIBをAD, MCI, normal controlで調べた結果だが、ADはほとんど全員、MCI(Amnestic MCI)は約60%が陽性である。60歳以上の健常者では、約10~15%が陽性といわれており、早期の進展をみるために適していることからprospective studyが始まっている。しかし実際には、ADに特異的ではなく、アミロイドβ蛋白(Aβ)をみているので、DLBのcommon formやamyloid angiopathyでも陽性所見がみられると報告されており、決して疾患特異的なものではない。

健常者の例では、白質がほぼ均一、視床、脳幹部小脳髄質は若干高い分布になる。しかし、ADの例では、局所的な新皮質に分布し、楔前部、頭頂葉、前頭葉皮質などで局所的に高くなる。それに対し、FTDの例ではFDGの画像だけみると、側頭葉の内側が左右差をもって強く低下している。ここまででは、ADとの区別は非常に難しい。しかし<sup>11</sup>C-PIBの集積はFTDでは全くみられずADと明確に鑑別することができる。そういう意味で、FDGではADと区別の難しいFTDを除外でき、FTDに整理できるという意味で、この<sup>11</sup>C-PIBの意義があるのではないだろうか。

臨床的にFTDと診断された症例は、ADの

<sup>11</sup>C-PIB集積がないということから区別ができる。量も、ADは高度に増加するが、FTDは健常者と変わりが無い。例えば、FDGの画像を統計画像で、前頭側頭葉に代謝低下があるパターンをみると、「FTDだ」と診断しがちだが、この症例の場合、FDGで、前頭葉が低下している。<sup>11</sup>C-PIBが増加している場合には、ADの前頭葉低下型と考えるのか、あるいはFTDにADがオーバーラップしているのか、など、これから研究を続ける必要がある。

これらの疾患は、加齢変化なのか、何か病理学的、あるいは臨床症状と関連した意味があるものか、よくわからないが、経過を追って突き止めていかなければいけないと考える。

## 5 おわりに

機能画像で病気を診断するのは、これまで血流代謝画像が主体だったが、アミロイドイメージングができるようになり、1つの座標軸ができたような気がする。しかし、3次元空間のうち1次元がやっとできたということで、tauやα-synucleinを画像化するようなトレーサーが出てくると、より素晴らしい機能画像診断ができるのではないかと思う。

機能画像によるFTD診断は初期診断時に感度がよく、鑑別診断に有用性が高いと考える。病態を整理し、診断の精度を上げていく必要が



あるのではないだろうか。

アミロイドイメージングもADとの正確な鑑別や、 $A\beta$ 沈着にどういう意義があるのかを検討する上で、役に立つだろう。そして正確な診断をするためには、prospective study, 症例の蓄積・追跡, 病理の対応が当然ながら必要だということを考えている。

#### 文 献

1) Foster NL et al : FDG-PET improves accuracy

in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 130 : 2616-2635, 2007.

- 2) McMurtry A et al : Variations in regional SPECT hypoperfusion and clinical features in frontotemporal dementia. *Neurology* 66 : 517-522, 2006.
- 3) Klunk WE et al : Two year follow-up of amyloid deposition in patients with Alzheimer's disease. *Brain* 129 : 2805-2807, 2006.

## 質疑応答

座長 ● 百瀬 敏光 (東京大学医学部放射線科)  
演者 ● 石井 賢二 (東京都老人総合研究所ポジットロン  
医学研究施設)

**百瀬** FTD を様々な機能画像という観点からお話をいただきました。最後に AD と FTD の鑑別ということで、非常に有望なお話をいただけたと思いますが、どなたかご質問などございませんでしょうか。

**河村** 1つは、FTD が neuron psychology で最近話題になっているが、例えば semantic dementia で、左側頭葉の萎縮があって機能低下が起こり、同時に、右側頭葉症状が hyper になります。つまり、語義失語のようなかたちになり、描話能力が上がるといえることがあるのですね。最近、われわれも経験しましたが、様々な脱抑制行動が起こるが、その手順として頭頂葉 function が上昇する場合があります。アルツハイマー病なども、social cognitive function は上がっている場合があるのですね。ですから、その考え方は 1つ topic ですが、少なくとも SPECT レベルでは、semantic dementia の右半球は hyper ではないが、FDG-PET レベルではわかる可能性などがあるのでしょうか。

また、このことが注目されている 1つの理由は、自閉症の治療過程と analogical に考えられるのですね。例えば、自閉症の方たちは話すことができませんが、絵がすごくうまい。しかし、話せるようになると絵が下手になってしまう、ということと関連しているのです、すごく注目しています。画像でわかる可能性はないかということをお伺いします。

**石井** 代謝の画像は、病理と cell loss などとも対応していますが、やはり機能ですので、臨床症状とよく対応するのではないかと思います。

発言者 ●

河村 満 (昭和大学医学部神経内科)  
村山 繁雄 (東京都老人総合研究所高齢者  
ブレインバンク)  
鳥羽 研二 (杏林大学医学部高齢医学)  
佐々木貴浩 (慶應義塾大学医学部神経内科)

(発言順)

ですから、機能的に低下したり、亢進したりする所は反映しているはずだと思います。しかし、FTD は症例数も少なく、個人差も大きいので、私はまとまった印象はありません。アイデアとしては、十数例から数十例の症例数があれば相互的な解析をすることはできると思います。それが、臨床で先生方が観察されているものとマッチしていれば、意味のあるものとして提示できるのではないのでしょうか。

**河村** Argyrophilic grain disease の臨床症状を断片的にみていたのですが、記憶障害はメインではなく、むしろ、表情がなくなったりしますね。最近、われわれは、扁桃体の機能を臨床的に明らかにできないかという研究をしていますが、それがよく障害されています。あの画像は海馬だけではないですよ。

**石井** 扁桃核は、かなり代謝は強く落ちていると思います。形態的にみても、左右差があり萎縮しているということが特徴だと伺っていますが、PET で代謝のどこが低下しているかをみると、萎縮に見合わず代謝が低下しているような感じがするのは扁桃核ですね。

**河村** そうしますと、行動だけみるのではなく、もう少し突っ込んだ検査をすれば、AD との区別がわかるのではないのでしょうか。PIB も使って、確実にできる可能性があると思います。

**石井** どうもありがとうございます。

**百瀬** そのほかにいかがですか。

**村山** Grain には広範囲型と辺縁系型がありますが、広範囲型は頻度が低いのですが、この場合は広範囲型なのですね。恐らく、中核は同じだと思

います。高齢者に圧倒的に多いのは辺縁系型です。広範型は非常に少ないです。

**百瀬** ほかにいかがですか。

**鳥羽** *tau* と  $\alpha$ -synuclein の画像化の動物レベルや現在の世界の進捗状況を教えていただけますか。

**石井**  $\alpha$ -synuclein に関してはまだ全くないと思います。*tau* に関しては、*tau* だけに特異的なものではなく、アミロイド構造に集積するようなコンゴレッドやチオティラピンからの類似化合物を使っていますので、どちらにも集積性があるというトレーサーが多いのです。PIB はアミロイドに特異的といわれているが、*in vitro* では *tau* にも集積します。しかし親和性が大きく違うので、PET の *in vitro* の条件では集積はほぼアミロイド  $\beta$  を反映します。FDDNP は *tau* にもアミロイド  $\beta$  にも集積することはよく知られています。

ですから *tau* 特異的というのも、まだはっきりしたものは無いようです。

**佐々木** PIB について教えていただきたいのですが、病理でみますと、例えば 80 歳以上の control の方では、認知症の有無にかかわらず約 80% は老人斑がみつかりますよね。PIB は、threshold をある程度設定されていると思います。例えば下げていくと、control の方でもある程度みえてくるということはあるのでしょうか。

**石井** threshold の問題というよりは、構造で親和性の強弱が決まってくるのだと思います。いわゆる diffuse plaque には間違いなく PIB は入っているらしいです。ですから、正常老化も当然ある程度みつかるのではないかと思います。そういう意味では、感度は高いが、アルツハイマー病に対する特異性はそれほど高くないかもしれないですね。

しかし、量的にはアルツハイマー病における蓄積は圧倒的に多いので、*in vivo* のイメージングとしては、すっきりしているかもしれないとも思っています。

**佐々木** N 末のピロ化が効いているということですか。

**石井** PIB はピロ化されたアミロイドに親和性が高いともいわれていますが、PET のイメージでどの程度ピロ化が影響しているかはまだわかっていません。

**百瀬** いわゆる PIB のアミロイドに対する親和性とラクロプライドの D2 受容体に対する親和性と、dissociative constant のオーダーというのはどのくらい違うのですか。

**石井** 数字がすぐには出ていないですが、受容体に対する親和性や、抗原抗体反応の親和性ほど高くないと思います。特異性も悪いと思います。

**百瀬** どうもありがとうございました。

### 3. ポジトロン断層法 (PET) の現状と展望

東京都老人総合研究所附属診療所 診療所長  
石井賢二

#### はじめに

ポジトロン断層法 (positron emission tomography, PET) は、陽電子放出核種 (ポジトロン) で標識した薬剤を体内に投与し、その分布を断層画像に撮影することにより、さまざまな臓器の機能を3次元的にとらえることのできる技術である。PET は、全身の悪性腫瘍の診断に有用性が認識されるようになり、2002年に一部の疾患に保険適用も認められ、全国的な普及をみるに至った。

2008年12月現在PET検査のできる施設は、国内で206施設を数えるが(日本核医学会PET核医学分科会のホームページによる)、そのほとんどは腫瘍診断に特化した施設であり、脳検査の実績は少ない。全国で行われているPET保険診療のうち、脳疾患を対象とした検査件数は全体の3%にしかすぎず、さらに、研究を目的とした脳PET検査を実施しているのはごく限られた施設であるというのが現状である。しかし、1970年代に臨床PET撮影装置が実用化された当初から、PETの機器開発、トレーサ開発、データ解析技術開発を牽引してきた中心は脳研究であった。

この10年余りの間にファンクショナルMRI (magnetic resonance imaging)、脳磁図、近赤外分光法など、脳機能を非侵襲的に計測する技術は飛躍的な進歩を遂げ、いわゆる脳機能マッピングには多彩なアプローチが可能になった。それぞれに長所と短所があり、目的に応じた測定機器の選択が必要である。このなかで脳循環代謝量やさまざまな神経伝達現象を定量的に、再現性よく計測できる測定技術はPETにおいて他にはなく、PET

は今後も脳機能研究の中心的な技術として期待される。実用面でも、撮影装置の全国的普及によりいわばインフラが整った状態であり、認知症をはじめとする脳疾患の診断に、今後PETが普及することが予想される。

本稿では、このような背景をふまえて、脳神経領域におけるPETの現状と今後の展望を概観したい。

#### 放射性薬剤および測定装置の開発

PET検査の最大の特徴は、検査に用いる放射性薬剤を開発する自由度の大きさである。脳機能に関しては、血流、酸素代謝、ブドウ糖代謝といった基礎循環代謝量の他、ドパミン、アセチルコリン、GABA ( $\gamma$ -アミノ酪酸)、セロトニン、ヒスタミンなどの神経伝達機能を測定する標識薬剤が多数提案されている(表1)。PETはこれらを用いることで、脳における生理学的・病理学的プロセスを非侵襲的に、多面的かつ経時的に評価することが可能である。

また、神経伝達作動薬、あるいは遮断薬の受容体占拠率を測定することにより、治療薬の薬理作用を客観的に評価することも行われるようになった。さらに、アルツハイマー病における $\beta$ アミロイドのような疾患特異的な異常構造を検出した後、治療薬そのものの体内動態を追跡したりする分子画像としての応用は、今後ますます発展してゆくであろう。

一方、撮影装置の進歩も、脳神経領域の研究と診断技術の発展におおいに寄与している。3次元再構成の可能な現行世代のPET装置が1990年代

表 1 脳 PET 検査に用いられるおもな薬剤と測定できる機能

分類	薬剤名	測定できる脳機能	分類	薬剤名	測定できる脳機能		
脳循環代謝	H <sub>2</sub> <sup>15</sup> O	血流	ベンゾジアゼピン受容体	<sup>11</sup> C-WAY100635	セロトニン 1A 受容体		
	C <sup>15</sup> O <sub>2</sub>	血流		<sup>18</sup> F-FCWAY	セロトニン 1A 受容体		
	C <sup>15</sup> O	血液量		<sup>11</sup> C-flumazenil	中枢性ベンゾジアゼピン受容体		
	<sup>15</sup> O <sub>2</sub>	酸素代謝					
	<sup>16</sup> F-FDG	ブドウ糖代謝		<sup>11</sup> C-PK11195	末梢性ベンゾジアゼピン受容体		
	<sup>11</sup> C-methionine	アミノ酸代謝					
	<sup>18</sup> F-fluoro-ethyl-tyrosine	アミノ酸代謝		ヒスタミン受容体	<sup>11</sup> C-doxepine	ヒスタミン H <sub>1</sub> 受容体	
	<sup>18</sup> F-boronophenylalanine	アミノ酸代謝					
	ドバミン神経伝達	<sup>18</sup> F-FDOPA		ドバミン合成貯留	アデノシン受容体	<sup>11</sup> C-MPDX	アデノシン A <sub>1</sub> 受容体
		<sup>11</sup> C-CFT		ドバミントランスポータ密度	シグマ受容体	<sup>18</sup> F-CPFX	アデノシン A <sub>2A</sub> 受容体
<sup>11</sup> C-DTBA		II型小胞性モノアミントランスポータ	<sup>11</sup> C-TMSX				
<sup>11</sup> C-SCH23390		ドバミン D <sub>1</sub> 受容体	オピオイド受容体	<sup>11</sup> C-SA4503	シグマ 1 受容体		
<sup>11</sup> C-raclopride		ドバミン D <sub>2</sub> 受容体	細胞内シグナル伝達	<sup>11</sup> C-carfentanil	μオピオイド受容体		
<sup>11</sup> C-NMSP		ドバミン D <sub>2</sub> 受容体		<sup>11</sup> C-arachidonic acid	ホスホリパーゼ A <sub>2</sub> 活性		
アセチルコリン神経伝達	<sup>11</sup> C-MP4A	アセチルコリンエステラーゼ活性	アミロイド蓄積	<sup>11</sup> C-PIB	βアミロイド		
セロトニン神経伝達	<sup>11</sup> C-DASB	セロトニントランスポータ	<sup>18</sup> F-FDDNP	<sup>11</sup> C-SB-13	βアミロイド, 神経原線維変化		
	<sup>11</sup> C-MCN5652	セロトニントランスポータ			<sup>11</sup> C-BF-227	βアミロイド	

に開発され、全脳をカバーする撮影が可能となり、PETの画質も格段に向上した。それでも現行の装置の空間解像度は4~5mm程度であり、大脳皮質の大まかな局在を検出することはできるが、皮質の詳細な構造や神経核の機能を描出することはできない。多層性の検出器やγ線の飛行時間情報(time of flight)を利用する機能をもつ次世代のPET装置の開発も進められており、感度と分解能が格段に優れた臨床装置が実用化すれば、脳研究の飛躍的發展につながると期待される。また、小動物を高分解能で定量測定することのできるPET装置が開発され、遺伝子発現のモニターや薬剤開発に応用が期待される。

## 脳血管障害

酸素-15標識ガス(<sup>15</sup>O-ガス)による脳血流・酸素消費測定は、FDG (fluoro-deoxy-glucose)-PET

に先行して1996年に保険適用の認められた検査法である。定量測定には動脈血採血が必須であり、FDG-PETに比べると手間と時間がかかるため、実施している施設はそれほど多くはない。酸素摂取率の上昇は、将来の脳梗塞発症リスクを予測するもっとも信頼できる指標と考えられており<sup>1)</sup>、慢性虚血に対する血行再建術の適応判定のゴールドスタンダードとなる検査法である(図1)。しかし、脳卒中の臨床においてPETの役割は限られており、MRIやSPECT(single photon emission computed tomography)が診療の中心を担っているのが現状である。脳血管障害におけるPETの役割は、今後も病態メカニズムの解明や新たな診断法・治療法の評価などが中心となろう。

## 認知症診断

今後PETの高いニーズが期待されているのは、

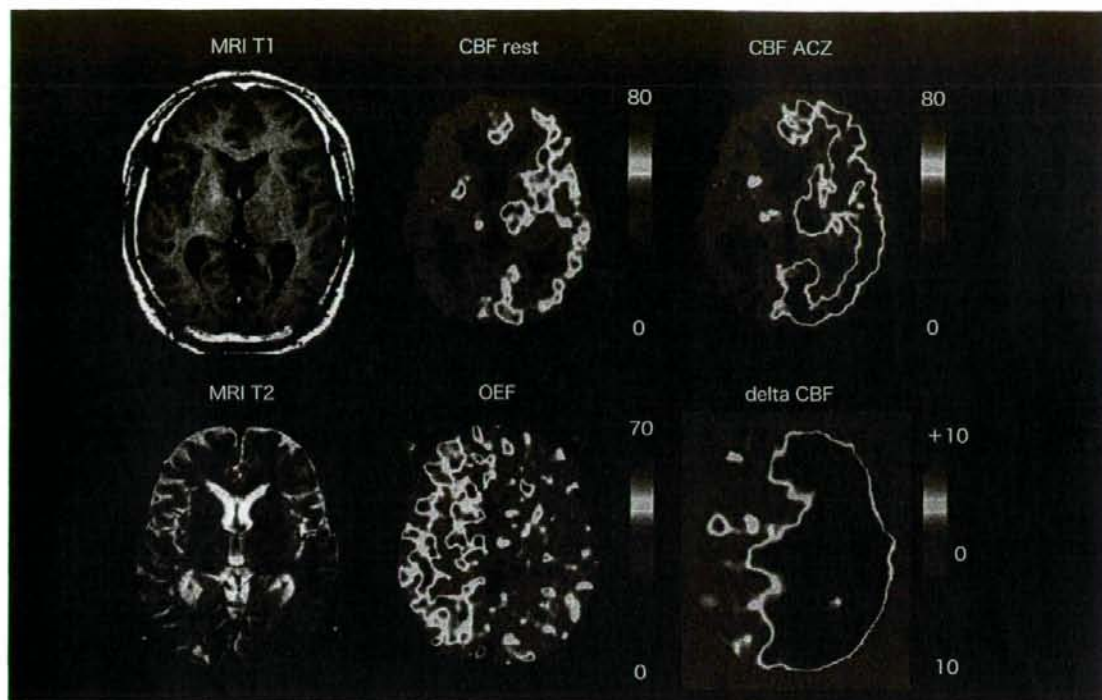


図 1  $^{15}\text{O}$ -ガス PET による脳虚血の診断

一過性脳虚血発作の 59 歳男性。MRI 上梗塞はないが、血管造影で右中大脳動脈の閉塞が確認されている。安静時の脳血流 (CBF rest) は右大脳半球で著明に減少し、酸素摂取率 (OEF) が上昇している。アセタゾラミドを負荷した時の血流反応 (CBF ACZ および delta CBF) は、OEF 上昇領域で欠如している。負荷血流測定が OEF 上昇領域を推定するうえで有用であることを示す。

認知症診断である。高齢化社会の到来により、認知症、とくにアルツハイマー病に対する早期治療的・予防的介入法の確立が火急の社会的要請となってきた。根本治療薬の開発が精力的に行われており、治療対象を早期に選び出すとともに、治療効果を客観的に評価するためのバイオマーカーの確立が求められている。

現在、アルツハイマー病のバイオマーカーとして精度が高いと考えられているのは、髄液バイオマーカー ( $\beta$  アミロイド ( $\text{A}\beta$ ), リン酸化タウ (pTau)), 3D MRI, FDG-PET および PET によるアミロイドイメージング (次項) である。これらは、現在世界規模で進められている ADNI (Alzheimer's disease neuroimaging initiative) 研究において、検査法の標準化と体系化が行われようとしている。FDG-PET は脳機能を忠実に反映し、

変性型認知症の早期鑑別診断に有用性が高い検査である<sup>2)</sup>。視覚的読影に加えて、健常者の画像データベースと患者の画像を比較し、統計学的に有意な代謝低下部位を検出する統計画像法が、軽微な変化をとらえる感度が高く、認知症の早期診断に有用である (図 2)。

### アミロイドイメージング

UCLA やピッツバーグ大学<sup>3)</sup>、トロント大学などにより、アルツハイマー病で老人斑を形成する  $\beta$  アミロイド蛋白を標識する PET 製剤が相次いで開発された。このなかでピッツバーグ大学の開発した  $^{11}\text{C}$ -PIB (Pittsburgh Compound-B) が現在のところもっとも感度と特異性に優れ、世界の 40 以上の施設で臨床評価が行われている。PIB によるアミロイドイメージングの自験例を図 3 に

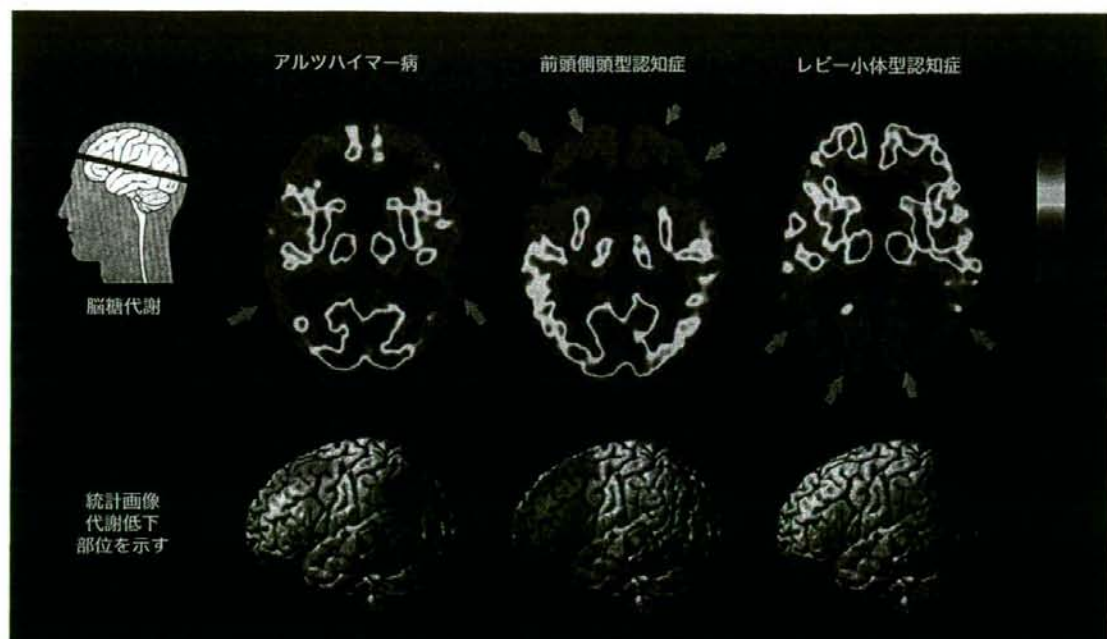


図 2 代表的認知症疾患の症例の FDG-PET 画像と統計画像

左からアルツハイマー病 (AD), 前頭側頭型認知症 (FTD), レビー小体型認知症 (DLB) の FDG-PET 画像を示す。AD では側頭頭頂葉皮質, FTD では前頭葉と前部側頭葉皮質, DLB では側頭頭頂葉に加え後頭葉の代謝低下が認められ, それぞれの疾患に特徴的な代謝低下パターンが認められる。

示す。わが国では, 東北大学を中心に独自の診断薬の臨床研究が行われている。

このアプローチは, 疾患特異的な異常蛋白蓄積のプロセスそのものを画像化できるので, アミロイド蓄積を阻止あるいは除去することのできる根本治療法が開発された場合, そのモニターに利用できると期待されている。また, アミロイド蓄積が始まるのは実際に認知機能障害が発症する数十年前に遡ると考えられており, 発症前診断への応用も期待されている。アミロイドプローベと同様の発想で, 変性疾患で脳に蓄積する異常蛋白, たとえばリン酸化タウやリン酸化 $\alpha$ -シヌクレインを特異的に標識する PET 製剤が開発されれば, レビー小体型認知症やタウオパチーなど, 変性疾患の特異的診断も可能となる。

## パーキンソン病関連疾患

動作緩慢や筋固縮, 振戦などのパーキンソン症状を呈する疾患は, 黒質線条体ドパミン神経系の

神経伝達効率の低下が共通した背景であることが知られている。PET では, ドパミンを産生・放出する節前神経線維と, ドパミンの受容体が存在する節後神経線維の機能を別々に診断することができる。

節前マーカとしては, ドパミン合成貯留能をみる $^{18}\text{F}$ -FDOPA (FD), ドパミン再取り込み部位 (ドパミントランスポーター) を標識する $^{11}\text{C}$ -CFT (carbomethoxy-3 $\beta$ -(4-fluorophenyl) tropane, CFT) などが用いられている。一方, 節後マーカとしては,  $\text{D}_2/\text{D}_3$ 受容体を標識する $^{11}\text{C}$ -raclopride (RA) や $^{11}\text{C}$ -N-methyl-spiperone (NMSP) などが用いられる。

パーキンソン病では, 被殻における節前機能が被殻後背側部から低下してくるが, 尾状核は相対的に保たれる。臨床症状に左右差のある症例では, 症状の優位側と対側の被殻で低下が高度である。節後機能は正常に保たれるか, アップレギュレーションを反映してやや上昇する。パーキンソン病

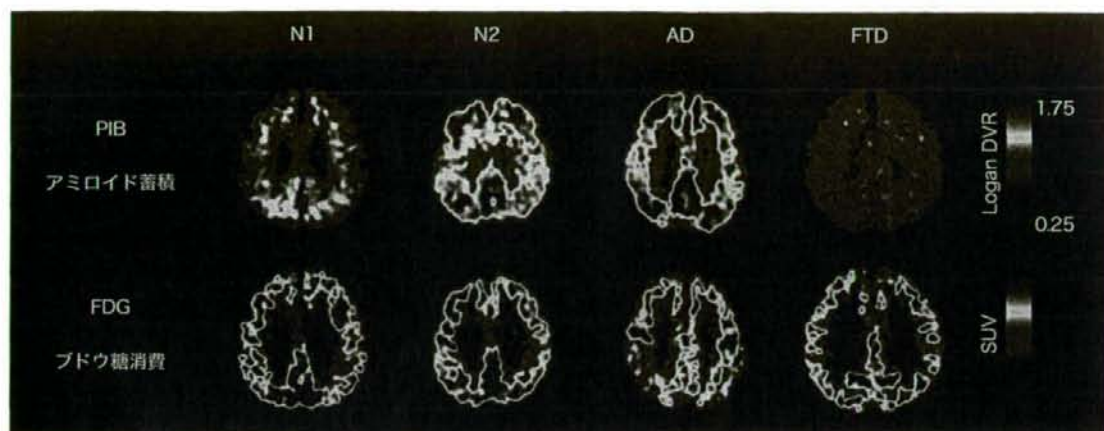


図 3 PET によるアミロイドイメージング

左より健常者 (N1, N2), アルツハイマー病 (AD), 前頭側頭型認知症 (FTD) における PIB-PET (アミロイド蓄積: 上段) と FDG-PET (ブドウ糖代謝: 下段) を示す。健常者 (N1) と FTD ではアミロイド蓄積は認められないが, AD だけでなく健常者の一部 (N2) でもアミロイド蓄積が認められる。N2 が今後 AD に進展することを予想しているか否かについては, 追跡研究による検討が必要である。

DVR: distribution volume ratio, SUV: standardized uptake value.

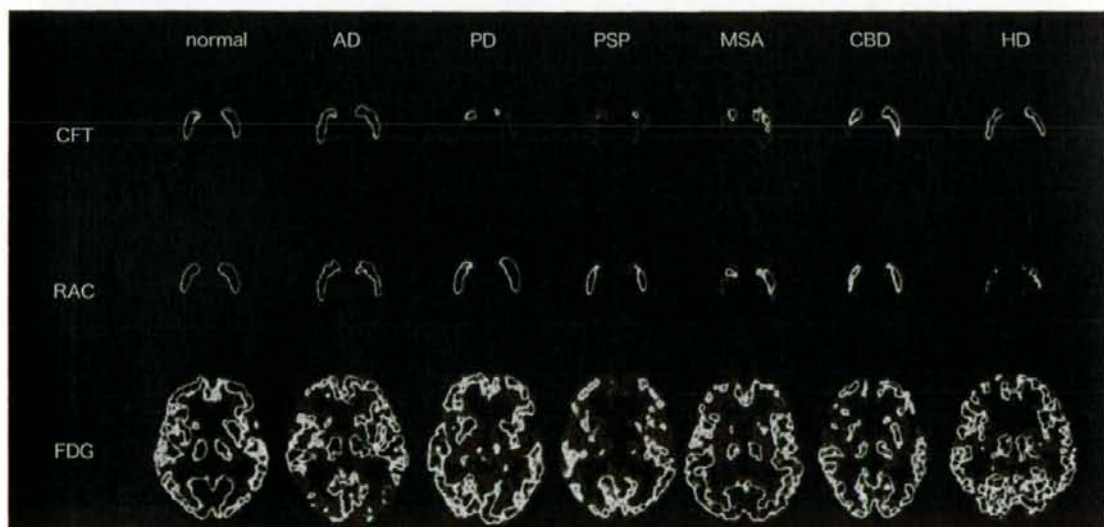


図 4 パーキンソン病関連疾患の PET 画像による鑑別

上段 (CFT):  $^{11}\text{C}$ -CFT によるドパミントランスポータ密度 (節前機能), 中段 (RAC):  $^{11}\text{C}$ -raclopride によるドパミン  $\text{D}_2$  受容体密度 (節後機能), 下段 (FDG):  $^{18}\text{F}$ -FDG による脳ブドウ糖代謝画像。

左より, normal: 健常者, AD: アルツハイマー病, PD: パーキンソン病, PSP: 進行性核上性麻痺, MSA: 多系統萎縮症, CBD: 大脳皮質基底核変性症, HD: ハンチントン病, の PET 画像を示す。PSP, MSA, CBD は節前・節後機能とも障害され, ドパミン PET だけでは鑑別できないが, FDG 画像は疾患に特徴的なパターンがあり, 鑑別に有用である。

とその他のパーキンソン病関連疾患 (多系統萎縮症, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症など) の鑑別には, 節後マーカーが有用である。ドパ

ミン系 PET のみで節後ニューロンの変性を伴うパーキンソン病関連疾患の鑑別は困難だが, それぞれの疾患は特徴的な脳代謝低下パターンを有す



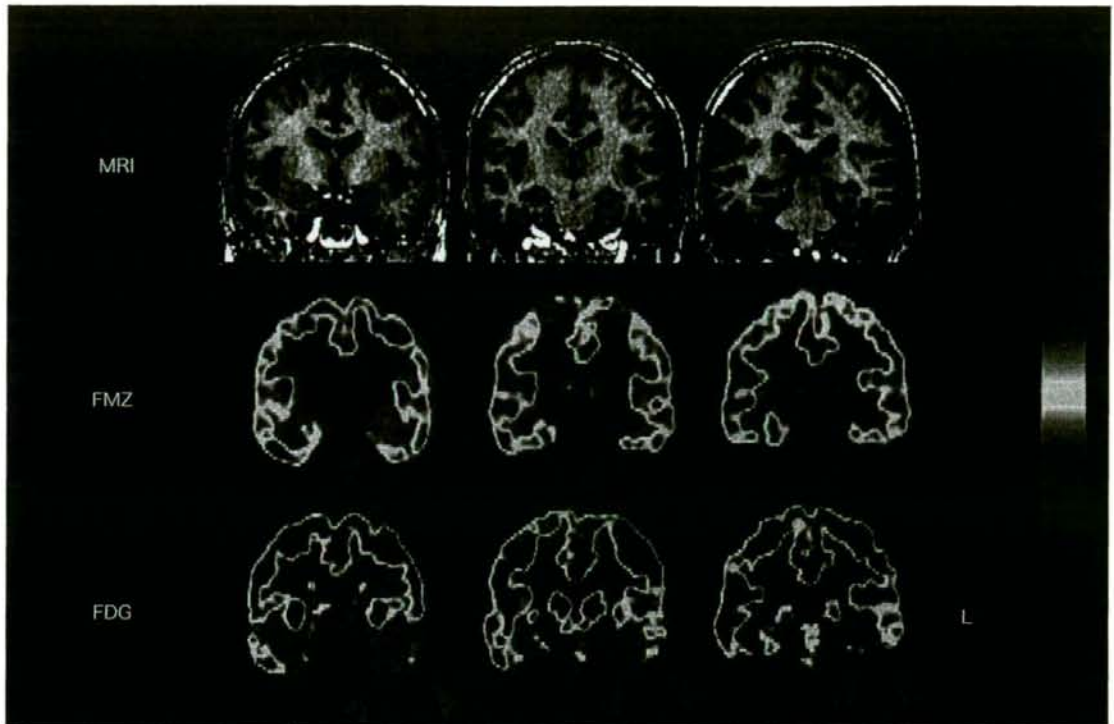


図 5 FDG-PET と FMZ-PET による側頭葉てんかんの焦点診断例

40 歳女性。難治性の繰り返す複雑部分発作。FMZ-PET (中段) では、左側頭葉内側に限局した集積低下が見られる。FDG-PET (下段) では、左側頭葉の内側から先端部、外側皮質に及ぶ広範な代謝低下が認められる。左内側型側頭葉てんかんと診断され、外科的治療により発作が消失した。

るので、実際には FDG-PET が診断にもっとも有用な情報を与えてくれる (図 4)。

薬物治療が困難なパーキンソン病患者に対して、深部脳刺激 (DBS) が行われているが、治療が奏効するメカニズムはかならずしもわかっていない。これらの治療法のメカニズムを解明する目的で、PET 検査が行われている。また、近年変性したドパミン産生神経細胞を補充するための ES 細胞移植などの治療法開発にも、PET を用いた効果判定が必須となろう。

## てんかん

FDG-PET は、外科的治療を前提とした難治性部分てんかんの焦点検索に対して保険適用が認められている。実際には、側頭葉てんかんの焦点側の決定に有用であるとのエビデンスが多く出されている。中枢性ベンゾジアゼピン受容体標識薬で

ある<sup>11</sup>C-flumazenil (FMZ) は、FDG よりも焦点診断の特異性が高いが、感度は低いといわれている (図 5)。FMZ と同等の SPECT 製剤である<sup>123</sup>I-*iomazenil* は、保険適用が認められ、臨床に利用できる。

## 脳腫瘍

FDG-PET は、脳腫瘍に対する保険適用が認められているが、正常脳組織自体がもっとも高い FDG 取り込みを示す組織であり、腫瘍が存在するとその部位の糖代謝は正常脳組織よりも低くなることが多い。実際には FDG-PET による脳腫瘍の検出率は低く、その診断的意義はごく限られている。一方、メチオニンなどのアミノ酸製剤やコリンは正常脳への取り込みが少なく、腫瘍組織で増加するので脳腫瘍の存在・範囲診断、悪性度診断、放射線壊死との鑑別診断に有用性が高い<sup>4)</sup> (図 6)。



図 6 メチオニン PET による放射線壊死と再発性脳腫瘍の鑑別診断

左側頭葉神経膠腫 (astrocytoma grade 3) 摘除, 放射線照射を施行して 1 年後に対側の側頭葉が腫脹. 右側頭葉にはメチオニン集積はなく, 放射線壊死と診断されたが, 左側頭葉内側にメチオニン集積が認められ, 残存腫瘍または再発と診断された.

しかし, 半減期の短い $^{11}\text{C}$ で標識されたこれらの薬剤を用いるにはサイクロトロンと専用の合成装置を備えなければならず, また 1 回の合成で検査可能な件数も限られているため, 普及を図ることはむずかしい. FDG を補う腫瘍診断薬剤として, 半減期が長く配達供給も可能な $^{18}\text{F}$ 標識のアミノ酸などの普及が待たれる.

## 精神疾患

内因性精神疾患の治療には, 神経伝達機能調整薬が多く用いられる. うつ病に対しては, セロトニン増強効果のある選択的セロトニントランスポータ阻害剤 (SSRI) が広く用られるようになった. 統合失調症の治療薬の多くはドパミン拮抗作用を有しており, 病気の原因を神経伝達に求めるドパミン仮説として, 一世を風靡した歴史がある.

内因性精神疾患の特異的診断に有効な PET 検査はないが, PET により薬物の神経受容体占拠率を計測することができるので, さまざまな精神疾患治療薬の薬理作用を客観的に評価することができるようになった. こうした知見に基づいて, 新しい向精神薬の開発や, 用量設定も行うことがで

き, 疾患の薬力学的理解が進んでいる.

## おわりに

脳神経領域における PET の現状と展望について述べた. このなかで, アミロイドイメージングの登場は, 今後の認知症診断・治療に大きな影響を与える出来事である. PET は, さまざまな脳疾患の診断や病態理解に役立つだけでなく, 治療薬の開発にも今後積極的に利用されてゆくようになるであろう. 最先端の技術としての発展と, 成熟した診断技術としての普及の両面を期待したい.

### 参考文献

- 1) Grubb, R. L. Jr, et al.: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. *JAMA*, **280**: 1055~1060, 1998.
- 2) Silverman, D. H., et al.: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*, **286**: 2120~2127, 2001.
- 3) Klunk, W. E., et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, **55**: 306~319, 2004.
- 4) Nariai, T., et al.: Usefulness of L- [methyl- $^{11}\text{C}$ ] methionine-positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J. Neurosurg.*, **103**: 498~507, 2005.