

- (2007).
- 4) Irie T, Fukushi K, Namba H, Iyo M, et al.: Brain acetylcholinesterase activity ; Validation of a PET tracer in a rat model of Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, **37** : 649-655 (1996).
 - 5) Ji B, Maeda J, Sawada M, Ono M, et al.: Imaging of peripheral benzodiazepine receptor expression as biomarkers of detrimental versus beneficial glial responses in mouse models of Alzheimer's and other CNS pathologies. *J Neurosci*, **28** : 12255-12267 (2008).
 - 6) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, **55**: 306-319 (2004).
 - 7) Koole M, Lewis DM, Buckley C, Nelissen N, et al.: Whole-body biodistribution and radiation dosimetry of ¹⁸F-GE067 ; A radioligand for in vivo brain amyloid imaging. *J Nucl Med*, **50** : 818-822 (2009).
 - 8) Kung MP, Hou C, Zhuang ZP, Skovronsky D, et al.: Binding of two potential imaging agents targeting amyloid plaques in postmortem brain tissues of patients with Alzheimer's disease. *Brain Res*, **1025** : 98-105 (2004).
 - 9) Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease ; Implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, **132** (Pt 5) : 1355-1365 (2009).
 - 10) Maeda J, Suhara T, Zhang MR, Okauchi T, et al.: Novel peripheral benzodiazepine receptor ligand [¹¹C]DAA1106 for PET ; An imaging tool for glial cells in the brain. *Synapse*, **52** : 283-291 (2004).
 - 11) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, Ota T, et al.: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol*, **28** : 731-736 (2007).
 - 12) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et al.; Consortium on DLB : Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies ; Third report of the DLB Consortium. *Neurology*, **65** : 1863-1872 (2005).
 - 13) Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE : Anatomic standardization ; Linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med*, **35**: 1528-1537 (1994).
 - 14) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE : Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet*, **344** : 895 (1994).
 - 15) O'Brien JT, Colloby SJ, Pakrasi S, Perry EK, et al.: Alpha4beta2 nicotinic receptor status in Alzheimer's disease using ¹²³I-5IA-85380 single-photon-emission computed tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, **78** : 356-362 (2007).
 - 16) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, Aotsuka A, et al.: Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology*, **73** : 273-278 (2009).
 - 17) Shinotoh H, Namba H, Fukushi K, Nagatsuka S, et al.: Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease ; A positron emission tomography study. *Ann Neurol*, **48** : 194-200 (2000).
 - 18) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al.: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, **355** : 2652-2663 (2006).
 - 19) Yasuno F, Ota M, Kosaka J, Ito H, et al.: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [¹¹C]DAA1106. *Biol Psychiatry*, **64** : 835-841 (2008).
 - 20) Yoshita M, Taki J, Yokoyama K, Noguchi-Shinohara M, et al.: Value of ¹²³I-MIBG radioactivity in the differential diagnosis of DLB from AD. *Neurology*, **66** : 1850-1854 (2006).

パーキンソン病

—基礎・臨床研究のアップデート—

IV. 検査・診断

画像検査

PET, SPECT—パーキンソン病における治療効果の評価—

篠遠 仁

IV. 検査・診断

画像検査

PET, SPECT—パーキンソン病における治療効果の評価—

Assessment of therapeutic drugs, deep brain stimulation, and gene therapy in Parkinson's disease by PET and SPECT

篠遠 仁

Key words : positron emission tomography (PET), single photon emission computed tomography (SPECT), パーキンソン病, 遺伝子治療, 深部刺激

はじめに

PET (positron emission tomography) と SPECT (single photon emission computed tomography) による機能画像が、パーキンソン病 (PD) の病態解明、診断利用のみではなく、薬物療法、深部刺激療法、遺伝子治療の効果評価に用いられるようになってきた。

本稿では最初に機能画像からみた PD の病態について述べ、次に PD における各種の治療法の評価について最新の知見を概説することとする。

1. パーキンソン病の病態

a. ドパミン系

これまでドパミンニューロン機能を測定する多くの放射性リガンドが開発され、PD の病態解明、診断に応用されてきた。6-[¹⁸F]フルオロ-L-ドーパ ([¹⁸F]ドーパ) は、L-ドーパに ¹⁸F 標識した PET 用の放射性薬剤である。 [¹⁸F]ドーパは脳内に取り込まれた後に L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素によって 6-[¹⁸F]フルオロ-L-ドパミンとなり、シナプス小胞に貯蔵される。したがって [¹⁸F]ドーパを放射性薬剤として用いた PET では L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の

活性とドパミン貯蔵能の指標を得ることができ、PD において [¹⁸F]ドーパ PET を行うと左右差のある線条体の、特に被殻の後半部分において、著しい [¹⁸F]ドーパの取り込みの低下がみられる (図 1)¹⁾。

ドパミントランスポーター (DAT) は、シナプス間隙に放出されたドパミンを再利用のために取り込む働きがある。DAT の機能測定には、PET 用リガンドとして ¹¹C で標識したトロパン化合物である [¹¹C]CFT などが用いられている。SPECT 用リガンドとしては ¹²³I で標識したトロパン化合物として [¹²³I]β-CIT, [¹²³I]FP-CIT があり、このうち [¹²³I]FP-CIT は欧州において商品化されて DAT-Scan[®] と呼ばれている。

2型モノアミン小胞性トランスポーター (VMAT2) は、細胞質内のドパミンをシナプス小胞に取り込む働きがある。VMAT2 に対するリガンドとして [¹¹C]ジヒドロテトラベナジン ([¹¹C]DTBZ) がある。PD を対象として、DAT や VMAT2 に対する放射性薬剤を用いた PET あるいは SPECT を行うと、 [¹⁸F]ドーパ PET と同様の所見が得られる。

ドパミンニューロンの後シナプス機能を測定するリガンドとしてドパミン D1, D2 受容体に対する放射性リガンドがある。ドパミン D2 受

Hitoshi Shinotoh: Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences 放射線医学総合研究所分子イメージングセンター

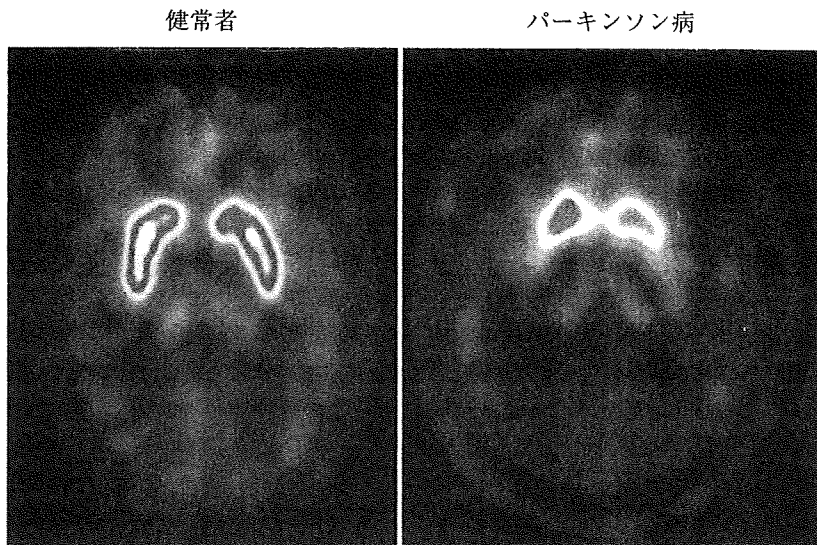


図1 6-[¹⁸F]フルオロ-L-ドーパ PET の画像

左は健常者の画像であり、線条体が良好に描出されている。右はパーキンソン病患者の画像であり、線条体、特に被殻における [¹⁸F]ドーパの取り込みの低下が著しい。

容体に対しては [¹¹C]ラクロプライドが用いられることが多い。初期の PD では線条体の [¹¹C]ラクロプライド結合が増加しており、これは D2 受容体が up-regulation しているか、あるいはシナプスにおける内在性のドーパミン濃度が低いためと考えられている²⁾。進行期 PD では線条体の [¹¹C]ラクロプライド結合は正常または軽度低下している³⁾。

ドーパミン D1 受容体に対する放射性リガンドとしては [¹¹C]SCH23390 が用いられることが多い。PD において D1 受容体の代償的变化はみられず、 [¹¹C]SCH23390 結合は正常である⁴⁾。

b. 糖代謝と血流

[¹⁸F]フルオロデオキシグルコース (FDG) はグルコースの類似体に ¹⁸F 標識した放射性薬剤であり、糖代謝の測定に用いられる。脳の糖代謝はシナプス活動を反映して増減する。PD ではネットワーク解析(主因子分析)を行うと脳内の糖代謝のパターンに健常者とは異なる特有の変化がみられる。すなわち、淡蒼球、視床、小脳、感覚運動野の糖代謝が相対的に高く、前運動野、補足運動野、頭頂後頭連合野の糖代謝が相対的に低くなる (PD related metabolic covariance pattern: PDRP)⁵⁾。これらの領域の多くは

随意運動の計画とその遂行に関与する領域である。

PD を対象として [^{99m}Tc]ECD を放射性薬剤として用いた SPECT を行うと [¹⁸F]FDG PET と同様の変化のパターン (PDRP) がみられ、診断に有用である⁶⁾。

c. 脳内コリン神経系

PD では初期でも軽微な認知機能の障害がみられ、進行すると認知症を伴うことが多い。20 年以上前から剖検脳の検索で、PD においてドーパミン系のみではなく、コリン神経系も障害されていることが示されていた。最近になり、PET によって PD、認知症を伴う PD、Lewy 小体型認知症におけるコリン神経系の障害が明らかにされてきた。著者らの研究では PD においては脳皮質のアセチルコリンエステラーゼの活性が健常者と比べて 17% ほど低下していた⁷⁾。さらに認知症を伴う PD および Lewy 小体型認知症では脳皮質のアセチルコリンエステラーゼ活性の著しい低下がみられた。認知症を伴う PD や Lewy 小体型認知症の治療にコリンエステラーゼ阻害薬であるリバスチグミンや塩酸ドネペジルが有効であることが示されているが、脳内コリン神経系の低下が著しいためと考えら

れる⁹⁾。

d. 活性化ミクログリア

脳内のミクログリアは健常の脳では数が少なく安静状態にあるが、いったん脳障害が起こると活性化され、このときミクログリアはミトコンドリアの外膜に末梢性ベンゾジアゼピン受容体を発現する。ミクログリアの活性化は変性過程の活動性の指標となるのではないかと考えられている。^{[14C]PK11195}は末梢性ベンゾジアゼピン受容体に結合するリガンドである。PDにおいて^{[14C]PK11195}をリガンドとして用いて脳内ミクログリアの活性をみると、中脳において高い活性がみられ、線条体におけるDATの減少、すなわち黒質線条体ドパミンニューロン病変の程度と相関したとの報告がある⁹⁾。

2. 薬物治療のモニター

a. 脳内糖代謝、血流への影響

PDにおいてL-ドーパ治療を行うと、脳内グルコース代謝が正常パターンに近づく。すなわち、亢進していた淡蒼球/被殻、感覚運動野、小脳虫部の糖代謝が減少する⁹⁾。すなわち先に述べたPDに特有のPDRP活動が減少したということである。PDRP活動の減少の程度は、臨床的なパーキンソン症状の改善の程度と相関する。

b. 黒質線条体ドパミンニューロン病変進行への影響

‘ドパミンアゴニストは黒質ドパミンニューロンに対して神経保護作用がある’、あるいは‘L-ドーパ治療は黒質ドパミンニューロンに対して毒性がある’という命題を調べるためにSPECTとPETを用いて大規模な縦断的研究が行われた。臨床症状は治療薬によって修飾されるので黒質ドパミンニューロン病変の進行をみるのに適切ではなく、画像評価が代理指標として適切であろうと考えられた。

^[123I]β-CITを用いてプラミペキソール(ドパミンアゴニスト)とL-ドーパ治療のPDの黒質ドパミンニューロン病変進行への影響が調べられた(CALM-PD-CIT)¹⁰⁾。対象は82例のPD患者で、無作為に42例はプラミペキソール(0.5

mg/日)で治療を受け、40例はカルビドーパ/L-ドーパ(25mg/100mg)3錠/日で治療を受けた。これらの症例において^[123I]β-CIT SPECTを治療前、22カ月後、34カ月後、46カ月後に行った。その結果、プラミペキソール治療群、L-ドーパ治療群のそれぞれにおいて、治療前に比べて、22カ月後には線条体への^[123I]β-CITの取り込みが7.1±9.0% vs 13.5±9.6% (p<0.04)低下し、34カ月後には10.9±11.8% vs 19.6±12.4% (p<0.009)低下し、46カ月後には16.0±13.3% vs 25.5±14.1% (p<0.01)低下していた。すなわちプラミペキソール治療群の方がL-ドーパ治療群よりも有意に線条体の^[123I]β-CIT取り込みの低下率が少なかった。プラミペキソール治療群の方が黒質ドパミンニューロンの変性が少なかったと考えられた。以上の結果は、プラミペキソールに神経保護作用があるか、L-ドーパにドパミン神経への毒性があることを示唆すると解釈された。

^[18F]ドーパPETを用いてロピニロール(ドパミンアゴニスト)とL-ドーパ治療のPD症例の黒質ドパミンニューロン病変進行への影響が調べられた(REAL-PET study)¹¹⁾。対象は162例のPD患者で、2年間無作為に68例はロピニロールで治療され、59例はL-ドーパで治療された。被殻における^[18F]ドーパの取り込みの2年間の低下率はロピニロール群で14.1%であり、L-ドーパ群で22.9%であり、ロピニロール群の方が有意に少なかった(p<0.001)。ロピニロール治療の方がL-ドーパ治療よりも黒質ドパミンニューロン病変の進行が遅くなると解釈された。

L-ドーパ治療がPDにおける黒質ドパミンニューロン病変の進行を加速する可能性があるということから、361例のPDを対象としてL-ドーパ治療の影響について臨床、画像的な検討が行われた(ELLDOPA study)¹²⁾。361症例をカルビドーパ/L-ドーパの37.5mg/150mg/日、75mg/300mg/日、150mg/600mg/日、偽薬群の4群に分けて40週間治療し、2週間の休薬期間を設けた後にunified Parkinson's disease rating scale (UPDRS)と^[123I]β-CIT SPECTを用い

て評価した。その結果、UPDRSは、偽薬群で7.8点低下し、L-ドーパ150mg/日群で1.9点低下し、L-ドーパ300mg/日群では1.9点低下し、L-ドーパ600mg/日群では1.4点改善していた。すなわち、臨床症状は偽薬群に比べてL-ドーパ群の方が用量依存的に改善していた。一方、 $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ の取り込みは偽薬群で1.4%低下し、L-ドーパ150mg/日群で6%低下し、L-ドーパ300mg/日群で4%低下し、L-ドーパ600mg/日群で7.2%低下していた。すなわち $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ SPECTではL-ドーパ群において用量依存的にPDの進行が速いことを示唆する結果であった。以上のように臨床症状と画像データの結果が相反するものとなった。

そもそも $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ SPECTや $[^{18}\text{F}]$ ドーパPETが黒質線条体ドパミンニューロンの変性・脱落の代理指標となるという前提でこれらの治療は行われた。しかし $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ SPECTで測定しているDAT機能や $[^{18}\text{F}]$ ドーパPETで測定しているL-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素は治療薬の長期投与によって修飾される可能性が十分にある。このために画像の結果と臨床症状の結果が不一致となっている可能性がある。改めて専門家の会議で検討した結果、 $[^{123}\text{I}]\beta\text{-CIT}$ SPECTや $[^{18}\text{F}]$ ドーパPETは必ずしもPD進行の代理指標としては適切ではないと結論された¹³⁾。

3. 深部脳刺激療法

深部脳刺激法では刺激装置をonにした状態とoffにした状態とで脳の糖代謝を比較することによって刺激の効果を測定することができる。視床下核の深部刺激を行うと、L-ドーパ治療と同様に亢進していた淡蒼球/被殻、感覚運動野、小脳虫部の糖代謝が正常に近づく⁵⁾。すなわち、PDRP活動が減少する。これは視床下核の深部刺激によって淡蒼球の神経活動が減少した結果と考えられる。小脳虫部における糖代謝の減少は、大脳と視床との異常な同調性の振動活動が抑制されたためと考えられる。

4. 遺伝子治療

過活動となっている視床下核の活動を抑制するためにグルタミン酸脱炭酸酵素(GAD)遺伝子を視床下核にアデノ随伴ウイルスを用いて定位脳手術で投与するという治療法が開発された。GADは抑制系神経伝達物質であるGABAの合成酵素である。この遺伝子治療が、進行したPD患者12例を対象として試みられ、手術の前と6カ月後、12カ月後に $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PETを行って変化を調べた¹⁴⁾。その結果、運動機能は手術の3カ月後から改善し、手術から6カ月後に行った $[^{18}\text{F}]\text{FDG}$ PETでは、手術と同側の視床において糖代謝が低下し、同側の運動野、前運動野の糖代謝が増加していた。これはGAD遺伝子の投与により視床下核、淡蒼球内節の活動が低下し、運動野、前運動野の活動が亢進したためと考えられる。ネットワーク解析を行うとPDRPが手術と同側では低下していたが、非手術側では増加していた。以上から視床下核へのGAD遺伝子治療は有望な治療法であると考えられた。

PDの5症例を対象として線条体にアデノ随伴ウイルスを媒介としてヒトL-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の遺伝子を導入する第1相臨床試験が行われた。評価には6- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-L-m-チロシンを放射性薬剤としたPET検査が用いられた¹⁵⁾。6- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-L-m-チロシンはL-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素にて代謝され、ドパミン神経終末に貯蔵されるので、L-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の活性を反映する放射性薬剤である。その結果、手術の3カ月後には運動症状が若干改善した。手術から6カ月後のPET検査では被殻における6- $[^{18}\text{F}]$ フルオロ-L-m-チロシンの取り込みが25-31%増加した。以上から、ヒトL-芳香族アミノ酸脱炭酸酵素の遺伝子治療は有望な治療法と考えられた。

おわりに

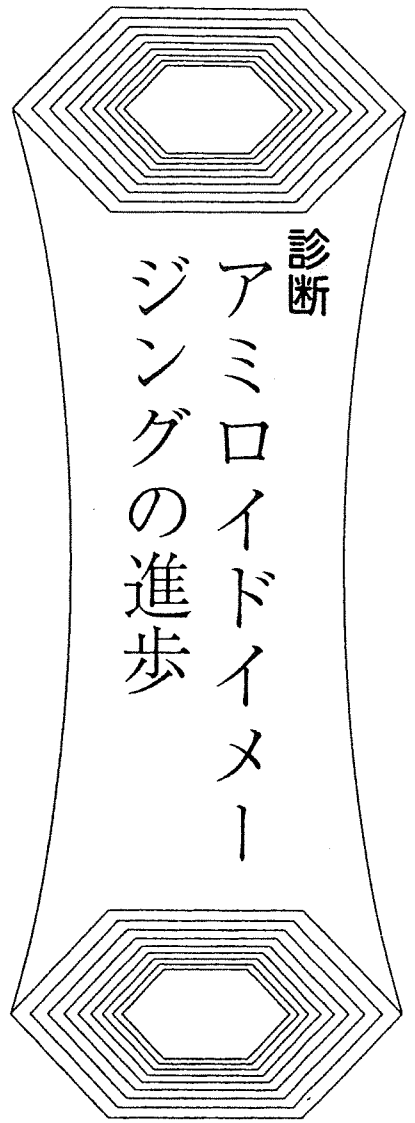
PET、SPECTはPDにおける治療効果の代理指標として重視され、数多くの治療研究に用い

られるようになり、今後も画像検査の応用が期待されている。しかし、一方では画像所見も治療薬によって修飾される可能性も指摘されるよ

うになり、その応用には慎重な姿勢が求められるようになっている。

■ 文 献

- 1) Nandhagopal R, et al: Functional imaging in Parkinson disease. *Neurology* 70: 1478-1488, 2008.
- 2) Rinne UK, et al: Positron emission tomography demonstrates dopamine D2 receptor supersensitivity in the striatum of patients with early Parkinson's disease. *Mov Disord* 5: 55-59, 1990.
- 3) Brooks DJ, et al: Striatal D2 receptor status in patients with Parkinson's disease, striatonigral degeneration, and progressive supranuclear palsy, measured with 11C-raclopride and positron emission tomography. *Ann Neurol* 31: 184-192, 1992.
- 4) Shinotoh H, et al: Dopamine D1 receptors in Parkinson's disease and striatonigral degeneration: a positron emission tomography study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 56: 467-472, 1993.
- 5) Asanuma K, et al: Network modulation in the treatment of Parkinson's disease. *Brain* 129: 2667-2678, 2006.
- 6) Eckert T, et al: Quantification of Parkinson's disease-related network expression with ECD SPECT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 34: 496-501, 2007.
- 7) Shinotoh H, et al: Positron emission tomographic measurement of acetylcholinesterase activity reveals differential loss of ascending cholinergic systems in Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* 46: 62-69, 1999.
- 8) Emre M, et al: Rivastigmine for dementia associated with Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2509-2518, 2004.
- 9) Ouchi Y, et al: Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 57: 168-175, 2005.
- 10) Parkinson Study Group: Dopamine transporter brain imaging to assess the effects of pramipexole vs levodopa on Parkinson disease progression. *JAMA* 287: 1653-1661, 2002.
- 11) Whone AL, et al: Slower progression of Parkinson's disease with ropinirole versus levodopa: The REAL-PET study. *Ann Neurol* 54: 93-101, 2003.
- 12) Fahn S, et al: Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med* 351: 2498-2508, 2004.
- 13) Ravina B, et al: The role of radiotracer imaging in Parkinson disease. *Neurology* 64: 208-215, 2005.
- 14) Feigin A, et al: Modulation of metabolic brain networks after subthalamic gene therapy for Parkinson's disease. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 19559-19564, 2007.
- 15) Eberling JL, et al: Results from a phase I safety trial of *hAADC* gene therapy for Parkinson's disease. *Neurology* 70: 1980-1983, 2008.



診断
アミロイドイメー
ジングの進歩

篠 遠 仁

はじめに

2002年に Shoghi-Jadid¹⁾が¹⁸F]FDNPを用いたPET研究を報告し、続いて2004年に Klunk²⁾らが¹¹C]PIBを用いたPET研究を報告し、アミロイドイメーシングの時代が幕を開けた。この技術は、ヒトの脳内のアミロイドβ蛋白の蓄積を見ることができる技術であり、アルツハイマー病(AD)の診断を大きく変えようとしている。

ここではアミロイドイメーシングの進歩について述べ、MRIによる早期AD診断支援システムとしてわが国で広く応用されているブイエ

スラド[®]プラスとの組み合わせによる研究結果についても紹介する。

アミロイドイメーシング

ADではアミロイドβ蛋白が凝集して不溶性の線維形成がなされてアミロイドとなり脳に沈着し、老人斑を形成する。アミロイドβ蛋白の脳への蓄積はADの発症の10年以上も前から始まると考えられており、早期にアミロイドβ蛋白の脳への蓄積を制御することがADの発症と進行を食い止めることに繋がるのではないかと期待されている。現在、抗アミロイド療法とし

てアミロイドβ蛋白の産生を阻害するβ-およびγ-セクレターゼの阻害薬、アミロイドβ蛋白の凝集を阻害する薬物、蓄積したアミロイドβ蛋白を取り除く治療法として抗体療法、ワクチン療法などの開発が進められている。こうした状況から、アミロイドイメージングにはADの超早期診断法と抗アミロイド療法のモニター法としての2つの大きな有用性があると考えられる。

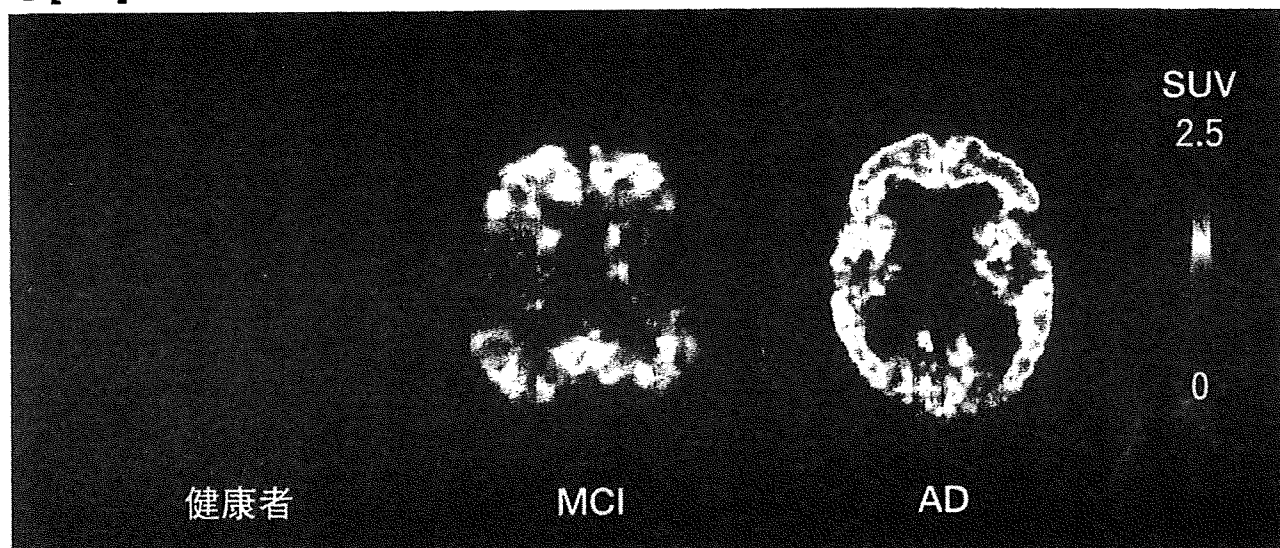
アミロイドイメージング剤は、アミロイドの染色剤が基本構造となっており、これを血液脳関門を通りやすいように変えてアイソトープで標識した化合物である。これまで多くのアミロイドイメージング剤が開発されてきたが、このうちピッツバーグ大学で開発した ^{11}C CPiBはアミロイドβ蛋白に高い親和性を持って結合する優れたPET用のイメージング剤である。欧米、オーストラリア、日本、韓国において数多くの研究施設で用いられている。放射線医学総合研

究所では2005年8月から ^{11}C CPiBを用いた認知症研究を行ってきた。

^{11}C CPiB PETの画像と臨床研究の結果

^{11}C CPiBを健康成人に静脈投与すると、いったん脳全体に取り込まれた後に速やかに洗い出される。静脈投与から30分以降には大脳皮質および小脳皮質における集積は低く、大脳および小脳の白質、脳幹に中等度の ^{11}C CPiBの結合が見られる(図①左)。大脳および小脳の白質、脳幹への集積はアミロイドβ蛋白とは関係がない非特異的結合と考えられている。これに対してAD症例では、大脳皮質に高い ^{11}C CPiB結合が見られ、白質よりは ^{11}C CPiB結合が高くなる(図①右)。大脳皮質の中では、とくに前頭皮質、外側および内側頭頂皮質(楔前部)に高く集積する。AD症例においても小脳皮質では健康者と同様に ^{11}C CPiB結合が低いので、小脳皮質を参照領域として大脳皮質との比をとり、こ

①¹¹C]PIB PET の画像



¹¹C]PIB を静脈投与40分から60分にかけての画像である。Standardized Uptake Value (SUV) で表示した。健康者では大脳皮質の¹¹C]PIB 結合は低く、白質の結合がやや高くなっている。軽度認知障害 (MCI) 症例では、大脳皮質と白質の¹¹C]PIB 結合が同程度となっており、アルツハイマー病 (AD) では、大脳皮質の方が白質の¹¹C]PIB 結合よりも高くなっている。

これを¹¹C]PIB 結合の指標とすることが多い。¹¹C]PIB 結合の指標に一定の基準を設けて、PIB 陰性、PIB 陽性と判定される。

軽度認知障害 (MCI) は、もの忘れはあるが、日常生活は保たれている状態であり、MCI のうち年に約12%程度の症例がADに移行する。こうしたことからMCIのうちの多くの症例がADの前駆状態と考えられている。MCIを対象として¹¹C]PIB PETを行うと、60%程度の症例がPIB陽性となる (図①²⁾)。その後の経過を追うとPIB陽性例がADに移行していくことが示されている。³⁾

多数の高齢の健康者において¹¹C]PIB PETを行うと、10%から20%の症例がPIB陽性であることが分かってきた。⁴⁾⁵⁾ これらの高齢者がいずれMCIからADに至るのか、そのまま健康者のまま留まるのかは明らかでなく、現在、世界のアミロイドイメージングを行っている施設において経過が追われているところである。

またPIB陽性であることが必ずしもADに疾患特異的ではないことも明らかとなった。PIB陽性となるAD以外の疾患としては、アミロイドアンギオパチーがある⁶⁾。PIBは老人斑のアミロイドβ蛋白に特異的に結合するのではなく、脳血管のアミロイドβ蛋白にも結合する。ただし、アミロイドアンギオパチーでは¹¹CPIB結合の分布がADとは異なり、後頭皮質に比較的高いと報告されている⁶⁾。その他、レビー小体型認知症の80%程度の症例においてPIB陽性となる^{7,8)}。これはレビー小体型認知症では多くの症例で老人斑を伴っているためと考えられている。

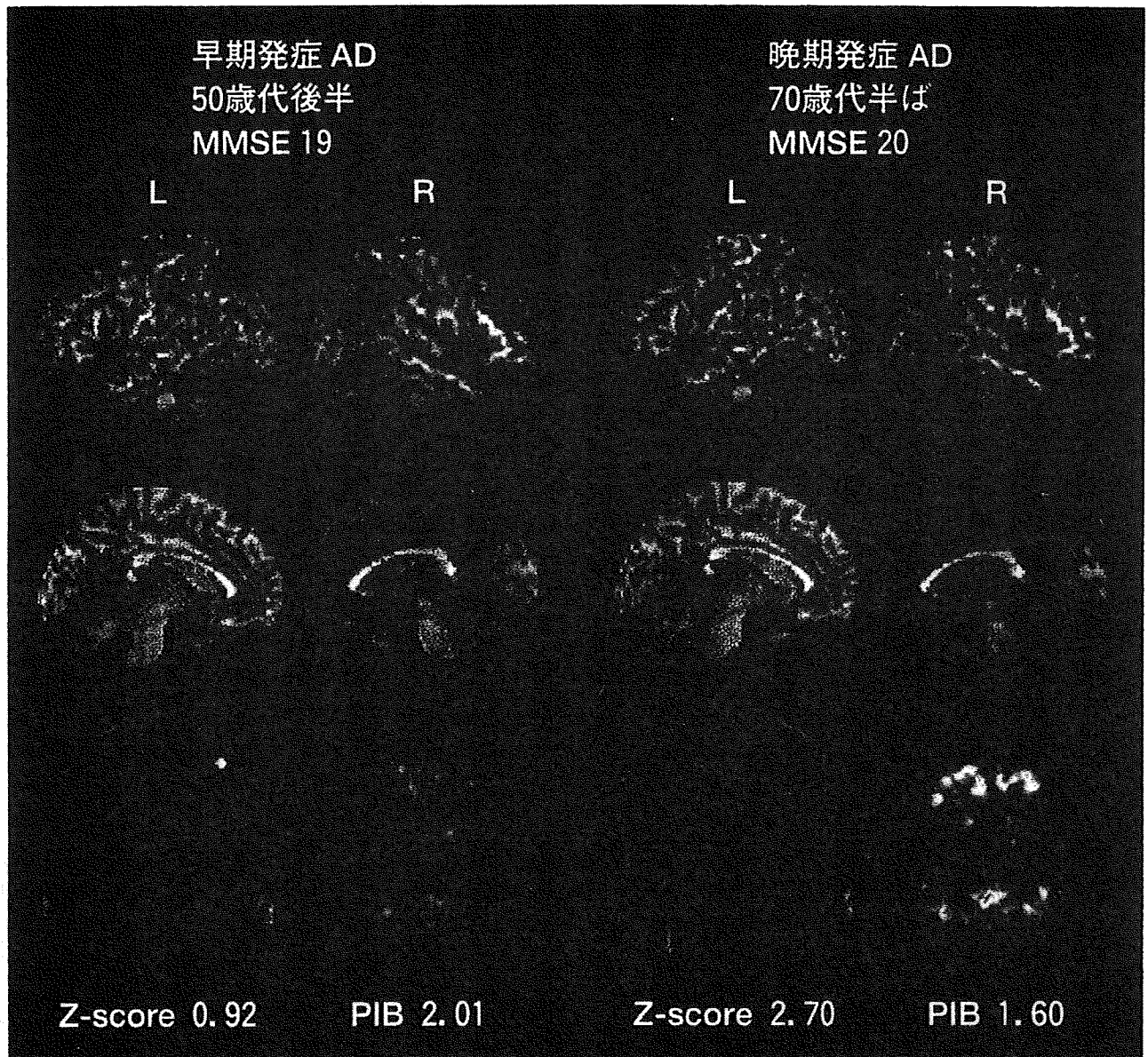
早期発症ADと晩期発症AD

ブイエスラド[®]は早期AD診断支援のためのMRI解析用のソフトウェアであり、ボクセル単位でADの各症例の脳の灰白質の容積を健康成人データベースと比較して低下部位を示すこ

とができる。海馬・海馬傍回の一部を含む領域に関心領域を設けており、この関心領域の灰白質の容積をZスコアで表示して萎縮度の指標とする。最近、グレードアップされたブイエスラド[®]プラスでは、さらに大脳皮質および小脳皮質の灰白質容積の低下（Zスコア）をカラースケールで脳表に投射して表示できるようになった。

晩期発症のADでは、海馬・海馬傍回の関心領域のZスコアが高値である症例がほとんどであるが、65歳未満で発症する早期発症のADでは、必ずしも関心領域のZスコアが高くはならない症例が多い。この点についてブイエスラド[®]プラスと¹¹CPIB PETを組み合わせた検討を行った。対象は早期発症AD 8例と晩期発症AD 11例である。これらの症例はいずれも¹¹CPIB PETで、PIB陽性であることが確認された症例である（図②）。その結果、早期発症ADでは、海馬・海馬傍回の萎縮が見られず、楔前部および外側頭頂皮質の萎縮が見られる症例が

②バイエスラド®プラスと[¹¹C]PIB PET の画像



左の画像は早期発症のアルツハイマー病 (AD) 症例の画像である。早期発症 AD では、海馬・海馬傍回の一部を含む関心領域の Zスコアは0.92と正常である。脳表表示画像では灰白質容積の低下が楔前部および外側頭頂皮質、外側前頭皮質に見られる。なお、左図の中の右下の図は[¹¹C]PIB PET の画像で PIB 陽性である。右の画像は晚期発症 AD の画像である。晚期発症 AD では関心領域の Zスコアは2.70と高く、萎縮があることを示す。しかし、脳表にはほとんど萎縮が見られない。右図の中の右下の図は[¹¹C]PIB PET の画像で PIB 陽性である。

③早期発症および晩期発症アルツハイマー病 (AD) のブイエスラド®プラスの所見

	Zスコア1.5以上	楔前部の萎縮	外側頭頂皮質の萎縮
早期発症 AD (n=8)	5例 (62%)	4例 (50%)	5例 (62%)
晩期発症 AD (n=11)	9例 (82%)	0例 (0%)	4例 (36%)

約半数あることが確認された。晩期発症ADでは、海馬・海馬傍回の萎縮がほとんど(82%)の症例で見られ、楔前部の萎縮が見られる症例は1例もなかった(表③)。

おわりに

アミロイドイメージングのみで、ADの早期診断、鑑別診断することが必ずしもできるわけではないことが明らかとなってきた。しかし、アミロイドが全く沈着していない症例はADとは考えられない

ことから、アミロイドイメージングは他の診断法と組み合わせながら今後も活用されていく重要な診断法であると考えられる。

放射線医学総合研究所

分子イメージングセンター 上席研究員

旭神経内科リハビリテーション病院

副院長

文献

- (1) 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)
- (2) Klunk, WE., et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306~319(2004)
- (3) Wolk, DA., et al.: Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann. Neurol.*, 65, 557~568(2009)
- (4) Mintun, MA., et al.: [¹¹C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 446~452(2006)

①Aizenstein, HI., et al.: Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. Arch. Neurol., 65, 1509~1517(2008)

②Johnson, KA., et al.: Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. Ann. Neurol., 62, 229~234(2007)

③Edison, P., et al.: Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C] PIB positron emission tomography. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry, 79, 1331~1338(2008)

④Gomperts, SN., et al.: Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. Neurology, 71, 903~910(2008)

薬価基準収載

劇薬

処方せん医薬品：注意—医師等の処方せんにより使用すること

骨粗鬆症治療剤／骨ページェット病治療剤

アクトネル[®]錠17.5mg

リセドロン酸ナトリウム水和物錠

- 効能・効果、用法・用量及び禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

AJINOMOTO.

製造販売元：味の素株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

h/c
ヒューマン・ヘルスケア企業



販売元

イーザイ株式会社
東京都文京区小石川4-6-10

商品情報お問い合わせ先：イーザイ株式会社 お客様ホットライン
☎0120-419-497 9~18時（土、日、祝日9~17時）

CN-ACL0904-1

FDG-PET によるアルツハイマー病の 早期診断

伊藤 健吾, 加藤 隆司



アルツハイマー病早期診断：画像診断を中心に

FDG-PET によるアルツハイマー病の 早期診断

伊藤 健吾, 加藤 隆司

I. はじめに

高齢化社会の進展に伴い認知症の増加は深刻な社会問題であり、その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 (AD) の制圧はとくに必要性が高く、期待されるどころ大である。AD では症状発現の数十年以上前から、老人斑などの病理学的変化が生じているとされ、根本的治療法の開発とともに今後は出来る限り早期に AD を診断して治療を開始することが必要となる。

AD の診断の基本は NINCDS-ADRDA などの臨床診断基準に基づく診断であるが、AD の病初期とくに軽度認知障害 (MCI: mild cognitive impairment) の段階では臨床診断基準を満たさない。[F-18]fluorodeoxyglucose (FDG)を用いる positron emission tomography (PET) は MCI の段階で将来の AD への進

行を予測できると期待されているが (Drzezga et al., 2005; Anchisi et al., 2005), 科学的エビデンスはまだ充分ではないとされ、多施設が参加する前向き臨床試験による科学的エビデンスの確立が強く求められている。

II. 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 1)。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方、一次感覚運動野、一次視覚野、基底核、視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域は PET の断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発された SPM (statistical parametric mapping), 3D-SSP (three dimensional 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 1)。SPM, 3D-SSP では、

Early diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET

Kengo Ito, Takashi Kato

国立長寿医療センター長寿脳科学研究部 [〒474-8511 愛知県大府市森岡町源吾 36-3]

Department of Brain Science and Molecular Imaging
National Institute for Longevity Sciences National Center
for Geriatrics and Gerontology (36-3 Gengo Morioka-cho,
Obu-shi, Aichi 474-8511, Japan)

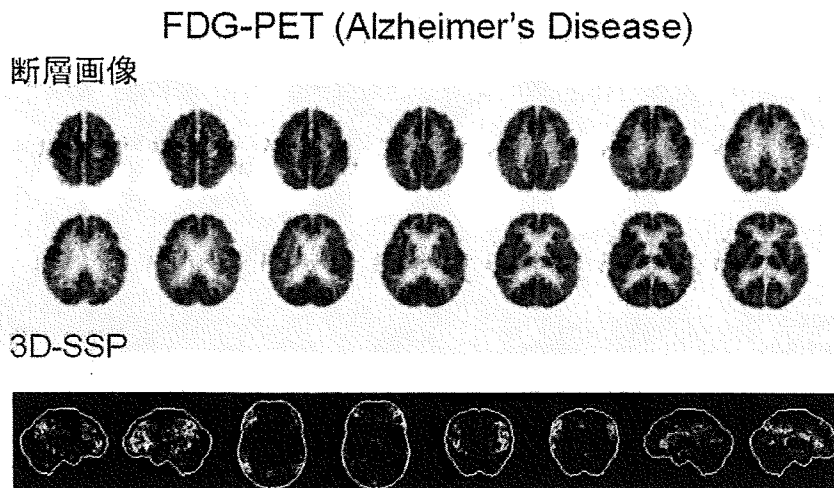


図 1. アルツハイマー病の典型例の FDG-PET 所見

方法に違いがあるが、ともに画像の解剖学的標準化を行い、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を可能としている。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 (Silverman, 2004) では、AD の診断能は、剖検脳の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、NINCDS-ADRDA, DSM-IV などの臨床診断基準による診断で probable AD は感度 66%、特異度 77%

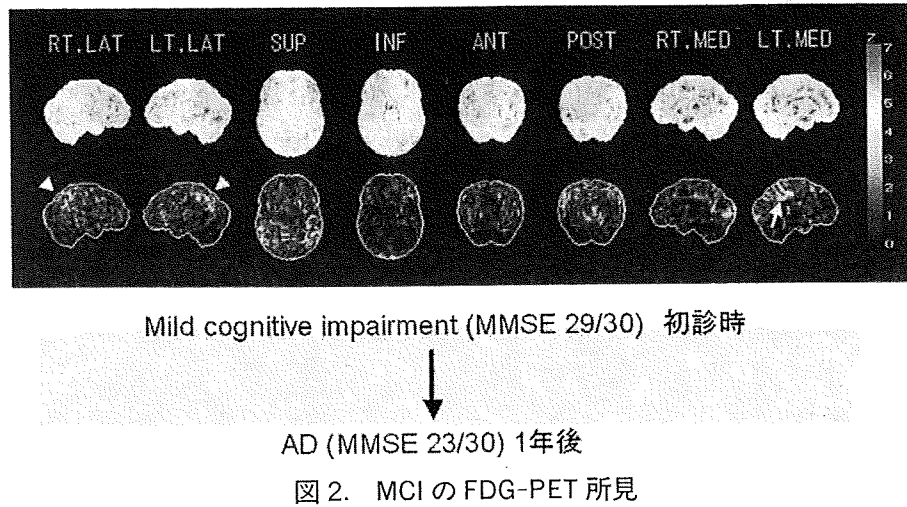
であるが、FDG-PET による診断では、感度 91.5%、特異度 70% と報告され、臨床診断基準によるよりも FDG-PET の診断能が高いとされている。SPM や 3D-SSP などの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比では probable AD を対象とした場合、視覚的評価の感度 79%、特異度 88% から、3D-SSP では感度 94%、特異度 99% に診断能が向上したと報告されている (Burdette et al., 1996)。

III. FDG-PET による早期診断の可能性

認知症の前段階である MCI でも早期の AD と同様に楔前部から後部帯状回にかけてのグルコース代謝の低下が見られるものは短期間に進行して AD へ移行する可能性が高いといわれているので SPM や 3D-SSP を用いた画像の統計解析による診断が有用である。

図 2 には物忘れを主訴に当施設の外来を受診した MCI の症例を提示する。初診時には臨床的に AD の診断基準を満たさず、MCI とされたが 1 年後に AD へ移行した症例である。初診時の FDG-PET の 3D-SSP 所見ではこの時点ですでに後部帯状回のみならず、頭頂葉皮質に糖

MCI段階でのADの早期診断



代謝の低下が見られ、早期 AD が疑われる所見である。

FDG-PET による AD の早期診断の報告としては 3D-SSP を用いた検討で、感度 94%、特異度 99% が報告されている (Burdette et al., 1996)。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 (Herholz et al., 2002)。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 への進行予測を 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 (Drzezga et al., 2005)。

IV. アルツハイマー病の早期診断に関する前向きコホート研究

このように 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ついて Medicare の保険適用と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、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総合研究事業の一環として「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-Japan: Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan)」を 2005 年度から開始した (<http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>)。

研究の目的は前述のとおりであるが、FDG-PET に加えて、MRI、神経心理検査も総合的に評価する内容でプロトコルが構成されている。PET 検査については、断層画像の視覚評価に加えて 3D-SSP による統計画像の読影を行う。SEAD-Japan では MRI も並行して評価する。MRI に関しては、初回登録時と 3 年間の経過終了時の MRI 検査を必須にしている。MRI の評価については、視覚読影に加えて、画像統計解析を行う。症例ごとに voxel-based morphometry (VBM) による脳萎縮の定量評価を行うとともに、3 年間の経過観察後、AD 進展群と非進展群の間で脳萎縮の群間比較なども行う。

研究参加施設と代表者を表 1 に示す。この研

表 1. SEAD-Japan 参加施設

参加施設	代表者氏名	代表者所属部署
国立長寿医療センター	伊藤 健吾 鷺見 幸彦	長寿脳科学研究部 外来診療部
京都大学	福山 秀直	高次脳機能総合研究センター
先端医療センター 神戸大学	千田 道雄 前田 潔	分子イメージング研究グループ 大学院医学系研究科精神医学
県西部浜松医療センター	尾内 康臣	先端医療技術センター
東京都老人総合研究所	石井 賢二	附属診療所
兵庫県立姫路循環器病センター	石井 一成	放射線科
木沢記念病院中部療護センター	奥村 歩	脳神経外科
大悟病院・藤元早鈴病院	三山 吉夫	精神科
東北大学	目黒 謙一	高齢者高次脳医学

中央読影によるPETのパターン分類

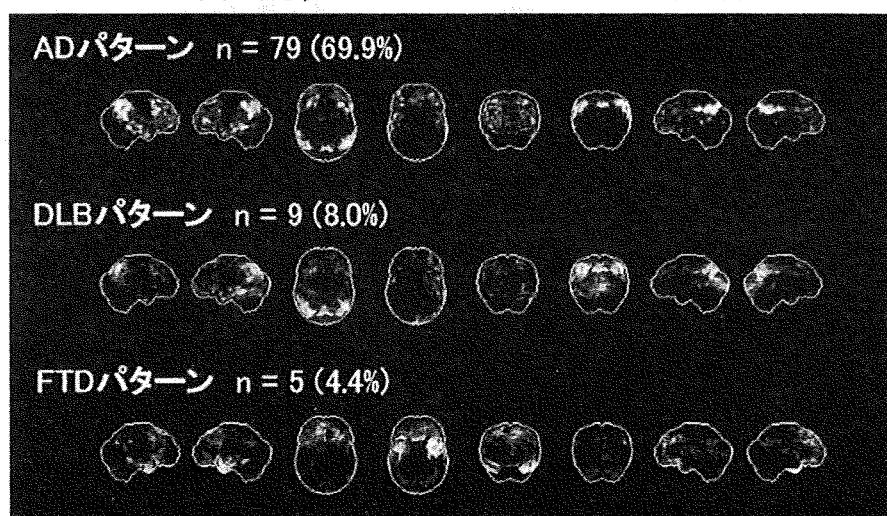


図 3. FDG-PET の中央読影の結果とそれにもとづいた正常データベースとの群間比較

究では大学病院医療情報ネットワーク研究センター (UMIN センター) にデータサーバを置いて、インターネット経由で登録するシステムを採用している。各施設では、インターネット経由で登録フォームを開いて順番に入力することにより、登録の可否が自動的に判定される。そしていったん登録すれば取り消しはできない。また、臨床試験登録を UMIN センターで行っているため、SEAD-Japan に関する内容を日本語と英語で参照することが出来る (<http://indice.umin.ac.jp/>)。

最終的に 114 症例の登録があり、2009 年 1 月末現在 2 年目 (一部 3 年目) の追跡調査を行っている。これまでに 1) 神経心理検査等臨床データの解析、2) PET 画像の中央読影の実施と PET 画像の画像解析、4) MRI 画像の画像解析を分担して実施し、登録された症例群の特徴を明らかにしている。

PET 画像については中央読影での判定で 69.9% が AD パターンと判定され、その他に DLB パターン 8.0%、FTD パターン 4.4% であった。図 3 にはそれぞれのパターンを示した

症例をまとめて正常データベースと群間比較した結果を示すが、読影結果に合致した所見を示している。

厳密な診断基準にもとづく MCI の患者コホートを確立し、3 年間の追跡調査を完遂することにより、AD の早期診断法の確立が可能と考えている。

V. J-ADNI

AD の根本治療薬 (disease modifying drug) が開発段階にあるが、その治験では次の問題点を解決せねばならない。(1) 従来の臨床症状のみに依拠した評価法では、結果にばらつきが大きく効果判定が不確実である、(2) AD 初期に対応する MCI や軽症 AD を対象とする治験は長期間と莫大な費用を要する、(3) disease modifying drug の効果判定には、疾患の本質過程に直結した “surrogate marker” が不可欠である。

米国ではこれらの問題を解決することを目的に現在より大規模で包括的な前向き臨床研究が進行中で、2005 年から北米約 50 施設が参加して、ADNI (Alzheimer’s Disease Neuroimag-

ing Initiative) が始まっている (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>)。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 MRI、PET、生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている (図 4)。PET については FDG-PET に加えて超早期診断および根本治療薬の効果判定の切り札と期待されている PIB によるアミロイドイメージングが途中から追加された。ADNI では AD を評価する surrogate marker としての画像、生物学的マーカーの標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのためわが国でも、平行して行われる米国、欧州、豪州 ADNI 研究と共に世界 4 極共同研究の 1 極としてアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究 Japanese Alzheimer’s Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) が 2007 年から開始されることになった (図 5)。

J-ADNI では、MRI を用いた脳容積測定、PET による機能画像評価などの脳イメージングと、血液・脳脊髄液などのバイオマーカー測定、疾患関連遺伝子の探索、神経心理学的検査を柱に、経時的な評価を施行する。このため、

ADNI: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

-Verified by the National Institute on Aging (NIA) August 2005-

Study Type: Observational
Study Design: Natural History, Longitudinal, Prospective Study
Total Enrollment: 800 (MCI, AD, and NC)
Study start: July 2005 Expected completion: October 2009



<http://www.loni.ucla.edu/ADNI/>

Principal investigator: Michael W. Weiner, MD
University of California, San Francisco

図 4. ADNI の概要