

トピックス

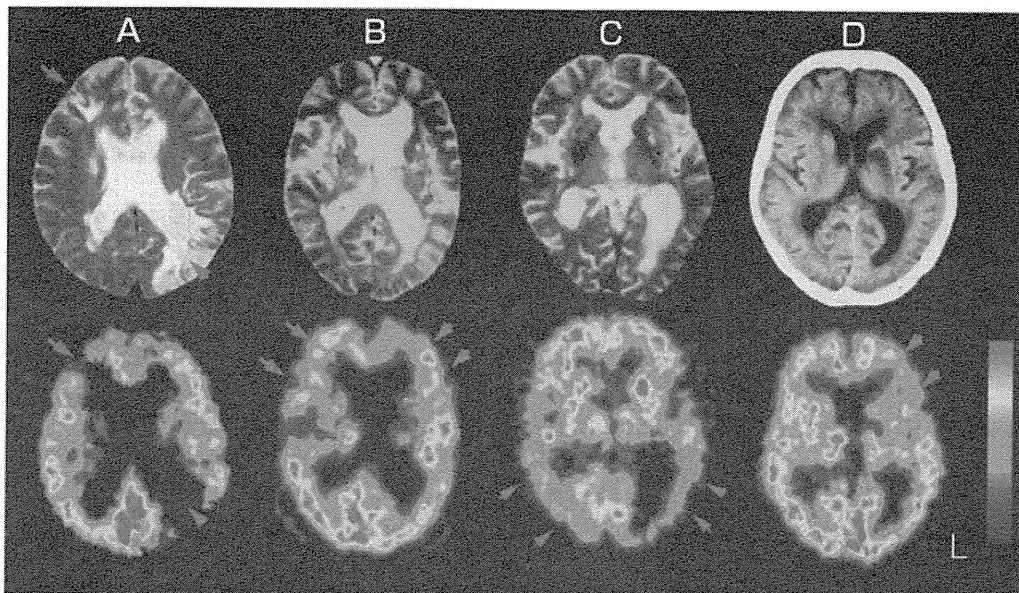


図2. 脳血管性認知症の画像診断

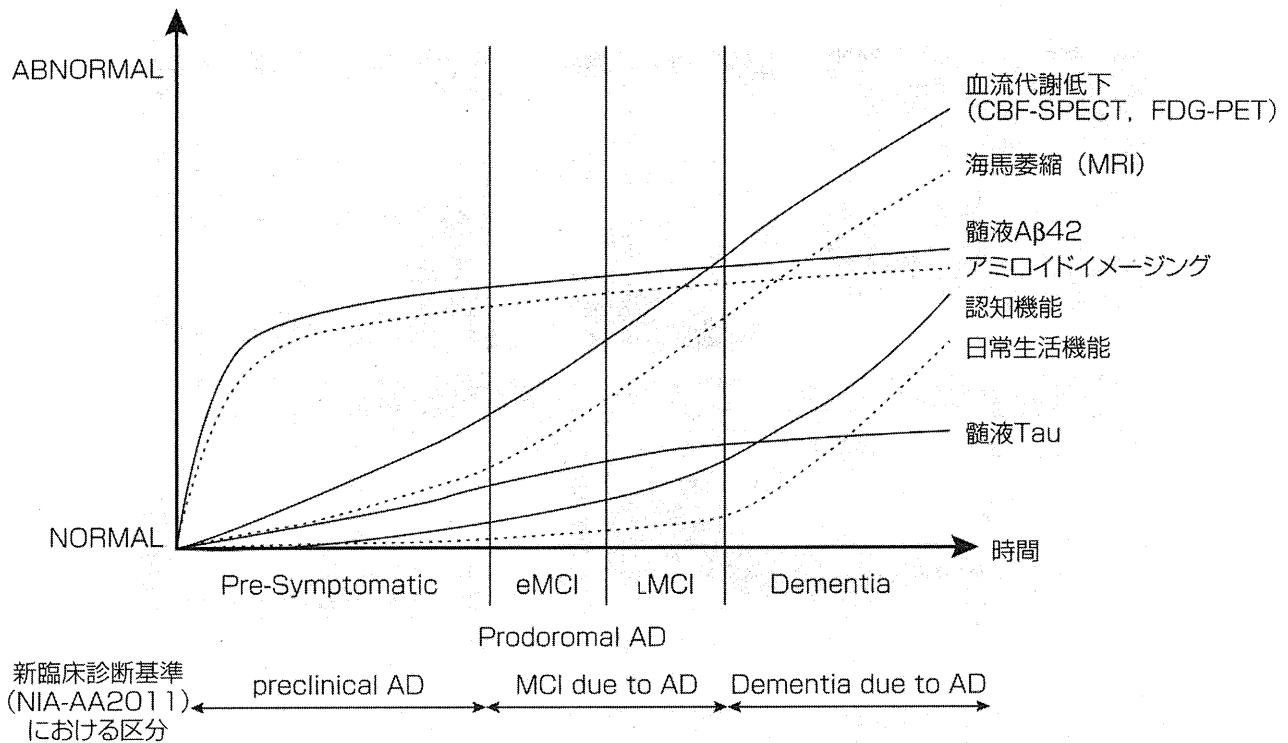
上段はMRI (T2 強調画像) またはX線CT, 下段は脳ブドウ糖代謝画像 (^{18}F -FDG PET). A. 複数の皮質梗塞による認知症. 梗塞部の欠損と代謝低下を認める. B. 皮質下の多発性脳梗塞による認知症. 前頭葉の広範な代謝低下を認める. C. 皮質下の小梗塞を伴うAD. 前頭葉ではなくADに特異的な側頭葉外側部の代謝低下を認める. D. 戦略拠点破壊型脳梗塞 (左尾状核梗塞) による認知症. 梗塞と同側の前頭葉に広範な機能低下を認める.

能な疾患や急性に進行する疾患をまず鑑別することである. その後血管性か非血管性 (変性型) かの診断, 更に, それぞれの場合の質的診断や病期診断へと移って行く. 認知症画像診断の流れを図1にまとめた.

2. 脳血管性認知症の画像診断所見

脳血管障害による脳器質損傷を背景とした認知症を総称して脳血管性認知症と呼ぶ. 粗大な血管障害, 多発小梗塞, 白質病変を主体とするBinswanger型脳症, 認知機能に重要な部位の破壊による戦略拠点破壊型脳血管性認知症に大別される. 血管病変の存在診断や局在診断にはX線CTやMRIが用いられるが詳細な評価を行う上ではMRIの有用性が高い. 脳血管性の場合, 多くは血管障害のエピソードを交えた突発的, 段階的発症であるが, 皮質下多発梗塞やBinswanger

型脳症の場合は慢性進行性の経過を呈することもある. 脳血管性認知症の診断の上で注意すべき点の一つは, 血管病変の存在は必要条件に過ぎないことである. 脳梗塞があるから血管性と短絡すべきではない. 変性疾患との合併はしばしばみられ, 認知症の背景病態としてどちらが責任を持つかは, 臨床症状や画像の特徴から注意深く見極める必要がある. 戦略拠点破壊型脳血管性認知症も日常診療の中で見逃さないようにしたい病態である. 記憶や意欲などに関連する重要部位の破壊の結果, 血管病巣の大きさに見合わない重篤な生活障害を来す. 麻痺や言語障害が目立たないため, 脳梗塞としては軽症と見なされ, うつ状態や神経症と診断されることもある. 尾状核頭部を含む梗塞, 内包膝部梗塞, 視床前核を含む梗塞, 乳頭体視床路を含む梗塞などが知られている. これらの病態を評価する上では, 脳血流SPECTや ^{18}F -FDG PETの所見が



(Aisen PS et al. Alzheimer's Dement 2010 ; 6 : 239 より改変)

図 3. Alzheimer病におけるバイオマーカの動き

無症候の段階でAβ沈着を反映するマーカ（髄液Aβ42, アミロイドPET）がまず動き、その後神経障害を反映するマーカ（脳血流SPECT, ¹⁸F-FDG PET, MRI海馬萎縮）が変化して、やがて臨床症状が顕在化する。ADの新しい診断基準による病期区分との関係を示す。

しばしば有用である（図2）。

3. Alzheimer病の画像診断と新しい臨床診断基準

Alzheimer病（AD）は老年者の認知症の原因の過半数を占めると言われる重要な疾患であり、近年病態研究が飛躍的に進み、アミロイドカスケード仮説といわれる病態モデルが一般に受け入れられるようになった。すなわち、脳内へのAβの蓄積（cerebral β-amyloidosis）が最も早期のイベントとして無症候のうちに潜行性に始まり、それに引き続いてシナプス機能障害、神経細胞死が起り、それらの結果として認知機能の低下、生活機能の低下が生じる。

近年の臨床研究により、この一連の病態の進

展を客観的に評価できる検査（バイオマーカと呼ばれる）が確立し、バイオマーカを組み込んだ形で、無症候期からの病態進展に対応した新しい診断基準がNational Institute of AgingとAlzheimer's Associationのワーキンググループによって2011年3月に発表された。この診断基準は、1) preclinical Alzheimer's disease, 2) mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease, 3) dementia due to Alzheimer's diseaseの3つの区分に分けられている。これらのうち、1)はバイオマーカの情報が必須で研究目的であると明記されているが、2)と3)は日常臨床レベルでの使用が想定されている。この中で採用されているバイオマーカとしては、a) Aβ沈着を示すバイオマーカ（アミロイドPETと髄液Aβ42）とb) 神経障害を示すバイオマーカ（髄液tauお

トピックス

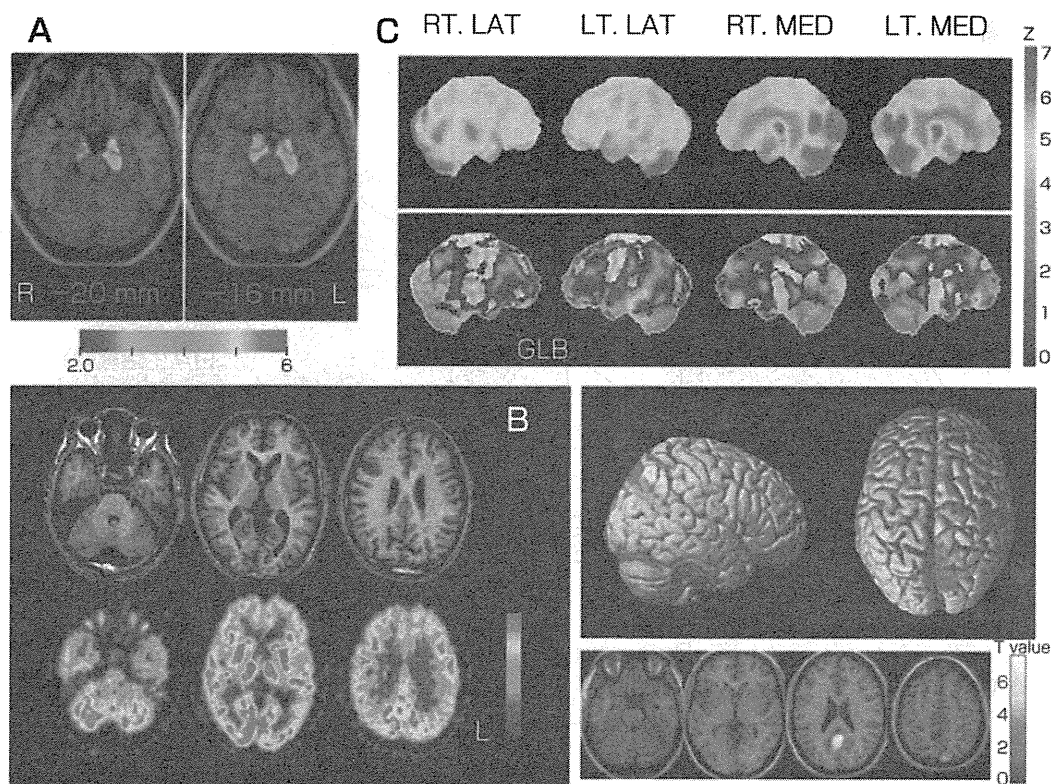


図4. MCI due to ADの画像

75歳男性，主訴は物忘れ，日常生活は自立している，MMSE 25，CDR 0.5．認知機能評価ではamnesic MCIと判断される状態であった．MRIでは軽度の脳萎縮，萎縮評価の補助診断ソフトVSRAD®では側頭葉内側の萎縮が検出されている（A）．¹⁸F-FDG PETでは両側後部帯状回の代謝低下が検出された（B）．1年後の脳血流SPECTでは後部帯状回，楔前部，側頭頭頂葉外側部皮質，前頭葉皮質に広範な脳血流代謝が検出された（C）．

よびリン酸化tau，MRIによる海馬萎縮，¹⁸F-FDG PETまたは脳血流SPECTによる側頭頭頂葉機能低下など)の二つに分けられている．Alzheimer病の進展とバイオマーカ所見の関係をまとめた図を示す(図3)．特に無症候期や早期の臨床診断基準が今回まとめられた背景には，病態早期の理解を深め，ADの克服の最終目標である発症予防に向けた治療法開発を促す目的がある．

Preclinical ADの画像所見は，アミロイドPETのみが陽性の場合stage 1，それに加え，神経障害を示すマーカすなわちMRIによる海馬萎縮あるいは¹⁸F-FDG PETや脳血流SPECTで側頭頭頂葉の血流代謝低下が認められればstage 2，更に加えて何らかの症状があればstage 3と判断される．

MCI due to ADの診断は臨床症状のみから可能であるが，画像を含むバイオマーカの所見がそろっていれば診断の確信度が高くなる．逆に，バイオマーカ所見がADに一致しなければ，ADとしての診断の確信度は低くなる．

Dementia due to ADの診断もMCI due to ADと同様に臨床症状によって可能であり，バイオマーカの所見が診断の確信度を左右することになる．

ADに限らず変性疾患は経過を長く観察すればより診断は確かになる．しかし早期診断，早期治療を目指す場合は，臨床症状のみでは診断は難しく，バイオマーカ所見による支持があれば，それだけ診断の確信度を高めることができる．診断基準に組み込まれたバイオマーカのうち，

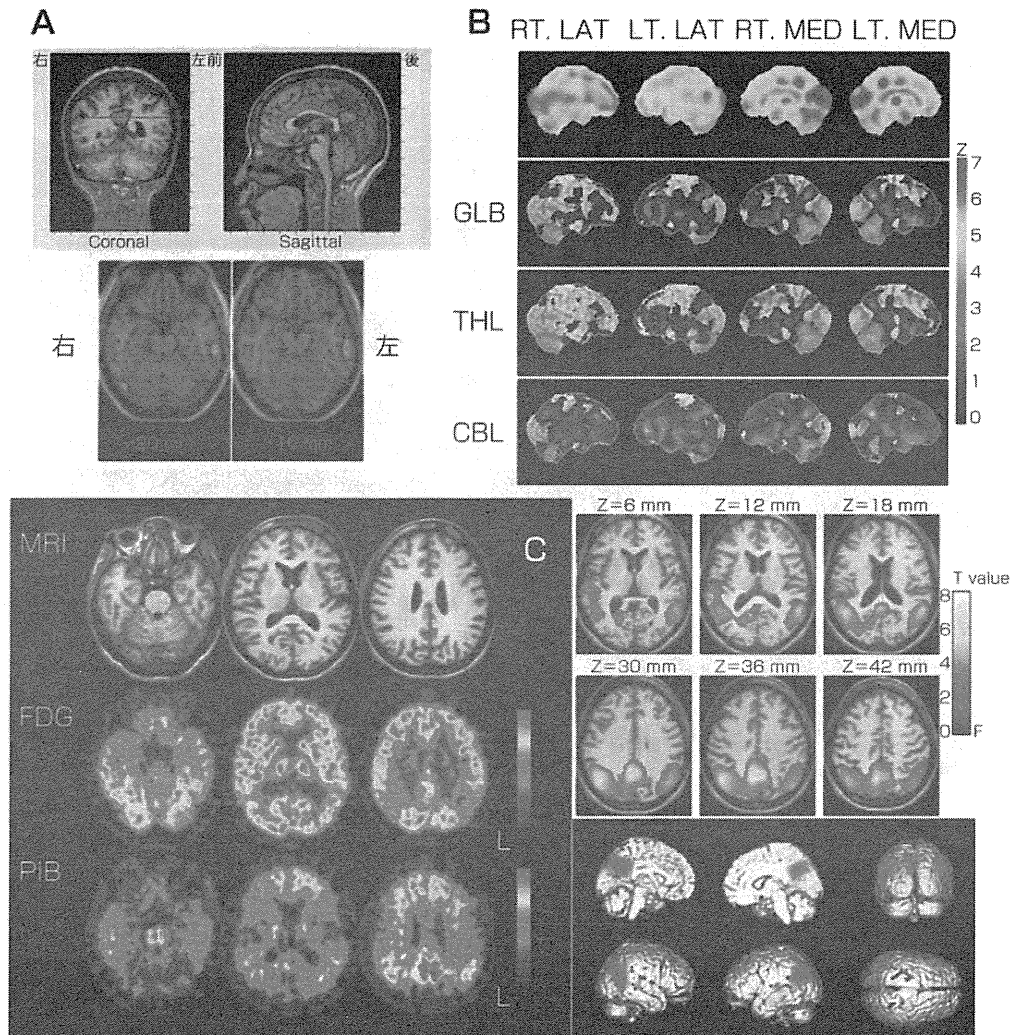


図5. 初期Alzheimer病の画像

54歳女性、主訴は物忘れ。日常生活の面で問題はないが約束を忘れる等仕事上支障がある。MMSE 24点、CDR 1.0。MRIでは海馬の萎縮はみられないが後部帯状回に萎縮が認められた (A)。脳血流SPECTでは後部帯状回を含む血流低下が認められた (B)。¹⁸F-FDG PETでは後部帯状回、楔前部、側頭頭頂葉外側部に代謝低下を認める (C)。¹¹C-PiBによるアミロイドPETではアミロイド集積陽性所見を認め (C)、若年性Alzheimer病と診断された。

現在わが国の日常診療で用いることができるのはMRIによる海馬萎縮評価と脳血流SPECTによる機能低下分布の評価である。これらを中心に、¹⁸F-FDG PETやアミロイドPETの所見も併せて、代表的な症例の所見を提示する (図4、図5)。

4. 非Alzheimer変性型認知症の画像診断

ここではADと鑑別の必要な変性疾患の画像診

断について述べる。

1) 前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia : FTD)

遂行機能障害や性格変化などの前頭葉症状を中心とした臨床症状から疑われるが、画像診断上は前頭葉に強い脳萎縮や血流代謝低下が診断を支持する所見である。臨床的にはADとの鑑別が困難である場合が少なくない。特徴的な画像所見や、アミロイドPETでAβ沈着がないことが

トピックス

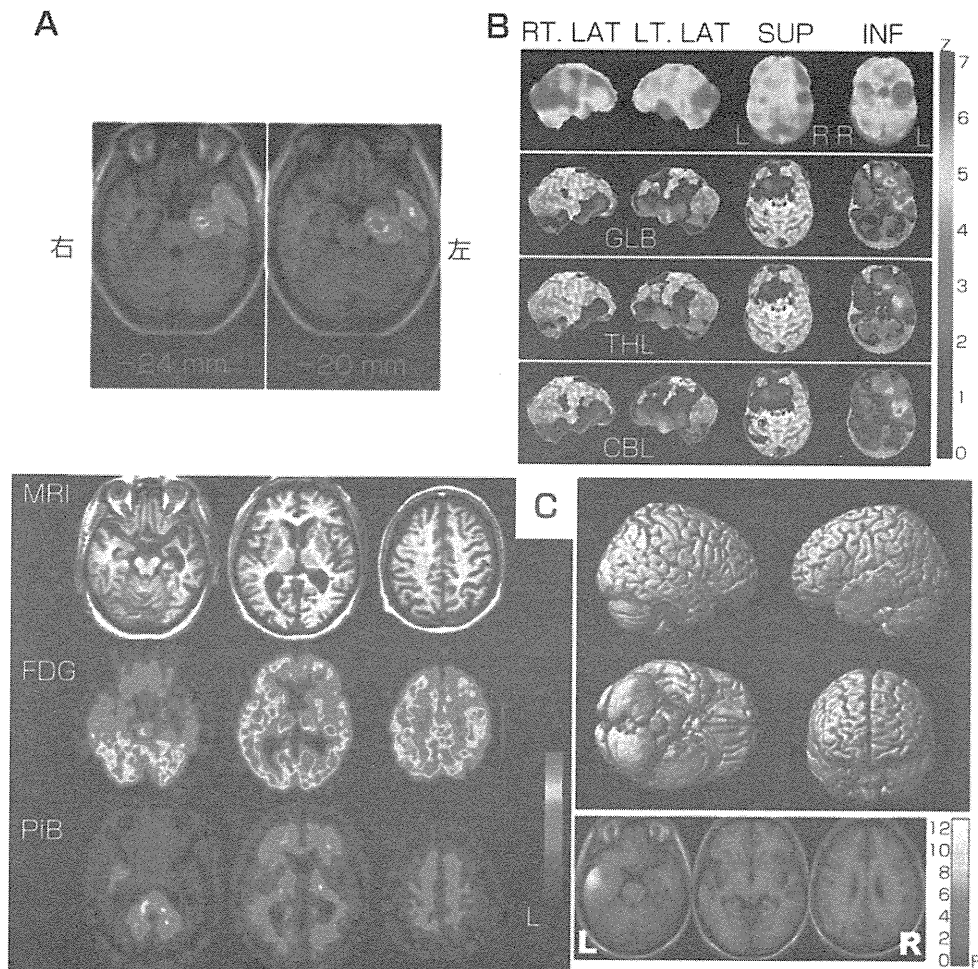


図 6. 前頭側頭型認知症（語義失語）の画像

79歳男性，主訴はものの名前が出ない，日常生活には問題ない．MRI上左側頭葉の萎縮が観察される．VSRAD[®]では海馬近辺の萎縮が高度である（A）．脳血流SPECTでは左側頭葉の代謝低下が検出されている（B）．¹⁸F-FDG PETでは左側頭葉前方部に際立った代謝低下がとらえられている（C）．¹¹C-PiBによるアミロイドPETは集積陰性で（C）．Alzheimer病は除外され，前頭側頭型認知症と診断された．

示されれば，ADを除外することによって，この疾患の診断の確信度が上がることになる．臨床的に語義失語（semantic dementia）と診断された症例の画像を提示する（図6）．

2) Lewy小体型認知症（dementia with Lewy bodies：DLB）

ADと同様の近時記憶障害を主体として発症する場合もあるが，幻覚妄想，動揺する認知機能障害，嗅覚障害，レム睡眠期行動異常などが特徴的な症状である．Parkinson病様の運動障害は初期には見られない場合もある一方，便秘や起

立性低血圧などの自律神経障害が目立つ場合もある．画像診断ではMRIは特徴的な萎縮分布は認められない．海馬の萎縮が見られる場合もあるが必発ではない．脳血流SPECTや¹⁸F-FDG PETでは後頭葉の血流代謝低下が特異性の高い所見である．通常はAD類似の側頭頭頂葉の機能低下に加えて，後頭葉特に内側部の機能低下が認められる．ドパミントランスポータ画像で黒質変性が，また，¹²³I-MIBG心筋シンチで心臓交感神経系の変性が示されれば，診断の確信度が高くなる．

3) 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy : PSP)

垂直眼球運動障害や軀幹筋強剛、立位バランス障害などが特徴とされるが、物忘れを主訴として受診する場合もある。画像の特徴としては、MRIで評価される中脳被蓋の萎縮が疾患特異性の高い所見であり、診断に有用である。脳血流SPECTや¹⁸F-FDG PETでは中脳、前頭弁蓋部、前帯状回の血流代謝低下が特徴的な所見である。ドパミントランスポータ画像が得られれば黒質変性はほぼ必発であるが、DLBと異なり¹²³I-MIBG心筋シンチは正常である。

4) 皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD)

特異な運動障害やParkinson症候群が認められ臨床症状の非対称性が際立つことが特徴とされる。画像診断上はMRIでは中脳被蓋の萎縮を認めることが多い。また、皮質の局在性の萎縮と同側の視床線条体の萎縮、非対称性の脳室拡大が認められ、皮質下白質の変性を認めることも多い。脳血流SPECTや¹⁸F-FDG PETでは萎縮に対応した非対称性の強い皮質、視床、線条体の血流代謝低下が認められる。ドパミントランスポータ画像では非対称性の黒質変性が認められることが多いが正常の場合もある。¹²³I-MIBG心筋シンチは通常正常である。最近ADを背景としてこの疾患と臨床的に区別の難しい症例があることが報告され、corticobasal syndromeと呼ぶ場合もある。背景病理がADであるかタウオパチーであるかを鑑別するにはアミロイドPETが有用である。

5) 嗜銀顆粒性認知症 (argyophilic grain dementia : AGD)

臨床診断基準は確立されていないが、連続剖検例の検討から、高齢者の認知症の背景病理としてADやDLBに次ぐ頻度があることが報告されている。日常臨床の中ではADと誤診されることが多い。経過が緩徐で生活機能障害は比較的軽

度にとどまることが多いので、ADと鑑別できれば患者や家族に利益がある。MRIでは迂回の萎縮が特徴であり、海馬扁桃核に非対称性の萎縮を認める。VSRADでは海馬傍回近傍の高度な萎縮としてとらえられる。脳血流SPECTや¹⁸F-FDG PETでは、萎縮に対応して非対称性の側頭葉内側部に限局した血流代謝低下が認められるが、ADに見られるような後方領域の機能低下は見られないか、軽度にとどまる。アミロイドPETが陰性であれば、ADを除外することにより、診断の確信度が高まる。

おわりに

認知症の画像診断について、日常診療の流れに沿って概説するとともに、ADの新しい診断基準における画像診断の位置づけについても述べた。日常臨床で利用することのできる画像モダリティはまだ限られているが、保険適応の認められているMRIや脳血流SPECTを有効に利用することで、診断精度を高めることができる。ADをはじめとする変性型認知症は根本治療薬がまだないが、早期診断早期治療は患者のQOLの維持に役立つとともに、患者や家族の自己決定権を担保する事にもなる。ドパミントランスポータ画像や¹⁸F-FDG PET、アミロイドPETは治験や保険収載に向けた努力が続けられており、近い将来利用できるようになる可能性がある。画像診断を活用することで認知症診療の質が向上することを願う。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：本論文発表内容に関連して特に申告なし

参考文献

- 1) McKhann GM, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.

トピックス

- Alzheimer's & dementia 7 (3) : 263-269, 2011.
- 2) Albert MS, et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 7 (3) : 270-279, 2011.
 - 3) Sperling RA, et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 7 (3) : 280-292, 2011.
 - 4) 徳丸阿耶, 村山繁雄 : 認知症におけるMRI診断の可能性—背景病理を踏まえて. *医学のあゆみ* 235 (6) : 619-626, 2010.
 - 5) 中野正剛 : 画像診断ガイドライン. *老年精神医学* 16 (増刊号-1) : 20-40, 2005.
 - 6) 石井賢二 : アルツハイマー病研究におけるアミロイド PET. *BRAIN and NERVE* 62 (7) : 757-767, 2010.
 - 7) Ewers M, et al : Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci*, available on line 21 June 2011, doi : 10.1016/j.tins.2011.05.005
 - 8) 松田博史, 朝田 隆編 : 見て診て学ぶ認知症の画像診断改訂第2版. 永井書店, 東京, 2010.
 - 9) Barkhof F, et al : *Neuroimaging in Dementia*, Springer, 2010.

認知症の PET・SPECT 診断

PET and SPECT diagnosis of dementia diseases

特集

石井 賢二
ISHII Kenji

認知症

Key words 脳血流 SPECT ^{18}F -FDG PET アミロイドイメージング

認知症の診療は、近年の治療法の進歩により、早期診断・早期介入の必要性が認識されるようになってきた。また、発症予防・遅延を目的とした超早期の病態研究、介入研究も始まろうとしている。従来は慢性進行性の病態を見極めることを診断の根拠としてきたが、早期に正確な診断を行うためには病態の客観的な指標(バイオマーカー)が必要である。とくに変性型認知症では、形態的変化の少ない病初期において、脳血流 SPECT, ^{18}F -FDG PET, アミロイドイメージング, ドパミントランスポータ画像, ^{123}I -MIBG 心筋シンチなどが疾患のバイオマーカーとして診断に有用である。本稿では代表的認知症疾患における PET・SPECT 診断について述べるとともに、2011年3月に27年ぶりに改定されたアルツハイマー病(AD)の新しい臨床診断基準^{1)~3)}における画像バイオマーカーの位置づけについても紹介する。

認知症診断に用いられる PET・SPECT 検査法

認知症の画像診断として現在わが国で広く行われているのは、保険診療が認められている X 線 CT, MRI と脳血流 SPECT である。認知症の診断過程では、さまざまな脳の器質性疾患を鑑別してゆく必要があるため、形態画像としての X 線 CT あるいは MRI は、スクリーニングとして必須である。これに対し、機能画像としての SPECT や PET は、形態画像だけではわからない脳機能(神経活動)や疾患特異的な病態プロセスに関する

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所 所長

情報を得ることができる。とくにアミロイドイメージングは、AD におけるアミロイド β (A β)沈着を無症候期から追跡することができる診断技術であり⁴⁾⁵⁾、今後日常臨床のなかにどのような形で取り込まれてくるのかが注目される。これから始まろうとしている超早期介入や発症予防を目指した臨床研究には欠かせない技術である。この診断技術と合わせ、発症遅延に有効な根本治療薬の実用化が切実に望まれている。

症状を有する患者を対象とした日常臨床では、症状の進展とよく相関する脳血流 SPECT や ^{18}F -FDG PET が鑑別診断、病期診断、治療効果の判定に有用である。また、レビー小体型認知症(DLB)などのパーキンソン関連疾患の鑑別診断には、黒

0371-1900/11/¥50/頁/JCOPY

質変性を検出することのできるドパミントランスポータ画像や、心臓交感神経の変性を検出する¹²³I-MIBG 心筋シンチが有用である⁶⁾。これらも保険適用が望まれる。

¹⁸F-FDG PET の診断的な意義は脳血流 SPECT とほぼ同様であるが⁵⁾、¹⁸F-FDG PET は脳神経活動を血流よりも直接的に反映するブドウ糖代謝を測定していることと、PET のほうが SPECT よりも計測の定量性や分解能等の画質に優れていることなどの理由で、認知症の診断精度はとくに初期の場合¹⁸F-FDG PET のほうが優れていると言われる⁷⁾。¹⁸F-FDG PET は現在全国で270を超える PET 施設で実施が可能であり、今後、後述のアミロイドイメージングと合わせ認知症診断の標準的検査となる可能性がある。

統計画像法について

脳血流の低下を正常データベースと比較して分かりやすく表示する、統計画像と呼ばれる診断補助ソフト three-dimensional stereoractic surface projections (3DSSP)⁸⁾ や easy Z-score imaging system (eZIS) が広く普及しており、忙しい日常臨床では SPECT の生の画像よりも、統計画像の結果を見て判断することのほうが多いのではないかと推察される。統計画像は、読影者に依存しがちな視覚的読影に一定の方向を示唆することで診断のバラツキを少なくしたり、軽微な所見の見落としを少なくすることにより感度を向上させるというメリットがある。一方で、統計処理の結果はデータベースに依存しており、必ずしも病的ではない形態的な特徴(個性)を反映することもある。統計画像の結果は、その限界を理解したうえであくまで補助診断法として原画像および形態画像と比較して吟味するべきものであり、統計画像のレポートや統計値のみを見て診断することがないよう、心がけたい。

脳血管性認知症

脳血管障害に伴う認知症は、X 線 CT や MRI で梗塞巣や出血巣を確認できるので、それらの器質病変の分布と臨床症状やその経過に整合性があれば、診断はそれほど難しくない。しかし、脳血管病変を持ちながら、認知症の根拠は変性型の病態であることはしばしばあり、そのような場合、脳血流代謝画像の所見やその経時変化が診断に役立つ。血管性認知症の場合、破壊病変である脳血管障害の病巣における血流代謝低下が検出される。皮質下の多発性脳梗塞やびまん性白質障害の場合は、主として前頭葉皮質の代謝低下を生じることが多い。重要部位の比較的小さな病巣による認知症、すなわち、戦略拠点破壊型脳梗塞では、血管障害病巣だけでなく、機能的関連を有する広範な皮質領域で代謝低下が検出される。代表例として、優位側の内包膝部、尾状核頭部、視床前核などの梗塞で、自発性の低下や性格変化と記憶障害を伴った認知症が生じることが知られているが⁵⁾、脳血流 SPECT や¹⁸F-FDG PET では同側の前頭葉に広範な血流代謝低下をきたしていることが多い(図1)。

アルツハイマー病の臨床診断基準と画像所見

AD は老年者の認知症の原因の過半数を占めると言われる重要な疾患であり、近年病態研究が飛躍的に進み、アミロイドカスケード仮説といわれる病態モデルが一般に受け入れられるようになった。すなわち、脳内への A β の蓄積 (cerebral β -amyloidosis) が最も早期のイベントとして無症候のうちに潜行性に始まり、それに引き続きいてシナプス機能障害、神経細胞死が起り、それらの結果として認知機能の低下、生活機能の低下が生じる。

近年の臨床研究により、この一連の病態の進展

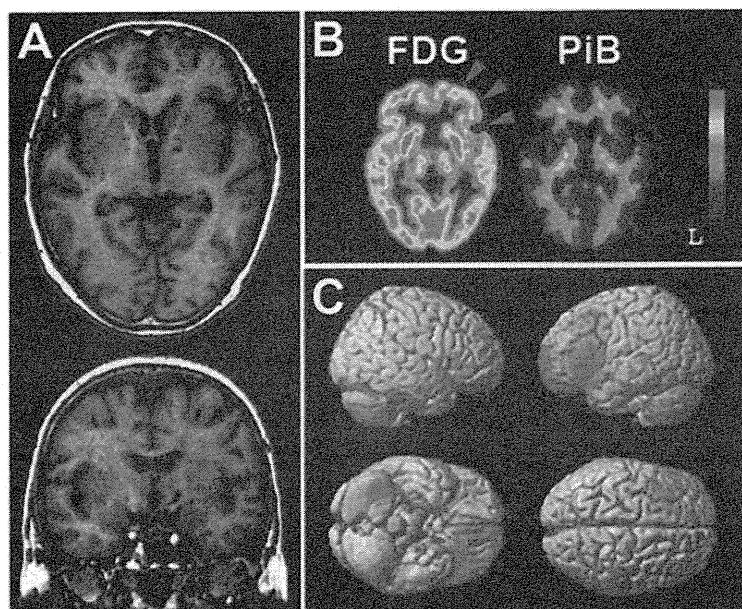


図1 戦略拠点破壊型脳血管性認知症

69歳女性。急性発症のもの忘れ。MRIでは左内包膝部・視床前角・乳頭体視床路を含む深部梗塞を認める(A)。FDG-PETでは左前頭葉に広範な代謝低下が認められるが、PIB-PETでアミロイドの沈着はなく、アルツハイマー病は否定的と考えられた。健常群と比較した統計画像では左前頭葉、左側頭葉、右小脳に代謝低下が認められた。皮質代謝低下は深部梗塞による線維遮断の結果としての遠隔効果(diaschisis)と考えられる。

を客観的に評価できる検査(バイオマーカーと呼ばれる)が確立し、バイオマーカーを組み込んだ形で、無症候期からの病態進展に対応した新しい診断基準が National Institute of Aging(NIA) と Alzheimer's Association(AA) のワーキンググループによって2011年3月に発表された。

この診断基準は、① preclinical Alzheimer's disease, ② mild cognitive impairment(MCI) due to Alzheimer's disease, ③ dementia due to Alzheimer's disease の3つの区分に分けられている。これらのうち、①はバイオマーカーの情報が必須で研究目的であると明記されているが、②と③は日常臨床レベルでの使用が想定されている。このなかで採用されているバイオマーカーとしては、a) $A\beta$ 沈着を示すバイオマーカー(アミロイドPETと髄液 $A\beta_{42}$)と、b) 神経障害を示すバイオマーカー(髄液 tau およびリン酸化 tau, MRIによる海馬萎縮, ^{18}F -FDG PET または脳血流 SPECT による側頭頭頂葉機能低下など)の2つに分けられている。アルツハイマー病の進展と、バイオマ

カ所見の関係をまとめた図を示す¹⁰⁾(図2)。とくに無症候期や早期の臨床診断基準が今回まとめられた背景には、病態早期の理解を深め、ADの克服の最終目標である発症予防に向けた治療法開発を促す目的がある。

Preclinical ADの画像所見は、アミロイドPETのみが陽性の場合にはstage 1, それに加え、神経障害を示すマーカーすなわちMRIによる海馬萎縮あるいは ^{18}F -FDG PETや脳血流SPECTで側頭頭頂葉の血流代謝低下が認められればstage 2, さらに加えて何らかの症状があればstage 3と判断される。

MCI due to ADの診断は臨床症状のみから可能であるが、画像を含むバイオマーカーの所見がそろっていれば診断の確信度が高くなる。逆に、バイオマーカー所見がADに一致しなければ、ADとしての診断の確信度は低くなる。

Dementia due to ADの診断もMCI due to ADと同様に臨床症状によって可能であり、バイオマーカーの所見が診断の確信度を左右することにな

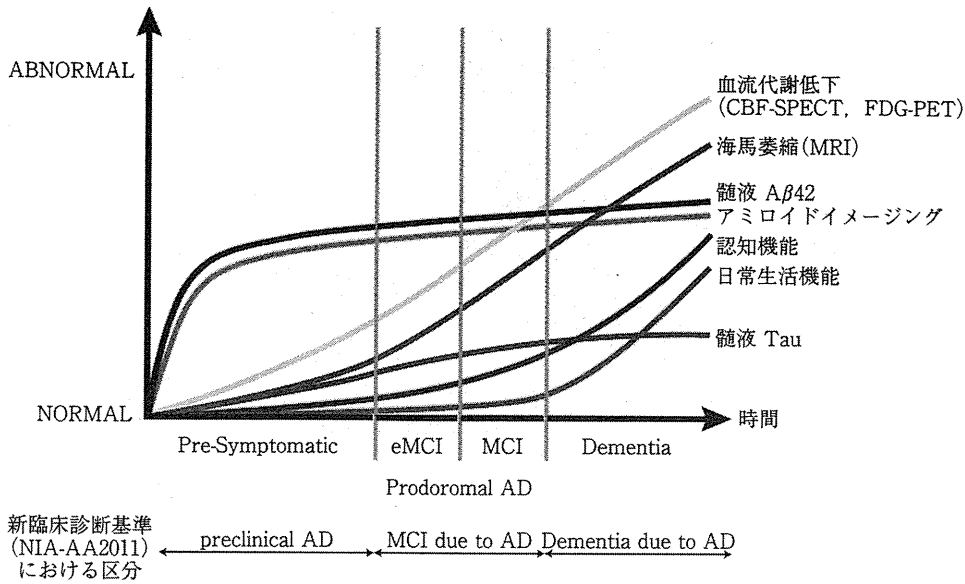


図2 アルツハイマー病におけるバイオマーカーの動き

無症候の段階で Aβ沈着を反映するマーカー(髄液 Aβ₄₂, アミロイドPET)がまず動き、その後神経障害を反映するマーカー(脳血流 SPECT, FDG-PET, MRI 海馬萎縮)が変化して、やがて臨床症状が顕在化する。AD の新しい診断基準による病期区分との関係を示す。(Aisen PS, et al: Alzheimer's Dement 6: 239, 2010より改変)

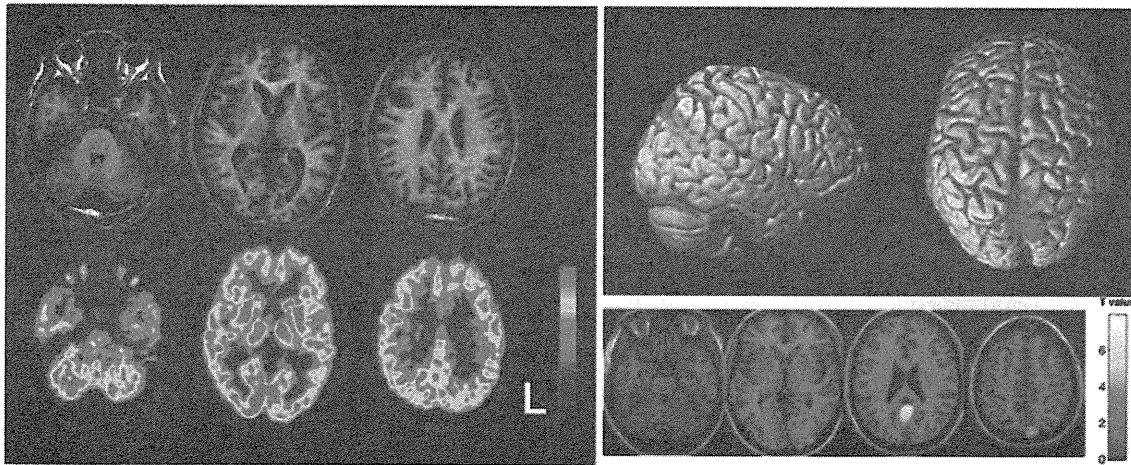


図3 MCI due to AD の画像

75歳男性、主訴はもの忘れ。日常生活は自立している。MMSE 25, CDR 0.5。認知機能評価では amnesic MCI と判断される状態であった。MRI では軽度の脳萎縮が指摘されている。FDG-PET では両側後部帯状回の代謝低下が検出された。

る。

AD のごく初期には、後部帯状回や楔前部の血流代謝低下が最も早期の変化として存在することが Minoshima らによって報告されたことはよく知られているが、もの忘れ外来などで軽度認知障害(MCI)として評価された症例でこのような所見

が見られる場合は、初期 AD の疑いと診断できる(図3)。新しい診断基準では MCI due to AD となる。さらに進行すると側頭頭頂葉外側部皮質、さらに前頭葉皮質にも代謝低下が生じる。画像所見に左右差のある症例も珍しくない(図4)。後方領域(後部帯状回・楔前部および側頭頭頂葉外側

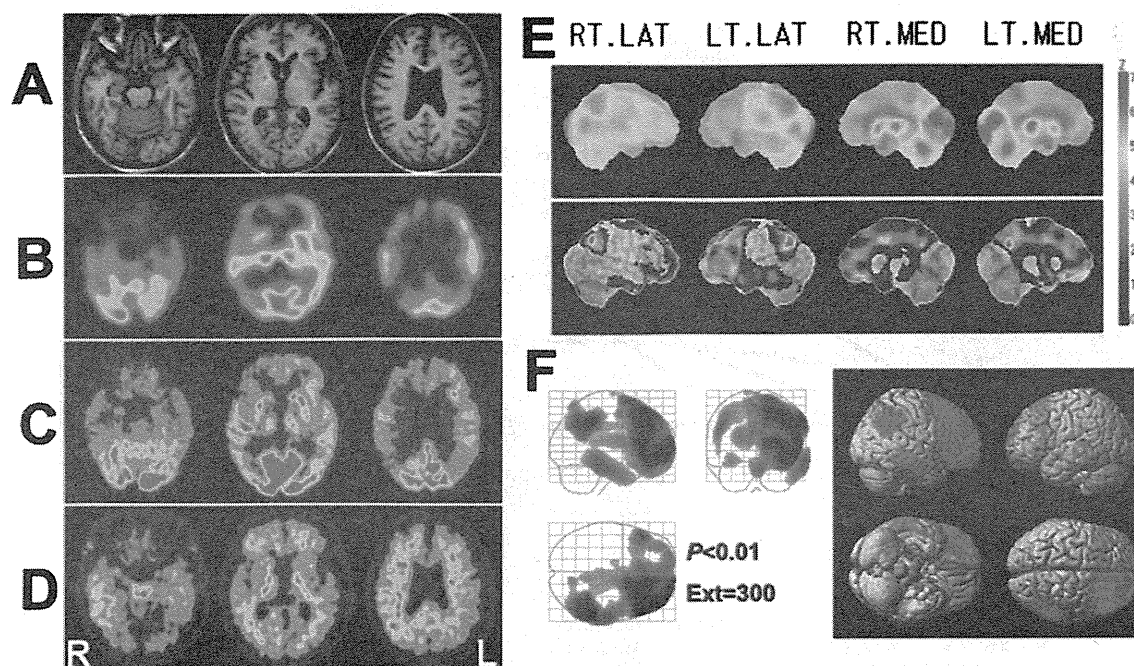


図4 アルツハイマー病の画像

66歳女性、健忘症状で発症し約3年の経過があるが最近では逸脱行動なども見られる。MMSE 9点。MRIでは前頭頭頂葉の萎縮が進行(A)。脳血流 SPECT(B) (E)と FDG-PET(C) (F)では後部帯状回、楔前部、前頭葉、側頭頭頂葉に血流代謝低下があり右優位である。PiBによるアミロイドPETでは集積陽性所見を認め(D)アルツハイマー病の診断が裏付けられた。

部皮質)の代謝低下が特徴的といわれ、一次運動感覚野や後頭葉は進行期まで比較的保たれる。

アルツハイマー病以外の変性型認知症の画像所見

前頭側頭型認知症(FTD)は均一の疾患ではなく症候群と理解すべきであるが、遂行機能障害や性格変化などの前頭葉症状を中心とした臨床症状から疑われる。画像診断上は、前頭葉に強い脳萎縮や血流代謝低下が診断を支持する所見である。臨床的には、ADとの鑑別が困難である場合が少なくない。特徴的な画像所見や、アミロイドPETでAβ沈着がないことが示されれば、ADを除外することによって、この疾患の診断の確信度が上がることになる。

レビー小体型認知症(DLB)は、ADに次いで頻度の高い認知症疾患であることが最近分かってきた。いわゆるパーキンソン症状としての運動障害

よりも認知機能障害が先行する場合は、臨床的にADと誤診されている症例も少なくないと考えられる。SPECT・PETの特徴は、後頭葉の血流代謝低下である。AD同様の側頭頭頂葉の代謝低下が見られることも多いが、後頭葉、とくに一次視覚野の代謝はADで低下することはほとんどなく、この部分の血流代謝低下がみられる場合には、この疾患を疑う(図5)。また、ADと比べ、側頭葉内側部の代謝低下が目立たないことが多い。さらに、線条体、小脳歯状核、一次運動感覚皮質の相対的代謝亢進が見られることも特徴である。また、DLBでは、¹²³I-MIBG心筋シンチの集積低下が認められることが多く、レビー小体関連疾患に特異性が高い。黒質線条体ドパミンニューロン節前神経の変性を見ることができるドパミントランスポータ画像は、運動障害発症時には正常の50%以下に低下しており、感度の高いマーカーである。SPECT診断薬の治験が行われており、日常診療で利用できることが望まれる。

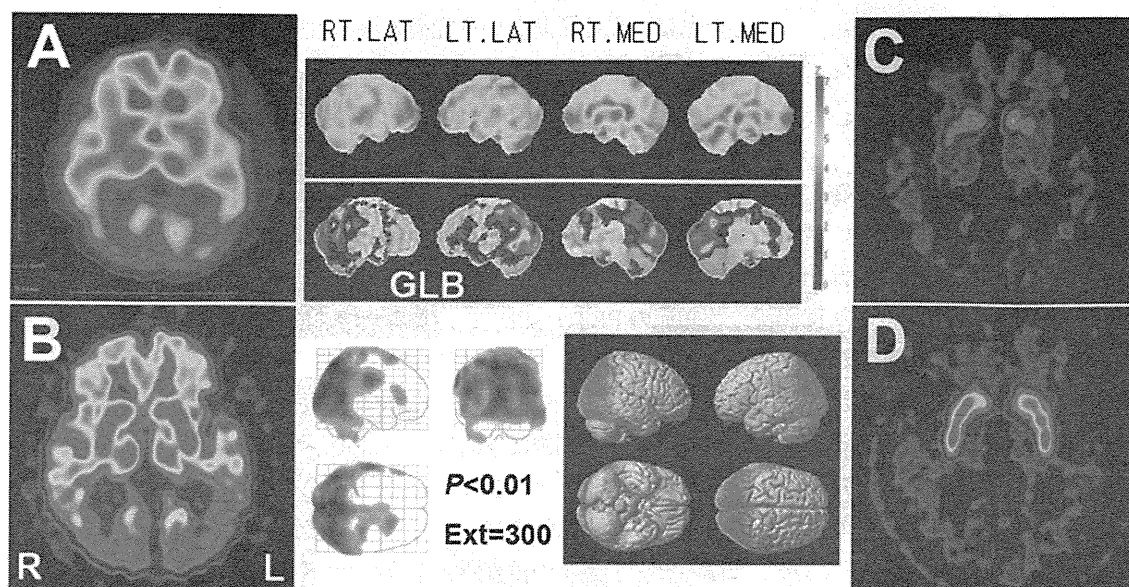


図5 レビー小体型認知症の画像

76歳女性、幻覚妄想症状で発症し、ほぼ同時期から歩行障害、動作緩慢などパーキンソン症状も進行した。脳血流 SPECT (A) と FDG-PET (B) では、側頭頭頂葉に加え一次視覚野を含む後頭葉の広範な血流代謝低下が観察された。視床線条体や一次運動感覚野の血流代謝は相対的にむしろ亢進気味である。CFT と PET によるドーパミントランスポーター画像 (C) は、線条体に投射する黒質ドーパミン神経細胞の高度な脱落が示唆されたが、ラクロプライドと PET によるドーパミン受容体画像 (D) では線条体におけるドーパミン受容体は正常であり、パーキンソン病やレビー小体型認知症に特徴的な所見である。

進行性核上性麻痺 (PSP) は、垂直眼球運動障害、バランス障害を特徴とする歩行障害を含むパーキンソン症候群に、前頭葉型の認知症が加わる疾患であるが、運動障害が前面に出る前に、認知機能障害が気付かれ、もの忘れ外来を受診することもある。SPECT・PET 画像の特徴は、中脳、前頭弁蓋部、前頭葉内側部 (前帯状回) の血流代謝低下が特徴である。MRI で中脳被蓋の萎縮が検出されることが特徴であり、臨床症状とこれらの画像の特徴が一致すれば診断は比較的容易である。

特異な運動障害を特徴とする皮質基底核変性症 (CBD) も、一部の症例で認知機能障害や言語機能障害を初発症状として発症する。SPECT・PET 画像上の特徴は、非対称性の所見と言われている。中心前回に強い前頭葉や頭頂葉の局所血流代謝低下とともに、同側の視床、線条体にも血流代謝低下が見られる非対称性の分布が特徴とされるが、変性疾患の常で、初期に非対称性が強くても、進行すると両側性の変化となる。

臨床診断基準は確立されていないが、連続剖検例の検討などからは、老年者認知症の背景疾患として、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) や神経原線維変化優位型認知症 (NFTD) など老年者タウオパチーと総称される疾患群も重要な位置を占めている。これらの疾患の診断には MRI による脳萎縮の分布、脳血流 SPECT あるいは ^{18}F -FDG PET による脳機能低下の分布が診断に有用な手がかりとなる。比較的緩徐な経過の記憶障害中心の臨床症状と、側頭葉内側に際立った萎縮と血流代謝低下が認められればこれらの疾患を疑ってもよい。AGD では、側頭葉内側部の萎縮や血流代謝低下に非対称性があることが多い。アミロイド PET が普及すれば、アミロイド蓄積が陰性であることをもって、AD から鑑別することが可能となる。



アミロイドイメージングの普及と今後

現在臨床使用されているアミロイドイメージング診断薬は、主に半減期の短い(20分) ^{11}C で標識した薬剤で、サイクロトロンと専用の合成設備を持つPET施設でのみ検査が可能である。より長い半減期(110分)を持つ ^{18}F で標識した薬剤が実用化すれば、 ^{18}F -FDG同様に市販供給が可能となり、ほぼすべてのPET施設で検査ができるようになる。現在 ^{18}F で標識したアミロイド診断薬3剤の第Ⅲ相試験が行われており、近い将来の普及が期待されている。

アミロイドイメージングのAD早期診断における意義としては、軽度認知障害(MCI)における陽性率が60~70%であり、陽性者は高率にADに移行することが報告されている。将来的には根本治療薬の治療対象者をアミロイドイメージングにより選択するという使い方も考えられる。

一方、健常老年者においても10~30%の陽性者が存在することが報告されている。追跡研究などによって、アミロイドイメージング陽性者における発症のリスクや、発症を予測するマーカーが確立

されれば、発症予防という究極の根本治療に結びつく可能性があり、今後、健常者を対象とした臨床研究や、リスクを有する健常者に対する介入研究が行われてゆくと考えられる。



おわりに

認知症のPET・SPECTによる画像診断について、とくに今後の普及が期待される ^{18}F -FDG PETやアミロイドイメージングの特徴と役割も含め概説した。脳画像診断は一つの検査で有用な所見が得られることも少なくないが、互いに相補的な意義を持つ情報を持っており、常に臨床症状と他のモダリティの検査所見を合わせて判断すべきである。また、変性疾患の鑑別診断には経時的臨床情報が有用であるが、画像診断においても経過を追って検査することにより、診断精度を格段に高めることができることを強調しておきたい。一時点の画像で診断できない場合には、半年後あるいは一年後の画像を得る努力をすることが大切である。ADNI研究¹⁰⁾¹¹⁾などを通じた画像診断の進歩と普及により、認知症への介入治療がいつそ促進されることが期待される。

文 献

- 1) McKhann GM, Knopman DS, Chertkoff H, et al : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 7 : 263-269, 2011.
- 2) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 7 : 270-279-269, 2011.
- 3) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 7 : 280-292, 2011.
- 4) Klunk WE, et al : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55 : 306-319, 2004.
- 5) 石井賢二 : アルツハイマー病研究におけるアミロイドPET. *BRAIN and NERVE* 62 : 757-767, 2010.
- 6) Yoshita M, Taki J, Yamada M : A clinical role for ^{123}I -MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 583-588, 2001.

- 7) 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 45 : 594-607, 2004.
- 8) Minoshima S, et al : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36 : 1238-1248, 1995.
- 9) Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, et al : Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : progress and plans. Alzheimer's & dementia 6 : 239-246, 2010.
- 10) Weiner MW, Aisen PS, Jack CR, et al : The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Progress report and future plans. Alzheimer's & dementia 6 : 202-211, 2010.
- 11) Iwatsubo T : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; present status and future. Alzheimer's & dementia 6 : 297-299, 2010.

□ お知らせ □

東京臨床糖尿病医会 第133回例会

会 期 平成23年10月15日(土)午後3時~午後6時45分まで
会 場 砂防会館 (東京都千代田区平河町2-7-5 TEL.03-3261-8386)
(地下鉄「永田町」駅(有楽町線・半蔵門線・南北線)4番出口より徒歩約1分)
テーマ 解決しよう、通院糖尿病患者さんの高齢化問題!
参加申込 官製ハガキに住所・氏名・電話番号・勤務先・職種をご記入の上、下記
事務局までご郵送下さい。
または、E-mail(ammc@jeans.ocn.ne.jp)、ホームページ <http://www.ammc.co.jp>
の「例会参加申込フォーム」でも結構です。追って郵便振替用紙、
会場案内図等を送付させていただきます。

お問い合わせ先

☎150-0031 東京都渋谷区桜丘町9-17親和ビル103
東京臨床糖尿病医会 事務局：深堀幸次
(TEL.03-5458-5035 FAX.03-5458-6242)

GE Healthcare Special

GEヘルスケア・ジャパン株式会社

ホーム > inNavi Suite > GEヘルスケア・ジャパン > Advanced Report > アミロイドイメージングの現状と展望

healthmagination series

Advanced Report

No. 7

第51回日本核医学会学術総会，第31回日本核医学技術学会総会学術大会ランチョンセミナー3

アミロイドイメージングの現状と展望

石井 賢二

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所・神経画像研究チーム

第51回日本核医学会学術総会，第31回日本核医学技術学会総会学術大会が10月27日（木）～29日（土）の3日間，つくば国際会議場（つくば市）にて開催された。28日に行われたGEヘルスケア・ジャパン共催のランチョンセミナー3では，東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所所長の石井賢二氏と愛媛大学医学部放射線科教授の望月輝一氏が「healthmagination—分子イメージングの将来展望」をテーマに講演した。



1985年京都大学医学部卒業。90年東京都老人総合研究所ポジトロン医学研究施設。97年米国国立衛生研究所NINDS客員科学者を経て，2010年より現職。

最近の研究により，アルツハイマー病（Alzheimer's disease：AD）は実際に臨床症状が現れるかなり以前から，脳では病理学的な変化が起きていることがわかってきた。また，アミロイドイメージングの登場により，アミロイドの蓄積のプロセスをつぶさに追跡可能となった。本講演では，アミロイドイメージングの現状と展望について述べる。

■ADの新しい診断基準

米国のNational Institute on Aging（NIA）とAlzheimer's Association（AA）が2011年4月，ADの臨床診断基準（NINCDS-ADRAD）を27年ぶりに改訂した^{1)～3)}。その最大のポイントは，バイオマーカーによる評価が含まれたことである。

アミロイド沈着を示すバイオマーカーとしてA β （アミロイド β ）があるが，PETアミロイドイメージングによってA β の蓄積が検出されることが，AD診断の必要条件とされている。また，神経障害を示すバイオマーカーとしては，タウ（tau）のほか，MRIによる脳の萎縮の評価，FDG-PET imagingやSPECT perfusion imagingによる機能障害の評価などが盛り込まれており，これらを用いることで診断精度がより向上すると考えられる。

■アミロイドイメージングのトレーサー

2002年にUCLAによって開発された¹⁸F-FDDNPは，世界初のアミロイドイメージングの実用的なトレーサーである。その後，2004年にピッツバーグ大学のKlunkとMathisによって開発された¹¹C-PiBが非常に優れた特性を有していることから，事実上の世界標準となった⁴⁾。わが国では東北大学を中心に，¹¹C-BF227が使用されている。また，¹⁸Fを標識したFlorbetaben，Flutemetamol，Florbeapirの3薬剤について，第III相の治験が行われており，薬事承認される日も近いと思われる。

これらのトレーサーのうち、 ^{11}C -PiBは、視覚的に非常に評価しやすい薬剤である。健常者の場合、白質を中心に集積し、皮質にはほとんど集積しないが、AD患者では白質のレベルを上回る集積が皮質に現れてくるため、違いが一目でわかる。

■アミロイドイメージング研究の現状 —J-ADNI研究から

現在、米国（US）ではAD脳画像診断に関する大規模臨床研究“Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative（ADNI）”が行われ、オーストラリア（AIBL）やわが国（J-ADNI）でも、これと互換性を意図したプロトコルによる研究が行われている。J-ADNIでは、 ^{11}C -PiBの集積度合いをNo uptake, Equivocal uptake, Prominent uptakeの3段階に分けて、PiB-PETの視覚的読影を行っている。

図1は、60歳以上の約100人を対象とした、J-ADNIの実際のデータである。健常者、軽度認知障害（mild cognitive impairment：MCI）、ADのそれぞれについて、皮質におけるアミロイド蓄積の平均値（皮質平均値）を点で示している。興味深いのは、健常者にもアミロイドの蓄積が認められる一方、ADでもアミロイドが蓄積していない患者がいることである。また、以前からADのリスク遺伝子と言われていたアポリポタンパクE遺伝子のイプシロン4（ApoE ϵ 4）が、アミロイド集積と密接な関係があることがわかってきた。さらに、 ^{11}C -PiB集積量と髄液バイオマーカーA β 1-42の相関を見ると、PiB-PETでアミロイドの集積が認められる人は、ほぼ例外なくA β 1-42が低下していることがわかる。つまり、この2つの検査値は、同じ現象の違う側面を見ていると考えられる。

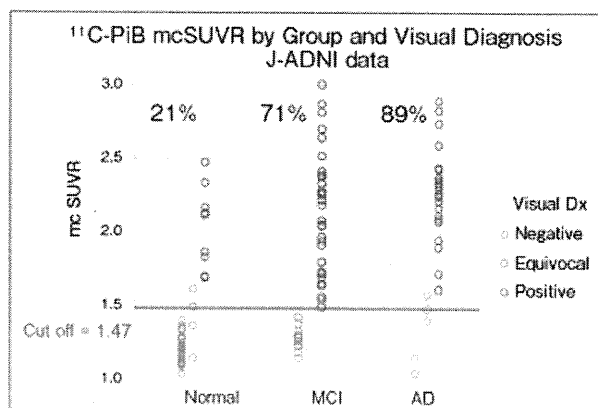


図1 PiB-PETの視覚的読影結果（J-ADNIデータより）

■アミロイドイメージングの国際比較

US-ADNIとAIBLのアミロイドPET/MRIのデータについて、J-ADNIとどの程度互換性があるか検討してみた。

図2は、J-ADNI、ADNI、AIBLにおける、AD患者のアミロイドPETの平均画像である。それぞれ約20人のデータで、年齢に有意差はないが、日本人（アジア人）はアミロイドの蓄積量が欧米人より少ないという印象があった。しかし、ApoE ϵ 4保有者の頻度は、AIBLでは非常に高く、J-ADNIでは低いことから、ApoE ϵ 4のgene doseの影響を見ているに過ぎないことがわかる。

図3は、J-ADNI、ADNI、AIBLのアミロイドPETの平均画像をまとめたものだが、アミロイド蓄積陽性者のアミロイド集積量は、健常者、MCI、ADのいずれの群においてもApoE ϵ 4のgene dose effectが認められた。さらに、ここから健常者のみのデータを抽出し、各年代におけるアミロイド陽性率をApoE ϵ 4のgene dose別に見たところ、明らかな加齢変化とgene doseの影響が認められた。統計的な解析の結果、ApoE ϵ 4を1つ有すると、アミロイドが約11.8年早く蓄積することがわかった。

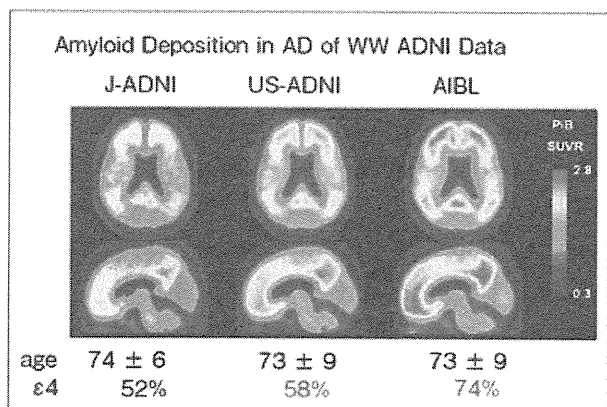


図2 J-ADNI、ADNI、AIBLにおける、AD患者のアミロイドPETの平均画像

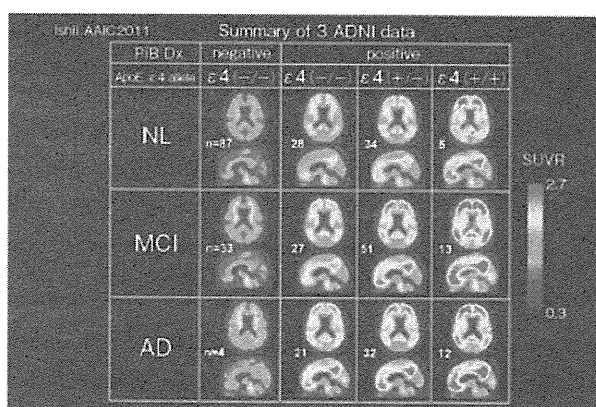


図3 J-ADNI、ADNI、AIBLのアミロイドPETの平均画像

■アミロイドイメージングの意義

アミロイドイメージングの意義をまとめると以下の通りとなる。1つ目は、線維型A β 沈着の検出であるが、その陽性所見の臨床的意味については、これからエビデンスを重ねていくことで詳細が明らかになると考えられる。ただし、MCIにおける陽性所見に関しては、1、2年という短期間のうちにADに移行する頻度が非常に高いことが、US-ADNIやJ-ADNIのデータで明らかになりつつある。一方、陰性所見については、A β が沈着していなければ事実上はADを否定できるという意味で、他疾患との鑑別診断としての臨床的意義が明らかになっている。

●症例提示

図4は70歳、女性、図5は74歳、女性で、いずれも前頭側頭型認知症の一型に分類される進行性非流暢性失語症（progressive nonfluent aphasia）の臨床症状を呈した症例である。図4の症例はPiB-PETでアミロイドの蓄積を認めず、AD以外の疾患が背景になっていると考えられたが、図5の症例はアミロイド蓄積が認められ、ADが原因と考えられた。このように、アミロイドイメージングは、さまざまな病態の鑑別診断に役立つと考えられる。

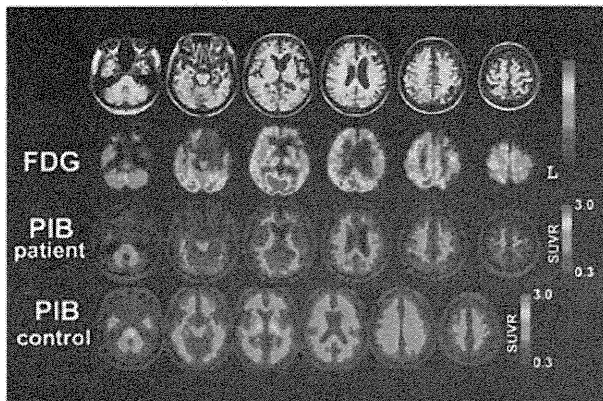


図4 AD以外の疾患を背景とした進行性非流暢性失語症（70歳、女性）のアミロイドイメージング

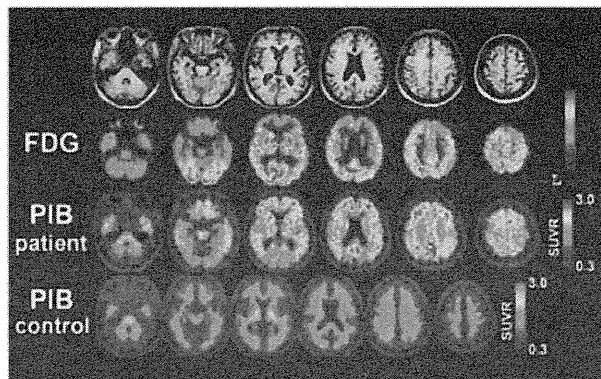


図5 ADを背景とした進行性非流暢性失語症（74歳、女性）のアミロイドイメージング

■まとめ

アミロイドイメージングの今後の方向性として、発症予測と将来的な発症予防、他の認知症などとの鑑別診断などへの臨床応用、¹⁸F標識診断薬の治験と普及という3つが考えられる。また、アミロイドだけでなく、タウや α -シヌクレインのイメージング技術の研究も進められており、将来的には画像にて観察可能になると期待している。さらに、アミロイドを軸として発症を早期予測するためのマーカーの探索が進められている。発見に至れば、いよいよ実用的な診断技術として、検診から予防に至る戦略が組めるようになると考えている。

●参考文献

- 1) McKhann, G.M., Knopman, D.S., Chertkow, H., et al. : The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7, 263~269, 2011.
- 2) Albert, M.S., Dekosky, S.T., Dickson, D., et al. : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia*, 7, 270~279, 2011.
- 3) Sperling, R.A., Aisen, P.S., Beckett, L.A., et al. : Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia*, 7, 280~292, 2011.
- 4) Klunk, W.E., et al. : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306~319, 2004.

◀ Advanced Report ▶

▲ ページトップへ

III. 臨床編

認知症診断に用いられる検査診断学とバイオマーカー 各論

 ^{11}C -PiBによるアミロイドイメージングAmyloid imaging with ^{11}C -PiB

石井賢二

Key words : アミロイドイメージング, Pittsburgh Compound B (PiB), positron emission tomography (PET), cerebral amyloidosis, preclinical Alzheimer's disease

はじめに

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイド β (A β)の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術である。この技術の実用化により、これまで死後脳の病理学的検索によって類推することしかできなかったA β 沈着とアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD)発症との関係を、生体を対象として再検証することが可能となった。アミロイドカスケード仮説では、A β 脳内沈着が最早期のイベントとして無症候に始まり、それに引き続く神経機能障害、タウ沈着、神経細胞障害、それらの総和的結果としての認知機能障害や脳萎縮の出現、という流れがADの病態進展として想定されている(図1)。アミロイドイメージングの登場によって現在著者らは、この時系列のイベントを追跡研究によって検証し、細部の病態メカニズムを確認しながら、どのようなタイミングで、どのような介入を行うことがこの疾患の克服につながるのかを検討しつつある。

本稿では、AD臨床研究に新たな領域を切り開いた ^{11}C 標識Pittsburgh Compound B (^{11}C -PiB)によるアミロイドイメージングの現状を概説する。

1. アミロイドイメージング診断薬開発と ^{11}C -PiB

これまでコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物を放射性同位元素で標識した種々のアミロイドイメージング診断薬が提案されてきたが、この中で、ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発された ^{11}C -PiBはA β に対する感度と選択性の高い優れた性質をもち、短期間に世界の多数の施設でこれを用いた臨床研究が積み重ねられてきた¹⁾。

PiBは、神経原線維変化やレビー小体などのタンパク凝集物にはほとんど集積しないことと、ベースラインからの信号強度増加が50-100%と極めて感度が高い優れた特性をもち、アミロイドPETのゴールドスタンダードとしての位置を確立した。単一施設のコホートだけでなく、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)研究や、それに呼応した日本(J-ADNI)、EU、オーストラリアの大規模臨床研究でも採用され、全世界で追跡データが蓄積されている。

2. ^{11}C -PiBによるアミロイドイメージングの知見

a. ADにおけるアミロイドPET

ADと臨床診断された患者におけるアミロイ

Kenji Ishii: Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology 東京都健康長寿医療センター 研究所附属診療所

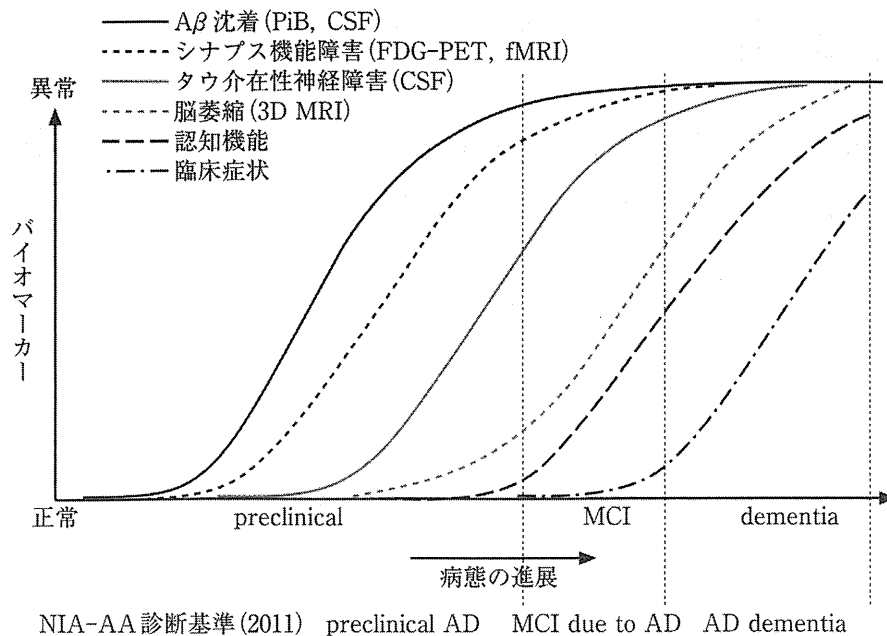


図1 ADの進展とバイオマーカーの変化(文献¹⁵⁾より改変)

アミロイドイメージングと髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度はアミロイド蓄積を示すマーカーであり、これらによりAD最早期の病態進展をとらえ、修飾因子を探索できる。病態の各ステージを表す有用なタウマーカーが求められている。新しいAD臨床診断基準案(NIA-AA2011)では、AD dementia, MCI due to AD, preclinical ADの3区分に分けられ、バイオマーカーによって診断の区分や確信度が定められている。

ドPET所見は、大半の症例で陽性となることが報告されている^{1,2)}。臨床診断基準を真とした場合のアミロイドPETのAD診断感度はほとんどの研究で90%以上と報告されている。今後、剖検例との対比が必要であるが、100%に満たない部分はむしろ臨床診断基準による偽陽性(誤診)を検出していると考えられている。アミロイドPET陰性のADが存在するかどうかについては、PETと病理評価を対比した研究を待たなければならないが、現実的には極めてまれであろうと考えられ、事実上、アミロイドPET陽性所見はADの必要条件と考えてよい。理論的にはアミロイドに対する脆弱性の高い個体で、アミロイドPETの検出閾値が病的集積のレベルを上回ってしまう可能性や、コンフォメーションの違いや化学修飾により ^{11}C -PiB結合能が低いアミロイドが集積するADが存在する可能性も想定される³⁾。

b. 軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)におけるアミロイドPET
MCIを対象とした ^{11}C -PiB検査は多数報告さ

れているが、多くが60-70%程度の陽性率を認めると報告している^{2,4,5)}。これらの結果で興味深いことは、 ^{11}C -PiB集積量は、平均でみるとMCI群は健常者群とAD群の中間に位置するが、個々の症例に注目すると、MCI症例の ^{11}C -PiB集積量は、ADと同等レベルか健常者と同等レベルのおおむね2群に分かれ、その中間は少ないことである。このことは、 $A\beta$ 沈着がMCIの段階ではほぼプラトーに達していることを示唆している。MCIにおけるアミロイドPETの診断意義については、アミロイドPET陽性を呈するMCIは高率にADに移行することが示唆されている⁵⁾。今後ADNI研究のほか追跡研究により、多数例での裏づけが得られると期待されるが、アミロイドPETはMCIにおけるAD発症予測に有用である可能性が高く、更に、将来のアミロイドを標的とした根本治療薬の対象者を抽出する目的に用いることができると考えられる。

c. 健常者におけるアミロイドPET

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30%前後で $A\beta$ 沈着が認められるという報告が従来