

からなされているが、 ^{11}C -PiBとPETによるアミロイドイメージングを用いた臨床研究により、健常老年者において10-30%の陽性者が存在する事実が一貫して報告されている^{1,2,5)}。また、陽性者は50歳代前半より若い被験者にはほとんどみられない。アポリポタンパクE(APOE) ϵ 4型保有者では非保有者に比べ陽性率が高いことが示されている⁶⁾。健常者における ^{11}C -PiB集積量は明らかにADよりも低く⁵⁾、 ^{11}C -PiB集積陰性から陽性への変化は連続的なものと考えられるがその経時変化の詳細はまだ明らかではない。

無症候性アミロイド陽性者を対象とした臨床研究が最近盛んに行われており、ADの発症とその予防を巡り近年のトピックとなっている。 ^{11}C -PiB陽性健常者は ^{11}C -PiB陰性健常者と比べるとエピソードメモリーや他の認知指標が低下しているとする報告⁵⁾がある一方で、認知指標と関係がないという報告⁷⁾も出されている。ファンクショナルMRIで検出したdefault mode networkの相関が ^{11}C -PiB陽性健常者では ^{11}C -PiB陰性健常者よりも低下しており、最も早期の脳機能変化をとらえている可能性が指摘されている⁸⁾。

Morminoらは、独自のコホートとUS-ADNIの健常者データを合わせて解析し、健常者において、大脳への ^{11}C -PiB集積と海馬容積に相関がある(PiB集積が多いほど海馬容積は小さい)ことを報告している⁹⁾。しかし、大脳皮質への広範な ^{11}C -PiB集積が海馬萎縮とどのように関連しているかに関しては不明である。Apostolovaらは、ADNI症例を使って海馬萎縮とバイオマーカーの相関を検索し、 ^{11}C -PiBの局所集積の中では楔前部への集積との相関が最も高かったと報告している¹⁰⁾。

予防医学的な観点からは、ADの予防因子、危険因子とアミロイド集積との関係も注目されている。Liangらは、認知機能正常の老年者において髄液バイオマーカー測定と ^{11}C -PiB PETを実施し、最近10年間の日常身体的活動レベルとの相関を調べた結果、アミロイドPET陽性被験者の身体活動レベルは低い傾向がみられた¹¹⁾。

これらの結果は、健常者における脳A β 沈着と認知機能低下、脳萎縮が関連することを示唆しているが、極めて強い相関ではなく、なおその間には介在する複数のプロセスと時間が存在することを示唆している。こうした病態プロセスを盛り込んだモデルの構築と検証が必要とされる。

3. アミロイドイメージングの臨床的意義

これまでPiBを用いた臨床研究から得られた、アミロイドイメージングの臨床的意義について要約しておく。アミロイドPETは脳アミロイド組織染色の非侵襲的可視化であり、陽性所見は脳にA β が沈着していることを意味する。

しかし、アミロイドPET陽性所見(cerebral amyloidosis)が直ちにADを意味するわけではない点は、注意しなければならない。特に健常者では、cerebral amyloidosisはpreclinical ADの必要条件だが十分条件ではないと考えるべきであり、cerebral amyloidosisからADへと進展させる促進因子、あるいはそれを阻止する予防因子は何かを明らかにすることを通して、この疾患の克服、ことに発症予防に向けた糸口を得ることができると考えられる。このため、健常者を対象とした追跡研究、リスクのある健常陽性者に対する介入研究が各国で大挙して行われようとしている。これは研究として十分な倫理的配慮の下に実施される必要がある。一方で、有効な根本的予防法、治療法が確立されていない現時点では、健常人を対象とした‘検診’としてアミロイドPET検査を正当化することは難しいであろう。

近時記憶障害を主体とするMCIにおいてアミロイドPET陽性所見が得られた場合、その背景疾患がADである可能性は非常に高いことが明らかとなっている。実用的なADの早期診断法としてアミロイドPETを用いることが可能な状況の一つであろう。

一方、アミロイドPET陰性所見の意義については比較的明確である。認知機能障害を有する患者でアミロイドPET陰性所見が得られた場合、現有する症状の背景疾患がADである可

能性は極めて低いと判断することができる。ADを除外することにより、非AD型認知症の診断を積極的に支持することが可能となる。従来の臨床検査法では鑑別が困難であった非AD疾患をADから正確に鑑別する可能性が開けたことは、アミロイドPETのもう1つのアドバンテージであり、レビー小体型認知症や老年者タウオパチーなどの病態理解がこれによって一層進展することが期待される。

4. 発症予測と発症予防に向けた取り組み

従来ADの臨床診断基準として広く用いられてきたのはNational Institute of Neurological and Communicative Disorders and StrokeおよびAlzheimer's Disease and Related Disorders Associationによって1984年に提案されたNINCDS-ADRDA診断基準¹²⁾であるが、米国立老化研究所(NIA)とアルツハイマー病協会(AA)により27年ぶりに改訂された¹³⁻¹⁶⁾。NIA-AA診断基準の概要は、診断基準を病期により3段階に分け、Alzheimer's disease dementia(アルツハイマー病性認知症)、mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease(アルツハイマー病による軽度認知障害)、preclinical Alzheimer's disease

(発症前期アルツハイマー病)としたこと、および、その中にバイオマーカー(髄液A β_{1-42} , tau, ptau, MRI, FDG-PET, アミロイドイメージングなど)が組み込まれたことである。

アミロイドイメージングはエビデンス構築の前に、既に診断基準によって囲い込まれた形になっている。これは、これまでの研究を通して、A β とADの関連がほぼ確実なものであると考えられていることと、このような囲い込みによって、病態研究や治療薬の開発を促進しようという狙いが込められている。

おわりに

¹¹C-PiBによるアミロイドイメージングの現状について述べた。アミロイドイメージングは臨床研究や治験には欠かせないツールとなったが、日常臨床の中でどこまで使われるようになるかは、有効な根本治療薬が実用化するかどうか大きく依存している。我が国でもこの優れた診断技術の標準化と普及を図ることを通して、認知症最大の原因疾患であるADの克服に向けた臨床研究の進展が一層加速されるものと期待される。

■ 文 献

- 1) Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004.
- 2) Jack CR Jr, et al: 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131: 665-680, 2008.
- 3) Klunk WE, et al: Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci* 25: 10598-10606, 2005.
- 4) Rowe CC, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68: 1718-1725, 2007.
- 5) Pike KE, et al: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for pre-clinical Alzheimer's disease. *Brain* 130: 2837-2844, 2007.
- 6) Morris JC, et al: APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol* 67: 122-131, 2010.
- 7) Aizenstein HJ, et al: Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol* 65: 1509-1517, 2008.
- 8) Sperling RA, et al: Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63: 178-188, 2009.
- 9) Mormino EC, et al: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 132: 1310-1323, 2009.
- 10) Apostolova LG, et al: 3D PIB and CSF biomarker associations with hippocampal atrophy in ADNI

- subjects. *Neurobiol Aging* 31: 1284–1303, 2010.
- 11) Liang KY, et al: Exercise and Alzheimer's disease biomarkers in cognitively normal older adults. *Ann Neurol* 68: 311–318, 2010.
 - 12) McKhann G, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS–ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939–944, 1987.
 - 13) Jack CR Jr, et al: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging–Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7: 257–262, 2011.
 - 14) 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. *Alzheimers Dement* 7: 263–269, 2011.
 - 15) 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. *Alzheimers Dement* 7: 270–279, 2011.
 - 16) 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. *Alzheimers Dement* 7: 280–292, 2011.

特集：脳疾患画像読影のコツと pitfall



I. 基本的知識

PET

石井賢二*

Abstract ポジトロン CT (positron emission tomography ; PET) は他のモダリティの検査法では調べることのできない様々な脳機能を非侵襲的に画像化することのできる診断技術である。脳血流、酸素代謝、ブドウ糖代謝などの脳循環動態の基礎となる指標により、局所神経活動を詳細に評価することが可能であるとともに、血流と代謝を同時に測定することで、脳虚血の病態を明確にすることができる。また PET はドパミン系などの神経伝達機能を測定することができ、パーキンソン病関連疾患の診断にも役立つ。さらに、アルツハイマー病の原因となるアミロイド β の沈着を画像化する診断技術も登場し、病態研究や治療法の開発に用いられている。本稿ではこれらの脳 PET 診断法の基礎について概説する。

Key words ポジトロン CT (positron emission tomography), 脳血流 (cerebral blood flow), 脳酸素代謝 (cerebral oxygen metabolism), 脳ブドウ糖代謝 (cerebral glucose metabolism), ドパミン神経伝達 (dopaminergic neural transmission), 中枢性ベンゾジアゼピン受容体 (central benzodiazepine receptor)

脳機能計測法としての PET : はじめに

ポジトロン CT (positron emission tomography ; 以下, PET) は陽電子を放出する放射性同位元素で標識した薬剤を用いて、生体の機能を 3 次元的な断層画像として描出する核医学的検査法である。炭素 (^{11}C), 酸素 (^{15}O), 窒素 (^{13}N), フッ素 (^{18}F) など、生体を構成する元素を標識に用いることができるので、水、酸素、ブドウ糖、アミノ酸、脂肪酸など、生理学的に重要な物質を、その化学的性質を変えることなく標識し、その動態を観察することが可能となる。これにより PET は、血流、酸素代謝、ブドウ糖代謝、アミノ酸代謝、脂肪酸代謝、神経伝達など基本的で重要な生体情報を定量測定することができる。一方で、これらの放射性同位元素は半減期が非常に短いので、PET

検査を行うためにはサイクロトロンと合成装置を備えて放射性薬剤を自家製造する必要がある。手間と費用のかかる検査法でもある。脳 PET 検査はごく一部の疾患でしか保険適応が認められておらず、検査可能な施設も限られており、日常臨床で用いられる機会は少ない。しかし、PET は以下に述べるように、他のモダリティで得ることのできない様々な脳機能情報を評価することができるので、脳疾患の診断や病態理解に極めて重要な役割を果たしている。本稿では脳 PET の基本的な検査方法とその適応病態について概説する。

脳循環代謝測定法(図 1)

1. 脳循環代謝測定の意義

脳は神経活動を維持するために大量の ATP を必要とするが、そのほとんどすべてはブドウ糖の好氣的代謝によってまかなわれる。ブドウ糖消費量、酸素消費量、それらを脳に送るための血流量

* Kenji ISHII, 〒173-0022 東京都板橋区仲町 1-1 東京都健康長寿医療センター研究所, 研究部長

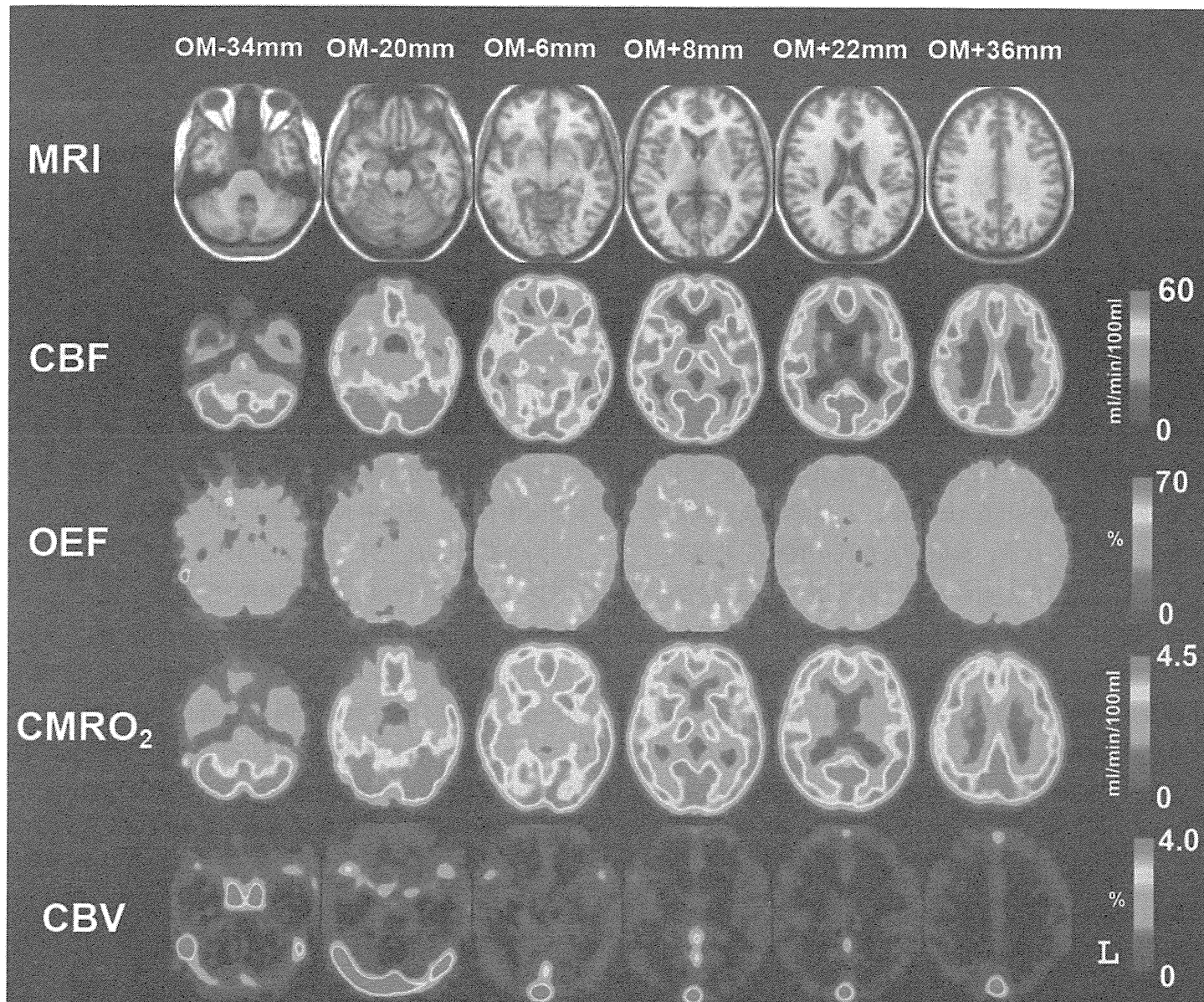


図 1. PET による脳循環代謝測定

上段より MRI, 脳血流量(CBF), 脳酸素摂取率(OEF), 脳酸素代謝率(CMRO₂), 脳血液量(CBV)

は、いずれも局所神経活動の良い指標となる¹⁾。PET で撮影した健常人の脳血流、脳酸素消費、脳ブドウ糖消費の画像は、非常によく相関している(図1)。脳疾患においてこれらの指標を評価する意義は大きく分けて2つある。第1に、脳の機能的活動分布を知ることにより、脳機能障害の背景を理解し、病態診断や予後推定に役立てることができる。脳は複雑な機能的ネットワークを形成しているため、脳梗塞などの器質的病変が存在する部位だけでなく、機能的関連のある遠隔部位でも機能低下が生じることがある。また、変性疾患の初期には、萎縮が目立たなくても、血流代謝低下によって機能障害を明瞭に同定できる場合がある。第2に、血流と代謝の解離をみることにより、

脳血管障害の病態を診断することができる。脳虚血において脳組織の代謝は脳の viability を示している。組織のエネルギー需要を反映する酸素消費に対し、その供給を表わす血流が不足すると、虚血性組織障害が進展する危険性がある²⁾。この状態が検出されると、血行再建の適応があると考えられる。一方、血流が減少していても、脳組織が既に不可逆的ダメージを受けている場合、エネルギー需要も低下しているので、血流と酸素代謝の解離はみられない。

2. ¹⁵O 標識ガスによる脳血流、脳酸素代謝、脳血液量の測定

この検査法は、通常3種類のガス(C¹⁵O₂, ¹⁵O₂, C¹⁵O)を順次吸入させ、脳血流、酸素代謝、血液量

を測定する。

$C^{15}O_2$ を吸入させると、肺の毛細血管で carbonic anhydrase の作用により $C^{15}O_2$ は $H_2^{15}O$ に変換され、 $H_2^{15}O$ を静注したのと同じことになる。 $H_2^{15}O$ は拡散性トレーサとして脳組織に拡散され、洗い出される。一定濃度の $C^{15}O_2$ を持続吸入させると、8~10分後には脳組織の放射能は平衡状態に達する。この状態で脳の放射能と動脈血の放射能をそれぞれ測定し、その比から脳血流(CBF)を測定するのが steady-state 法である³⁾。この方法は測定が簡単である反面、放射能と血流の関係が非線形で高血流部位ほど血流が過小評価される傾向がある。また、実際には呼吸状態が長時間一定であることは稀で、平衡状態が実現されず、脳や動脈血の放射能測定誤差が大きく血流値に反映するという短所がある。そこで、入力を経時的に変化するという仮定の動態モデルに基づいて脳血流を計算する方法も用いられ、ARG法、ビルドアップ法、look-up table法などと呼ばれる⁴⁾。この方法は脳組織の放射能が平衡状態に達するまで待つ必要がないので撮影時間を短縮でき、高血流部位の誤差も少ない。また、呼吸状態が変動しても対応できる点で優れている。ただし、入力を経時的に正確に測定せねばならず、頻回の動脈採血か、ポンプと β 検出器による連続動脈採血が必要である。

$C^{15}O_2$ 吸入の代わりに、後述する $H_2^{15}O$ 静注により脳血流を測定する方法もある。 $H_2^{15}O$ 静注による血流測定は短時間で施行できるので、検査時間が短縮できることと、必要に応じて acetazolamide 負荷後や CO_2 吸入時にも血流を測定することにより脳血管反応性を併せて評価できる点がこの方法のメリットである。

$^{15}O_2$ を吸入させると肺で血液中のヘモグロビンに結合し、脳血流に応じて脳組織に運ばれ、酸素消費量に応じて脳組織内で代謝され、代謝水に変わり、脳血流に応じて洗い流される。 $^{15}O_2$ 吸入時の放射能分布はおおよそ酸素消費量の分布を表わす。 $C^{15}O_2$ か $H_2^{15}O$ で血流量を測定し、動脈血中酸素含量を測定すれば、脳と動脈血中の放射能から

酸素代謝率(CMRO₂)と酸素摂取率(OEF)を求めることができる。このとき、血管内の $^{15}O_2$ 放射能濃度が高く無視できないので、 $C^{15}O$ により血流量を測定して補正することが推奨されている。 $^{15}O_2$ も $C^{15}O_2$ と同じように steady-state 法と、ARG法による測定があり、同様の特徴を有する。

$C^{15}O$ を吸入させると肺でヘモグロビンと結合し、赤血球量に応じて全身に分布する。PETカメラで組織放射エネルギーを測定し、動脈血中 $C^{15}O$ 濃度を測定すれば、組織中の血流量を測定できる。

$C^{15}O_2$ (または $H_2^{15}O$)、 $^{15}O_2$ 、 $C^{15}O$ の3検査は通常ワンセットで行われる。被験者の入室から退室まで1時間半~2時間かかる。この間、被験者の生理学的状態が一定になるよう保ち、かつ、頭部の安静も保つ必要がある。画像を読影するにあたっては、被験者の状態が安定していたか、特に動脈血中 CO_2 濃度の変動がなかったかどうか、頭部のずれがなかったかどうかを十分吟味することが大切である。

3. $H_2^{15}O$ 静注による脳血流の測定

$H_2^{15}O$ をボース静注して、直後から、あるいは放射能の到達時より60~120秒撮影、同時に連続的に動脈血を採血し動脈血中放射能濃度を経時的に測定すると、 $C^{15}O_2$ と同様のモデルで脳血流量を算出できる⁴⁾。 $H_2^{15}O$ は測定時間が短いので、残放射能の減衰を待って、8~10分おきに繰り返し脳血流を測定できる。安静時や様々な負荷刺激状態で脳血流を測定することにより、脳血管の反応性を調べたり、血流反応にカップルした局所神経活動の変化を調べることができる。これを脳賦活検査法と呼ぶ。スキャン時間を十分短くすれば洗い出しの影響が少なくなり、PETカメラで測定した局所脳放射能と局所脳血流の直線的相関がよくなる。血流の絶対値が不要で負荷刺激に関連した局所脳血流量の変化のみを検出すればよい場合には動脈採血を省略し、放射能到達時から40~60秒の撮影による放射能分布画像を脳血流画像と見なして解析することが広く行われている。脳賦活検査法としては現在はファンクショナ

ル MRI が専ら用いられているが、PET は血流の変化ではなく血流値そのものを安定して計測できる点、脳のどの部分でも感度が良く均一である点がメリットである。生理学的計測法としてはなお様々な適用範囲がある。

4. ^{18}F -FDG による脳ブドウ糖代謝の測定

$[^{18}\text{F}]$ 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose (^{18}F -FDG) はブドウ糖の類似化合物で、ブドウ糖と同様にグルコーストランスポータと結合して脳血液関門を通過し、脳組織に入り、ブドウ糖と同様に Hexokinase によりリン酸化されて ^{18}F FDG-6-リン酸となる。 ^{18}F FDG-6-リン酸は、ブドウ糖-6-リン酸と異なり、phosphoglucose isomerase の基質とはならず、また、リン酸化の逆反応である脱リン酸化も受けにくいので、PET 測定時間内ではほとんどこの状態で細胞内にとどまる。そのため、 ^{18}F FDG 静注後より 45~60 分経過した後の局所脳放射能分布は局所脳ブドウ糖消費量をよく反映している。てんかんの焦点探しや認知症の鑑別など診断目的には定性的な所見のみで十分な場合が多い。簡便な定量化法としては体重あたりの投与量で補正した局所脳放射能分布 (standardized uptake value ; SUV) がよく用いられる。ブドウ糖代謝率 (CMR_{Glu}) の絶対値を求める場合には経時的動脈採血が必要である。投与時からダイナミックスキャンを行って、各速度定数からブドウ糖代謝率を求める方法と、一定時間後のスタティックスキャンからブドウ糖代謝率を計算する方法とがある⁶⁾。

^{18}F -FDG の取り込みは血糖値の変動により影響を受けるので、検査中の血糖値を安定させるため検査前 5 時間以上絶食させる。血糖値が高いと、脳内における分布にも変化が起こることがわかっている⁷⁾。このことは一般的にはあまり知られていないので、注意を喚起しておきたい。血糖値の高い状態では相対的に白質や小脳の取り込みが増加する一方、後部帯状回、側頭頭頂葉などの連合野皮質の取り込みが相対的に減少してしまう。この現象は、アルツハイマー病の早期診断を行う場

合に影響を及ぼす。すなわち、絶食条件が守られなかったり、糖尿病がある場合、仮に上記部位の相対的取り込み低下がみられたとしても、アルツハイマー病の可能性があるかどうかの判定は慎重に行わなければならない、ということの意味する。

神経伝達機能評価(図 2)

1. ^{11}C -flumazenil による中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度測定

^{11}C -flumazenil は、中枢性ベンゾジアゼピン受容体 (cBdz-Rs) 拮抗薬の標識薬剤であり、SPECT 用診断薬の ^{123}I 標識イオマゼニルと同等の意義を有する。血中に投与すると、脳内に移行して、cBdz-Rs に結合するので、PET カメラで放射能分布を測定することで、脳内の cBdz-Rs 密度を測定できる。生理学的には、GABA 系の神経伝達を評価していることになるが、cBdz-Rs は大脳皮質の神経細胞に広く分布するので、皮質の残存神経細胞密度を評価する目的でも用いることができる。臨床的にはてんかんの焦点探しに有用性が高い⁸⁾。このトレーサーは 2 コンパートメントモデルでよく記述できることが報告されており、受容体密度を定量的に評価するためにはダイナミックスキャンと経時的動脈血採血が必要である。定性的な評価のみで良ければ投与後 20~40 分のスタティックイメージが、定性的に distribution volume とよく相関することが示されている⁹⁾。 ^{11}C -フルマゼニルは比較的代謝が早く、しかも個人差が大きいために、定量的評価をするためには経時的に血漿の代謝物分析を行い、未代謝物の割合を測定しなければならない。

2. ドパミン神経伝達測定

ドパミン神経系の機能評価はパーキンソン病とその関連疾患の診断に有用である。PET は黒質線条体ドパミン神経の節前機能と節後機能を分けてみることができる。節前機能の指標としては、ドパミン合成貯留能をみる 6- $[^{18}\text{F}]$ -fluoro-L-DOPA (^{18}F DOPA) やドパミン神経終末に存在するドパミントランスポータ密度をみる ^{11}C -CFT

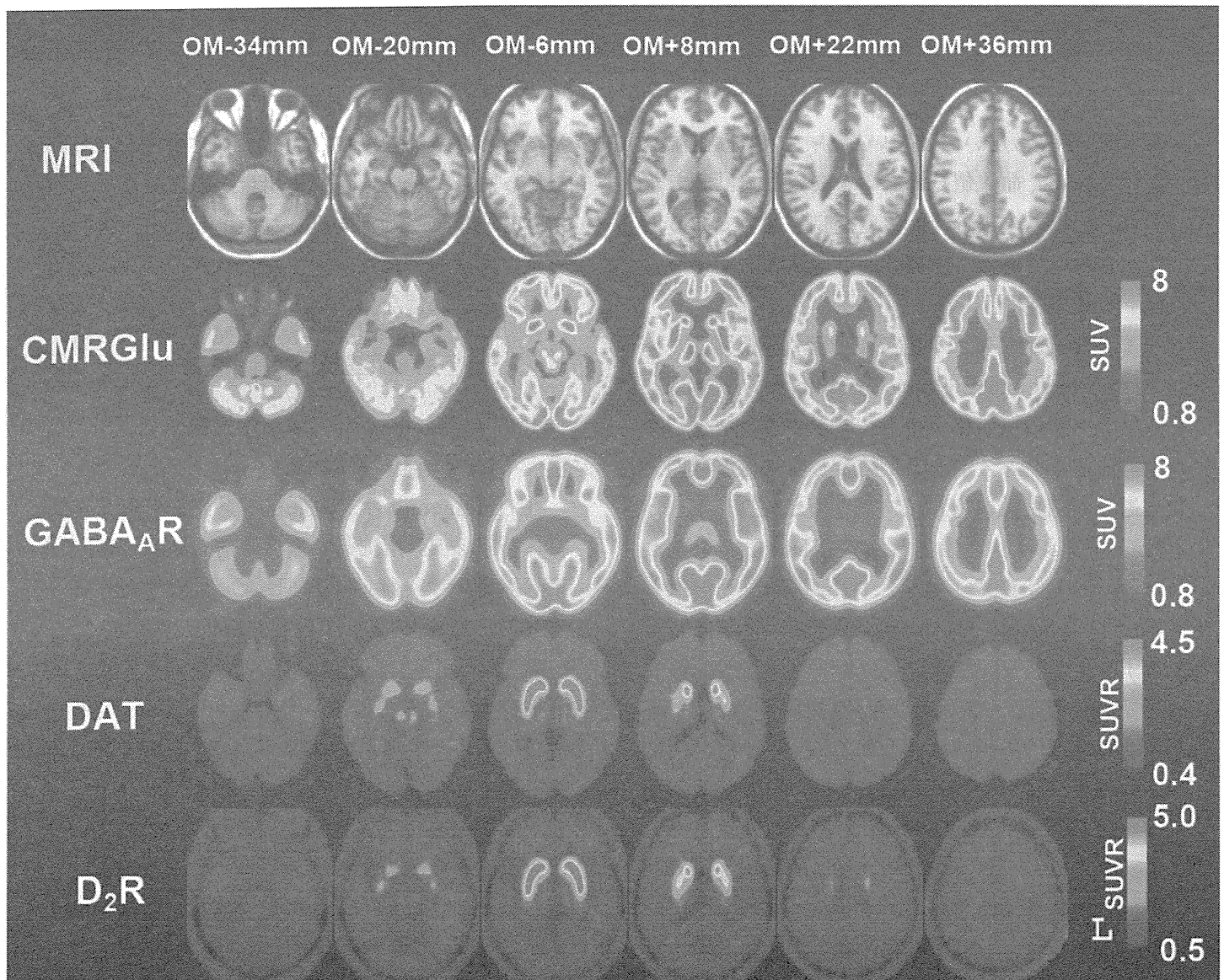


図 2. PET による脳ブドウ糖代謝と神経伝達機能測定

上段より MRI, 脳ブドウ糖代謝率(CMRGlucose), 中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度(GABA_AR), ドパミントランスポート密度(DAT), ドパミン D₂受容体密度(D₂R)

などが用いられている。節前機能の指標はパーキンソン病関連疾患における黒質変性のマーカーとなる。節後機能の指標としては、ドパミン D₂受容体密度をみる¹¹C-Raclopride や¹¹C-N-methylspiperone(¹¹C-NMSP)などが用いられ、線条体変性のマーカーとなる。

¹⁸FDOPA はドパミン系神経細胞終末に取り込まれ、aromatic amino acid decarboxylase(AAAD)により代謝されて¹⁸FDA(6-¹⁸F-fluoro-L-dopamine)となり蓄積されるので、投与後の放射能分布は神経伝達物質であるドパミン合成能を反映する¹⁰⁾。通常末梢における AAAD の阻害剤である carbidopa を前投薬として用いると、画像のコントラストが向上する。しかし、¹⁸FDA は脳内でさ

らに代謝されて再び血中に放出されると、末梢で代謝された 3-OMFDOPA(3-O-methyl-[¹⁸F]-fluoro-L-DOPA)も脳内に取り込まれるなど、放射能の動態は極めて複雑である。この検査はドパミン合成能の低下するパーキンソン病の診断に有用であるが、治療薬として L-DOPA を服用している場合には検査前の断薬が必要である。ドパミントランスポートを標識する¹¹C-CFT の臨床的な意義は¹⁸FDOPA とほとんど同様であるが、このトレーサーはパーキンソン治療薬の断薬や前投薬が必要ないことと、画像における線状体のコントラストが高い点が、臨床利用のうえで優れている。SPECT 用のドパミントランスポート診断薬が、我が国でも近い将来利用可能になると期待さ

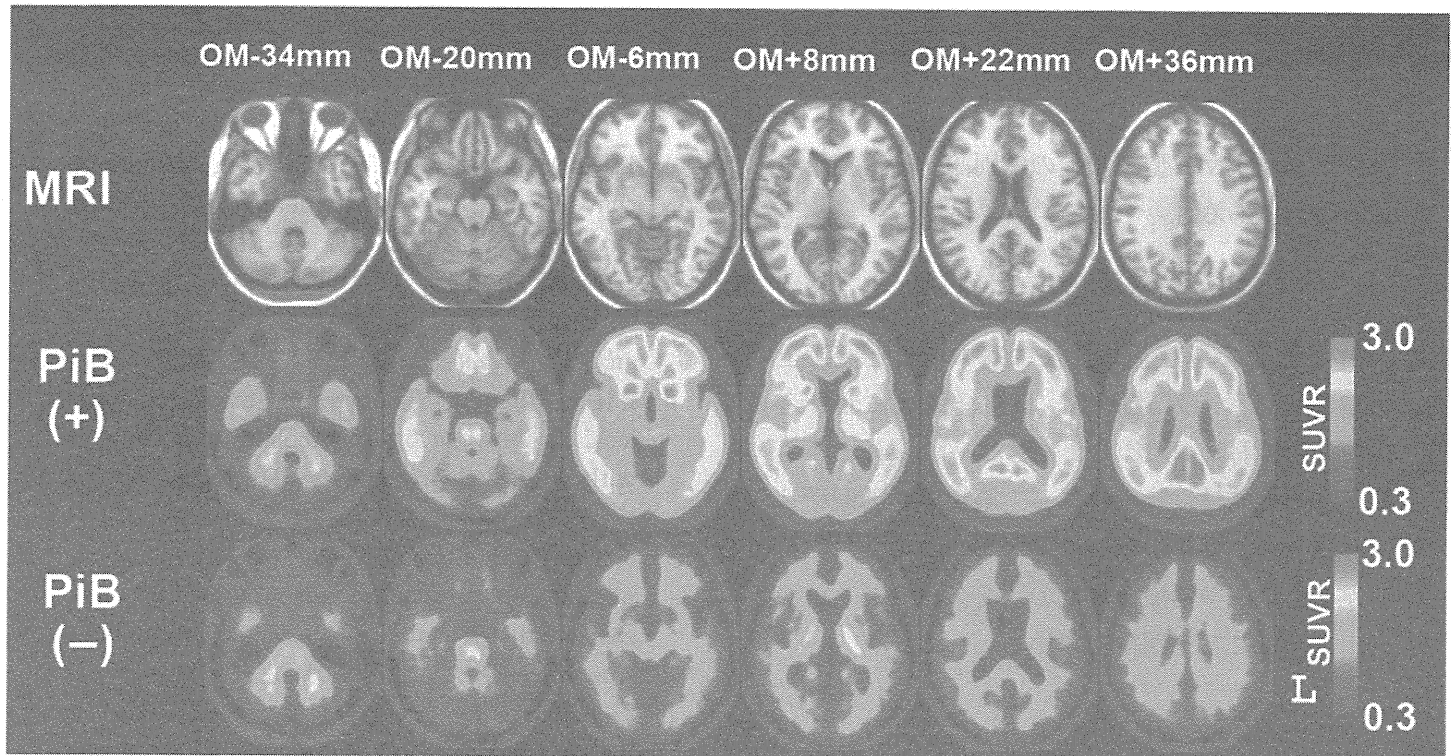


図 3. PET によるアミロイドイメージング
上段より MRI, ^{11}C -PiB によるアミロイド陽性例 [PiB (+)], アミロイド陰性例 [PiB (-)]

れている。

^{11}C -NMSP (^{11}C -N-methylspipelone) はドパミン D_2 受容体に特異的結合能を有するドパミン拮抗薬である。 ^{11}C -NMSP を静脈内に投与すると、脳に移行し、一部は D_2 受容体に特異的に結合し、一部はタンパク質などに非特異的に結合する。非特異的結合の結合・解離は平衡が速いので、一括して遊離 NMSP と見なすことができる¹¹⁾。動脈採血と代謝分析を行い FDG と同様の 4 パラメータモデルで解析できるが、小脳の時間放射能曲線を入力としてグラフ解析を行う方法もある。 ^{11}C -NMSP はセロトニン 5-HT_2 受容体にも親和性を有するので、セロトニン系に変化が想定される病態や小脳に器質的変化のある病態の場合は、この方法は適さない。一方、 ^{11}C -Raclopride は D_2 受容体に対する選択性は高いが、結合能は ^{11}C -NMSP と比べると低く、入力が増加すると結合が解離してくる。内因性ドパミンの放出によっても結合が阻害される。この性質を利用して、神経終末における内因性ドパミンの放出を間接的に測定することができる¹²⁾。ドパミン受容体検査によりパーキンソン病関連疾患における線条体変性をみるうえで注意しなければならないことは、ドパミン拮抗

薬の服薬状況である。ドパミン拮抗薬を服用している症例では、十分な断薬期間をおかなければ、信頼できる検査結果を得ることはできない。

アミロイドイメージング(図 3)

この検査法は近年実用化した診断技術であり、アルツハイマー病の原因と考えられているアミロイド β ($\text{A}\beta$) の脳内沈着を非侵襲的に画像化することができる。ピッツバーグ大学が開発した ^{11}C -PiB が最も広く用いられているが¹³⁾、現在普及型の ^{18}F 標識診断薬の開発も行われている。 $\text{A}\beta$ はアルツハイマー病の発症時点よりも 10~20 年前から沈着が始まるといわれており、実際に、アミロイド沈着陽性の認知機能正常者が見いだされるようになった。この診断法はまだ研究段階であり、認知症の発症予測が実用化するまでにはまだ時間が必要であるが、将来的には無症候の段階で介入することにより、発症予防ができるようになるかも知れないと期待されている。有効な治療予防法の開発が待たれる。また、従来の臨床診断基準でアルツハイマー病と診断されても、この検査によりアミロイド陰性が示される症例も存在することがわかった。これは臨床診断の誤りと考えられ、

非アルツハイマー型認知症の鑑別診断にも有用な診断技術である¹⁴⁾。

おわりに

PETによる脳機能診断法の基本技術と読影上の留意点について述べた。脳神経領域におけるPETの利用は、現実にはまだごく限られているが、その可能性は無限にある。脳疾患の診断やリハビリテーションの領域において、この優れた技術が病態理解や治療介入法の開発に、今後大いに活用されることを期待している。

参考文献

- 1) Sokoloff L : Cerebral Circulation, Energy Metabolism, and Protein Synthesis : General Characteristics and Principles of Measurement. In : Phelps ME, et al (eds), Positron Emission Tomography and Autoradiography, Raven Press, New York, 1986.
(Summary) 脳循環代謝測定のパイオニアによる、機能画像の基礎となる脳循環代謝に関する知見をまとめた古典的解説論文。
- 2) Powers WJ : Cerebral hemodynamics in ischemic cerebrovascular disease. *Ann Neurol*, 29 : 231-240, 1991.
(Summary) Powersの脳虚血ステージ分類。血流低下に対する代償メカニズムを明らかにし、PETによる脳虚血評価の基礎となる論文。
- 3) Lammertsma AA, Jones T : Correction for the presence of intravenous oxygen-15 in the steady-state technique for measuring regional oxygen extraction ratio in the brain. 1. Description of the method. *J Cereb Blood Flow Metab*, 3 : 416-424, 1983.
- 4) Sadato N, et al : PET and the autoradiographic method with continuous inhalation of oxygen-

15-gas, theoretical analysis and comparison with conventional steady-state methods. *J Nucl Med*, 34 : 1672-1680, 1993.

- 5) Herscovitch P, et al : Brain blood flow measured with intravenous $H_2^{15}O$: I. Theory and error analysis. *J Nucl Med*, 24 : 782-789, 1983.
- 6) Phelps ME, et al : Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with F-18-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose, validation of method. *Ann Neurol*, 6 : 371-388, 1979.
- 7) Kawasaki K, et al : Influence of mild hyperglycemia on cerebral FDG distribution patterns calculated by statistical parametric mapping. *Ann Nucl Med*, 22 : 191-200, 2008.
- 8) 石井賢二 : [^{11}C] フルマゼニルによるGABAA受容体イメージング. *RADIOISOTOPES*, 59 : 49-58, 2010
- 9) Mishina M, et al : Intrasubject correlation between static scan and distribution volume images for [^{11}C] flumazenil PET. *Ann Nucl Med*, 14 : 193-198, 2000.
- 10) Brooks DJ, et al : Differing patterns of striatal ^{18}F -dopa uptake in Parkinson's disease and multiple system atrophy, and progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol*, 28 : 547-555, 1990.
- 11) Eckernas SA, et al : Positron emission tomography (PET) in the study of dopamine receptors in the primate brain : evaluation of a kinetic model using ^{11}C -N-methyl-spiperone. *Acta Neurol Scand*, 75 : 168-178, 1987.
- 12) Volkow ND, et al : Imaging endogenous dopamine competition with [^{11}C] raclopride in the human brain. *Synapse*, 16 : 255-262, 1994.
- 13) Klunk WE et al : Imaging Brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55 : 306-319, 2004.
- 14) 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.

脳のアミロイドを測る： アルツハイマー病の分子イメージング

篠遠 仁

SHINOTOH Hitoshi/旭神経内科リハビリテーション病院, 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター

最近 10 年のうちに PET 用のアミロイドイメージング剤が次々と開発された。これらの中で¹¹C] PIB が最も広く研究的に用いられており、健常高齢者、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症 (AD) における脳内アミロイドβ蛋白の病態が、MRI、脳グルコース代謝、脳脊髄液バイオマーカーの変化とともに明らかになりつつある。これらの進歩を踏まえ preclinical AD の診断基準も提案されている。

はじめに

アルツハイマー型認知症 (AD) の二大病理変化は、老人斑と神経原線維変化である。多数の健常者、AD の剖検脳の検討から、老人斑は神経原線維変化に先がけて脳内に広がることが示されている。また、神経原線維変化が数多くの神経変性疾患において出現するのに対し、老人斑は AD に対する特異性が高く、AD 以外の疾患で老人斑がみられる疾患は、ダウン症候群、ボクサー脳後遺症などでごく限られる。したがって、老人斑、その主要な構成成分であるアミロイドβ蛋白 (Aβ) を画像で検出することができれば、AD の早期発見に有用であると考えられる。

こうしたことから、1990 年代の初めから Aβ 斑に対するイメージング剤の開発が進められた。その道は必ずしも容易ではなかったが、2000 年代に入り次々とアミロイドイメージング剤

が実用化され、ポジトロン断層撮影法 (PET) によってヒトの脳内の老人斑 (Aβ 斑) を測定できるようになった。本稿では、最初にアミロイドイメージング剤について解説し、そして次にアミロイドイメージングによって得られた AD、軽度認知障害、健常高齢者における知見を概説する。

1 アミロイドイメージング剤

Aβ はコンゴレッドという蛋白質のβシート構造に結合する色素によって染色すると重屈折性を示し、黄緑色を呈する。また、チオフラビンという色素で染色すると、色素がβシート構造に結合して緑色蛍光を発する。アミロイドイメージング剤の開発は、病理組織検索に従来から用いられていたコンゴレッドとチオフラビン誘導体を検討することから始まった¹⁾。

2002 年にカリフォルニア大学ロサ

Key words

- アミロイドイメージング
- アルツハイマー型認知症 (AD)
- 軽度認知障害
- 老人斑
- 神経原線維変化

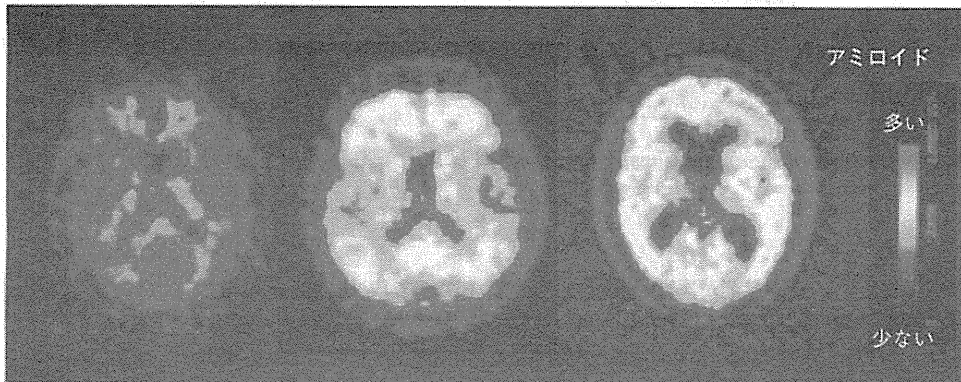


図1 $[^{11}\text{C}]$ PIB PET の画像

$[^{11}\text{C}]$ PIB を静脈投与して40分から60分にかけてのPET画像である。左は健康高齢者、中は軽度認知障害、右はADの患者の画像である。健康高齢者では大脳皮質への集積は少ない。大脳白質への集積が中等度みられるが、これは非特異的結合である。軽度認知障害の患者では大脳皮質全般、特に前頭皮質、楔前部に高い集積がみられる。ADの患者では、さらに高い集積が大脳皮質全般にみられる。これらの画像は放射線医学総合研究所で撮像した。

ンゼルス校のAgdeppaら²⁾は、アミロイドイメージング剤として $[^{18}\text{F}]$ FDDNPを開発した。FDDNPはコンゴレッドの誘導体である。 $[^{18}\text{F}]$ FDDNPは、 $\text{A}\beta$ 蛋白のみならず、神経原線維変化にも結合する。また、生体に投与した場合に、脳への総結合の中で特異的結合が占める割合が低い。 $[^{18}\text{F}]$ FDDNPを用いたPETで健康高齢者とAD患者の大脳皮質の結合は、AD患者では健康高齢者と比べてわずか8%高い程度である³⁾。以上から、 $[^{18}\text{F}]$ FDDNPは、脳内の $\text{A}\beta$ 斑を選択的に測定するには必ずしも優れた放射性薬剤とは言えない。

ピッツバーグ大学のMathisら⁴⁾はチオフラビンTの誘導体を検討した。このうち、 $[^{11}\text{C}]$ 6-OH-BTA-1は $\text{A}\beta$ に選択的に結合し、特異的結合の割合も高く、PET用の放射性リガンドとして優れた性質を持つことが明らかとなった。Klunkら⁵⁾は、これを用いて健康高齢者とAD患者の脳内 $\text{A}\beta$ 斑をPETで測定し、その結果を2004年に報告した。AD患者の大脳皮質、特に前頭皮質、頭頂皮質では健康高齢

者のそれぞれ1.94倍、1.71倍という高い集積がみられた(図1)⁶⁾。この放射性薬剤はピッツバーグ化合物B(PIB)と命名された。 $[^{11}\text{C}]$ PIBは欧米、オーストラリア、日本、韓国の研究所などで広く用いられるようになり、本格的なアミロイドイメージング研究の開幕となった。

$[^{11}\text{C}]$ PIBは優れた放射性薬剤であるが、短半減期(半減期20.4分)のポジトロン放出核種である ^{11}C で標識してある。したがって、 $[^{11}\text{C}]$ PIBを用いるためには院内にサイクロトロンを持ち、 $[^{11}\text{C}]$ PIBを合成できる設備と人員が必要である。化合物を ^{18}F (半減期110分)で標識すれば、放射性薬剤メーカーが合成して各施設に配達することができる。最近、いくつかの商業利用を目的とした ^{18}F 標識のアミロイドイメージング剤の開発が進んでいる。このうち、 $[^{18}\text{F}]$ Florbetapir ($[^{18}\text{F}]$ AV-45)は、米国において多施設第Ⅲ相試験まで終了した。第Ⅲ相試験では、PET画像と剖検脳での病理所見との対応を検討した。余命6ヵ月以内と診断された終末期医療の患者152例で、 $[^{18}\text{F}]$

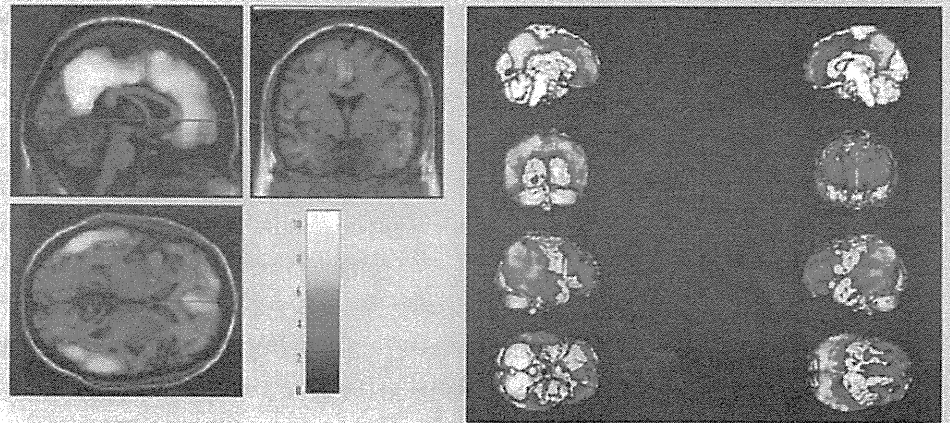
Florbetapir PETを施行し、そのうち35例で病理組織学的評価を行うことができた⁷⁾。29例が解析用データとされ、29例のうち15例がADの病理学的診断基準を満たした。PET診断と病理診断とは1例を除いて全例(96%)で一致した。PETでの視覚判定、大脳皮質と小脳皮質の比で判定した脳内 $\text{A}\beta$ 結合と、剖検脳における $\text{A}\beta$ 免疫染色領域比との間には良い相関($p < 0.001$)が得られた。以上から、 $[^{18}\text{F}]$ Florbetapir PETは、脳内の $\text{A}\beta$ 斑の量を正確に検出していると結論された。

アルツハイマー型認知症

ADでは、大脳皮質全般に $\text{A}\beta$ 斑の沈着がみられる。 $[^{11}\text{C}]$ PIB PETでみると、前頭皮質底部(直回など)、楔前部から後部帯状回、外側頭頂皮質で高い $[^{11}\text{C}]$ PIBの集積がみられる(図2)。楔前部において特に高い $\text{A}\beta$ 斑の沈着がみられることは、従来の病理研究では認識されておらず、 $[^{11}\text{C}]$ PIB PET研究で初めて明らかにされたことであ

図2 ^{11}C PIB PET の統計画像

AD患者17例と健常高齢者14例とをSPM2で統計画像解析した画像である。オレンジの部分にADでA β 斑が増加している部分である (FEW corrected $p < 0.05$, extent threshold > 50)。内側(楔前部)および外側頭頂連合野、次いで外側側頭皮質、前頭連合野でA β 斑の増加がみられる。内側側頭皮質ではA β 斑の増加はみられない。これは放射線医学総合研究所で撮像した ^{11}C PIB PET画像を解析した結果である。



り、現在、こうした分布がAD剖検脳の検索で確かめられつつある。

3 軽度認知障害

健忘性の軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)は、年に約12%程度の率でADにコンバートしていくことが報告され、MCIの多くはADの前駆状態と考えられている。MCIを対象として ^{11}C PIB PETを行うと、PIB陽性率は60~70%程度である。PIB陰性例は、AD以外の疾患によりMCIとなったと考えられている。

PIB陽性のMCIでは、数年以内にADとなる(コンバート)率が高い。Okelloら⁶⁾の研究では、 ^{11}C PIB PETを行ったMCI 31例中17例(55%)がPIB陽性であり、14例(45%)がPIB陰性であった。PIB陽性のMCI 17例のうち、14例(82%)が追跡期間中に

ADと診断されたが、14例中8例(47%)は1年以内に診断された。PIB陰性の14例中でADにコンバートしたのは、3年で1例のみであった。

米国では、ADの適切なバイオマーカーを確立するための大規模研究Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)が行われ、現在はその継続研究も進行中である。Jackら⁷⁾は、ADNIの被験者の中で、MCI 218例を対象として ^{11}C PIB PETまたは脳脊髄液のデータから脳内にA β 斑の蓄積があるか否かを判定した。また、MRIから海馬萎縮を評価し、MCIからADにコンバートする率に与える影響を検討した。その結果、A β 斑陽性のMCI 165例の中で2年以内に50%がADにコンバートしたが、A β 斑陰性のMCI 53例のうちでは19%しかADにコンバートしなかった。A β 斑陽性のMCI症例では、海馬の萎縮の程度が進んでいる症例ほど、コンバートするまでの期間が短い($p < 0.001$)

が、老人斑の量はコンバートするまでの期間とは相関しなかった($p = 0.44$)。この結果は、A β 斑の蓄積はAD病理過程のカスケードの最初に位置し、海馬の萎縮はADの進行とともに進んでいくということを示唆する結果と考えられた。

以上から、アミロイドイメージングはMCIの中でも早期ADコンバーター、すなわち潜在的なADを検出するのに優れた方法であると考えられる。

4 健常高齢者

健常高齢者で ^{11}C PIB PETを行うと、10~22%の高齢者でPIB陽性となることが明らかとなってきた。この陽性率は高齢であればあるほど高く、健常高齢者の平均年齢が80歳である米国のADNI研究では、健常高齢者の陽性率は40%と報告されている。

アポリポ蛋白(ApoE) $\epsilon 4$ は、60歳

以上のADの主要なリスク要因であることが知られている。そこで、Reimanら⁹⁾は平均年齢63歳の $\epsilon 4$ のホモ接合体を持つ健常高齢者8例、平均年齢67歳の $\epsilon 4$ のヘテロ接合体を持つ健常高齢者8例、平均年齢67歳の健常な非保因者12例を対象として、 ^{14}C PIB PETを行った。その結果、ホモ接合体では2/3の症例がPIB陽性であり、ヘテロ接合体では半数がPIB陽性であり、非保因者ではPIB陽性者はいなかった。以上から、健常高齢者における脳内アミロイド沈着はApoE $\epsilon 4$ の量に関係して増加することが明らかとなった。ここでのPIB陽性である健常高齢者では、種々の認知機能テストでは正常域であった。

脳にA β 斑の沈着があっても脳機能に異常は認められないのであろうか？ Sperlingら¹⁰⁾は、認知機能がほぼ正常なPIB陽性者を対象としてdefault mode networkを検索した。default mode networkとは、安静覚醒時のヒトの活動パターンであり、ADやMCIで障害されていることが報告されている。Sperlingらは、60~90歳の健常高齢者35例を対象として ^{14}C PIB PETを行った。その結果、13例(約30%)ではPIB陽性であった。次いで、22例のPIB陰性高齢者、13例のPIB陽性高齢者を対象として、functional MRI (fMRI)を安静時および顔と名前を覚える記憶課題を遂行中に行い、その結果を18例の健常若年者(平均年齢23歳)と比較した。健常若年者では安静時に後部帯状回から楔前部の活動が高く(default mode network)、記憶

課題時には同部位の活動が低下するという正常パターンがみられた。PIB陰性高齢者は健常若年者と同様のパターンをとるが、その変化の程度は若年者と比べると小さかった。PIB陽性高齢者では安静時の高い後部帯状回から楔前部の活動がみられず、記憶課題時にはむしろ後部帯状回から楔前部の活動が亢進するという全く逆のパターンがみられた。この正常とは逆のパターンは軽症ADで報告されているパターンである。以上から、PIB陽性高齢者は通常の認知機能検査ではほぼ正常であるが、default mode networkがすでにADと同じように障害されていると考えられた。

脳内アミロイド沈着、 脳萎縮の経時的変化

健常高齢者から、MCI、ADに至る過程で、どのように脳内にA β 斑が蓄積し、脳機能低下が起こり、脳萎縮が起こるのであろうか？ Jackら¹⁰⁾は、健常高齢者21例、MCI 32例、AD 8例を対象として、1年間隔で ^{14}C PIB PET、MRI、認知機能テストを行い、経時的変化を測定した。その結果、健常高齢者、MCI、ADの3群で、それぞれ年にベースラインと比較して3.8%、1.7%、3%増加しており、3群間に有意差はなかった。一方、MRIで測定した脳室の大きさは、それぞれ1.3 cm³、2.5 cm³、7.7 cm³拡大しており、3群間で萎縮の割合が有意に異なり(p<0.001)、AD群における萎縮の速度が最も速いことが示された。脳

内A β 斑の蓄積はCDR-SB (Clinical Dementia Rating Scale-Sum of Boxes)、MMSE (Mini-Mental State Examination)とは相関しないが、脳室の拡大は、CDR-SBの増加、MMSEの低下と相関した(p<0.01)。以上から、健常高齢者、MCI、ADにおいて脳内A β 斑は緩徐に増加していくと考えられた。また、脳内A β 斑より、脳萎縮の方が認知機能の低下に相関すると考えられた。

Villemagneら¹¹⁾は、健常高齢者106例、MCI 65例、AD 35例を対象として、ベースラインと平均20ヵ月後に ^{14}C PIB PET測定を行った。ベースラインでは、健常高齢者の31%、MCIの69%、ADの97%がPIB陽性であった。20ヵ月後に、PIB陽性高齢者(1.5%)、MCI(2.1%)、AD(5.7%)群で有意な大脳皮質PIB結合の増加を認めた。PIB結合の増加は、認知機能の低下と緩い相関を示した。PIB陽性のMCIの67%の症例はADにコンバートしたが、PIB陰性のMCIの5%しかADにコンバートしなかった。PIB陽性の健常高齢者の16%が20ヵ月までにMCIにコンバートし、一部はADと診断されるまでに至った。以上から、A β 斑は健常高齢者、MCIにおいてADへの移行の危険因子であり、健常高齢者、MCI、ADにおいて脳内A β 斑の蓄積は徐々に増加していくことが示された。

バイオマーカーの変化の出現順序とその意義

ADのバイオマーカーとしては、アミロイドイメージング、MRI、 ^{18}F フルオロ-D-グルコース(FDG) PET、脳脊髄液マーカー(A β 42、タウ蛋白、リン酸化タウ蛋白)が用いられている。アミロイドイメージングにより検出される脳内A β 斑の蓄積と脳脊髄液のA β 42の低下はよく相関することが報告されており、この両者は脳内A β 斑の蓄積の指標として用いられる¹²⁾。脳脊髄液中のタウ蛋白の増加は、神経細胞の軸索にタウ蛋白が蓄積して神経細胞機能が障害された時に放出されたために生じると考えられ、神経原線維変化の出現とよく相関する。 ^{18}F FDG PETで測定される脳の糖代謝は、主

として神経シナプスの活動性を反映すると考えられており、AD脳における糖代謝の低下は神経シナプス活動の障害を示すと考えられている。MRIで測定される脳萎縮は、神経シナプス、軸索突起、神経細胞の減少によって生じると考えられている。

ADのアミロイド仮説と、これまでのバイオマーカー研究によって得られた知見からは、次のような順序でこれらのバイオマーカーが変化すると考えられている(図3)¹³⁾。最初に脳内A β 斑の蓄積が起これ、これはアミロイドイメージングおよび脳脊髄液のA β 42の測定によって検出される。この時期が数年から20年続くと考えられている。次にタウ病変が脳の広範囲に広がり、これは脳脊髄液のタウ蛋白、リン酸化タウ蛋白の測定で検出される。さらに側頭葉内側の萎縮がMRIで検出

される。最終的に記憶障害が出現し、やがて認知症となる。MRIによって測定される脳萎縮の進行は、臨床症状の進行と相関する。

ADの新しい診断基準

1984年にMcKahnら¹⁴⁾がADの診断基準(NINCDS-ADRDA)を制定し、以来、長年にわたり広く使われてきた。その診断的意義は現在でも有用であり、病理による確定診断をゴールドスタンダードとした時の臨床診断(probable AD)の感度は80%、特異度は70%と報告されている。最近、ADの疾患修飾薬の開発が進むにつれ、ADの発症前の時期への関心が高まり、MCIの概念が確立され、さらにバイオマーカーの変化の出現時期とその意味が明ら

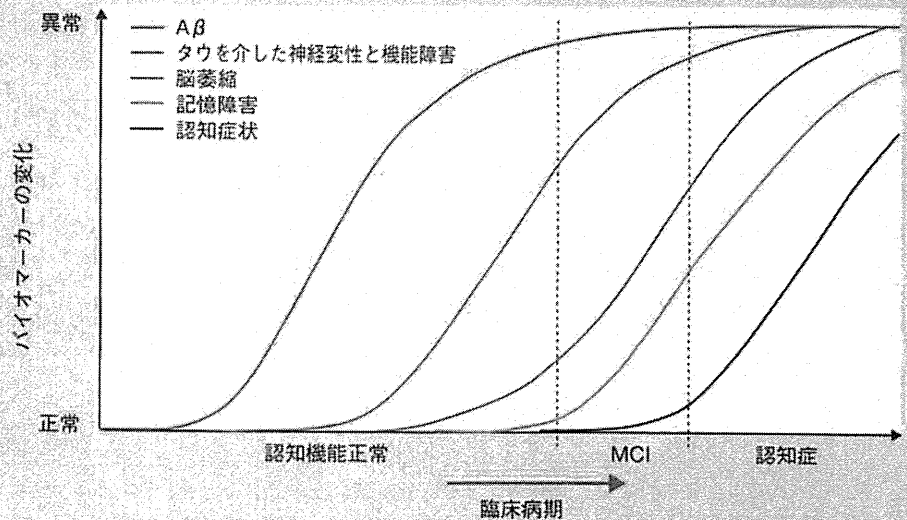


図3 健常高齢者、MCI、ADにおけるバイオマーカーの変化

健常高齢者でA β 蓄積が始まり、続いてタウ蛋白を介した神経細胞障害と機能不全が起これ、脳構造の変化(萎縮)が起これ、記憶・記憶障害を発症し、認知症が顕在化してくる。これは、これまでの知見をまとめた仮説である。

(文献13より引用)

かとなるにつれて、ADの診断基準を改訂しようという動きが加速された。今回、ADの前駆状態の情報が増えたために preclinical AD という診断名が新たに提案されている¹⁵⁾。Preclinical AD は、さらに3段階に分類されている。すなわち、

- ①アミロイドイメージング陽性または脳脊髄液のA β 42の低下がみられるが、臨床症状、MRIでの変化がない状態、
- ②アミロイドイメージング陽性または脳脊髄液のA β 42の低下がみられ、MRIにて脳萎縮がみられるが、臨床症状がない状態、
- ③アミロイドイメージング陽性または脳脊髄液のA β 42の低下がみられ、MRIにて脳萎縮がみられ、記憶・記憶障害などの症状がある状態、

の3段階に分かれる。

この preclinical AD の診断基準は、あくまで研究目的であり、今後疾患修飾薬の発展に繋がることを期待されている。これまで行われた疾患修飾薬(その多くは抗アミロイド薬)のAD

を対象とした臨床治験では、残念ながら有効性を示すことができたものはない。しかし、それはすでに脳病理が進行したADが対象となっているからであり、preclinical ADにおいて治療を開始すれば、十分に有効である可能性がある。

おわりに

アミロイドイメージングの発展は、ADの臨床診断基準も大きく変え、preclinical ADの概念が確立しつつある。50歳を超えたら、5年に1回、脳ドックでアミロイドイメージングを受け、脳内A β 斑が陽性となった場合には、AD疾患修飾薬で治療を開始するという時代が近づいているものと思われる。

●文献

- 1) Mathis CA, Wang Y, Holt DP et al : J Med Chem 46 : 2740-2754, 2003
- 2) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J et al : J Neurosci 21 : RC189, 2001
- 3) Small GW, Kepe V, Ercoli LM et al :

N Engl J Med 355 : 2652-2663, 2006

- 4) Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al : Ann Neurol 55 : 306-319, 2004
- 5) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al : JAMA 305 : 275-283, 2011
- 6) Okello A, Koivunen J, Edison P et al : Neurology 73 : 754-760, 2009
- 7) Jack CR Jr, Wiste HJ, Vemuri P et al : Brain 133 : 3336-3348, 2010
- 8) Reiman EM, Chen K, Liu X et al : Proc Natl Acad Sci U S A 106 : 6820-6825, 2009
- 9) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K et al : Neuron 63 : 178-188, 2009
- 10) Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD et al : Brain 132 : 1355-1365, 2009
- 11) Villemagne VL, Pike KE, Chételat G et al : Ann Neurol 69 : 181-192, 2011
- 12) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH et al : Ann Neurol 59 : 512-519, 2006
- 13) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ et al : Lancet Neurol 9 : 119-128, 2010
- 14) McKhann G, Drachman D, Folstein M et al : Neurology 34 : 939-944, 1984
- 15) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA et al : Alzheimers Dement 7 : 280-292, 2011

脳の体積を測る： Voxel-based morphometry

島田 斉

SHIMADA Hitoshi/放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム

Voxel-based morphometry (VBM)は験者の熟練を要さず、恣意的な関心領域の設定を伴わずに、全脳における脳容積の差異を評価できる統計画像解析手法である。VBMは研究ツールとしてさまざまな精神神経疾患において利用されてきたばかりでなく、簡易的な半自動解析ソフトの登場により、近年では臨床現場においても有用な解析手法のひとつとなってきている。VBMによる解析は病態解明の一助となり得るが、解析の実施や結果の解釈においては注意すべき点もある。

はじめに

近年のMRI撮像方法の発達に伴い、全脳をおおよそ1mm程度のスライス厚で3次元収集する構造MRI(3D-T1強調画像)が比較的短時間で撮像可能になってきた。Voxel-based morphometry(VBM)は、構造MRIから白質、灰白質、脳脊髄液などの各々の組織分画の成分を抽出して、健常群と疾患群などの異なる群間における、各組織分画の分布や脳の局所的な容積の差異を解析する手法である。画像解析が専門でないユーザーの大まかな理解としては、「脳萎縮(あるいは灰白質容積の増大)を簡便に評価する統計画像解析法」として捉えて頂いても差し支えはない。

VBMの手法を用いることで、従来脳萎縮の評価に用いられてきた古典的なvolumetryで問題になる、関心領域の設定における恣意性や験者の熟練度といった問題をはらむことなく、従

来は解析が困難であった海馬や扁桃体などの複雑な構造を示す領域も含んだ全脳領域の画像を、ボクセル単位で半定量的に評価することが可能である¹⁾²⁾。

VBMはさまざまな精神神経疾患の画像研究に用いられており、近年ではMatsudaらにより、VBMによる個人脳の萎縮の解析を簡便に行えるvoxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD)³⁾というソフトウェアも開発され、すでに一般臨床現場においても広く用いられている。

本稿では簡単にVBMの原理を説明した後、主に神経変性疾患を中心に過去のVBM研究について自験例を交えて概説する。

1 VBMの原理

VBMは今までにさまざまなアルゴ

Key words

- Voxel-based morphometry(VBM)
- MRI
- 統計画像解析
- 精神神経疾患
- VSRAD

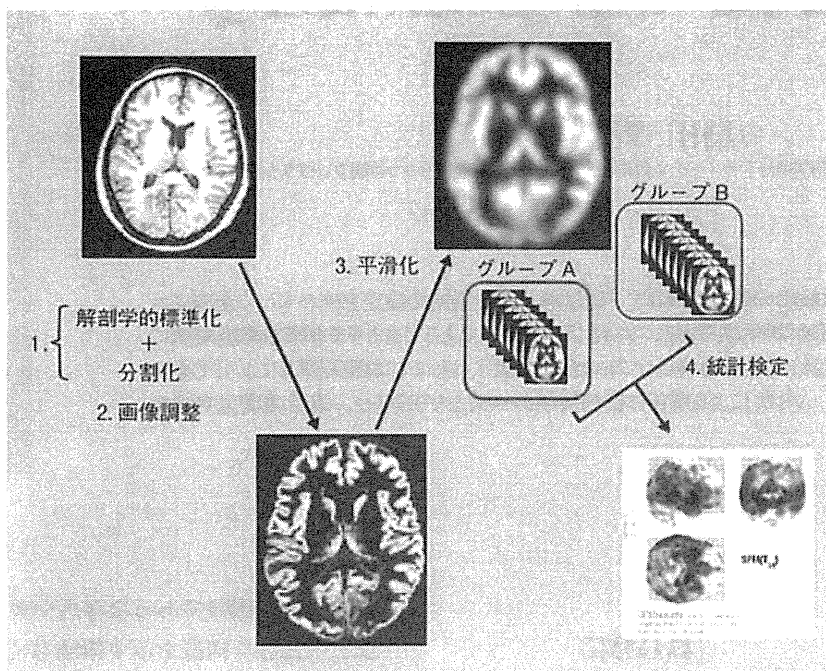


図1 VBMの原理

線形変換と非線形変換による解剖学的標準化ならびに分割可を行った灰白質画像に平滑化を行い、一般線形モデルに組み込んで統計検定を行う。

リズムが提唱されているが、Fristonらにより開発された statistical parametric mapping (SPM)⁹⁾ という画像解析ソフトを用いた手法が主流である。SPMにおける画像解析手法の発展に伴って、VBMの手法も最適化が進んできた。最先端のVBMのアルゴリズムは必ずしも理解が容易でないが、その基本的な原理は以下のとおりである(図1)。

1. 解剖学的標準化と分割化

線形変換により3次元方向に大きさの補正(画像位置合わせ)と、非線形変換による変形過程を行うことで、個人のMRI画像を標準脳に合わせるための過程を解剖学的標準化、MRI画像

を灰白質、白質、脳脊髄液の各組織分画の画像に分ける過程を分割化という。SPMでは、解剖学的標準化後の脳の各ボクセルは、ある一定の確率で灰白質、白質、脳脊髄液に分類されることを利用し、ある座標において各組織分画に分類される確率を示した事前確率画像と、各組織分画における信号不均一性の補正(バイアス補正)を行ったうえで、信号値の強度の差異を利用したクラスター分析により得られた分割化画像から、ベイズの法則を用いて事後確率画像を得ることで、精度の高い分割化を行っている⁷⁾。

以上がSPMによる基本的な解剖学的標準化ならびに分割化のアルゴリズムである。さらに解剖学的標準化と分

割化の精度を向上させるために、標準化に際して灰白質のみを用いた標準化を行う最適化手法(optimized VBM)⁷⁾、標準化、分割化、バイアス補正を1つのモデルに組み込んだ single generative modelとして扱う unified segmentation⁸⁾、脳萎縮が強い場合など構造的な変化が強い場合においても、従来法より正確な解剖学的標準化を行うことを可能とした、diffeomorphic anatomical registration through an exponentiated lie algebra (DARTEL)⁹⁾ という新たな解析手法が順次開発され、広く繁用されてきている。

2. 画像調整

標準脳と比較してN分の1倍の体積しかない被験者脳のある領域は、解剖学的標準化の過程で体積がN倍に引き伸ばされる。そのため、このままでは分割化後の画像は各ボクセルにおける白質と灰白質の存在比率を示しているが、絶対的な体積の情報は失われてしまう。解剖学的標準化を経て失われた絶対的な体積の情報を復元するため、SPMでは解剖学的標準化の過程で行われる非線形変換で得られる変形ベクトル場からヤコビ行列式を算出し、それを分割化後の標準化画像に掛け合わせることで画像調整を行っている⁷⁾。

3. 平滑化

画像調整後の分割化された灰白質画像にガウスカーネルを重畳することで平滑化を行う。この際に重畳するガウスカーネルの半値全幅(full width at

2 年齢と性別の影響

3 神経変性疾患

half maximum : FWHM) は、8~12 mm 程度が適当とされるが、最適な条件は領域によっても変わる可能性があり、一概には最適な条件を決め難い。平滑化を行う理由は、

- ①各々のボクセルが周りのボクセルに重み付けられた平均値を呈するようになること、
 - ②信号値が中心極限定理に基づき、より正規分布に近い分布となり、パラメトリック検定に適切な分布になること、
 - ③不適切な解剖学的標準化の影響を減らすこと、
- にある。

4. 統計解析

平滑化後の画像を用いて、ボクセルごとの統計解析を行う。統計解析は前処理を施した画像データを一般線形モデル (general linear model : GLM) に組み込み、どの領域に系統的な差異があるのかを推定する。この際、総灰白質や総頭蓋内容積を共変量とした共分散分析や、比例補正を用いた信号値の正規化を行う。

他の統計解析画像と同様、VBMの結果を解釈する際には、常に元画像を参照しながら慎重に評価する必要がある。特に解剖学的標準化が正確に行われているか否かは、注意深く確認されるべきである。また、健常対照と比較を行う場合は健常データベースの影響を受けること、撮像装置や撮像シーケンスの違いが解析結果に影響を与え得ることなども留意すべきである。

灰白質容積はほとんどの皮質領域で年齢と負の相関を示す⁷⁰⁾。扁桃体や海馬に関しては、加齢によっても容積が保たれるという報告⁷¹⁾と、容積が減少するという報告⁷²⁾がある。さらに年代を細かく分けた検討では、壮年期から中年期にかけてはまず前頭葉の灰白質容積が減少し、その後高年期にかけて後頭葉の灰白質容積が減少するとされている⁷³⁾。

脳の構造や機能に性差があることは、今までに多くの報告がなされている。過去の研究では、機能的な差異に関しては一貫した結果が得られているが、構造的な差異に関しては依然議論のあるところである。Neufangらは8~15歳の男女46例を対象としたVBM研究で、従来より報告されているとおり、男性の方が女性より扁桃体の灰白質容積が大きく、反対に線条体や海馬の容積は女性の方が大きいと報告している⁷⁴⁾。Kellerらは18~36歳の男女49例を被験者とした検討で、頭頂葉や前頭前野の灰白質容積は女性の方が大きく、さらに男性が女性よりも灰白質容積が多い脳領域はなかったとしている⁷⁵⁾。

疾患研究を行ううえでも、既述のような年齢や性別の影響を考慮する必要があり、可能な限りこれらを共変量として扱うことが望ましい。

神経変性疾患に関するVBM研究は数多くの報告がなされている。

1. アルツハイマー病と軽度認知機能障害

変性性認知症は、特徴的な大脳皮質の萎縮を呈するものが多く、さまざまな疾患において形態学的変化をVBMで検討した研究が行われている。アルツハイマー病は65歳以上の高齢者における認知症の原因として最も多い疾患であるが、VBMでは側頭葉内側面ならびに側頭頭頂連合野における特徴的な大脳皮質の萎縮が認められる¹⁴⁾。さらにアルツハイマー病におけるVBMの脳萎縮の分布は、神経原線維変化の病理に対応するとの報告もなされている¹⁵⁾。

アルツハイマー病の診断と長期追跡に有用なバイオマーカーを検討する目的で行われた多施設共同研究であるADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) 研究において、軽度認知機能障害症例を追跡調査し、アルツハイマー病への移行群と非移行群のVBMに関して比較した研究が行われた。その結果、アルツハイマー病への移行群は非移行群に比べて、ベースラインの時点のVBMでアルツハイマー病様の萎縮が認められること、さらに、左側優位の海馬萎縮を伴う側頭葉内側面の萎縮が、アルツハイマー病への移行を予測する最も良い指標であることが明らかになった¹⁶⁾。

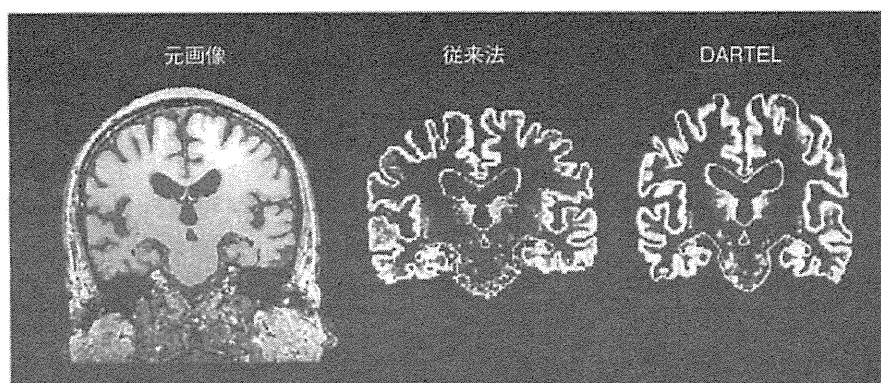


図2 分割化画像の比較

従来の解析法と比較して、DARTELでは解剖学的標準化の精度が向上し、海馬などの構造が複雑な部位においても正確な分割化が行われている。

臨床の現場においてSPMを用いたVBMを行うのはやや煩雑で、さらに比較する健常対照データの取得なども問題になる。Matsudaら³⁾はVBMによる個人脳の萎縮の解析を簡便に行えるソフトウェアであるVSRADを開発し、すでに一般臨床現場においても広く用いられている。VSRADは健常データベースを内包し、萎縮の分布だけでなく、嗅内野皮質を中心とする内側側頭部の萎縮の程度などが、健常データベースと比較したZ scoreなどを用いて算出される。現在開発中の新規のバージョンでは、DARTELアルゴリズムを採用することで、旧バージョンよりもより精度の高い解剖学的標準化を行えるようになっており、さらに灰白質だけでなく白質の萎縮をも評価することが可能になっている(図2)。VSRADによる個人脳の萎縮の経時的評価は、アルツハイマー病の発症予測や、発症後の病期の評価に有用と考えられる。

2. レヴィ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病

レヴィ小体型認知症ならびに認知症を伴うパーキンソン病について幻視の有無と脳萎縮の関係を検討した研究¹⁷⁾においては、幻視を伴う症例では幻視を伴わない症例と比較して脳萎縮が強く、特にレヴィ小体型認知症においては右下前頭回(BA45)、認知症を伴うパーキンソン病においては左前頭葉眼窩面(BA10)の萎縮が強かった。さらに幻視を伴う症例の中で、レヴィ小体型認知症と認知症を伴うパーキンソン病を比較すると、レヴィ小体型認知症において両側運動前野(BA6)の脳萎縮が強く、レヴィ小体型認知症においては視覚連合野の萎縮が幻視と相関があったが、認知症を伴うパーキンソン病においては相関がみられなかった。

3. その他の movement disorder 関連疾患

Movement disorder 領域におけるVBM研究は、既述のほかにも本態性振戦、パーキンソン病、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、脊髄小脳変性症、ハンチントン病などを対象とした研究が数多く報告されている。本稿では、以下に大脳皮質基底核変性症の自験例を呈示し、ほかの疾患の各論に関しては割愛する。これらのVBM研究の知見についてはWhitwellらの総説¹⁸⁾などが詳しいので、そちらを参照されたい。

われわれは大脳皮質基底核変性症7症例(63.4±7.5歳、男性3例、女性4例、MMSE 23.0±6.3、罹病期間3.1±2.4年、症状優位側は1例を除き右)と健常対照16例(58.4±10.2歳、男性10例、女性6例、MMSE 29.2±1.1)を対象に、1.5T MRIで撮像した3D-T1強調画像に対し、症状優位側が左側の1例のみ画像をflipしたうえで、optimized VBMによる解析を行い、SPMでの群間比較を行った。その結果、症状優位側の対側(左)の島(Area 13)、視床、ローランド野周囲(Area 5)で有意な灰白質容積の低下を認めた(図3)。われわれのVBMによる検討結果は、ほかのmodalityを用いた機能画像的検討結果と矛盾せず、病理学的知見として認められている障害部位とも矛盾しなかった。島皮質、視床、ローランド野周囲の脳萎縮は、大脳皮質基底核変性症の認知機能障害、失認、失行、皮質性感覚障害などの症状と関係