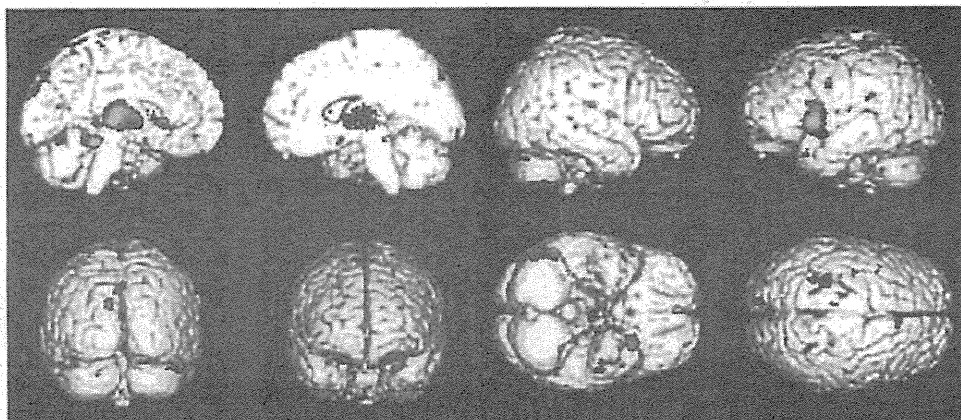
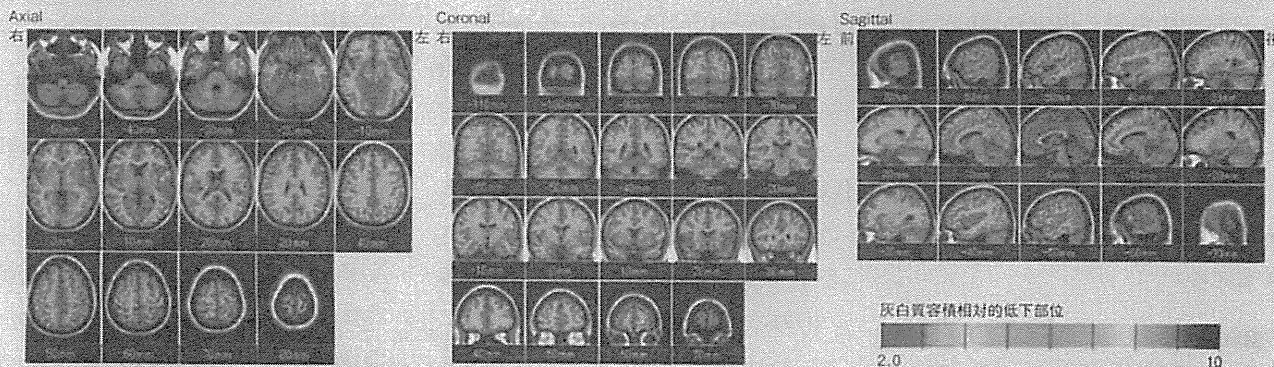


図3 大脳皮質基底核変性症のVBM解析結果

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る。



症例1 75歳女性 症状優位側：右 罹病期間：4年



症例2 73歳男性 症状優位側：右 罹病期間：3年

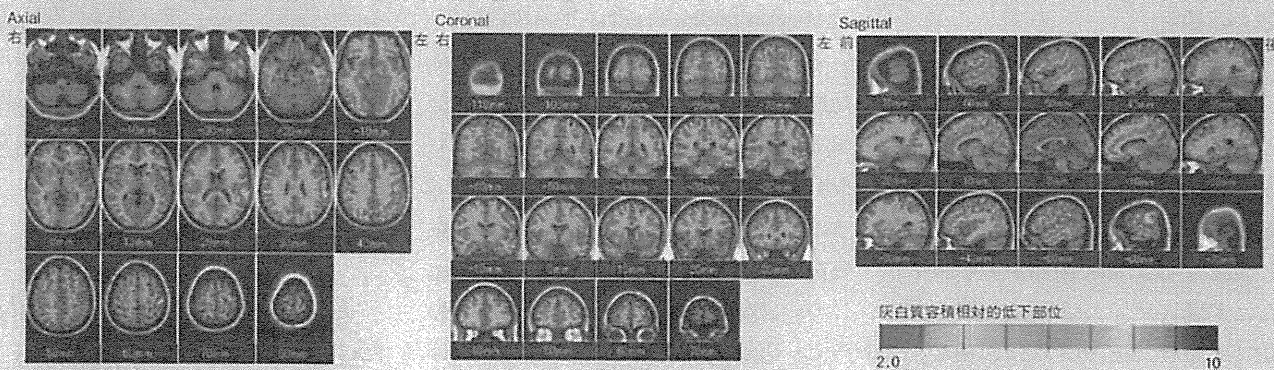


図4 VSRADによる解析結果

大脳皮質基底核変性症の症例をVSRADで処理した結果の代表例を示す。

しているものと考えられた。個々の症例ごとの解析では、VSRADを用いた解析結果でも、大脳皮質基底核変性症に特徴的な、非対称性で症状優位側の対側に強い側頭葉、前頭葉後部、頭頂葉、海馬傍回などの萎縮を認めた(図4)。

4 頭痛と慢性疼痛

1. 片頭痛

片頭痛を対象としたVBM研究では、中脳水道周囲灰白質と橋背外側の灰白質容積の増加と、前帯状回および両側の島の灰白質容積の減少が確認されている。さらに、片頭痛患者における灰白質容積の減少は、年齢、罹病期間、T2強調画像での高信号域などと強い相関を認めた¹⁹⁾。

2. 群発頭痛

群発頭痛の病態生理に関しては、

- ①視床下部に generator としての起源を求める説、
- ②ニューロペプチドなどの変化より、三叉神経と血管との関係から説明しようとする説、
- ③内頸動脈の周囲に起源を求める説がある、

①に関しては、群発頭痛患者の頭痛発作は、概日リズムや季節の影響を強く受けており、概日リズムに関係したメラトニンなどに変化がみられることより、概日リズムの中核である視床下部に変化が起こっている可能性が疑わ

れている。PETやMRSを用いた研究でも視床下部の関与を示唆する報告がなされているが、VBMによる検討でも、群発頭痛患者では後視床下部灰白質の細胞密度が高いことが明らかにされている²⁰⁾。

3. 緊張型頭痛と薬物乱用頭痛

慢性的な緊張型頭痛の患者および薬物乱用頭痛の患者を頭痛のない対象と比較したVBM研究では、慢性的な緊張型頭痛の患者においてのみ、前および後帯状皮質、島、橋背外側、両側傍海馬領域、左前頭葉眼窩面において灰白質容積が減少しており、これらのすべての領域で、灰白質容積の減少と頭痛の罹病期間は有意な正の相関を認めていた²¹⁾。薬物乱用頭痛の患者では同様の変化は認められないことから、単に慢性疼痛に伴う変化ということではなく、緊張型頭痛に特異的な変化と考えられる。

4. 慢性疼痛

慢性疼痛においてさまざまな脳の構造学的変化がみられることが知られている。慢性の腰痛患者において、罹病期間に相関して全脳灰白質容積の容積が5~11%低下し、両側前頭前野皮質や右側視床の灰白質容積が減少したとする報告²²⁾があるが、同様に慢性の腰痛患者を対象とした別の研究では、脳幹や一次体性感覚野の灰白質容積の減少と、両側大脳基底核ならびに左視床の灰白質容積増加を認めたとする報告もある²³⁾。これらの相反する研究結果の解釈は必ずしも容易ではないが、要

因のひとつに対象とする患者の症状背景など(放散痛の有無など)が異なるとする指摘もなされている。

5 その他

1. 筋萎縮性側索硬化症

筋萎縮性側索硬化症におけるVBM研究では、運動野の灰白質容積減少のみならず、前頭葉や頭頂葉の灰白質容積が減少し、さらに皮質脊髓路、脳梁、小脳、前頭葉および後頭葉の白質容積が減少する²⁴⁾。

2. 内側側頭葉てんかん

内側側頭葉てんかんは成人の局在関連性てんかんで最も多く、しばしば海馬硬化を伴うことが知られているが、VBM研究では痙攣の対側に強い非対称性を示し、側頭葉の中では海馬、海馬傍回、嗅内皮質の順に萎縮がよく観察され、側頭葉外にも視床、頭頂葉、嗅周皮質などで脳萎縮が報告されている²⁵⁾。縦断研究においては、左内側側頭葉てんかんや痙攣発作の管理が不良な症例で、灰白質および白質の萎縮の進行が強いことが明らかにされている²⁶⁾。

3. 精神疾患

精神疾患の分野においてもVBM研究は盛んであり、統合失調症、大うつ病、双極性障害、不安性障害、強迫性障害、注意欠陥/多動性障害、自閉症などにおける灰白質容積の変化が報告

されている²⁶⁾。

おわりに

VBMの原理と精神神経疾患分野における知見を概説した。VBMは研究的ツールにとどまらず、すでに一般臨床の現場においても有用な検査解析手法のひとつになってきていると思われるが、解析結果の数値だけが独り歩きするようなことがないよう、解析の原理や限界点、ならびに結果を見る際の注意点などを十分に理解する必要がある。

●文献

- 1) Hasboun D, Chantôme M, Zouaoui A et al : AJNR Am J Neuroradiol 17 : 1091-1098, 1996
- 2) Pruessner JC, Li LM, Serles W et al : Cereb Cortex 10 : 433-442, 2000
- 3) Baron JC, Chételat G, Desgranges B et al : Neuroimage 14 : 298-309, 2001
- 4) Ashburner J, Friston KJ : Neuroimage 11 : 805-821, 2000
- 5) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K et al : Neurosci Lett 382 : 269-274, 2005
- 6) <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/> [accessed June 24, 2011]
- 7) Good CD, Johnsrude IS, Ashburner J et al : Neuroimage 14 : 21-36, 2001
- 8) Ashburner J, Friston KJ : Neuroimage 26 : 839-851, 2005
- 9) Ashburner J : Neuroimage 38 : 95-113, 2007
- 10) Giorgio A, Santelli L, Tomassini V et al : Neuroimage 51 : 943-951, 2010
- 11) Sullivan EV, Marsh L, Mathalon DH et al : Neurobiol Aging 16 : 591-606, 1995
- 12) Neufang S, Specht K, Hausmann M et al : Cereb Cortex 19 : 464-473, 2009
- 13) Keller K, Menon V : Neuroimage 47 : 342-352, 2009
- 14) Baron JC, Chételat G, Desgranges B et al : Neuroimage 14 : 298-309, 2001
- 15) Whitwell JL, Josephs KA, Murray ME et al : Neurology 71 : 743-749, 2008
- 16) Risacher SL, Saykin AJ, West JD et al : Curr Alzheimer Res 6 : 347-361, 2009
- 17) Sanchez-Castaneda C, Rene R, Ramirez-Ruiz B et al : Mov Disord 25 : 615-622, 2010
- 18) Whitwell JL, Josephs KA : Parkinsonism Relat Disord 13 Suppl 3 : S406-S416, 2007
- 19) Rocca MA, Ceccarelli A, Falini A et al : Stroke 37 : 1765-1770, 2006
- 20) May A, Ashburner J, Büchel C et al : Nat Med 5 : 836-838, 1999
- 21) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Straube A et al : Neurology 65 : 1483-1486, 2005
- 22) Apkarian AV, Sosa Y, Sonty S et al : J Neurosci 24 : 10410-10415, 2004
- 23) Schmidt-Wilcke T, Leinisch E, Gänssbauer S et al : Pain 125 : 89-97, 2006
- 24) van der Graaff MM, de Jong JM, Baas F, de Visser M : Neuromuscul Disord 19 : 53-58, 2009
- 25) Kakeda S, Korogi Y : Neuroradiology 52 : 711-721, 2010
- 26) Fleck DE, Nandagopal J, Cerullo MA et al : Top Magn Reson Imaging 19 : 131-142, 2008

Alzheimer 病

バイオマーカーの変化とその意義*

篠達 仁**

Key Words : Alzheimer's disease, cerebrospinal fluid, amyloid- β protein, PET, MRI

はじめに

Alzheimer 病 (AD) のバイオマーカーとして、画像 (MRI, PET) と脳脊髄液の経時的変化と鑑別診断における価値が明らかとなってきた。その結果、2011 年になり、新たな AD の診断基準が提唱され、新たに前臨床段階 AD の概念が設けられ、軽度認知障害 (mild cognitive impairment : MCI), AD についても典型的なバイオマーカーの所見を伴うか否かによって亜分類された¹⁻³⁾。ここでは新たな AD の診断基準、特にバイオマーカーの変化とその意義を中心に述べることにする。

I. AD におけるバイオマーカーの動態 (仮説)

新たな AD の診断基準は、アミロイド仮説に基づいて形成されている⁴⁾。この仮説では、AD の臨床症状の出現する数年以上前から脳内にアミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の集積が始まる。続いて神経シナプスの機能障害が現れ、タウを介した神経細胞障害が起こる。次に脳萎縮が出現する。記憶・記憶障害を中心とした認知機能障害を呈するようになり、最終的には日常生活に支障をきたすようになり認知症となる (Fig. 1)。これらの経時的変化は、最近の神経画像 (PET, MRI) と脳脊髄液のバイオマーカーの進歩によって検出可能と考えられている。

II. バイオマーカーの意義

2004 年に Klunk ら⁵⁾ は $A\beta$ に選択的に高い親和性を持つて結合する [¹¹C]PIB を開発し、これを用いて PET による脳内アミロイドイメージングの臨床研究を開始した。[¹¹C]PIB を用いると、AD, MCI における脳内 $A\beta$ 沈着を明瞭に

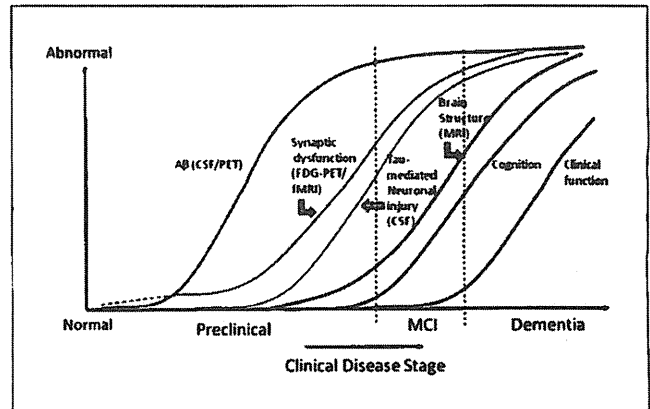


Fig. 1 Hypothetical model of dynamic biomarkers of the AD. Amyloid- β accumulation is identified by PET amyloid imaging or cerebrospinal fluid $A\beta_{42}$ assay. Synaptic dysfunction is detected by [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG) PET or functional magnetic resonance imaging (fMRI). Neuronal injury is evidenced by cerebrospinal fluid tau or phosphor-tau, and brain structure is detected by volumetric MRI. Biomarkers change from normal to maximally abnormal (y-axis) as a function of disease stage (x-axis). (Figure adapted with permission from Jack et al⁶⁾)

示すことができる (Fig. 2)。[¹¹C]PIB は広く臨床研究に用いられ、これまでに数多くの知見をもたらしてきた。

最近、いくつかの商業的に流通させるためのアミロイドイメージング剤の開発も進められている。[¹⁸F]florbetapir については米国で臨床第 3 相試験が終了した。その臨床試験では [¹⁸F]florbetapir を用いて生前にスキャンして得た脳内 $A\beta$ 集積の程度と剖検脳の検索で調べた脳内 $A\beta$ 集積の程度

* Alteration of Biomarkers in Alzheimer's Disease.

** 旭神経内科リハビリテーション病院 Hitoshi SHINOTOH : Asahi Hospital for Neurological Diseases and Rehabilitation

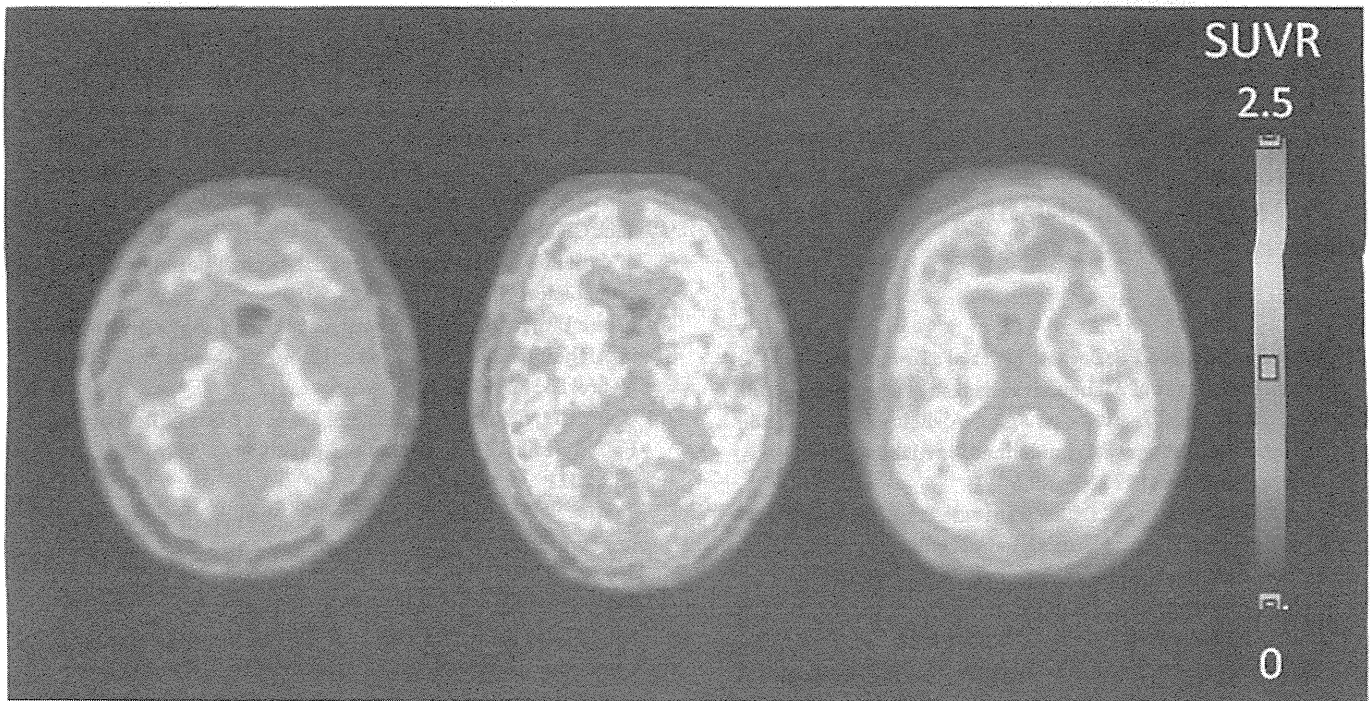


Fig. 2 [¹¹C]PIB PET images

The left image is of a 68 year-old healthy woman, the middle image is of a 69 year-old woman with mild cognitive impairment (MCI), and the right image is of a 77 year-old woman with Alzheimer's disease (AD). These images are shown in standardized uptake value ratio (SUVR) with the cerebellar cortex as a reference tissue 50 to 70 min following [¹¹C]PIB injection. There is mild accumulation of [¹¹C]PIB in the white matter in the healthy woman, moderate accumulation of [¹¹C]PIB in the cerebral cortex of the MCI patient, and high accumulation in the cerebral cortex of the AD patient.

がよく相関することが示された⁶⁾。近い将来にアミロイドイメージング剤が認知症診療に広く用いられる可能性がある。

健常高齢者、MCI、ADにおいて脳脊髄液のAβ₄₂の低下と、[¹¹C]PIB PETで測定される脳のAβ集積は、極めて高い率で一致することが明らかとなった⁷⁾。この両者は、脳内Aβ集積の指標とされる¹⁻³⁾。

一方、ADでは脳脊髄液中のタウおよびリン酸化タウが増加することが示されているが、これはタウを介した神経細胞障害の指標とされる^{1-3,8)}。[¹⁸F]フルオロ-デオキシ-グルコース (FDG) PETでは、ADにおいて側頭-頭頂皮質のグルコース代謝の低下が早期からみられる。これはシナプス活動の低下の指標とされる¹⁻³⁾。ADではMRIで海馬及びその近傍、内側側頭葉の萎縮がみられる¹⁻³⁾。脳脊髄液中のタウおよびリン酸化タウ、[¹⁸F]FDG PET、MRIにおける脳萎縮は、神経細胞障害の指標としてまとめられる¹⁻³⁾。

III. 前臨床段階のAD

[¹¹C]PIB PETでは、健常高齢者の20~40%に脳内Aβ集積がみられる。脳内Aβ集積がある健常高齢者では、健常と言いつつもfunctional MRIで調べると神経回路に異常がみられる。MRIでの容積測定では軽微な脳萎縮がみられる、あるいは軽微な記憶力の低下がみられるという報告がある¹⁾。ま

た脳内Aβ集積例では、脳萎縮の進行や認知機能の低下が陰性例よりも速いという報告がある¹⁾。

こうした研究を踏まえて前臨床段階のADの概念が新たに提唱された¹⁾。前臨床段階のADは、脳内Aβ集積がみられ、かつMCI、ADではない状態とされる (Fig. 1)。

前臨床期ADは、アミロイド仮説に基づいて形成された概念であり、抗アミロイド療法が最も有効である時期の対象者の選定に役立つと考えられている。日常診断に利用することは想定されていない。

IV. バイオマーカーの所見を伴うMCI、AD

MCIについてもバイオマーカーの所見を診断に取り入れた研究的診断基準が作成された²⁾。MCIの中核症状があり、脳内アミロイド沈着があり、神経細胞障害の所見があれば、MCI due to AD (可能性大)とされる。脳内アミロイド沈着も神経細胞障害の所見も無ければ、MCI-unlikely due to ADとされる。

ADについても、基本的には1984年の診断基準を踏襲し、これにバイオマーカーの所見を加えた研究的診断基準が作成された²⁾。

おわりに

バイオマーカーと取り入れた診断基準は、研究目的に設定された診断基準である。今後、診断基準の妥当性がさらに検討され、それによってADの病態の理解が深まり、新たな治療戦略に結びつくものと考えられる。

文 献

- 1) 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. *Alzheimers Dement* 7 : 280-292, 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. *Alzheimers Dement* 7 : 270-279, 2011
- 3) McKhann GM, Knopman DS, 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. *Alzheimers Dement* 7 : 263-269, 2011
- 4) Jack CR Jr, Knopman DS, Jagust WJ et al : Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 9 : 119-128, 2010
- 5) Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55 : 306-319, 2004
- 6) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ et al : Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 305 : 275-283, 2011
- 7) Jagust WJ, Landau SM, Shaw LM et al : Relationships between biomarkers in aging and dementia. *Neurology* 73 : 1193-1199, 2009
- 8) Shaw LM, Vanderstichele H, Knapik-Czajka M et al : Cerebrospinal fluid biomarker signature in Alzheimer's disease neuroimaging initiative subjects. *Ann Neurol* 65 : 403-413, 2009

Dynamic Biomarkers in Alzheimer's Disease

Hitoshi SHINOTOH

Asahi Hospital for Neurological Diseases and Rehabilitation

Recent development of biomarkers has made it possible to detect accumulation of amyloid- β protein, and neuronal injury in vivo in the human brain. An international work group of the National Institute on Aging and the Alzheimer's association proposed a conceptual frame work and operational research criteria for the preclinical stages of AD based on amyloid hypothesis and findings on biomarkers in

cognitively normal older individuals, mild cognitive impairment (MCI), and patients with Alzheimer's disease (AD) and other dementia. The preclinical phase of AD would provide a critical opportunity for therapeutic intervention. The diagnostic criteria of MCI and AD have been also refined with the aid of biomarkers.

誌上ディベート

アルツハイマー病の早期診断に有用なのは形態画像か、脳血流・代謝画像か？

形態画像が有用 加藤隆司 ● 脳血流・代謝画像が有用 羽生春夫

形態画像が有用との立場から

国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部 加藤隆司

はじめに

埼玉医科大学の松田博史先生により開発されたVSRAD[®](Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease)に代表されるように、MRI画像を用いて脳萎縮をvoxel by voxelで評価するVBM(voxel based morphometry)は、現在広く日常臨床で使用されている。

今回、日頃の立場、意見には関係なく、ディベートとしてアルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)の早期診断には、MRIやCTの形態画像のほうが脳血流SPECT(single-photon emission computed tomography)や脳糖代謝PET(positron emission tomography)の核医学より有用であるという論陣を張るよう依頼を受けたので、MRIによる脳萎縮の数値的評価法ならびにFDG(flurodeoxyglucose)PETの診断能、特性の比較に重点をおいて論述することで、その務めを果たしたいと思う。

MRIとFDG PETの統計学的画像解析による診断能の比較

MRI、PETともにvoxel baseの画像統計を基本として関心領域を設定し、MRI-VBMによる萎縮評価とFDG PETによる脳糖代謝低下の早期軽症AD患者と健常者を区別する診断能を直接比較する研究が、2005~2007年に2つのグループの日本人研究者^{1)~3)}により行われた。

軽症AD患者では、MRI-VBMにより両側の扁桃核・海馬に灰白質体積減少が、FDG PETにより両側の後部帯状回、下部頭頂葉で糖代謝低下が、それぞれ異なる部位で検出されることは各報告に共通している。

診断能の代表として、先端医学薬学研究センターの松成一朗先生が出された結果³⁾を引用する。AD全体の正診率は、FDG PETが95%、MRI-VBMが85%。AD患者を発症年齢65歳で群分けした場合、early-onset群はFDG PETが97%、MRI-VBMが82%、late-onset群はFDG PETが94%、MRI-VBMが87%であった。FDG PETはMRI-VBMと比較して、early-onset ADで優位性

が高いが、late-onset ADではわずかに優れるものの有意差は認められていない。

それでは、脳血流SPECTとMRIを比べた場合はどうであろうか？IMP(iodoamphetamine)SPECTは3D-SSP(three dimensional-stereotactic surface projections)処理結果、MRIはthin slice画像でearly-onsetとlate-onset ADそれぞれの視覚評価を比較した感度、特異度は、SPECTが80.0%、96.8%、MRIが77.1%、96.8%でほぼ同等であった⁴⁾。VBM手法を用いた場合、MRIの診断能はSPECTと同等以上になる可能性がある。

MRIのADと健常を区別する診断能は、early-onset ADではFDG PETに劣るものの、late-onset ADでは脳血流SPECTと同等以上でFDG PETにも匹敵するといえる。

認知症の臨床の現場で

Accessibilityの観点でいえば、MRIは核医学検査より優れている。認知症診療では、MRIないしX線CTによる形態学的診断を省略することは通常はありえない。それは、ADの診断基準

(NINCDS-ADRDA や DSM-IV) に基づいた診療には、CT や MRI による形態学的検査が必要だからである。

AD 診断の基本は、認知症を生じる AD 以外の疾患を除外することである。この除外診断には、症候、神経学的所見に加えて形態画像が参照されるのが通例である。AD の次期診断基準に FDG PET が含まれることはほぼ確実のようであるが、MRI や CT という形態学的検査の実施が大前提であることは、本誌読者ならご存知のとおりである。

実際の患者の年齢層も重要である。認知症の専門外来に受診する患者の年齢は、大多数が70歳以上、80歳以上の比率もかなり大きいのが実状と思われる。つまり、もの忘れ外来が対象とする AD 患者は大半がいわゆる 'late-onset' である。これでは、FDG PET はその優位性を十分に発揮できない。

アルツハイマー病における脳血流、脳糖代謝の補償的現象

ここで再度、AD における脳血流・糖代謝の低下と脳萎縮の違いを振り返ってみたいと思う。初期 AD で脳が萎縮する部位は、海馬と内側側頭葉を主体とした側頭葉であり(図1)、血流、糖代謝が低下する部位は、下部頭頂葉、後部帯状回・楔前部である。この両所見の関係を、部分容積効果を補正して解析した報告がある³⁾。それによると、軽症 AD での糖代謝は、後部帯状回、頭頂側頭葉、海馬後部、中下側頭回で低下している。部分容積効果を補正した場合、後部帯状回や頭頂側頭葉での低下は有意に変化しないが、海馬後部

の低下は消えてしまう。他方、海馬前部、扁桃核を含む内側側頭葉の糖代謝は、一次運動感覚野と同様に保存されている。

内側側頭葉では、萎縮があるにもかかわらず、糖代謝はむしろ保存されるという結果は、灰白質単位体積あたりの糖代謝が上昇していることを示している。つまり、なんらかの補償作用が生じていると推測できる。

MCI における記憶機能と脳萎縮

図2は、多施設共同研究 SEAD-J (Study on Diagnosis of Early Alz-

heimer's Disease-Japan) で収集された軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)患者群において、ウェクスラー記憶スケールのうちの論理記憶 I (即時再生, 図2A)ならびに II (遅延再生, 図2B)と灰白質体積が負の相関を示す部位である。即時再生のスコアが作業記憶と関連する前部帯状回、遅延再生がもう少し長い記憶に関連する海馬や楔前部・後部帯状回とに、明確に相関部位が分かれたと想像される。ところが、脳糖代謝 PET ではこのような相関部位の明瞭な違いが認められなかった。この理由について思い切っ

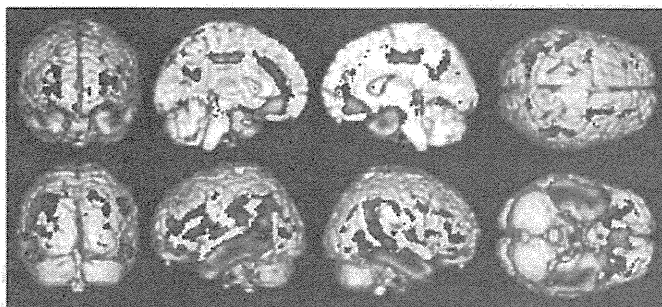


図1 早期アルツハイマー病における脳萎縮部位(巻頭グラビアページ参照)
暖色は早期 AD で、健常対照群と比較して灰白質体積が減少している部位。

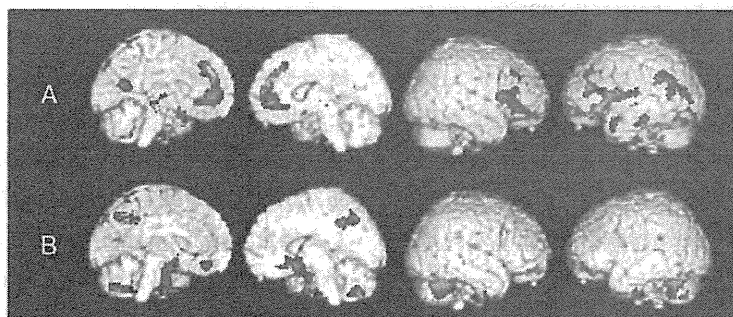


図2 MCI における記憶スコアと脳萎縮の相関(巻頭グラビアページ参照)
暖色は健忘型 MCI で、(A)論理記憶 I (即時再生)、(B)論理記憶 II (遅延再生)と負の相関を示す灰白質体積の部位。

て単純化して述べるなら、灰白質の体積がストレートにADの病態(病理的变化)を反映するのに対して、糖代謝は補償作用など修飾要因が働くために、AD的变化がマスクされる場合があると考えられる。

このような、糖代謝や血流の特性から、次の2つの推測をすることができる。1つ目は、補償機序が働きやすいと予想されるADの超早期、早期のMCI段階やpreclinical段階では、血流、糖代謝より灰白質体積のほうがAD病変のよりよいバイオマーカーになるのではないか、という点である。まだコンセンサスは確立していないが、その可能性を支持する結果も出ている⁶⁾。

アルツハイマー病変の経時的变化の検出

2つ目は、経時的に追跡するには、変動要因により修飾を受けることの少ないMRIのほうがより優れているのではないか、という点である。経時的観察が必要なのは、1つの時間断面では診断の結論が得られず経過をみる場合や、治療効果を判定する場合である。後者は、ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)の核心的研究目的の1つである。

認知機能健常群において、アミロイドβ検出用リガンドであるPiB(Pittsburgh compound B)集積陽性者は、海馬萎縮速度が加速される。縦断的に脳萎縮の推移を観測することで、MRIは有用性が高まることが期待できるであろう。US-ADNIのデータを用いたpower analysisでは、健常群と比較して、

MCI群で25%の変化を80%のpower、5%の有意水準で検出するのに必要な被検者数は、MRIによる嗅内皮質の体積評価で135例⁷⁾、FDG PETは最適化された関心領域で227例⁸⁾であった。MRIのほうがPETより少ない症例数で体積変化を検出できることを示している。この差異がどれだけ意味のあるものかについては今後のさらなる検討が必要である。もしFDG PETがMRIに劣るとすれば、前述のような脳糖代謝、すなわち脳の補償メカニズムが変動要因として関わっている可能性があると考えられる。

先にMRI-VBMの診断成績は、late-onset ADなら脳血流SPECTと同等かそれ以上、FDG PETとも肩を並べるという結果を提示した。しかしながら、実臨床の中で、そのMRIの能力が直接診断に結びつくわけではないことも確かである。AD以外に、さまざまな疾患や健常加齢においても、海馬、内側側頭葉の萎縮は高頻度に認められるからである。しかし、経時的に萎縮を計測して、他の状態とは異なる動きを捉えて診断やさまざまな効果判定に結びつけることができれば、MRI検査のバイオマーカーとしての地位が強化されると思われる。

新しい技術への期待

MRIによる形態学的診断には、今後新しい撮像法や解析法が開発されることが予想される。この間も、新しい解剖学的標準化の方法としてDARTEL(Diffeomorphic Anatomical Registration using Exponentiated Lie algebra)、自動的に解剖学的構造物を同定

して萎縮度を測るFreeSurferが登場し、大きな成果を上げつつある。VSRAD[®]もDARTELを組み込んだ版がリリースされるとのことなので、MRI画像の潜在能力が引き出され、診断精度の向上することが期待される。

まとめ

MRIは、海馬、内側側頭葉の萎縮の検出に優れた能力を発揮する。Late-onset AD患者と健常者との区別では脳血流SPECT以上、脳糖代謝PETと同等レベルの診断能がある。また初期AD病変の経時的变化の検出では、FDG PET以上の能力を発揮する可能性がある。AD以外の脳病変の検出では、CTと並んで不可欠の検査である。今後の研究開発で、MRI画像の潜在能力が引き出され、さらに診断精度が向上することが期待される。

文献

- 1) Ishii K, Sasaki H, Kono AK, et al : Comparison of gray matter and metabolic reduction in mild Alzheimer's disease using FDG-PET and voxel-based morphometric MR studies. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 32 : 959-963, 2005
- 2) Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, et al : Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 33 : 801-809, 2006
- 3) Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, et al : Comparison of 18F-FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease : Aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med* 48 : 1961-1970, 2007
- 4) Kubota T, Ushijima Y, Yamada K,

- et al : Diagnosis of Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT and MR imaging ; Which modality achieves better diagnostic accuracy ? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **32** : 414-421, 2005
- 5) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, et al : Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **34** : 1658-1669, 2007
- 6) Karow DS, McEvoy LK, Fennema-Notestine C, et al : Relative capability of MR imaging and FDG PET to depict changes associated with prodromal and early Alzheimer disease. *Radiology* **256** : 932-942, 2010
- 7) Holland D, Brewer JB, Hagler DJ, et al : Subregional neuroanatomical change as a biomarker for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106** : 20954-20959, 2009
- 8) Chen K, Langbaum JB, Fleisher AS, et al : Twelve-month metabolic declines in probable Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment assessed using an empirically pre-defined statistical region-of-interest ; Findings from the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. *Neuroimage* **51** : 654-664, 2010

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

脳血流シンチグラフィ

Brain perfusion SPECT

伊藤健吾 加藤隆司

Key words : SPECT, アルツハイマー病, 軽度認知障害(MCI), 鑑別診断, 早期診断

はじめに

認知症の画像診断では, CT, MRIが特発性正常圧水頭症(INPH), 慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきた。一方, 血流/代謝を評価するSPECT/PETは, ともに診断の確度を上げる補助診断法と位置づけられてきた。しかし, 早期診断の必要性の高まりと, アミロイドイメージングなど画像診断技術の進歩により, 画像診断の位置づけは大きく変化しつつある。

2010年のアルツハイマー病国際会議では26年ぶりにアルツハイマー病(AD)の臨床診断基準NINCDS-ADRDAの改訂案が示されたが, これまでのprobable & possible ADの診断基準に加えて, 軽度認知障害(mild cognitive impairment: MCI)の段階とpreclinical, すなわち無症候の段階での診断基準(無症候の段階での診断基準は臨床試験用の診断基準と位置づけられている)が提案された。

いずれの段階においてもMRI, ^{18}F -FDG-PET, アミロイドイメージングが髄液の $\text{A}\beta$, τ とともにバイオマーカーとして診断基準そのものに取り入れられているが, 脳血流SPECTも ^{18}F -FDG-PETと同様に'downstream meas-

ures of functional or metabolic change'として脳の機能低下を検出するバイオマーカーと位置づけられている。正式な改訂までにまだ修正の余地があるが, ADの診断基準におけるバイオマーカーとしての画像診断の役割がより明確かつ重要な位置づけとなる。

認知症の診断において, 脳血流SPECTの診断能は ^{18}F -FDG-PETと比べればやや低いと考えられているが¹⁻⁴⁾, 2010年末でPET/PET-CT: 約400台に対し, SPECT: 1,500台以上という我が国における装置の普及度の違いと現時点では保険診療での適用がSPECTのみであることを考慮すると, 今後も当分の間, 臨床の現場では脳血流SPECTが認知症の機能診断における主役であることは間違いない。

1. 脳血流SPECTの特徴と実施上の注意点

脳の糖代謝と血流の乖離は, 時々報告される。しかし, 認知症の診断において血流と糖代謝はほぼ対応関係にあり, おおむね同じものを観察していると考えて実際上差し支えない。脳血流SPECTで用いられる放射性薬剤としては, ^{201}Tl -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HM-PAOがあるが, それぞれ脳内の分布は若干異なる。このため, 薬剤ごとに正常の分布と変動を理解しておく必

Kengo Ito, Takashi Kato: Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部

要がある。

放射性薬剤以外でPETとSPECTの最も大きな違いは、空間分解能が異なることである。一般にSPECTはPETに比べて空間分解能が低く、部分容積効果の影響を受けやすい。脳萎縮がある場合、見かけ上の集積が少なく描出されることを常に念頭に置く必要がある。

最近では、J-ADNI(Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)研究における画像検査のように画像検査の標準化や品質管理(QC)についての関心が高まっているが、SPECTでも可能な範囲で検査プロトコルの標準化、日常的なQCの徹底が必要である。各施設において対応すべき機器の保守や画像処理過程に問題があると、検出器の感度補正が不十分であったり、吸収補正が正しく行われなかったりするために画像に影響を及ぼす。また、脳血流SPECTの診断において、3D-SSP(three-dimensional stereotactic surface projections)やeZIS(easy Z-score imaging system)などの画像統計解析ソフトによる解析結果を併用することが多いが、画像統計解析ソフトによるデータ処理の過程で正常データベースの性質、解剖学的標準化の失敗などによりいろいろなアーティファクトが出現することがある。このため、診断にあたっては断層画像と3D-SSPやeZISなど画像統計解析の結果を必ず対比させて診断すべきである。

2. 脳血流SPECTによる診断

a. 認知症の鑑別診断とそのエビデンス

ADと非アルツハイマー型認知症の鑑別は臨床上困難である場合も多い。また、非アルツハイマー型認知症には、前頭側頭型認知症(FTD)、レビー小体型認知症(DLB)、進行性核上性麻痺(PSP)、皮質基底核変性症(CBD)など多くの疾患が含まれ、それら間での鑑別も必要となる。SPECTで典型的な画像所見を示す症例では鑑別診断における確診度が上昇する。それぞれの疾患におけるSPECT所見の特徴は成書を参考にされたい¹⁾。また、現実には複数の病態が併存する症例が存在することにも注意を払うべき

である。図1に示す症例はiNPHにADを合併していると考えられた症例である。このような場合も脳血流SPECTの有用性は高い。

^{99m}Tc-HM-PAO SPECTによる研究のメタ解析によると、ADとFTDの鑑別では感度71.5%、特異度78.2%である。また、ADと血管性認知症の鑑別では、感度71.3%、特異度73%と報告されている²⁾。¹²³I-IMP SPECTと3D-SSPを用いた研究では、あらかじめ設定した関心領域(ROI)をベースにした自動解析で、AD/DLBとnon-AD/DLBの鑑別において感度97%、特異度90%という高い診断能が報告されている³⁾。同じ研究において、変性性認知症として頻度が高く、臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似しているADとDLBの鑑別では、感度68%、特異度75%と報告され⁴⁾、感度がやや低い。この検討ではDLBにおける後頭葉視覚野での集積低下の有無を鑑別の指標としている。

b. MCI段階での早期診断とそのエビデンス

ADの前段階であるMCIでも早期のADと同様の所見がみられるものは短期間にADへ進行する可能性が高いといわれている。MCIの段階は今後根本治療薬が開発された場合には治療を開始するのに適切な時期とも考えられるので、MCIの段階での早期診断の必要性は特に高い。

脳血流SPECTによるMCIの段階での早期診断は、MCIからADへの進行を確実に予測できるかどうかということになる。ADへの進行を確認するためには、縦断的な追跡調査が必要である。図2にはMCIからADへの進行例を示す。Yuanらの最近のレビューによれば、脳血流SPECTによるMCIからADへの進行予測について、これまでの論文をまとめると感度84%、特異度70%であり、¹⁸F-FDG-PETの感度89%、特異度85%よりは低い。高い診断能が報告されている⁵⁾。MCIからADへの進行を観察するためには3年以上の追跡期間が望ましいが、前述のレビューの対象となった報告では1-2年程度である。追跡期間が短いと追跡期間後にADへ進行する症例が相当数あり、ADの画像所見があっても追跡期間中はMCIにとどまる症例が偽陽性となって特異度を低くする可能性が

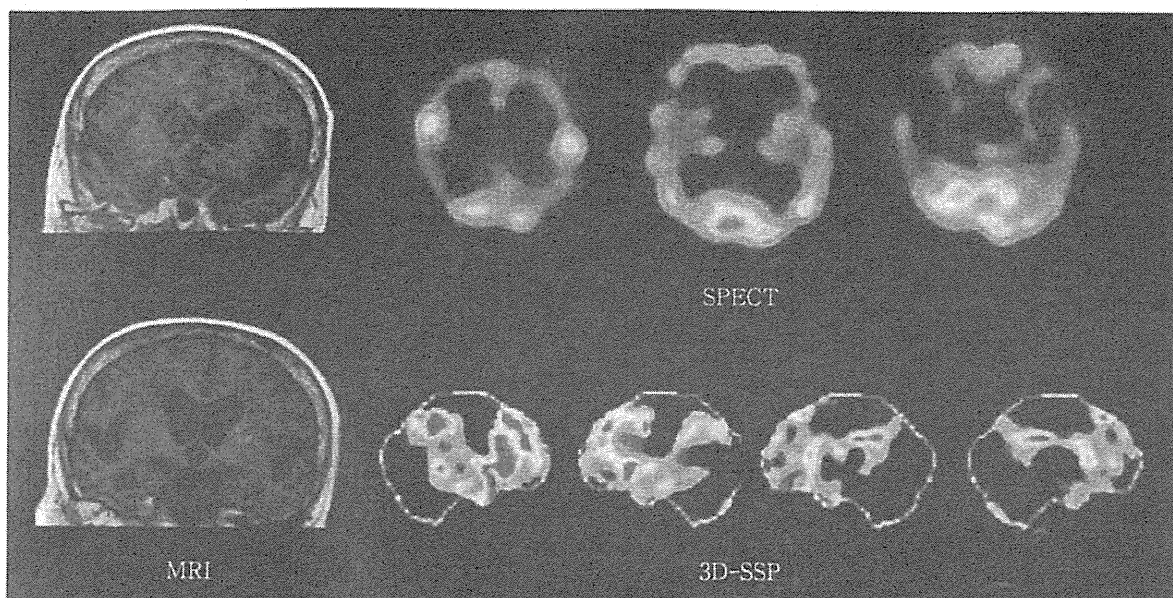


図1 iNPHとADの併発例

MRIでは側脳室の拡大が目立ち(Evans index: 0.33)、シルビウス裂・脳底槽の拡大を認める。一方、高位円蓋部脳溝・くも膜下腔は相対的に狭い。脳血流SPECTでは両側側頭・頭頂連合野、楔前部～後部帯状回、前頭葉外側と内側で血流低下を認める。本症例はタップテストも行われ、iNPHと診断された。ただし、脳血流SPECTではADパターンの血流低下も明らかであり、両疾患の併発例と考えられた。腰椎腹腔シャント手術を施行したが、認知機能の改善効果は限定的であった。

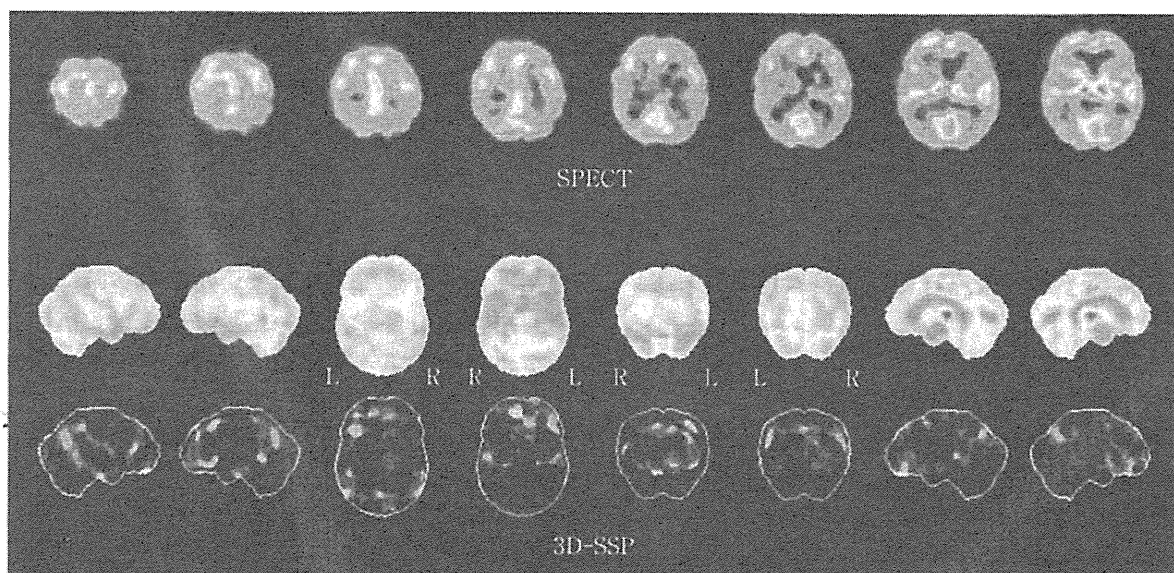


図2 AD converterの一例

初診後3年目にMCIからADへ進行した症例。本症例はMCIと診断された時点で、両側側頭・頭頂連合野、楔前部～後部帯状回に血流低下が認められたが、その程度は軽度である。3D-SSP上でも全体としてはAD的な血流低下であるが、個々の領域での変化はわずかである。

臨床編

あるが、これまでの報告では全般的に特異度は高い。

c. J-COSMIC

MCIの段階での早期診断について脳血流 SPECTの有用性を確立するために、多施設共同研究‘MCIを対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究(Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function: J-COSMIC)’(主任研究者:米倉義晴)が、2003年10月より長寿科学振興財団の指定研究として実施された。

J-COSMICには全国42施設が参加し、脳血流 SPECT検査を実施された316例のamnesic MCIを対象として、3年間の追跡調査を行った。その報告では、これまでの報告と異なり、3年間の追跡期間ではSPECTの画像所見単独でのADへの進行予測の診断能は感度に比べて特異度が低く、ROIベースの自動解析では感度81%、特異度37%であった¹²⁾。偽陽性が多い原因としてAD patternのSPECT所見を示す症例の中に4年目以降のconverterが相当数含まれている可能性が考えられた。

一方、多重ロジスティック回帰分析ではROI解析によるSPECT画像所見は性、MMSEとともに有意な予測因子と判定され、性、MMSEと併せればjoint odds ratioは20.08と高値であった¹²⁾。これはSPECT単独ではなく神経心理検査など他因子との組み合わせの必要性を示している。

d. 脳血流 SPECTによるエビデンスの

まとめと臨床研究の必要性

現状では認知症の診断は基本的に臨床診断基準により行われる。典型的な症状を呈する場合は診断の精度は高く、SPECTによる診断で付加される情報は少ない。しかしながら、実際の臨床で種々の認知症の可能性が考えられる場合に鑑別診断が困難な症例がまれならずあり、脳血流 SPECTの必要性は高い。これまでの報告

からもその有用性は確認され、ガイドラインでも推奨される検査となっているが^{13,14)}、画像統計解析などの進歩を踏まえ、より多数例での検討および他の画像(MRI, アミロイドイメージング)、神経心理検査、体液バイオマーカーとの総合的検討が改めて期待される。

脳血流 SPECTによるMCIの段階での早期診断についてこれまでの報告をまとめると前述のように良好な成績である¹⁰⁾。しかし、MCIからADへの移行を確認するための観察期間としては1-2年では不十分であり、ガイドラインでも評価は確立されていないとしている。このため、J-COSMICが実施され、SPECT画像所見はADへの進行の有意な予測因子と判定された。しかし、予想に反してSPECTの画像所見単独でのADへの進行予測は特異度が低かった。この原因としては4年目以降のconverterの存在が考えられ、長期の追跡調査の必要性が示唆されるとともに、他検査との組み合わせの重要性が改めて示された。また、AD病変の存在を確実に診断するためにアミロイドイメージングとの対比が今後検討されるべきである。

おわりに

脳血流 SPECTはその普及性と保険診療で適用となっていることから、¹⁸F-FDG-PETに比べて診断能が若干低いとしても、脳の機能低下を画像化する診断法として認知症の診断における有用性は引き続き高い。特に臨床的にADと非アルツハイマー型認知症の鑑別が困難な症例、あるいは複数の病態が併存する可能性がある症例で積極的に利用されるべきである。脳血流 SPECTによるMCIからADへの進展予測については、脳血流 SPECTの所見が進展の予測因子であることは間違いないが、進展時期との関連および他の画像、神経心理検査、体液バイオマーカーとの総合的検討が引き続き必要である。

■ 文 献

- 1) Mielke R, et al: HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 21: 1052-1060, 1994.
- 2) Messa C, et al: High-resolution technetium-99m-HMPAO SPECT in patients with probable Alzheimer's disease: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 35: 210-216, 1994.
- 3) Ishii K, et al: Tc-99m ethyl cysteinate dimer SPECT and 2-[F-18]fluoro-2-deoxy-D-glucose PET in Alzheimer's disease. Comparison of perfusion and metabolic patterns. *Clin Nucl Med* 24: 572-575, 1999.
- 4) Herholz K, et al: Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43: 21-26, 2002.
- 5) 伊藤健吾ほか: アルツハイマー病の臨床研究(J-ADNI)におけるPETの役割と成果. *INNERVISION* 24: 68-70, 2009.
- 6) 高橋美和子, 百瀬敏光: SPECT—主に血流評価による早期診断と鑑別診断を中心に(心交感神経シンチグラフィを含む). *INNERVISION* 26: 21-24, 2011.
- 7) 松田博史, 浅田 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, 2010.
- 8) 橋本 順: 脳血流SPECTによる認知症の鑑別診断. *臨床放射線* 55: 1386-1407, 2010.
- 9) Dougall NJ, et al: Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 12: 554-570, 2004.
- 10) Ishii K, et al: Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 36: 831-840, 2009.
- 11) Yuan Y, et al: Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Am J Neuroradiol* 30: 404-410, 2009.
- 12) J-COSMIC 実行委員会: J-COSMIC 最終報告書, 長寿科学振興財団, 2010.
- 13) 「認知症疾患治療ガイドライン」作成委員会: 認知症疾患治療ガイドライン2010, 医学書院, 2010.
- 14) 日本脳神経核医学研究会EBMガイドライン作成委員会: エビデンスに基づく脳神経核医学検査ガイドライン, *核医学* 46: 1-37, 2009.

診療に役立つ核医学の基本—専門医試験も見すえ— 「脳神経核医学 基礎編」

百瀬 敏光 MOMOSE Toshimitsu

《はじめに》

脳神経系は非常に複雑な構造と機能を有している。脳神経系核医学の修得においては、解剖学、生理学、生化学など臓器自体の基礎知識を十分に理解しておくことが必要である。さらに疾患の病態を十分に理解し、病態を探るのに最適な放射性トレーサと撮像法、画像解析法を選択して検査を施行することが重要である。本稿では(1)脳機能解剖学と生理学、(2)放射性薬剤の種類と特徴、(3)定量法と統計画像解析を中心に概説する。

《脳機能解剖学について》

脳機能は精緻に構築された脳構造に立脚している。従って、脳形態、脳解剖学の三次元的な広がりや位置関係に関する知識を十分に理解しておく必要がある。最新のPET装置では、脳回、脳溝がきれいに描出されているものもあるが、大部分のSPECT、PET装置は、小さな脳構造(皮質厚2-3mm)に比して、装置分解能が十分でないため、大脳皮質が、一本の厚い帯状の構造として描出されることが多い。そのため、撮像断面から部位を同定することは必ずしも容易ではない。任意の横断面でどのような構造が描出されるか、CT、MRIのアトラスなどを活用し十分に習熟しておく必要がある。

PET・SPECT用に脳形態解剖学・機能解剖学を学習するための手元に置いておきたい参考書物として以下のものがある。

- ・ 松井孝嘉 平野朝雄 CT scan 診断のための脳解剖図譜 医学書院
横断層面のみだが、OM平面からの角度変化に対応した解剖図譜
- ・ 脳の機能解剖と画像診断
Klinische Neuroanatomie und kraniale

Bilddiagnostik Hans-Joachim Kretschmann, Wolfgang Weinrich (真柳佳昭 訳) 医学書院
矢状断、前額断、軸位断の3方向の図譜が記載されていること、神経機能系の解剖学が各断面における位置とともに記載されていること、化学的な神経解剖学も加えられている。

- ・ Jean Talairach and Pierre Tournoux. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, Thieme
多くの脳統計画像解析において標準脳座標フレームとなっている脳アトラス。

《脳生理学・生化学について》

脳生理学、生化学はまだ全容が十分に解明されたわけではないが、脳核医学を理解するために必要な知識として、(1)脳機能と血流、代謝との関係、(2)脳血流、代謝の変動要因、(3)疾患によってこれらがどう変化するかを理解しておく必要がある。

全脳の血流量と酸素消費量

N₂O法で求めたヒトの脳血流量は、ほぼ50ml/100g/minである。脳重量を約1,500gとすると全脳血流量は750ml/minとなり、安静時心拍出量の約15%にあたる。脳酸素消費量は、約3ml/100g/minで、全脳では45ml/minとなり、安静時全身で消費される酸素のほぼ20%にあたる。正常脳組織においては、局所脳血流量と局所酸素消費量は概ね相関している。

脳血流量とCO₂分圧

脳組織のCO₂分圧の上昇は脳血管を拡張し、CO₂分圧の低下は収縮を引き起こす。PaCO₂増加のほうが、低下のほうより顕著な反応を引き起こす。20mmHgから40mmHg(正常)までは約2-3%/mmHg、40mmHgから80mmHgの範囲では、約

4-5%/mmHg程度の変化が起こる。動脈血酸素分圧の変化は、炭酸ガス分圧の変化に比しはるかに小さい。

脳血流の自動調節

脳血流量は、脳の動静脈圧較差、脳血管抵抗、血液の粘性によって影響をうけると考えられるが、健康な状態では、脳血流量や脳酸素消費量は、あまり変動しないよう一定の自動調節能が備わっている。PaCO₂がほぼ正常なレベルにあるとき、血圧低下が生じても脳血流量はほとんど変動をきたさない。平均動脈圧が60mmHgから150mmHgの範囲で変動しても脳血流量はほぼ一定となるよう組織炭酸ガス濃度や血管抵抗などを介して調節されている。

脳機能とグルコース代謝

脳は必要とするエネルギーの大部分をグルコースに依存している。脳局所の活動性の増加は、局所脳糖代謝の増加を伴う。脳におけるグルコース消費は神経細胞自体よりはシナプスでの活動に伴う消費の方が大きく、脳における糖代謝の亢進は、主にシナプス活動の増加を反映していると考えられている。一方、グルコースの脳内貯蔵量は少ないため、短時間の低血糖でも脳に重大な障害を与えうる。血液脳関門を構成している脳微小血管には血液から脳へのグルコース輸送を担当するGLUT1(膜12回貫通型の糖タンパクで促進拡散型のグルコーストランスポーター)が高レベルで発現しており、脳へのグルコース輸送の主たる担い手となっている。このGLUT1によるグルコース輸送はインスリン非依存性である。

問題 ヒトの脳血流について正しいのはどれか。(第1回各論 問6)

- 全脳の血流量は約 50 ml/min/100 g である
- 脳血流量が一定に保たれる血圧の下限は正常な血圧の人より高血圧の人の方が低い
- 炭素ガスを吸入させると局所脳血流は低下する
- 局所脳血流量と局所脳ブドウ糖代謝量には相関がない
- 血液粘度は脳血流量に影響を与えない

正解：a

脳血流の自動調節能の血圧低下の下限は、健常人では60mmHg程度とされているが、高血圧の人では、より高い血圧レベルにシフトしている。

問題 誤っているのはどれか。(第5回各論 問1)

- 正常脳での安静時脳血流量は約 50 ml/100 g/min であり acetazolamide 負荷試験での血流増加率は 30% 以上である
- 正常脳では脳酸素摂取率は全脳どの部位で

も約 0.4 とほぼ一定である

- 貧困灌流(misery perfusion)の領域では脳血流量および脳血液量が低下し、酸素摂取率が増加し、酸素代謝率は保たれている
- 正常脳では動脈血酸素分圧が 10 mmHg 増加すると脳血流量は約 10% 低下する
- 正常脳では一定範囲の血圧変化では脳血流量を一定に保つ自動調節能(Autoregulation)が存在しておりその下限は約60 mmHg(平均血圧)、上限は約150 mmHg(平均血圧)であるが、高血圧者では自動調節能の下限が上昇する

正解：(3),(4)

アセタゾラミド(商品名 Diamox)は、carbonic anhydrase(炭酸脱水酵素)の阻害剤であり、主に赤血球中の炭酸脱水酵素の働きを阻害することにより、二酸化炭素が水と反応して水素イオンと重炭酸イオンに変わるのを阻害する。そのため脳組織からの二酸化炭素の洗い出しが減少し、脳組織中に二酸化炭素が蓄積することにより、血管拡張がおこり、脳血流を増加させると考えられている。アセタゾラミドの成人での投与量は通常 1 g であり、正常での脳血流増加率は30%以上である。閉塞性脳血管障害における循環予備能の評価に用いられる。

脳酸素摂取率(rOEF)については、 $rCMRO_2$ (局所脳酸素消費量) $=rCBF$ (局所脳血流量) $\times rOEF \times$ 動脈血酸素含量の関係式が成り立つ。正常脳では全脳どの部位もおおよそ0.4とほぼ一定である。

貧困灌流(misery perfusion)では、組織の酸素代謝要求に比し、血流が十分に供給できない状態にある。脳梗塞急性期や、慢性内頸動脈閉塞で側副路の発達が十分でない場合にみられる。一方、贅沢灌流(luxury perfusion)は、組織の酸素代謝の需要以上に、血流が供給されている状態をさす。脳梗塞亜急性期によく見られる現象である。

問題 正しいのはどれか。2つ選べ。(第7回各論 問9)

- 正常脳において、脳局所の血流量はその部位のエネルギー代謝量と密接に相関しており、エネルギー代謝要求量が増加すれば脳血流も増加する
- 正常脳における脳酸素摂取率(OEF)は部位により異なっており、前頭葉が高い
- 贅沢灌流(luxury perfusion)の領域において、脳代謝は脳血流と同程度に増加している
- 貧困灌流(misery perfusion)の領域では酸素摂取率(OEF)が低下している
- 脳血流量測定では動脈血ガス分圧(中でもPaCO₂)を測定し評価することが必要である

正解：a, e

第5回各論 問1とはほぼ同様の内容である。脳血流量絶対値の測定により病態を評価する場合は、動脈血炭酸ガス分圧の変動がないことが前提となる。

問題 脳のブドウ糖代謝についての記述のうち正しいものを選び。(第4回各論 問4)

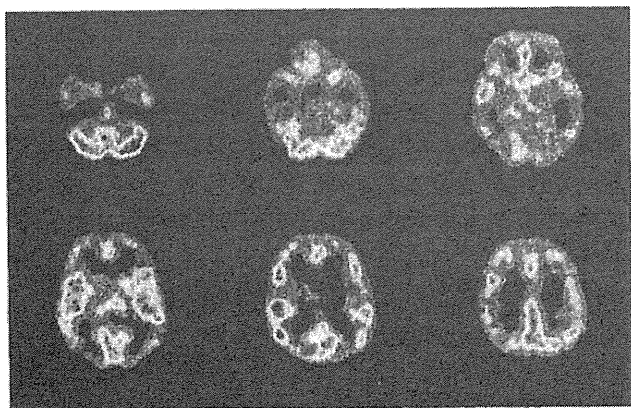
- (1) 動脈血中ブドウ糖の初回循環摂取率は酸素のそれと比較して低い
- (2) 脳の主なグルコーストランスポータはインスリン依存性である
- (3) 健常成人脳では小脳皮質のブドウ糖代謝が脳内で一番高い
- (4) 健常成人脳では側頭葉内側面のグルコース代謝は外側面と等しい
- (5) 神経細胞体の活動よりもシナプス活動のほうがブドウ糖消費が多い

正解：(1),(5)

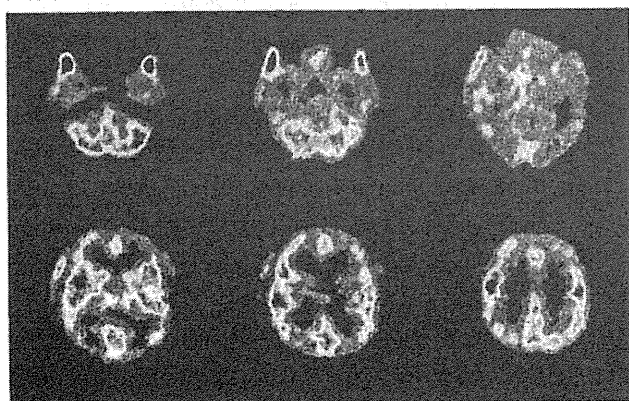
問題 22歳男性の安静時(上段)、負荷時(下段)の定量脳血流画像である。負荷として用いたものは何か。(第3回各論 問20)

- a. 視覚刺激
- b. 聴覚刺激
- c. 指運動
- d. 過呼吸
- e. 咀嚼運動

安静時



負荷時



正解：e

上段は、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ -PETによる安静時脳血流像であり、正常像である。

下段は、全体の脳血流量自体はほとんど変化していないが、両側弁蓋部からRoland領中下部に局所的な血流増加域を認める。また、脳実質外の側頭筋付近にも両側性に血流増加域を認め、顎運動に伴う、筋血流の増加を反映していると考えられる。咀嚼運動は顎運動を中心に複数の筋肉の関与する統合的な運動であり、通常両側性の運動で、大脳半球も両側性に賦活される。また中心溝周辺領域(ローランド領)のうち、上肢支配域より尾側で、弁蓋部におよぶ比較的広汎な対応支配域をもつとされる。

視覚刺激では、後頭葉(特に内側)の血流増加を認める。聴覚刺激では、側頭葉の側頭葉平面(Heschl回)に両側性の血流増加を認める。指運動では、運動側と反対側の高位中心溝周辺領域(ローランド領)に血流増加を認める。また、一般に運動刺激では、反対側の補足運動野(前頭葉内側面で運動野の前方)と同側小脳の血流増加が観察されることが多い。過換気では、胸壁の運動を伴うが、全脳血流量の低下を認める。

上記と類似した問題が第1回に出題されている。図は省略するが、安静時と比較し、刺激時の脳血流量が広汎に低下していることがポイントである。脳全体に血流量を低下させる可能性のある負荷として過呼吸と鎮静剤の投与が挙げられる。

問題 図は脳神経系には異常のないことが確認されている50歳女性の脳血流の定量画像を示す。上段は安静時、下段は刺激負荷の状態での脳血流量である。下段の刺激負荷として可能性のあるのはどれか。(第1回各論 問17)

- (1) 手指の運動
- (2) 炭酸ガス吸入
- (3) アセタゾラミド静注
- (4) 過呼吸
- (5) ジアゼパム筋注

正解：(4),(5)

《放射性薬剤の種類と特徴》

現在、脳血流測定用として(1) ^{123}I -IMP、(2) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、(3) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD、の3種類の放射性医薬品がSPECT検査で用いられている。いずれも脂溶性化合物で、初回循環時に高い抽出率で脳組織へ移行しトラップされるが、集積機序は各々異なる。これらの3つの薬剤の体内動態の時間推移、脳集積と脳血流との直線性、正常脳内集積分布が重要である。これらの特徴を理解し、疾患に応じた薬剤の選択と撮像法を決定する必要がある。

問題 脳血流検査について誤っているのはどれか。

2つ選べ。(第7回総論 問21)

- $^{123}\text{I-IMP}$ は静注数分後以降、脳内分布の経時的変化はほとんどみられない
- $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ は静注数分後以降、脳内分布の経時的変化はほとんどみられない
- $^{123}\text{I-IMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ のうち、 $^{123}\text{I-IMP}$ は脳への集積と脳血流量との直線性が最もよいので、アゼタゾラミド負荷脳血流検査に適している
- 脳循環予備能が低下している症例では、アゼタゾラミド負荷脳血流検査での脳血流量の上昇反応は正常に保たれている
- アゼタゾラミドの脳血管拡張作用の程度は、アゼタゾラミド静注直後から経時的に変化する

正解：a, d

$^{123}\text{I-IMP}$ は、肺に一時的にトラップされるため、脳へは20-30分程度かけて徐々に蓄積していく。また、脳血流に応じた脳組織からの洗い出しもおこる。そのため経時的な変化があることが特徴である。一方、 $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ では、投与数分後に脳内分布は決定され、それ以降の経時的変化は非常に少ない。したがって、「snapshot的トレーサ」とも表現される。バルーン閉塞試験やてんかん発作時の検査に有効である。

トレーサと脳集積の直線性に関しては、一般に脳血流が高い領域ではトレーサの集積性は低下する。3つのSPECTトレーサのうち、高血流域での直線性がもっとも高いのは $^{123}\text{I-IMP}$ である。従って、脳血流を増加させるアゼタゾラミド負荷脳血流検査に適している。

アゼタゾラミドの脳血管拡張作用の程度は、アゼタゾラミド静注直後から経時的に変化し、10-20分後がもっとも大きい。従って、アゼタゾラミド投与10分から15分後に $^{123}\text{I-IMP}$ の投与することが望ましい。

問題 脳血流 $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD-SPECT}$ 正常例の脳内集積分布の記述で正しいのはどれか。(第6回総論 問23)

- 側頭葉内側(海馬)は、後頭葉より高い
- 後頭葉内側の皮質は、前頭葉皮質に比し低い
- 白質は基底核より高い
- 前頭葉皮質の集積は加齢とともに増加する
- 小児では成人に比して、小脳は大脳皮質より相対的に低い

正解：e

ECDでは、後頭葉内側皮質の集積が高く、側頭葉内側(海馬)の集積が低い。

HMPAOでは、IMP, ECDに比し、小脳の相対

的集積が高い傾向にある。

問題 脳血流検査について誤っているのはどれか。(第4回総論 問19)

- 検査環境(明るさ、雑音、温度など)を一定にする
- 脳血流量を定量的に評価する場合は、動脈血中二酸化炭素分圧を考慮する
- てんかん誘発脳血流検査には $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ 製剤が適している
- 緊急検査には $^{123}\text{I-IMP}$ 製剤が適している
- $^{15}\text{O-H}_2\text{O}$ は繰り返し測定に適している

正解：d

脳血流検査において検査環境を十分に考慮することは重要である。光刺激や音刺激、会話などは、特定の脳部位を賦活し、血流変化を生じる。安静時の検査としては、できるだけ刺激の少ない静かな環境下での検査が望ましい。

てんかんの検査として用いる可能性のあるトレーサとして $^{123}\text{I-IMP}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$, $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$, $^{123}\text{I-IMZ}$, $^{18}\text{F-FDG}$ がある。てんかん発作は通常、短時間で終了するため、脳への入力時間が短くかつ取り込まれたあと、長時間とどまり、分布が変化しないものが望ましい。また、発作開始までの待機時間が不明で、発作開始直後にトレーサが投与できるよう準備しておく必要がある。上記5つのトレーサのうち、これらの条件をみたくすものはECDのみである。IMP, FDGは投与後20~30分程度かけて脳へゆくり蓄積するため、発作時のみでなく、発作直後や非発作時の状態も反映された画像情報となってしまう場合が多く、解釈がむずかしい。また、HMPAOは標識後時間とともに水溶性成分が増加していくため標識後30分以内に使用しなくてはならず、発作を待つことが困難。また、発作が始まってからの標識では注射まで時間がかかりすぎる。IMZはBZRの結合能を見る検査で通常、非発作時の検査である。発作時検査の意義は確立していない。

$^{123}\text{I-IMP}$ 製剤は通常、前日までの発注である。緊急時に対応できるのはテクネシウム製剤で、キットでの標識が可能なものとなる。もっとも迅速に標識可能なのは $^{99\text{m}}\text{Tc-HMPAO}$ である。

^{15}O 標識水は、 ^{15}O の半減期2分であるため、約20分間隔で、繰り返し脳血流測定が可能のため、賦活検査や薬剤負荷検査に適している。

問題 脳血流定量に関して誤っているのはどれか。(第2回各論 問11)

- $^{99\text{m}}\text{Tc-ECD}$ によるパトラックプロット法で右上肢静脈からボーラス注射した
- $^{123}\text{I-IMP}$ によるパトラックプロット法では入力関数を得るためROIを動脈弓にとる

- (3) ^{99m}Tc -HMPAO によるパトラックプロット法では入力関数を得るため肺に ROI をとる
 (4) ^{123}I -IMP ARG 法は標準入力関数を使用する
 (5) ^{123}I -IMP ARG 法は 1 点動脈採血が必要である

正解：(2), (3)

現在、比較的多くおこなわれている SPECT による脳血流定量法に関する問題である。

脳血流量を定量するためには、脳組織への入力関数を知る必要がある。一般的には動脈血の時間放射能曲線が用いられる。 ^{99m}Tc 製剤は、パトラックプロット法による非採血法で定量可能だが、 ^{123}I -IMP では 1 回動脈採血による ARG 法が標準的である。

問題 脳神経受容体測定について正しいのはどれか。(第3回各論 問13)

- (1) ^{11}C -raclopride は大脳皮質における dopamine D_2 レセプタへの結合能 (binding potential) を測定するのに用いられる
 (2) ハロペリドールなどの抗精神病薬は dopamine D_2 レセプタを占有する
 (3) ^{123}I - β -CIT は dopamine トランスポータへの結合能を測定するのに用いられる
 (4) ^{123}I -iomazenil は末梢性ベンゾジアゼピンレセプタへの結合能を測定するのに用いられる
 (5) 中枢性ベンゾジアゼピンレセプタは脳内活性化ミクログリアに発現する

正解：(2), (3)

^{11}C -raclopride は線条体における dopamine D_2 受容体に対する高い親和性を有するが、大脳皮質への特異的結合はほとんどみられない。ハロペリドールなどの抗精神病薬は主に線条体における dopamine D_2 レセプタを占有する。

^{123}I - β -CIT はコカインの類似構造をもち、dopamine トランスポータへの高い親和性を有する。パーキンソン病では線条体における低下を認める。

^{123}I -iomazenil は中枢性ベンゾジアゼピンレセプタへの結合能を評価する放射性薬剤である。てんかんの焦点診断に用いられている。静注 3 時間後の画像が、受容体結合能を反映するとされる。一方、末梢性ベンゾジアゼピンレセプタへの結合能を評価する放射性トレーサとして ^{11}C -PK11195 があり、脳内活性化ミクログリアの評価に利用されている。

《脳統計画像解析について》

現在、脳血流 SPECT の解析に eZIS や iSSP などの統計画像解析手法が用いられ、広く臨床に浸

透してきている。この解析手順は、解剖学的標準化という個人個人形態の異なった脳を標準脳形態へ変換することから始まる。この解剖学的標準化は、もともと健常人を対象としたもので、脳萎縮や脳室拡大、脳溝拡大、脳梗塞、脳腫瘍など病的形態変化を伴う場合はうまく脳形態を合わせこむことができないことに留意すべきである。次に、標準脳座標系での正常データベースとのボクセルごとの統計処理を行う。正常データベースとしては、絶対値画像そのものを用いることも可能だが、多くの場合、全脳平均で正規化した画像を用いる。iSSP では小脳や視床を基準にした画像も同時に解析される。病変の検出力は、正常データベースの平均と標準偏差に影響される。 Z 値 = (個人の画素値 - 正常データベースの平均値) / 正常データベースの標準偏差 によって算出される Z 値を指標に異常部位を検出する。

ここでは、画像読影の基本は、あくまで「生(元)画像の視覚的評価」であることを強調しておきたい。統計画像解析法では、上述したように多くのプロセスを経るためにアーチファクトが増幅されたり、有意な微小変化が見逃されたりする場合がある。

過去の専門医試験では、こうした点を踏まえ、統計画像解析における注意点について問われている。

問題 脳統計画像解析に関する記述のうち誤っているのはどれか。(第5回総論 問11)

- a. Z -score は平均値に対する変動を標準偏差で表したものである
 b. Z -score の変動は脳血流量絶対値の変動と同じと考えてよい
 c. 萎縮や脳室拡大の影響を考慮して統計画像を評価する
 d. 正常データベースは年齢や性を考慮して作成する
 e. 解剖学的標準化が正しく行われているかをチェックする

正解：b

問題 ある被験者の脳血流 SPECT を統計学的手法で解析を行う際の注意点について正しいのはどれか。(第2回各論 問6)

- (1) 撮像画像はすべて標準脳に変換してから解析を行うため、撮影中に頭の位置が動いても構わない
 (2) 別の日に行った同一被験者の画像を比較する場合は、カメラ視野内に脳が完全に入っていれば、撮影時の頭の位置・傾きはまったく同一でなくても構わない
 (3) 同一日に行った脳 MRI 画像がなくても解析可能である
 (4) 統計画像で異常所見が出ている場合は、た