

とえ通常の断層画像上でその所見がはっきりしなくても、その部位に血流異常をきたしていると判断して構わない

- (5) SPECT 製剤はどの薬剤を用いても得られる結果はほぼ同一なので、<sup>123</sup>I-IMP データを用いて作成された対照データベースを用いて ECD 画像の解析を行っても構わない  
正解：(2), (3)

正常データベースは、同一の放射性薬剤を用いたもので、できるだけ同一の装置・撮像法で統一されたものを用いる。年齢や性別も考慮して作成する必要がある。

《おわりに》

脳神経核医学の基礎を過去に出題された日本核医学会 核医学専門医試験問題を中心に概説した。重要なことは、できるだけ多くの検査に立ち会うこと、依頼があった時点から、検査薬剤、検査法の決定、放射性医薬品の準備、検査の実施、検査前、検査中、検査後の患者様の注意深い観察をおこなうこと、できるだけ多くの臨床情報を収集し、核医学以外の画像情報も入手して、読影し、診断や治療方針に有用な情報を発信できるよう修練をつむことである。次回は1年後に臨床編をお届けする予定である。

molecular imaging の扉を開きませんか?

Biograph mCT -The world's first molecular CT-

www.siemens.co.jp/healthcare/  
Answers for life.

SIEMENS

認証番号: 227AD8ZX00015000  
クラス分類: 管理医療機器 (クラスII)  
特定保守管理医療機器: 該当  
設置管理医療機器: 該当

TOSHIBA  
Leading Innovation >>>

機能美を追求したデザインがさらに進化する。

核医学検査におけるワークフローを突き詰めて生まれたのが Symbia E のデザインです。  
細部にまでわたる改良が、さらなる "安心" "安全" に徹底的にこだわった  
新しい核医学検査を提案します。

●高画質を支える東芝オリジナルコリメータ  
●国内のニーズに応える東芝製ワークステーション「GMS-7700A」

東芝メディカルシステムズ株式会社

http://www.toshiba-medical.co.jp  
デジタルガンマカメラ Symbia E 認証番号: 220ADBZX00100000

DIGITAL GAMMACAMERA  
Symbia E

I. アルツハイマー病(AD)とアミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )

アルツハイマー病(AD)は、臨床的に緩徐進行性の記憶障害、失見当識等を呈する我が国でも最も頻度の多い認知症である。神経病理学的にはよく知られるように神経原線維変化(neurofibrillary tangle)と老人斑(senile plaque)を中心所見とする疾患である。

病理形態学的研究により、老人斑のみならず脳血管にもアミロイド(amyloid;直訳では類でんぷん質)という物質が沈着していることが明らかになった。アミロイドは線維構造をもつ蛋白質であり、Congo red染色標本では赤橙色に染まり、偏光顕微鏡で観察すると緑色の偏光(緑色複屈折)を示す。アミロイド線維の立体構造は $\beta$ 構造をもち、電子顕微鏡下では8~15 nmのアミロイド細線維の集合からなる難溶性物質である。時に遭遇する疾患であるアミロイドーシスとは、アミロイド線維が全身諸臓器に沈着する疾患の総称である。アミロイドーシスは全身性と限局性に分類され、そのアミロイドを構成する20種類以上のアミロイド蛋白とその前駆体蛋白が知られている。

AD脳における脳血管および老人斑に沈着しているアミロイドも、難溶性であることから長い間解析が進まなかったが、1984年 Glennerらは脳血管アミロイドに富んだAD患者の脳から、アミロイドを抽出し分子量4.2 kDaの蛋白質を発見した<sup>1)</sup>。その一次構造を決定し、アミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )と命名した。さらにA $\beta$ に対する抗体を用いた免疫組織化学的手法により検討し、老人斑がそれにより認識されることを明らかとし、老人斑を構成するアミロイドがA $\beta$ からなることが明らかとなった<sup>2)</sup>。

A $\beta$ が蓄積する疾患は、AD、ダウン症候群、脳アミロイドアンギオパチー(CAA)、遺伝性アミロイド性脳出血(オレンジ型)であり、いずれもA $\beta$ が脳に限局して蓄積をする。特にダウン症候群では中年以降

にADの病理学的変化が出現することは必発である。

分子遺伝学的手法の発達とともに、1987年、Robakisら、Tanziら、Kangらは、そのcDNAをクローニングし、A $\beta$ がアミロイド $\beta$ 前駆蛋白 $\beta$  amyloid precursor protein (APP)の一部であることを明らかにした<sup>3-5)</sup>。またKangらは、APP遺伝子が第21番染色体上に存在することを明らかにし、Chartier-Harlinにより家族性AD(familial AD:FAD)の家系でAPPのV717I変異(717番目のアミノ酸がバリンからイソロイシンに変化)を発見し、FADがその変異と強く関連することを見出した<sup>5,6)</sup>。

## II. 発症機序

上述したようにAPPは、AD脳に老人斑として沈着するA $\beta$ の前駆体蛋白としてクローニングされた<sup>5)</sup>。APPは受容体類似構造をもつ1回膜貫通型糖蛋白で、神経系に特異的な機能を有する。また、A $\beta$ はAPPの膜貫通部分から細胞外に突き出した形で組み込まれている(図1)。APPはその大部分がA $\beta$ 領域の中央で $\alpha$ セクレターゼにより切断され( $\alpha$ カット)、APPの細胞外部分(APPs)が分泌代謝される(アミロイド非産生経路)<sup>7)</sup>。ADの脳に沈着するA $\beta$ は、APPが $\beta$ セクレターゼにより大部分の細胞外領域が切除され( $\beta$ カット)、99アミノ酸からなるC末端断端( $\beta$ CTF)に変換された後、その $\beta$ CTFが $\gamma$ セクレターゼにより切断を受け( $\gamma$ カット)アミノ末端側断片として産生されたものである(アミロイド産生経路)<sup>7)</sup>。このA $\beta$ 領域の両端をコードするAPP遺伝子に変異を有するFAD家系では、その発病にA $\beta$ の量的もしくは質的变化が関与していることが確認されており、APPからA $\beta$ の切り出し過程がAD発症に重要であると考えられている<sup>8)</sup>。また $\gamma$ セクレターゼ活性は、FADの原因遺伝子の一つであるプレセニリンが必要であることが明らかとなっている<sup>9)</sup>。

A $\beta$ はアミノ酸38~43残基からなるおよそ4.2 kDaのペプチドで、このサイズの違いは $\gamma$ セクレターゼに

\*東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム(高齢者ブレインバンク)

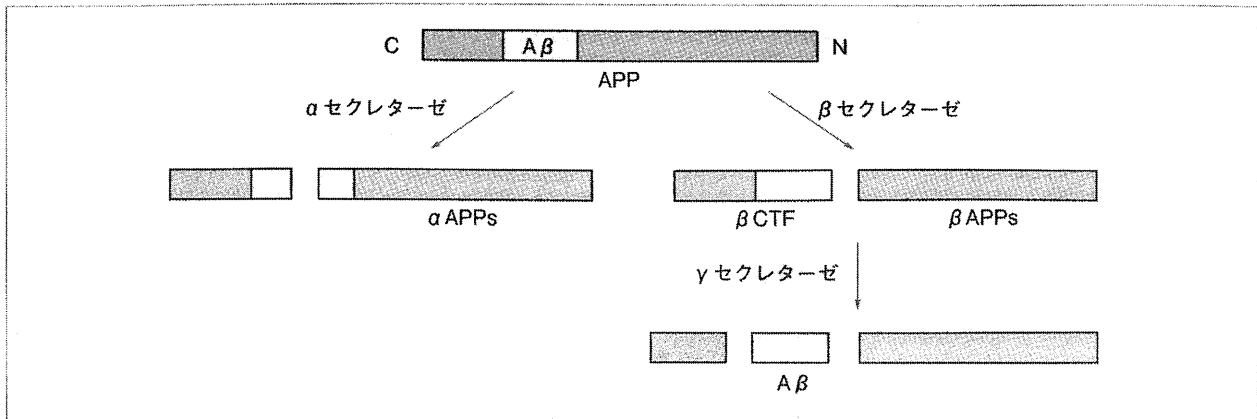


図1 アミロイドβの合成過程 βアミロイド前駆体蛋白 (APP) は1回膜貫通型糖蛋白で、AβはAPPの膜貫通部分から細胞外に突き出した形で組み込まれている。APPはその大部分がAβ領域の中央でαセクレターゼにより切断され(αカット)、APPの細胞外部分 (APPs) を分泌代謝する(アミロイド非産生経路; 左)、AD脳に沈着するAβは、APPがβセクレターゼにより大部分の細胞外領域が切除され(βカット)、99アミノ酸からなるC末端断端(βCTF)に変換され、そのβCTFがγセクレターゼにより切断を受け(γカット)、およそ4.2 kDaのアミノ末端側断片として産生される(アミロイド産生経路; 右)。

より切断される部位が複数あることにより生じる。多くのAβは神経細胞で産生され、細胞外液中に分泌され、髄液、血漿中にも存在する<sup>10)</sup>。体液中に分泌されている90%以上は40のアミノ酸からなるAβ40であり、次に多い42アミノ酸からなるAβ42は10%以下とされている。Aβは疎水性蛋白を多く含み、*in vitro*では10~20μmを超えると自己凝集する<sup>11)</sup>。Aβが凝集していく過程では、無構造のAβモノマーからβシートへの構造変換をきたし、続いて重合核が形成され、幅約5 nmのprotofibril、さらには幅約10 nmのfibrilが形成される。Aβオリゴマーは、そのサイズによってダイマーやトリマー等のlow-n(低分子)オリゴマー、十二量体であるAβ-derived diffusible ligand (ADDL) やAβ56、あるいは球状のamylospheroidが報告されている<sup>12)</sup>。いったん核となるAβ凝集が形成されるとその後は断端にAβが連続的に結合してamyloid fibrilを形成すると考えられている。

前述したようにAβ40はAβ42より多く産生されているが、老人斑は主にAβ42から構成されている。その原因としてC末端に疎水性アミノ酸が多いAβ42はAβ40に比べてはるかに凝集性が高いからであると考えられている。ダウン症患者脳でもAβ42が早期から優位に蓄積すること、FADの原因となるAPP変異やプレセニリン変異例においてAβ42が特異的に上昇すること等から、Aβのうち特にAβ42の産生・分泌・蓄積がAD発症に重要な役割を果たすものと考えられている。

Aβの産生による老人斑の形成と血管への沈着の経路と、タウ蛋白の異所性ないし過剰リン酸化による神経原線維変化の形成の関係において、いわゆるアミロイドカスケード仮説というものがある(図2)。すなわちADの核となるAβ沈着に続いて、それに伴い神経原線維変化を構成する主要成分であるタウ蛋白が凝集するという考え方である。すなわちAD患者脳では何らかの原因で正常に産生されたAβ代謝機構が破綻し、コンフォメーション(立体構造)変化を起こすことでmisfoldingした不安定なAβを形成、さらにオリゴマー形成により安定化する過程で、細胞障害を生じるコンフォメーション病(原因蛋白の立体構造変化が疾病発症の中核となる疾患の総称でADを含む神経変性疾患の新たな概念として提唱されている)である。その結果不溶性の高まったAβが細胞間に沈着し、これに腫大変性細胞突起や反応性グリア細胞が加わって、老人斑を形成するとされている<sup>13)</sup>。こうした形成機序から老人斑自体は生理的機能のない負の産物と考えられ、神経毒性等を中心に病的機能解析が精力的に進められてきたわけである。

Aβオリゴマーにはシナプス機能障害効果があること<sup>14)</sup>、またAPP過剰発現マウス(トランスジェニックマウス)に、受動免疫治療を施した際、いわゆる老人斑アミロイド沈着量に治療群変化を認めないにも関わらず、著明な認知機能改善が得られたこと<sup>15)</sup>、APP変異症例の一部にfibrilや老人斑がなくてもAβオリゴマーのみでADを発症し進行することといった報告

から<sup>16)</sup>、神経毒性をもったAβオリゴマーが認知機能障害発症の根本的な原因である可能性が示されている。さらに老人斑においては、ミクログリアが活性化され、アストロサイトとともに炎症性サイトカインや補体、その他の生体防御因子を産生・分泌していることも知られている<sup>17)</sup>。ADにおける最終的な細胞死に直結するのは、神経細胞内に沈着する神経原線維変化(タウ沈着)であると考えられており、上記のアミロイド仮説のもとでは、タウ沈着がAβ沈着の下流でどのようなシステムで形成されるのかを明らかにすることも重要と思われる。

#### 文 献

- 1) Glenner, G.G., Wong, C.W.: Alzheimer's disease: Initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1984, 120: 885-890
- 2) Masters, C.L., Simms, G., Weinman, N.A. et al.: Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1985, 82: 4245-4249
- 3) Robakis, N.K., Ramakrishna, N., Wolfe, G. et al.: Molecular cloning and characterization of a cDNA encoding the cerebrovascular and the neuritic plaque amyloid peptides. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1987, 84: 4190-4194
- 4) Tanzi, R.E., Gusella, J.F., Watkins, P.C. et al.: Amyloid beta protein gene: Cdna, mrna distribution, and genetic linkage near the Alzheimer locus. *Science* 1987, 235: 880-884
- 5) Kang, J., Lemaire, H.G., Unterbeck, A. et al.: The precursor of Alzheimer's disease amyloid a4 protein resembles a cell-surface receptor. *Nature* 1987, 325: 733-736
- 6) Chartier-Harlin, M.C., Crawford, F., Houlden, H. et al.: Early-onset Alzheimer's disease caused by mutations at codon 717 of the beta-amyloid precursor protein gene. *Nature* 1991, 353: 844-846
- 7) Selkoe, D.J.: Translating cell biology into therapeutic advances in Alzheimer's disease. *Nature* 1999, 399: A23-31
- 8) Yankner, B.A., Duffy, L.K., Kirschner, D.A.: Neurotrophic and neurotoxic effects of amyloid beta protein: Reversal by tachykinin neuropeptides. *Science* 1990, 250: 279-282
- 9) De Strooper, B., Saftig, P., Craessaerts, K. et al.: Deficiency of presenilin-1 inhibits the normal cleavage of amyloid precursor protein. *Nature* 1998, 391: 387-390
- 10) Shoji, M., Golde, T.E., Ghiso, J. et al.: Production of the Alzheimer amyloid beta protein by normal proteolytic processing. *Science* 1992, 258: 126-129
- 11) 瓦林 毅, 東海林幹夫: アルツハイマー病と脳アミロイド。アミロイドーシスの基礎と臨床 2005, 1: 267-276

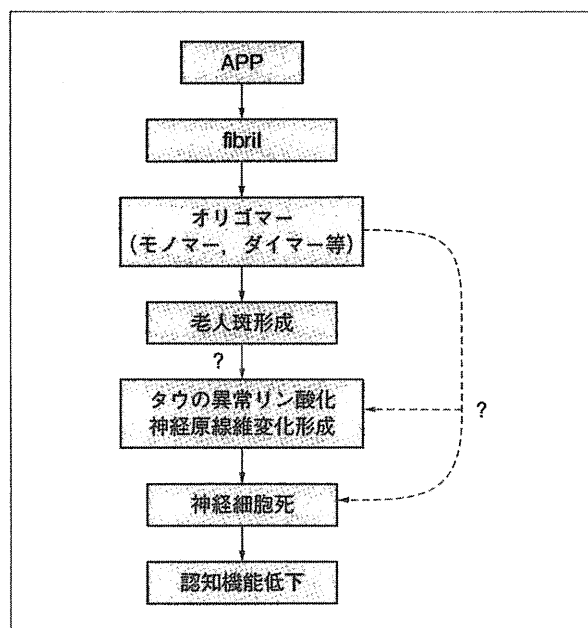


図2 アミロイド仮説 APPからセクレターゼによって分離されたAβは、不溶性の線維(fibril)となり老人斑を形成し、これが神経細胞を変性させることで病気が発症すると考えられていた(「アミロイド仮説」;実線矢印)。しかし最近では、凝集過程の中間体である可溶性のAβオリゴマーに強いシナプス障害作用があり、これによって認知機能が低下し、病気が発症するという仮説もある。

- 12) 森 啓: アルツハイマー病の真犯人はaβオリゴマー—老人斑を標的とする従来の診断, 治療への挑戦—. *Geriatric Medicine* 2009, 47: 83-86
- 13) Itagaki, S., McGeer, P.L., Akiyama, H. et al.: Relationship of microglia and astrocytes to amyloid deposits of Alzheimer disease. *J Neuroimmunol* 1989, 24: 173-182
- 14) Walsh, D.M., Klyubin, L., Fadeeva, J.V. et al.: Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation in vivo. *Nature* 2002, 416: 535-539
- 15) Schenk, D., Barbour R., Dunn, W. et al.: Immunization with amyloid-β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature* 1999, 400: 173-177
- 16) Tomiyama, T., Nagata, T., Shimada, H. et al.: A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Annal Neurol* 2008, 63: 377-387
- 17) Griffin, W.S., Stanley, L.C., Ling, C. et al.: Brain interleukin 1 and s-100 immunoreactivity are elevated in Down syndrome and Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, 86: 7611-7615

I. 老人斑とアミロイド $\beta$ 蛋白

解説編で述べたように老人斑アミロイドの主要な構成成分であるアミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )の免疫組織化学染色は、アルツハイマー病(AD)の組織学的診断・研究に大きく寄与してきた。in vitroでアミロイドを溶かすギ酸によりパラフィン切片を前処置することにより、アミロイドのCongo red染色陽性が消失するとともに、A $\beta$ 免疫染色の染色性が飛躍的に向上することがKitamotoらによって示され<sup>1)</sup>、A $\beta$ 免疫染色の応用範囲が大きく広がった。ギ酸はアミロイドの $\beta$ 構造を破壊し、同時にA $\beta$ の抗原決定基を露出させる<sup>1)</sup>。したがってホルマリンに長期間浸かっていた組織でも、ギ酸前処理により新鮮な組織と同等の染色性が得られ<sup>2)</sup>、当施設の10年以上ホルマリン内にあった組織による検討でも、良好な結果を確認している。電顕に用いるオスミウム固定・エボン包埋組織でも、ギ酸前処理によりA $\beta$ 免疫染色が可能であることも時に役立つと思われる<sup>3)</sup>。この前処理に有効なギ酸濃度はMastersらが脳から精製したアミロイド核を可溶化する条件としている70%以上が一般によい。しかし同時に示した90%フェノールや6M guanidine isothiocyanate溶液は、パラフィン切片の前処理としては無効である<sup>3)</sup>。一方、ギ酸処理によりアミロイドの嗜銀性は減少または消失することに注意を要する。さらに後述するびまん性老人斑も検出されなくなる。

形態学的には老人斑を主に典型的老人斑 classic plaque, 原始老人斑 primitive plaque, 核斑 core plaque<sup>4)</sup>と、腫大した変性神経突起を有さないびまん性老人斑 diffuse plaqueに分類することがあるが、研究者やその立場により必ずしも一定しない(図1a~d)。典型的老人斑は、A $\beta$ 免疫染色やCongo redで強染するいわゆるアミロイドコアを有し(コアは通常のHE染色でも同定できる)、周辺の冠は繊細な線維網とし

て染色される<sup>5)</sup>。アミロイド核周囲の腫大神経突起にはA $\beta$ の前駆体蛋白が蓄積していることが示されているが、組織学的にはこの腫大神経突起はA $\beta$ 免疫染色では染色されることは少ない。周囲の変性した神経突起はタウによる免疫染色、あるいは銀染色で同定できる。原始老人斑は比較的球形に近い領域内に、強染する小片が散在しているものを指す。びまん性老人斑は、腫大神経突起とアミロイドコアを欠く老人斑で、A $\beta$ 免疫染色により注目されるようになり、pre-amyloid deposits<sup>6)</sup>、fibrillary deposits<sup>7)</sup>等さまざまな名称で呼ばれることもある。免疫染色により、一般に辺縁が不整なさまざまな大きさの斑で、微細線維状ないしは顆粒状のA $\beta$ 弱陽性物質が集積している。既存の組織構築にはあまり影響を及ぼさず、斑内に正常の神経細胞がしばしば認められる。びまん性老人斑を原始老人斑と区別することはA $\beta$ 免疫染色のみでは難しいが、染色性が弱く細線維状に染色されること、形が非常に不規則であること、神経細胞を内部に含むことがびまん性老人斑の特徴である。このびまん性老人斑は、定義上からもHE染色、Congo red染色、PAS染色、Bodian染色等で全く検出されない。すなわちびまん性老人斑はA $\beta$ 免疫染色陽性であるが、アミロイドではない(電顕レベルではアミロイドは確認されているが)ということである。

小脳はADでは老人斑の出現しにくい部位と考えられてきたが、症例によっては小脳分子層にびまん性老人斑(図1e)の形でA $\beta$ が沈着することがある。これを非AD脳との鑑別診断に有用であると示す報告もあるが一定したものではない<sup>8)</sup>。家族性AD(FAD)では、小脳皮質や一部の白質まで、広範にA $\beta$ の沈着を認めることがある<sup>9)</sup>。また同時にプルキンエ細胞層や顆粒細胞層にはcompact plaque(図1f)と呼ばれる老人斑が出現することもある<sup>8)</sup>。さらにA $\beta$ 免疫染色でA $\beta$ 沈着の分布を検索すると、大脳・小脳皮質ばかりでなく、脳幹、脊髄まで広範囲にA $\beta$ の沈着がみられることがある<sup>7,8,10)</sup>。

脳アミロイドアンギオパチー(CAA)にはアミロイド線維が集積していることが電顕的に確認されている。高齢者やADでしばしばみられるものは孤発性A

\*東京都健康長寿医療センター老年病理学研究チーム(高齢者ブレインバンク)

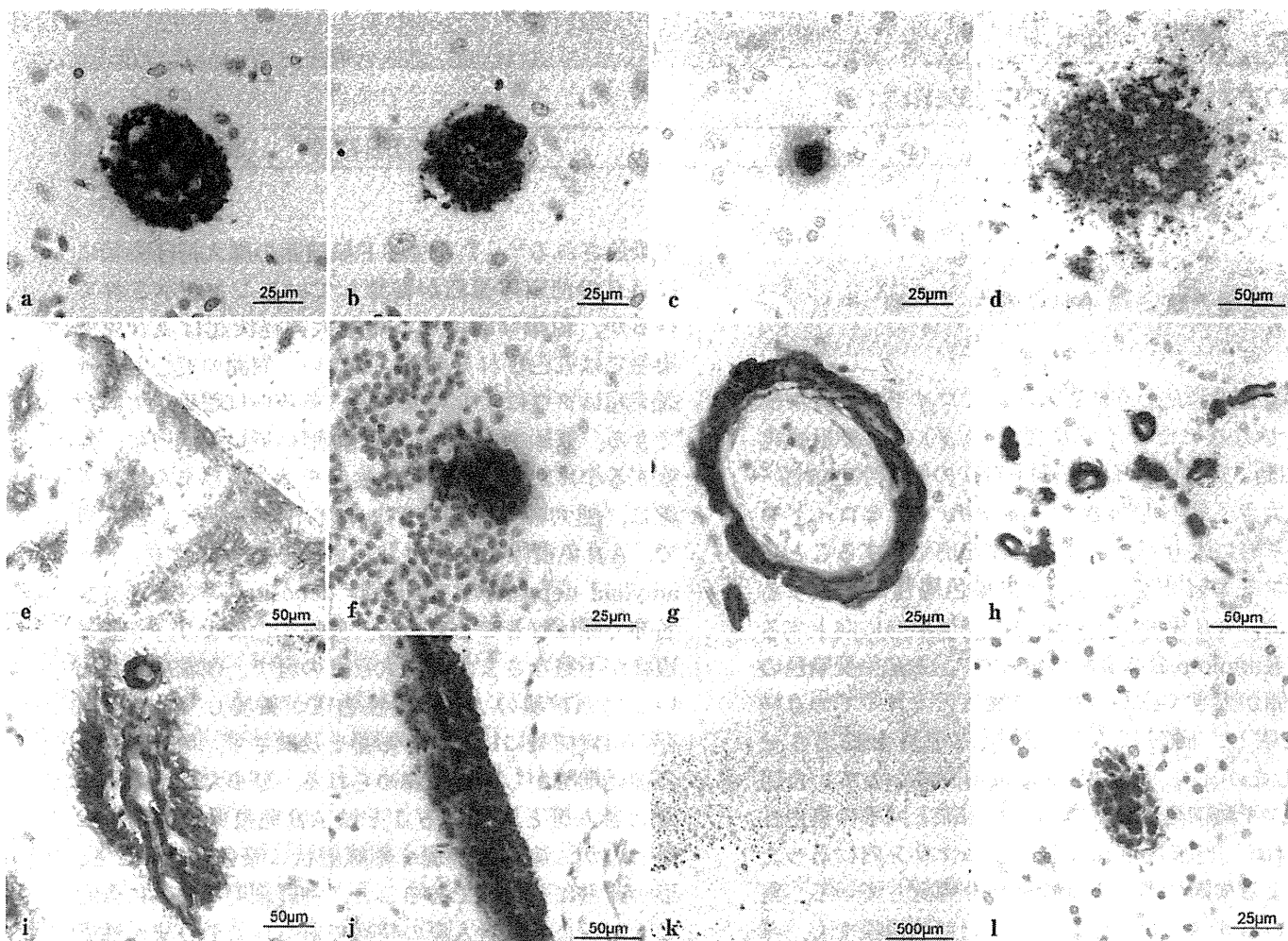


図1 脳内におけるさまざまなアミロイドβ (Aβ) 沈着形式 a: 大脳皮質の典型的老人斑 (Aβ免疫染色で中心のアミロイドコアが強染し, 周辺の冠は繊細な線維網として染色される), b: 大脳皮質の原始老人斑 (比較的球形に近い領域内に, 強染する小片が散在している), c: 大脳皮質の核斑, d: 大脳皮質のびまん性老人斑, e: 小脳皮質分子層のびまん性老人斑, f: 小脳プルキンエ細胞・顆粒細胞層の compact plaque, g: 軟膜血管への Aβ の沈着 (アミロイドアンギオパチー: AA), h: 皮質毛細血管への Aβ の沈着 (capillary AA; 一部周囲脳実質へしみ出しているように見える), i: 大脳皮質の AA と周囲の脳実質にしみ出して (dysphoric Aβ-deposition) 老人斑様構造を呈する (perivascular plaque/druse Entartung), j: クモ膜直下に断続性または連続性に出現する帯状の Aβ 沈着, k: 海馬領域の parasubiculum の神経細胞集団に一致した大型の細顆粒状 Aβ 沈着, l: 大脳皮質直下白質の斑状 Aβ 沈着.

β型 CAA であり, Aβ 抗体との反応性が非常に強いので, ギ酸前処理を省いてもパラフィン切片で染色が可能である. Glenner らが最初に Aβ を抽出したのが, この髄膜血管の CAA である. hereditary cerebral hemorrhage amyloidosis の中では, Dutch type は Aβ がアミロイドの主成分をなしており, CAA とびまん性老人斑が Aβ 免疫染色陽性である. 脳血管に沈着している Aβ は, 老人斑とは異なり, Aβ40 が主体であることがよく知られている.

高度の CAA では, ほとんどの小動脈や細動脈にアミロイド沈着をきたす (図 1g). 毛細血管 (図 1h) や時には細動脈, 小動脈に沈着したアミロイドが周囲の脳

実質にしみ出したような像 (dysphoric Aβ-deposition) がみられ, 周囲に変性神経突起の集簇を伴い, 老人斑様構造を示す (perivascular plaque/druse Entartung)<sup>11)</sup> (図 1i). また Thal ら<sup>12)</sup> は皮質の毛細血管への Aβ 沈着の有無により 2 つのタイプに分け, あるものを Type 1, ないものを Type 2 とし, 一般に Type 1 は apolipoprotein E (ApoE) ε4 allele と, Type 2 は ApoE ε2 allele の関連が強いとされている.

AD 脳を Aβ 免疫染色でみると, 老人斑という概念では包括しきれないさまざまな形の Aβ 沈着が存在する<sup>8)</sup>. 例えば, 老人斑の間には直径数 μm の小さな

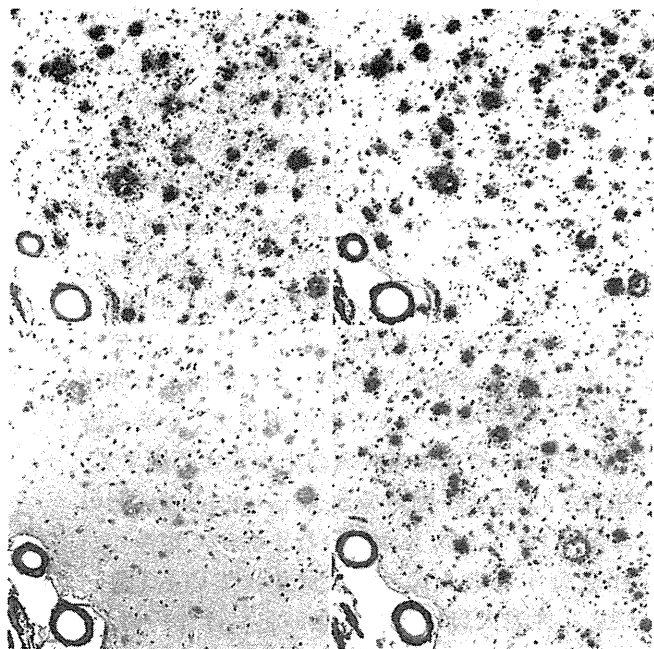


図2 アルツハイマー病症例の大脳新皮質(連続切片) Aβ1-42抗体(左上)では、老人斑の描出はよいが、血管の染色性は弱い。Aβ1-40抗体(左下)では、アミロイドアンギオパチー(CAA)の描出はよいが、老人斑の描出は不良である。Aβ11-28抗体(右上)では老人斑、CAAともに最も鮮やかに描出されている。4G8抗体(右下)では、老人斑、CAAともに比較的よく描出されているが、鮮明度ではAβ11-28より劣る。

表1 各種Aβ抗体による陽性率自験例の検討

			計	Aβ1-42		Aβ1-40	
			221	+	-	+	-
Aβ11-28	皮質沈着 (老人斑)	+	158	154	4	152	6
		-	63	0	63	2	61
	血管沈着 (CAA)	+	137	134	3	135	2
		-	84	0	84	0	84

高齢者連続開頭剖検221例の後頭葉を各種抗体による免疫組織化学により検討し、陽性/陰性につき比較した。Aβ11-28抗体による免疫組織化学的検討は他のAβ1-42、Aβ1-40抗体免疫染色よりも皮質沈着(老人斑)、血管沈着(CAA)ともに感度が高い。

点状の沈着が無数に存在し、ADにはよくみられる所見である。大脳皮質の2~4層は老人斑の多い部位であるが、ADの一部では、ここに帯状に広がるAβ沈着が検出される。また、クモ膜直下に断続性または連続性に出現する帯状のAβ沈着も、AD脳では高率に、正常高齢者脳でも時にみられる所見である(図1j)。海馬領域のparasubiculum(傍海馬台)の神経細胞集団に一致した大型の細顆粒状Aβ沈着も、AD脳でよくみられる所見である(図1k)。大脳皮質下白質には

顆粒状の反応からなるAβ沈着がAD脳で高率に出現する(図1l)が、非アルツハイマー病脳ではまれである。このような多彩な形のAβ沈着のどこまでを老人斑に含めるかという点に関しては結論もなく明らかにされていない。

## II. 各種抗体における比較

Aβに対する抗体は一般に脳アミロイドを特異的に認識するが、モノクローナル抗体の中には神経細胞やグリア細胞を染めるものも報告されている<sup>13,14)</sup>。Grundke-Iqbalらの抗体はAβ前駆体を認識し、神経細胞のリボフスチンも染める<sup>13)</sup>。Aβ抗体作製にAβ(1-28)の合成ペプチドを用いた場合、このペプチド抗原のN末端近くを認識する抗体はβ蛋白前駆体をも認識し、神経細胞を染める傾向があるようである。

当施設では、脳組織における老人斑、CAAを含むAβの沈着の検出法としての免疫組織化学では、主にC末端を認識するAβ1-42(monoclonal, IBL, Maebashi)、Aβ1-40(monoclonal, IBL, Maebashi)、中間部を認識するAβ11-28(12B2, monoclonal, IBL, Maebashi)を準備している<sup>15,16)</sup>(図2)。Aβ1-42、Aβ1-40は38-42の5残基、35-40の6残基にepitopeをもち、前者は老人斑、後者はアミロイドアンギオパチーの検出に優れている。これは前述のように、老人斑を構成するAβの主体はAβ42、CAAを構成するAβの主体はAβ40であるという事実と合致する。中間部を認識するAβ11-28は、16-28にepitopeをもち、Aβ1-42、Aβ1-40よりも老人斑、CAAともに鮮やかに染色されるだけでなく、我々の経験では最も感度がよい(表1)。よってスクリーニングで使用するには使いやすい抗体であり、当ブレインバンクの標準プロトコールとしても採用している(<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>)。

欧米も含め、老人斑、CAAともに鮮やかに検出され、比較的よく利用されている抗体に4G8(monoclonal, Convance, New Jersey)という抗体もある。これはAβ17-24残基に対して作製されたモノクローナル抗体であるが、β蛋白前駆体も同時に認識し神経細胞を認識することから我々は使用していない。その他にも多くの抗体があり、ADの診断といった場合には、コスト、使いやすさ等からその施設にあったものを用いることで、以下に述べる診断作業は可能であろう。

### III. ADの組織学的診断基準

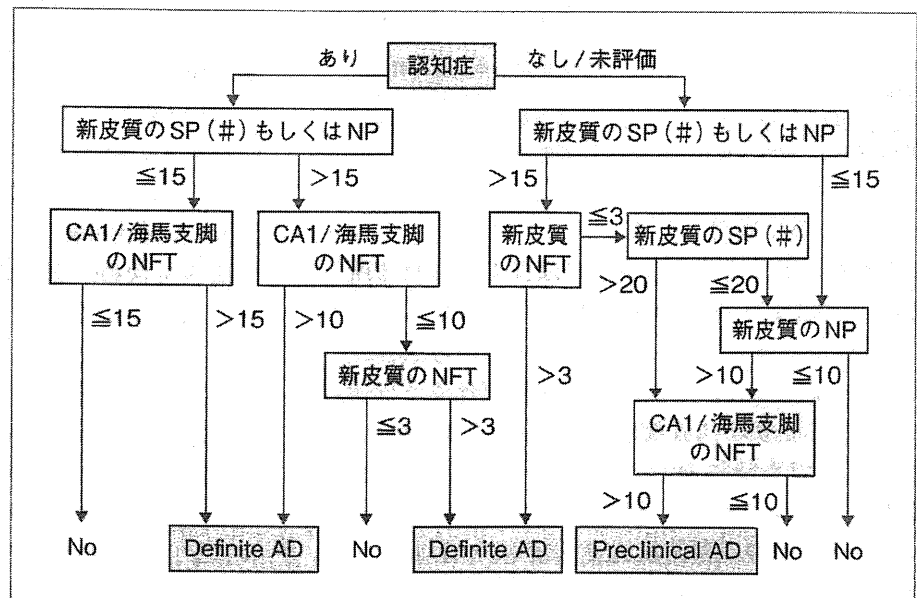
ADの確定診断は病理組織学的診断にゆだねられ、剖検が唯一の機会であるが、同時に臨床的に認知症が判明しない症例に関しては、確定診断とはならないことも認識すべきである。ADの臨床病理学的診断には、組織学的には老人斑と神経原線維変化(NFT)の出現量と広がり进行评估するのが一般的である。そのための診断基準には、Khachaturianによる分類<sup>17)</sup>、NINCDS-ADRDA Work Groupによる臨床病理学的検討<sup>18)</sup>、Consortium to Establish a Registry for AD (CERAD) 評価基準<sup>19)</sup>、National Institute on Aging (NIA)-Reagan基準<sup>20)</sup>、Jellingerらによる基準(図3)<sup>21)</sup>、Murayamaらの基準<sup>22)</sup>等があるが、一般的な施設における病理診断業務の中で使いやすいのはおそらくNINCDS-ADRDA、CERAD基準であろう。

Khachaturianによる分類は、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、扁桃核、海馬、線条体、黒質、小脳皮質、脊髄を標本部位と指定しているが、明らかな他の疾患を否定したうえで、各年齢層における200倍視野で見た1mm<sup>2</sup>あたりの老人斑とNFT(50歳以上では存在すれば個数の限定なし)の出現密度を、大脳新皮質で算出し判定する。50歳未満ではいずれの部位でも3個以上のNFT、老人斑が存在し、50~65歳では8個以上、66~75歳では11個以上、76歳以上では16個以上の老人斑が存在することを診断基準としている。

NINCDS-ADRDA Work Groupの特徴は、臨床的に診断された症例を組織学的に虚血性病変の有無を考慮し、老人斑とNFTが海馬および新皮質に同程度出現することでdefinite ADと診断する点である。

CERAD基準(図4)は、第一段階として老人斑の出現頻度をnone/sparse/moderate/frequentの4段階で評価する。標本採取部位は中前頭回、上・中側頭回、下頭頂下葉、海馬、嗅内皮質、黒質を含めた中脳の6箇所であり、Bielschowsky変法(本邦ではあまり施行されない)、もしくはチオフラビンS染色にて100倍視野(対物レンズ10倍)で見た老人斑の出現量进行评估する。ここで注意する点は評価対象がneuritic plaqueといわれる老人斑(コアを含まうが含むまいが、変性した神経突起を有する老人斑)に限定されている(図5、6)<sup>23)</sup>。びまん性老人斑は除外しないといけないので、Aβ免疫染色ではかえって確実な弁別が困難となる。第二段階として患者年齢と老人斑の半定量的評価とを組み合わせ、病理診断の確実性を決定する。第三段階として臨床的認知症を認めたか否かを組み合わせることにより、ADの診断に対する確実性が最終的に決定され、definite/probable/possible/normalという4段階評価となる(図4、5)。CERADは臨床的にADと診断した症例を基本的対象としており、またNFTを評価していないため、研究領域では常に妥当性に問題があることを指摘されている。ただ目的があくまでも神経病理を専門としない施設でも可能な診断方法として提唱されており、目的を理解していれば容易な方法で

図3 JellingerのAD診断基準(文献21より)  
数字: 1mm<sup>2</sup>あたりの個数, #: びまん性のAβ.





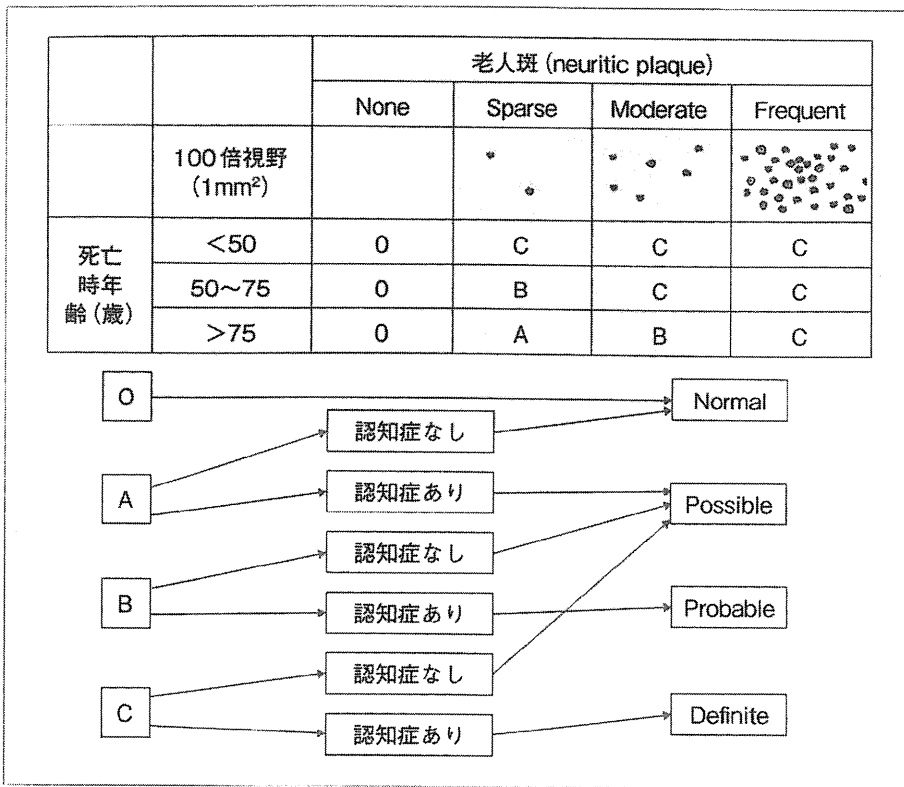


図4 CERADによるAD診断基準 上段：第一段階として中前頭回，上・中側頭回，下頭頂下葉を Bielschowsky 変法もしくはチオフラビン S 染色 100 倍視野にて確認し，老人斑の最も密度が高い部位でその出現頻度を none/sparse/moderate/frequent の 4 段階で評価する。ここで注意する点は評価対象が neuritic plaque に限定され，びまん性老人斑は除外しないといけない。第二段階として患者年齢と老人斑の半定量的評価とを組み合わせ，病理診断の確実性を決定する。下段：第三段階として臨床的認知症を認めたか否かを組み合わせることにより，AD の診断に対する確実性が最終的に決定され，definite, probable, possible, normal という臨床病理 4 段階評価となる（文献 20 より）。

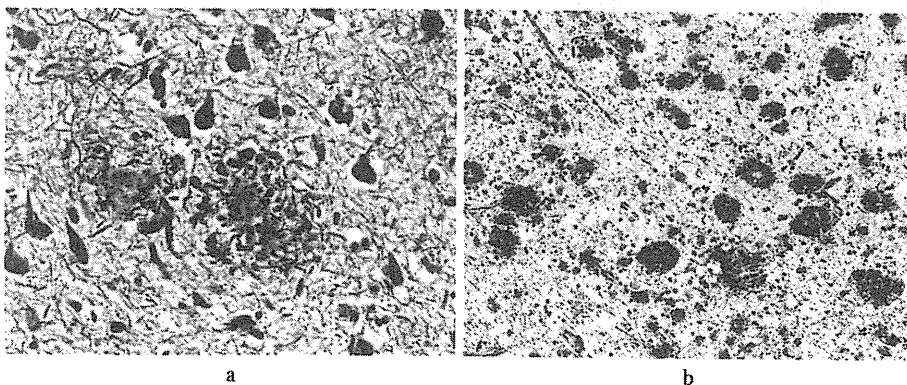


図5 a：Bodian 染色でみた老人斑（プレセニリン遺伝子変異症例）明瞭なアミロイドコアと周囲に変性した神経突起を有する典型的老人斑であり，CERAD 基準では neuritic plaque と呼ぶ。アミロイドコアを有さない場合，真にコアがないのか，あるいはコアのある老人斑が中心からはずれた部分で切片が作製されたため，コアが出ていないのかはわからない。b：メセナミン銀で染色した老人斑 多くは neuritic plaque に相当するが，コアを有するものは少ない。Bielschowsky 変法でも類似の所見である。b 図の程度老人斑があれば，CERAD の frequent（図 4）に相当する

ある。

一方こういった批判およびかつての米国大統領レーガンが AD に罹患したことなどから，NIA-Reagan 基準<sup>20)</sup>が提唱された。これは上記 CERAD と後述する Braak の NFT の広がりを示したステージとを組み合わせるかたちでつくられた（図 7）。この基準を用いるためには，NFT の広がりを見極めるので一定の部位を標本にしなければならず，常に可能な方法ではない。特に NIA-Reagan 基準では，Braak と Braak が提唱した NFT の大脳全体での分布を Braak ステージ分類として呼称し，神経病理学を研究する中でよく使用されているので<sup>24,25)</sup>，Braak と Braak が提唱したア

ミロイド（老人斑）ステージ分類と併せて参考のために概説する（図 8）。

NFT のステージは 6 段階（I から VI）に分類されるが，大きく 3 つに分類し経嗅内野ステージ transentorhinal stages（ステージ I・II），辺縁系ステージ limbic stage（ステージ III・IV），等皮質ステージ neocortical stage（ステージ V・VI）で一般的には問題ない。等皮質ステージではほぼすべての症例に認知症を認め，また辺縁系ステージは約半数に認知症が確認されるとされている。一般に，アミロイド（老人斑）のステージよりも，NFT のステージが認知症によく相関するとされており，AD の病理診断に必須であるべき

ものと、臨床的中核症状に関与するものが、一致していない点は興味深い。

アミロイド沈着(老人斑)はA, B, Cの3病期に分類される。ステージAでは、アミロイドは新皮質(等皮質)に低頻度で出現する。前頭葉・側頭葉・後頭葉の下面である。海馬体は免れるが、prosubiculumと嗅内野の一部には帯状のアミロイド沈着を認める。ステージBでは、すべての等皮質連合野に中等量のアミロイド沈着がみられる。一次知覚野と一次運動野のみは沈着はないか、あってもごくわずかである。ステージCでは、一次知覚野と一次運動野を含むすべての等皮質に沈着を認める。最近ではブレインバンクを意識し、脳におけるAβ沈着の連続的な評価法としてBrain Net Europeが提唱した基準もある<sup>26)</sup>。前頭葉(Broadmann area 9)、後頭葉(鳥距溝を含む一次視覚野)、海馬(外側膝状体レベル; CA1・嗅内野・側頭後頭葉)、基底部(マイネルト基底核・扁桃核を

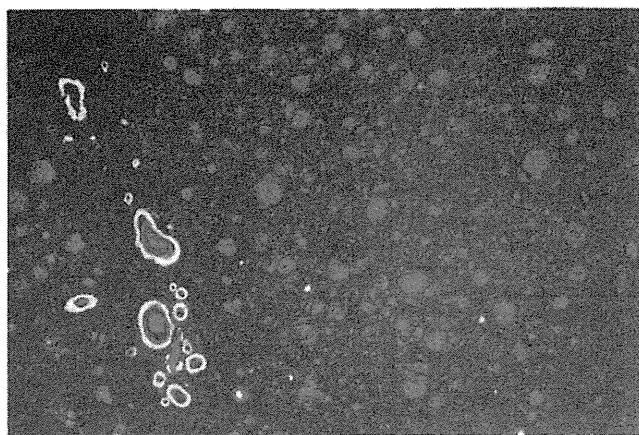


図6 チオフラビンS染色でみた大脳皮質 淡い蛍光色の斑は、プレセニリン遺伝子変異に伴う cotton wool plaque である。この程度であれば、図5と同様に frequent に相当するが、CERADの対象はあくまで neuritic plaque だけで、ほかのタイプの老人斑では診断できないことになっている。むしろ強く蛍光色を発する点状の構造はアミロイドコアであるがその頻度は少ない。脳表のアミロイド血管症にも着目されたい(文献23から改変引用)。

図7 海馬の神経原線維変化をチオフラビンS染色(a)とリン酸化タウ蛋白に対する免疫染色でみた(b)もの タウでは、周囲の脳実質を構成する神経突起内のタウ沈着がみられるのが特徴的である。

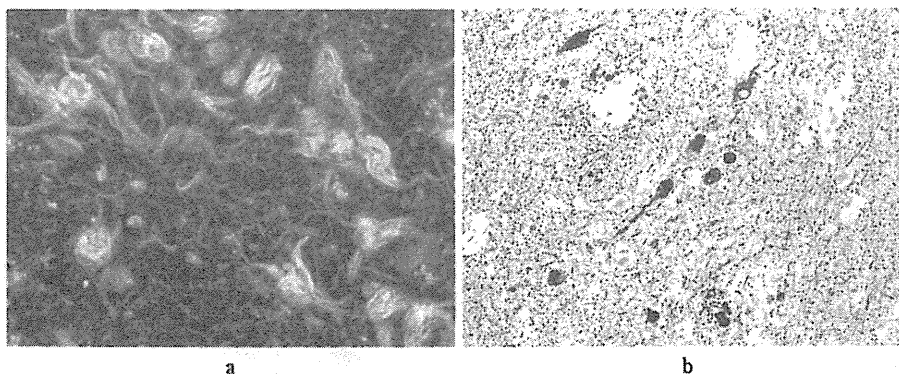
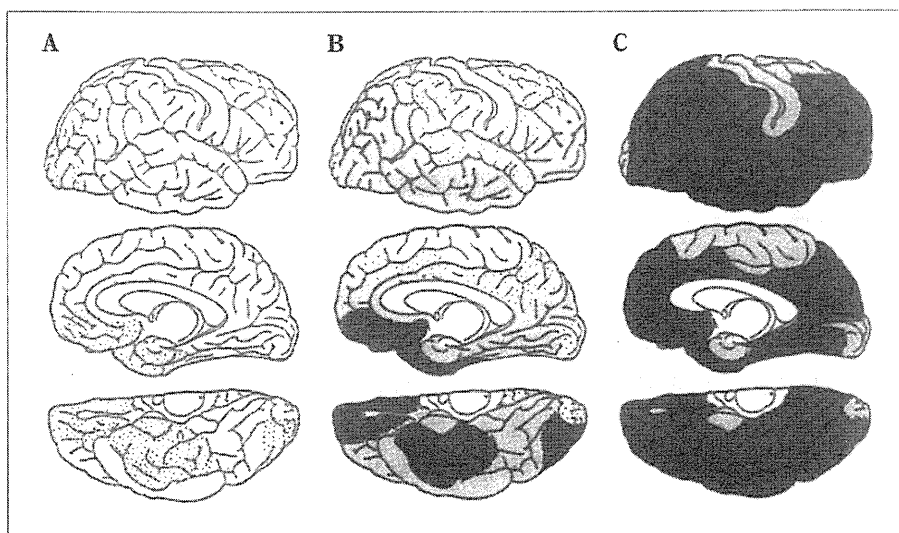


図8 Braakアミロイドステージ アミロイド沈着はA, B, Cの3病期に分類される。ステージAでは、アミロイドは等皮質に低頻度で出現する。前頭葉・側頭葉・後頭葉の下面に出現する。海馬体は免れるが、prosubiculumと嗅内野の一部には帯状のアミロイド沈着を認める。ステージBでは、すべての等皮質連合野に中等量のアミロイド沈着がみられる。一次知覚野と一次運動野のみは沈着はないかごくわずかである。ステージCでは、一次知覚野と一次運動野を含むすべての等皮質に沈着を認める(文献24, 高齢者ブレインバンクホームページ <http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>)。



含む), 中脳(黒質・中心灰白質を含む), 小脳半球の6箇所を評価し, phase 1は等皮質, phase 2は不等皮質(異皮質), phase 3は間脳(視床, 視床下部), phase 4は脳幹, phase 5は小脳, と広がるステージに分類される。また同時にCAAを毛細血管への沈着の有無により前述した2つのタイプに分けることもされている<sup>12)</sup>。

CAA関連の脳出血の臨床病理診断基準としては, Boston基準<sup>27)</sup>が提唱されている。葉性, 皮質, 皮質下出血症例で, 血腫もしくは皮質の生検でCAAを認め他の疾患が否定されればprobable CAA, 剖検で高度なCAAを認め他の疾患が否定されればdefinite CAAと診断する<sup>28)</sup>。

## 結 び

ADは認知症の原因として最も頻度が高く, また年齢が最大危険因子であることから, 超高齢化社会になりつつある本邦において, 非常に重要な疾患である。同時にCAAも高齢者の脳出血の原因の一つであるばかりでなく, 脳梗塞や白質病変とも関連するとされ, 認知障害や運動障害の原因となる。正常高齢者を含めた, 高齢者コホートにおいても, 一定の頻度で組織学的にはAβ沈着が存在すること等を考えれば, ADやCAAの組織診断においては, Aβに対する免疫組織化学的検索を中心とする検討が重要であることはいうまでもない。ADを含む神経変性疾患の組織学的検索には, 研究レベルでの提唱や診断基準も多いが, 一方ADに関しては簡便な臨床病理診断基準も多くつくられてきた。一般剖検診断業務においては特殊染色や免疫染色に時間と費用がかかるので, 可能な範囲で行い診断をされ, 必要時には専門の施設へコンサルトを依頼されることが望ましいと思われる。

解説編で引用した文献は, 診断編の文献リストから割愛してあります。

## 文 献

- 1) Kitamoto, T., Ogomori, K., Tateishi, J. et al. : Formic acid pretreatment enhances immunostaining of cerebral and systemic amyloids. *Lab Invest* 1987, **57** : 230-236
- 2) 山口晴保: 老人斑の免疫組織化学. *神経進歩* 1990, **34** : 383-395
- 3) 山口晴保, 中里洋一, 平井俊策他: 脳アミロイドβ蛋白免疫染色の基礎的研究(二): パラフィン・エボン切片のため

の固定・前処理の設定. *Dementia* 1989, **3** : 77-84

- 4) Wisniewski, H., Terry, R. : Reexamination of the pathogenesis of the senile plaque. *Progress in Neuropathology* (Zimmerman, H.M. ed.), vol 2, Grune and Stratton, New York, London, 1973, 1-26
- 5) Allsop, D., Landon, M., Kidd, M. et al. : Monoclonal antibodies raised against a subsequence of senile plaque core protein react with plaque cores, plaque periphery and cerebrovascular amyloid in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 1986, **68** : 252-256
- 6) Giaccone, G., Tagliavini, F., Linoli, G. et al. : Down patients : Extracellular preamyloid deposits precede neuritic degeneration and senile plaques. *Neurosci Lett* 1989, **97** : 232-238
- 7) Ogomori, K., Kitamoto, T., Tateishi, J. et al. : Beta-protein amyloid is widely distributed in the central nervous system of patients with Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1989, **134** : 243-251
- 8) Yamaguchi, H., Hirai, S., Morimatsu, M. et al. : Diffuse type of senile plaques in the cerebellum of Alzheimer-type dementia demonstrated by beta protein immunostain. *Acta Neuropathol* 1989, **77** : 314-319
- 9) Takao, M., Ghetti, B., Murrell, J.R. et al. : Ectopic white matter neurons, a developmental abnormality that may be caused by the PSEN1 S169L mutation in a case of familial AD with myoclonus and seizures. *J Neuropathol Exp Neurol* 2001, **60** : 1137-1152
- 10) Joachim, C.L., Morris, J.H., Selkoe, D.J. : Diffuse senile plaques occur commonly in the cerebellum in Alzheimer's disease. *Am J Pathol* 1989, **135** : 309-319
- 11) Scholz, W. : Studien zur pathologie der hirgefasse. II. Die drusige Entartung der hirnarterien und capillaren. *Z Ges Neur Psychiat* 1938, **162** : 694-715
- 12) Thal, D.R., Ghebremedhin, E., Rub, U. et al. : Two types of sporadic cerebral amyloid angiopathy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2002, **61** : 282-293
- 13) Grundke-Iqbal, I., Iqbal, K., George, L. et al. : Amyloid protein and neurofibrillary tangles coexist in the same neuron in Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1989, **86** : 2853-2857
- 14) Szumanska, G., Vorbodt, A.W., Mandybur, T.I. et al. : Lectin histochemistry of plaques and tangles in Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 1987, **73** : 1-11
- 15) Piccini, A., Russo, C., Gliozzi, A. et al. : Beta-amyloid is different in normal aging and in Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2005, **280** : 34186-34192
- 16) Kimura, N., Nakamura, S., Goto, N. et al. : Senile plaques in an aged western lowland gorilla. *Exp Anim* 2001, **50** : 77-81
- 17) Khachaturian, Z. : Diagnosis of Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 1985, **42** : 1097-1105
- 18) Tierney, M.C., Fisher, R.H., Lewis, A. et al. : The NINCDS-ADRDA work group criteria for the clinical diagnosis of probable Alzheimer's disease : A clinicopatho-

- logic study of 57 cases. *Neurology* 1988, 38 : 359-364
- 19) Mirra, S.S., Heyman, A., McKeel, D. et al. : The consortium to establish a registry for Alzheimer's disease (cerad), Part ii ; Standardization of the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease. *Neurology* 1991, 41 : 479-486
  - 20) Consensus recommendations for the postmortem diagnosis of Alzheimer's disease. The national institute on aging, and reagan institute working group on diagnostic criteria for the neuropathological assessment of Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 1997, 18 : S1-S2
  - 21) Jellinger, K.A., Bancher, C. : Neuropathology of Alzheimer's disease : A critical update. *J Neural Transm Supp* 1998, 54 : 77-95
  - 22) Murayama, S., Saito, Y. : Neuropathological diagnostic criteria for Alzheimer's disease. *Neuropathology* 2004, 24 : 254-260
  - 23) Takao, M., Ghetti, B., Hayakawa, I. et al. : A novel mutation (S217D) in the presenilin 1 gene (PSEN1) in a Japanese family : Presenile dementia and parkinsonism are associated with cotton wool plaques in the cortex and striatum. *Acta Neuropathol* 2002, 104 : 155-170
  - 24) Braak, H., Braak, E. : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol (Berl)* 1991, 82 : 239-259
  - 25) Braak, H., Alafuzoff, I., Arzberger, T. et al. : Staging of Alzheimer disease-associated neurofibrillary pathology using paraffin sections and immunocytochemistry. *Acta Neuropathol* 2006, 112 : 389-404
  - 26) Alafuzoff, I., Thal, D.R., Arzberger, T. et al. : Assessment of beta-amyloid deposits in human brain : A study of the brainnet Europe consortium. *Acta Neuropathol* 2009, 117 : 309-320
  - 27) Knudsen, K.A., Rosand, J., Karluk, D. et al. : Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy : Validation of the Boston criteria. *Neurology* 2001, 56 : 537-539
  - 28) Vonsattel, J.P., Myers, R.H., Hedley-Whyte, E.T. et al. : Cerebral amyloid angiopathy without and with cerebral hemorrhages : A comparative histological study. *Annal Neurol* 1991, 30 : 637-649

## 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

## CTでわかる画像所見

CT imaging in dementia

今林悦子

Key words : CT, VBM (voxel-based morphometry), 認知症, アルツハイマー病, 部分容積効果補正

## はじめに

X線コンピュータ断層撮影 (computed tomography: CT) は、英国の技術者 Hounsfield によって 1967 年に開発、1972 年に発表され、EMI 社より商用化された。日本に導入されたのは 1975 年である。1973 年に登場し、1980 年に実用化された核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging: MRI) が一般的に利用されるようになるまでは脳のスクリーニング検査の主役は CT であったが、現在はその座を MRI に譲っている。CT には、被曝がある、組織分解能において劣る、などの欠点があるが、検査時間が短時間、普及率が高く相対的に安価など、認知症における利点は多い。分解能もコンピュータの進歩により、著しく改善している。

本稿では、スクリーニングとしての CT の活用法と、著者らが現在検討中ではあるが、認知症診断において今後広く利用可能と考える応用的活用法について述べる。

## 1. 一般的事項

## a. CT 検査について

検査時間が短く、長時間の静止が困難な患者や緊急を要する撮影にも対応できる。また、MRI よりも広く普及しており相対的に安価で、

体内に磁性体を有する者でも撮影可能であるなどの利点もある。心臓ペースメーカに関しては、ペースメーカ本体への X 線照射を伴う胸部 CT においては誤作動の可能性があり注意を要するが、頭部のみの撮像においては問題とならない。

## b. 視覚評価のための画像表示法

空間分解能は MRI よりも優れ、おおむね 0.5 mm ほどである。得られた画像にて、各組織の X 線吸収値は CT 値 (Hounsfield unit: HU) で表される。CT 値は水の X 線吸収値を 0、空気を -1,000 と設定した相対値で表される。脳については頭蓋内では皮質が 35-40 ほど、白質は 30 前後、脳脊髄液が 10 前後、出血は 50-80 ほどとなり、他の頭部構造については皮下脂肪が -100 前後、頭蓋骨が 1,000 以上、クリップなどの人工物は数千である。すべてを濃淡で表示すると CT 値の分布は幅広く、脳実質の小さな CT 値の差は表示不可能であるため、観察部位に適したウィンドウ処理が必要である。ウィンドウレベル (window level: WL) は CT 値の中央値を示し、ウィンドウ幅 (window width: WW) はその中央値からの CT 値の範囲を示す。WL を観察したい部位の CT 値近辺の値とし画像を評価する。脳を評価する場合は皮質、白質を区別し、病変を検出するため、WW を狭く 70-80 程度とし、WL は 30-35 程度とすることでコン

Etsuko Imabayashi: Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical University International Medical Center  
埼玉医科大学国際医療センター 核医学科

0047-1852/11/Y60/II/JCOPY

トラストを向上させ、灰白質と白質を分離する。

### c. 造影検査について

造影剤アレルギーや腎機能障害のある人では造影剤の使用はできない。

副作用を考慮すると認知症のスクリーニングにおいては造影剤を使用しない単純CT検査が有用と考えられる。造影剤を使用すべき状況は、MRIが施行不能で、腫瘍あるいは血管奇形の診断が必要な場合や、CT angiographyもしくはCT perfusionが必要な場合に限られる。脳出血の評価においては、造影剤の使用により血管外の血液が不明瞭化するので単純CTが必須である。

CT perfusionは血液脳関門を通過しない非拡散トレーサである造影剤を用いた脳血流評価法であり、超急性期脳梗塞が疑われるなどの緊急時には簡便かつ短時間に行うことができる利点がある。造影剤を使用し、撮像回数が非常に多く、被曝の低減が必要であるので、CT perfusionの適応は血管障害の精査に限られる。認知症における変性疾患の血流評価には、侵襲性の低い核医学検査もしくはMRIによるASL(arterial spin labeling)法を用いるべきである。

## 2. 認知症におけるスクリーニング検査としてのCTの役割

頭蓋骨や、石灰化と出血巣の評価においてはMRIよりも優れる点があるので、頭蓋内出血の評価や、頭蓋骨病変の評価が必要な場合は頭部CT検査を行う。

単純CT検査にて鑑別可能な認知症の原因疾患としては、脳出血、発症後ある程度時間の経った脳梗塞、浮腫や圧排を伴う脳腫瘍、特発性正常圧水頭症(idiopathic normal pressure hydrocephalus: iNPH)などが挙げられる。

出血病巣は単純CTでの評価が優れており、硬膜下血腫、硬膜外血腫、くも膜下出血、脳実質内出血などの評価が可能である。血管内の血液は脳実質と同程度の濃度であるが、血管外に滲出すると血漿成分が吸収されるためCTでは高濃度に描出される。脳室内や脳槽内の血液も急性期には高濃度となっている。発症後1週間

ほどの経過で吸収が始まると血腫は低濃度に変化し、慢性期には所見は消失したり、脳実質内であればスリット状の低濃度領域となる。

脳梗塞に関しては、発症後数時間以内の超急性期脳梗塞も診断可能な場合があるので、急性期脳梗塞が疑われている場合は、専門医による綿密な画像の評価が必要である[[http://melt.umin.ac.jp/MELT\\_WEB\\_SWFObj\\_Final/index.html](http://melt.umin.ac.jp/MELT_WEB_SWFObj_Final/index.html)]。発症後2-5日あるいは2週間以降では出血性梗塞が起こりやすいので留意する。梗塞巣では時間が経つにつれて病巣は低濃度領域となり、慢性期には脳脊髄液と同等の濃度となる。また病巣の腫脹も時間経過に伴い軽減し、慢性期には病巣の容積は減少に転じる。

iNPHは治療可能な認知症として鑑別が非常に重要な疾患である。診断基準において画像所見は参考所見であるが、高位門蓋部脳溝・くも膜下腔の狭小化、およびシルビウス裂・脳底槽の拡大がみられ、CTでも十分に評価可能である。近年では解像度の向上によりCTの冠状断像での精度の高い評価も容易となっている。

## 3. CT画像の認知症早期診断への応用

著者らは、SPM8(Statistical Parametric Mapping[<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>])というソフトウェアを用いてCT画像より皮質抽出を行い(図1)、これまではMRIにて行われてきた種々の解析への利用を試みている。

### a. CT画像によるvoxel-based morphometry(VBM)

アミロイドイメージングである<sup>11</sup>C-PIB-PET/CT検査により異常集積がみられたアルツハイマー病疑いの患者15人と異常集積のみられなかった健常者群16人において、PET/CT画像撮像時のCT画像よりVBMの手法により皮質を抽出し、標準脳に変換して、群間比較を行った。アルツハイマー病疑いの患者群にて多重比較検定を行ったうえでも左海馬傍回に有意の萎縮を検出した。図2にその結果を示す。

更に、健常者群に対する各患者のZスコア画像[Zスコア=(健常者群平均ボクセル値-患者ボクセル値)/健常者群標準偏差]の作成を行い、

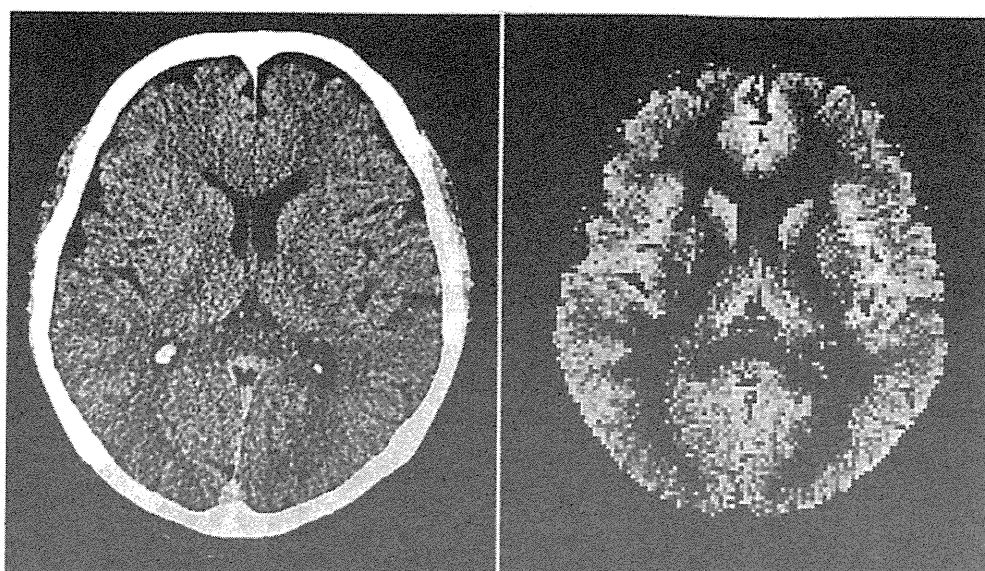


図1 左は健常者のCT横断像, 右はこのCT画像から抽出した皮質画像の横断像

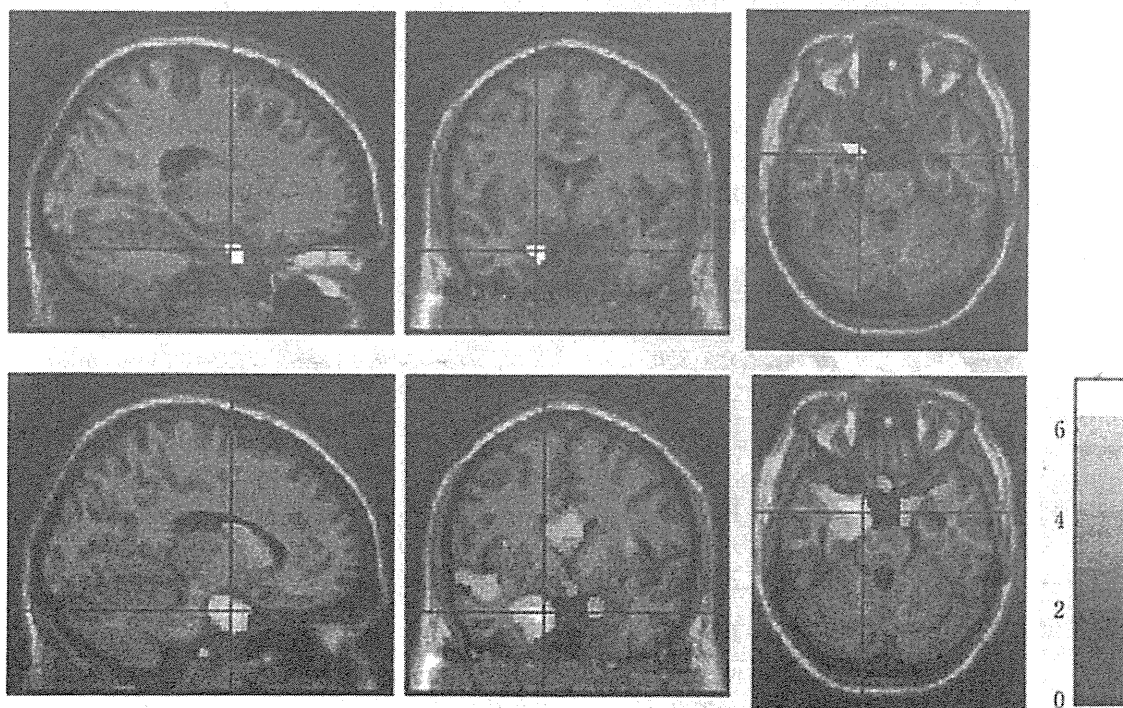


図2 CTから抽出した皮質画像を用いて, アルツハイマー病患者と健常者群で群間比較を行った結果

上段は多重比較検定を行った結果, アルツハイマー病患者では左海馬傍回の嗅内皮質に有意の萎縮を検出した。下段は多重比較検定を行っていない結果( $p < 0.001$ ), 右海馬傍回にも及ぶ萎縮が認められた。

$^{11}\text{C}$ -PIB 集積が陽性でアルツハイマー病が疑われた患者において, 両側の海馬傍回に有意の萎縮が検出された(図3)。今後は初期アルツハイマー病において, CTを用いたVBMでの実際の

診断能の確認が待たれる。

**b. CT画像による核医学検査における萎縮補正**

核医学検査では萎縮脳におけるトレーサ集積

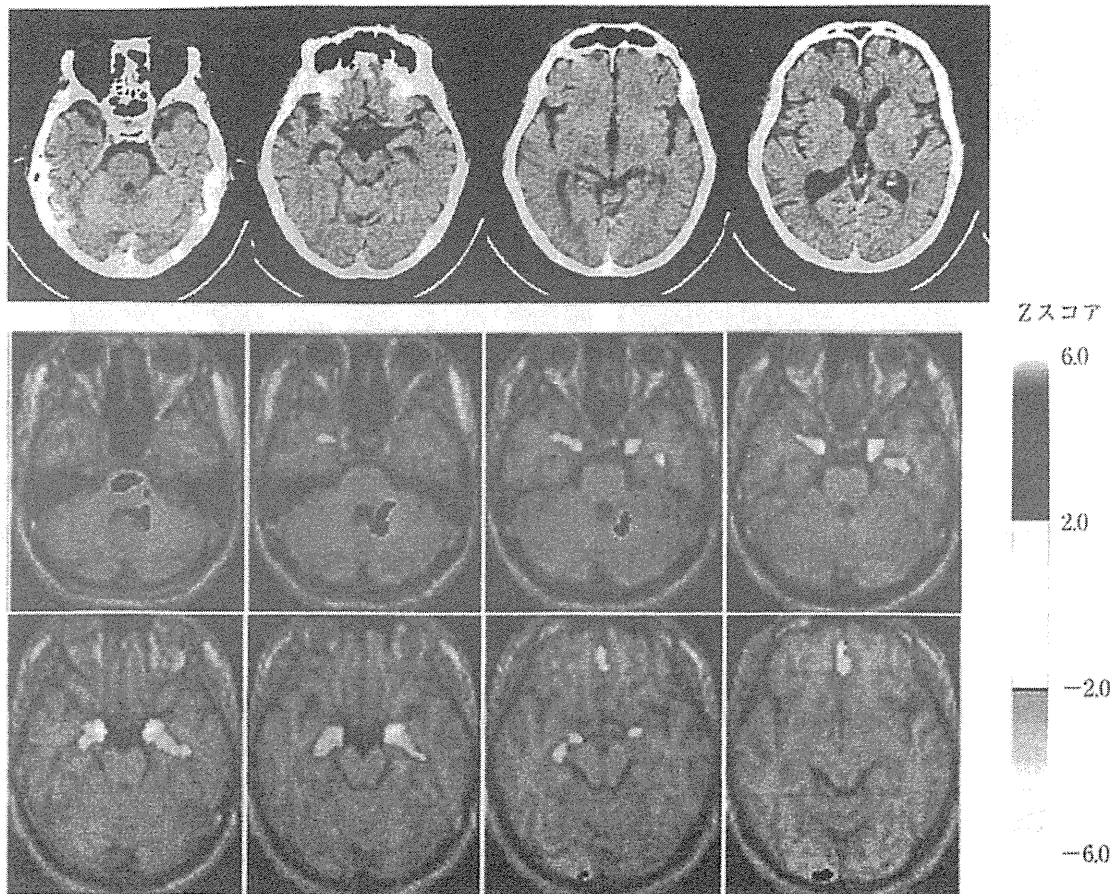


図3 軽度認知機能障害(70歳代男性)

MMSE(Mini-Mental State Examination)は25点。CT像より皮質を抽出し、標準脳に変換して、健常者群と比較しZスコア画像を作成した。上段はもとのCT画像で、下2段は標準MRIテンプレートに得られたZスコアを重ねた画像。海馬傍回に有意の萎縮(Zスコア,2以上の萎縮領域が白色系で表されている)が検出され、アルツハイマー病が疑われる。 $^{11}\text{C}$ -PIB-PETによるアミロイドイメージングにてアミロイドの異常集積が認められている。

は、部分容積効果により実際よりも低い集積となる。これを補正するために通常は、核医学画像を容積データで除することを行う。すなわち、部分容積効果補正(partial volume collection: PVC)により萎縮の補正を行う。容積データとしては通常、MRI画像より抽出した皮質画像を用いるが、CTより抽出した皮質データの利用も可能である。

$^{11}\text{C}$ -PIB-PET/CT画像に関して関心領域を設定し、データ解析を行ったところ、部分容積効果補正後の画像では健常者群と患者群との比較において病変部の差が明瞭化しており、診断能の向上が期待される結果であった(図4)。萎縮の強いアルツハイマー病患者では有用性・必要

性が高い手法と考えられる。PET/CT検査や脳血流SPECT/CT検査における標準的な利用が可能となることが期待される。

### おわりに

認知症のスクリーニング検査として、広く普及しており利用が容易な検査としてCT検査とMRI検査がある。認知症診断において現在、MRIが広く利用されているが、その理由としてはVBMが活用可能な点が大いと考えられる。CTにてVBMによる脳萎縮の評価が可能となり、認知症の多くを占めるアルツハイマー病の早期診断が可能となれば、CTの利用価値は非常に大きなものとなる。利点としては、検査時間が



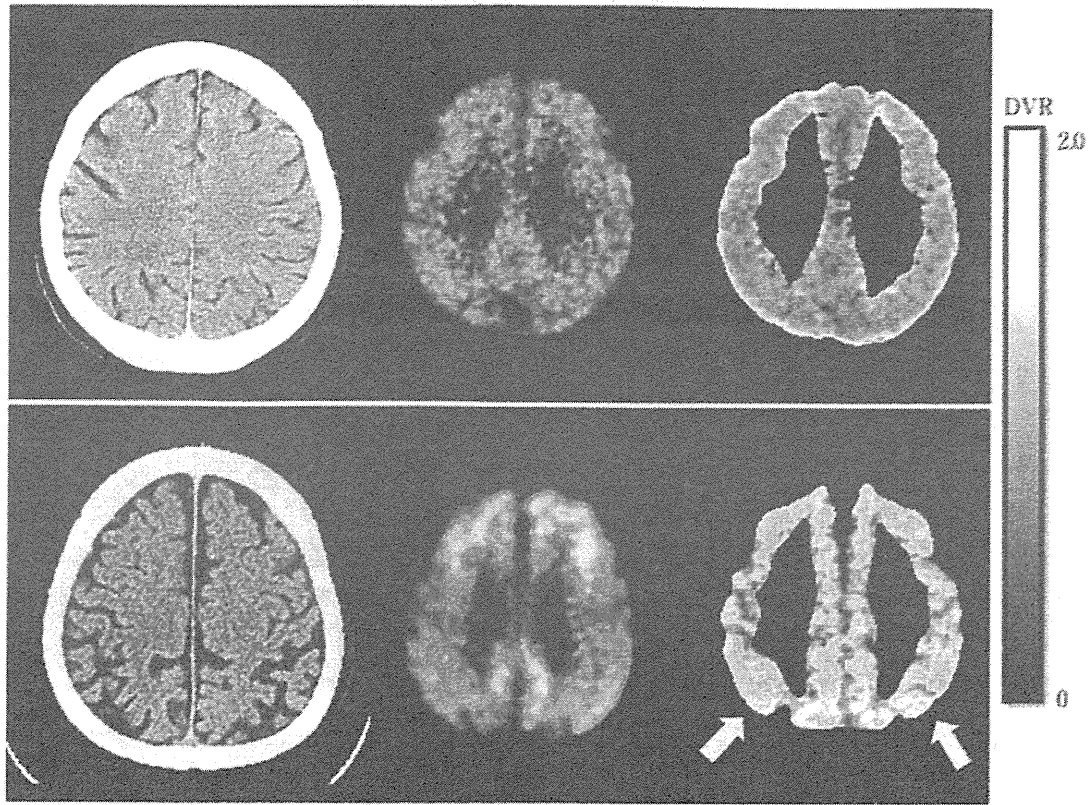


図4  $^{11}\text{C}$ -PIB-PETの萎縮補正

上段は認知機能正常な50歳代男性、下段はアミロイドの異常集積を認めた60歳代女性。上段、下段ともに左はCT像、中央は $^{11}\text{C}$ -PIB-PETの分布体積比(distribution volume ratio: DVR)画像、右は萎縮補正後の $^{11}\text{C}$ -PIB-PET画像。萎縮の強い領域(白矢印)にて補正後の異常集積所見がより顕著となっている。

短く、安静静止が難しい患者でも検査可能であること、非常に広く普及していることでより多くの人が利用可能となること、相対的に安価であることが挙げられる。更に、もう一点、CT画像ではMRI画像にてみられるような歪みや濃度の不均一性がほとんどなく、施設や装置によ

る違いを考慮する必要もないという点が利点として挙げられる。すなわち、施設や装置を超えたノーマルデータベースの共有化が実現可能となるのである。CTによるVBMが日常的に利用できるよう、手法の確立と精度確認が待たれる。

III  
臨床編

## II. 診断

## 認知症の画像診断

## PET, アミロイド・イメージング

## Point

PETはまだ一般の日常認知症診療で用いることはできないが、認知症疾患の病態理解、早期鑑別診断や背景病理の推定に有用な情報を得ることができる。

FDGによる脳ブドウ糖代謝の評価は局所脳機能障害を感度良くとらえることができ、鑑別診断、病態診断のうえで最も基本的な情報を提供してくれる。

ドパミントランスポータ画像は、黒質変性を感度良く検出できるので、パーキンソン病関連疾患の診断に有用である。

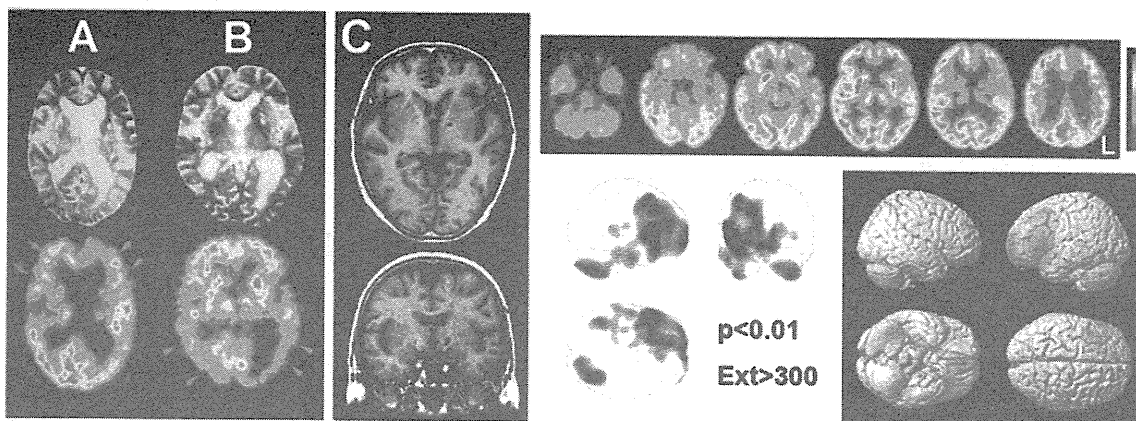
アミロイドPETはアルツハイマー病の原因となるアミロイドβの脳内沈着を検出できる。アルツハイマー病の早期診断や発症予測に有用であるほか、非アルツハイマー型変性疾患の除外診断や病態理解に有用である。

## 血管性認知症の診断とPET

血管性認知症の診断にはMRIまたはX線CTによる脳血管病変の同定が必須であるが、存在する血管病変が認知症の責任病変であるかどうかはさらに吟味を有する。ここでは、PETによる機能診断が有用な例を提示する。

大脳深部の多発性脳梗塞はしばしば緩徐進行性の認知症症状を呈するが、多くは遂行機能障害や発動性の低下などの「皮質下認知症」の特徴を有する。仮性球麻痺やパーキンソン病類似の歩行障害を伴う場合もある。FDG-PETや脳血流SPECTでは前頭葉の広範な血流代謝低下を示すのが典型例である。しかし、大脳深部に多発性小梗塞を有する症例でも、近時記憶障害やもの忘れ妄想などアルツハイマー病に特徴的な臨床症状を呈する症例もある。このような場合はFDG-PETや脳血流SPECTの所見が診断の一助となる。■のAとBに典型例を提示する。脳血管障害の病巣の大きさと認知機能低下の程度はおおよそ相関することが知られているが、比較的小さな脳血管障害でも機能的に重要な脳部位に生じると決定的な症状を来すことがあり、戦略拠点破壊型血管障害とも呼ばれている。■のCは近時記憶障害を主体とする症例で、single domainのamnesic MCIに該当する臨床像であるが、MRI画像では視床前部の小さな脳梗塞が認められ内包膝部や視床乳頭体束に広がりを持つ。FDG-PETでは同側の前帯状回、前頭葉背側部の広範な皮質領域に代謝低下を認めており、いわゆる遠隔効果(diaschisis)と考えられる。皮質領域の機能低下は病態をよく説明する。

1 PET が役立つ血管性認知症の診断



A, B: 大脳深部に多発性小梗塞を有する認知症症例のFDG-PET。Aは前頭葉の広範な代謝低下を認める。多発性脳梗塞による認知症と診断された。Bは側頭頭頂葉皮質の広範な代謝低下を認める。脳梗塞を伴うアルツハイマー病と診断された。C: 戦略拠点破壊型脳梗塞による認知症。MRIでは左視床前核を中心とした小梗塞が認められるが、PETでは同側の前帯状回や前頭葉皮質に広範な代謝低下を認める。FDG-PET画像を統計画像(SPMによる健常者データベースとの比較により有意な代謝低下部位を表示)とともに示す。

FDG-PETによる変性型認知症の鑑別診断

変性型認知症は萎縮が目立たない比較的早期から、特徴的な血流代謝低下のパターンを呈することが多く、FDG-PETは認知症の早期診断に有用である<sup>1)</sup>。アルツハイマー病ではよく知られているように、初期には後部帯状回から楔前部の代謝低下が先行することが多く、側頭頭頂葉外側部皮質が疾患に特徴的とされる。進行すれば前頭葉も含めた連合や皮質の代謝が広範に低下するが、後頭葉、中心前後回、視床・線条体の代謝は進行期でも比較的保たれる。レヴィ小体型認知症ではアルツハイマー病類似の側頭頭頂葉外側部皮質の低下に加え、後頭葉特に内側後頭葉の代謝が低下していることが特徴である。前頭側頭型認知症では文字通り前頭葉側頭葉優位の代謝低下が認められる<sup>(2)</sup>。進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症、多系統萎縮症など、パーキンソンズを伴う変性型認知症は、後述するドパミン系PETの所見と合わせることで、診断の精度を高めることができる。

ドパミントランスポータ画像の有用性

パーキンソン病の特徴である黒質線条体ドパミンニューロンの変性は、ドパミントランスポータ画像により鋭敏にとらえることができる。線条体に存在する節前部末端に存在するドパミントランスポータの密度はパーキンソン病の運動障害発症時に、正常平均に比すすでに50~70%の低下があることが知られている。これほど高度の細胞脱落に至るまで運動障害が発症しないのは、単位細胞あたりのドパミン合成能を高めたり、ドパミンと拮抗する系を調整することによる代償作用が働いているためと考えられている。ドパミントランスポータPETによる黒質変性は運動障害発症前に検出可能であり、

Key words

FDG-PET

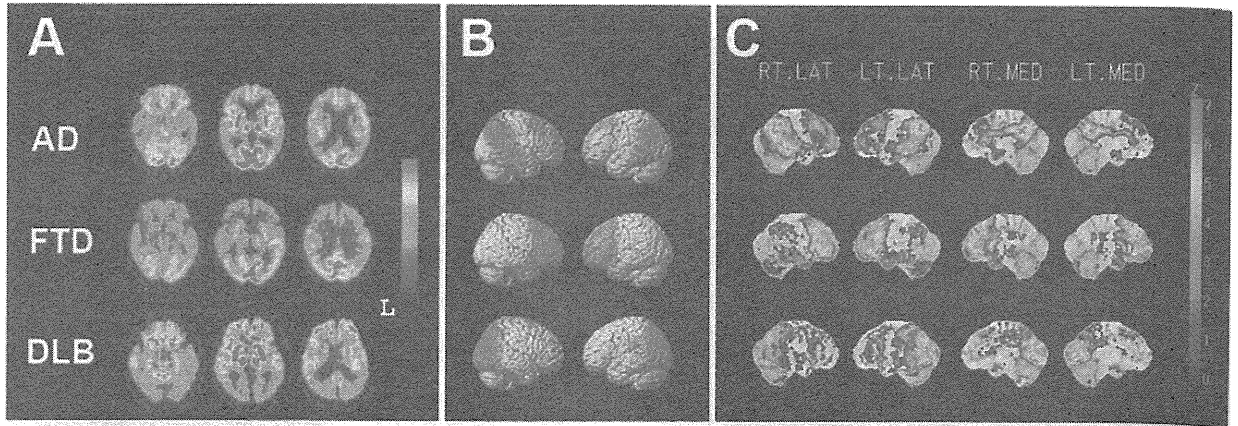
<sup>18</sup>F-FDG (<sup>18</sup>F-2-fluoro-2-deoxy-D-glucose)はブドウ糖の類似化合物である。現在全身の腫瘍診断に広く用いられているが、脳のエネルギー基質はもっぱらブドウ糖の酸化的リン酸化に依存しているため、神経活動の指標として精度の高い情報が得られる。意義としては脳血流SPECTと同等であるが、診断精度はFDG-PETのほうが優れている。

Key words

ドパミントランスポータ

ドパミン神経細胞のシナプス前構造に存在し、放出したドパミンを神経細胞内に再取り込みする機能を有する。アンフェタミンや覚醒剤の作用部位で、ここをブロックするとドパミン作用が高まる。黒質線条体ドパミンニューロンのシナプス末端は線条体に存在するので、線条体におけるドパミントランスポータ密度は黒質の変性を反映する。ドパミントランスポータを標識するSPECT製剤の治験も行われており、まもなくわが国でも使用できる見込みである。

## 2 FDG-PET による認知症の鑑別診断



A: FDG-PET 画像, B: SPM による統計画像診断, C: 3DSSP による統計画像診断. 上段より AD (Alzheimer disease: アルツハイマー病), FTD (frontotemporal dementia: 前頭側頭型認知症), DLB (dementia with Lewy body: レヴィ小体型認知症). AD では側頭頭頂葉の代謝低下, FTD では前頭側頭葉の代謝低下, DLB では側頭頭頂葉に加え後頭葉の代謝低下が特徴である.

レム期睡眠行動異常症や、物忘れを主訴として来院したパーキンソニズムのない症例でも、黒質変性を検出することにより、レヴィ小体病としての診断が確実となることがしばしばある。

パーキンソン病関連疾患は黒質線条体節前機能低下が検出されることが特徴であるが、これのみで特異的診断をすることは困難であり、節後機能を表すドパミン受容体画像、FDG-PET、および局所神経変性あるいは脳萎縮を評価する MRI と合わせて評価することで診断の核心に迫ることができる<sup>2)</sup>。パーキンソン病およびレヴィ小体型認知症ではドパミントランスポータの脱落は線条体の後方外側背側より前方内側腹側に向かって進行する。線条体に細胞体を有するドパミン節後ニューロンの変性はなく、ドパミン受容体密度の低下はないため、トランスポータと受容体画像を合わせて評価すると診断の精度が上がる。一方、多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症では黒質線条体節後ニューロンの変性を反映して、受容体画像でも脱落を認める。しかし、それぞれに特徴がある。多系統萎縮症では線条体における器質障害が高度であり、シナプスの節前・節後構造がもろともに破壊されるため、PET のドパミン節前機能画像と節後機能画像はほぼ同様の分布で脱落が認められる。進行性核上性麻痺では、病理学的に線条体の変性が軽いことを反映して、半数以上の症例では受容体画像は正常である。ドパミン PET 画像のみをみると、パーキンソン病やレヴィ小体型認知症と区別できない場合が多い。しかし、MRI で中脳の萎縮や FDG-PET で中脳・前帯状回・前頭葉弁蓋部の代謝低下といった特徴的な画像所見があるため、これらと合わせて診断することができる。大脳皮質基底核変性症は、特異的な画像所見は必ずしもないが、非対称性の強い皮質および基底核の機能低下が特徴的である。黒質変性、線条体変性の程度はさまざまである (3)。