

are produced in a silent manner, the DMN with higher energy consumption at rest would become an easy prey.

Neurotransmitters

There are many challenges in targeting neurotransmitter effects on the DMN. Glutamate is one of the first to be mentioned. As stated above, the DMN functions as a drive from rest to task, playing a central role in the interplay among task-specific temporally reversed-correlated networks, to achieve and enhance attentional focus, and basal glucose metabolism is the highest in the PCC of the DMN. It has been reported that energy consumption in the resting human cerebral cortex is the largest in the glutamate-glutamine cycle (Shen et al., 1999), suggesting that synaptic glutamatergic neuronal activity needs the majority of cortical energy production. This glutamatergic contribution to the DMN activity is in line with the previous finding that GABA concentration measured in magnetic resonance spectroscopy (MRS) correlated well with negative fMRI BOLD responses in the ACC, a part of the DMN. Thus, decreased neuronal activity in the DMN may be related to reduced excitatory transmission, as mediated by glutamate, and to augmented inhibition by transmitters such as GABA (Northoff et al., 2007). Thus, it is very likely that the glutamatergic system plays a central role in DMN regulation.

Monoaminergic systems such as dopamine and serotonin are also important neurotransmitters that involve regulation of the DMN. It was reported that the inverse correlation between deactivation and task complexity in the ventromedial prefrontal cortex was increased by the dopamine agonist apomorphine in healthy subjects (Nagano-Saito et al., 2009). Owing to the lack of apomorphine influence on the PCC, the effect of dopamine agonism may be limited to the anterior portion of the DMN. The finding that pharmacological blockade of D2 receptors impairs the network efficiency (Achard and Bullmore, 2007) suggests that dopamine plays an additional role in regulating the DMN activity and the integrity of the resting network system. As shown in a recent fMRI study under the dietary condition of depletion of tryptophan, a precursor of serotonin, tryptophan depletion seems to reduce the intensity of spontaneous BOLD fluctuation in the middle orbitofrontal region and the PCC (Kunisato et al., 2011). This is in line with our recent PET study on autism, showing that the reduction in serotonin transporter binding in those regions accounted most significantly for the central symptom of autism (Nakamura et al., 2010). The question of how much these monoaminergic projections terminate on the DMN remains to be solved, but the brainstem monoaminergic regulation must provide direct and indirect influence on the DMN activity.

Finally, acetylcholine is another neurotransmitter to be considered because the DMN plays a role in attention. A multitracer autoradiographic study showed that, although the ACC has the highest binding site densities of AMPA, kainite, serotonin-1A, dopamine D1 and noradrenergic α_2 , the PCC has the highest densities of acetylcholine muscarinic M1 and noradrenergic α_1 (Palomero-Gallagher et al., 2009). It

also shows that area 25 in the ACC adds muscarinic M2 to the densities seen in the mid-cingulate cortex. Because the scopolamine (muscarinic antagonist) injection into the PCC reduces spatial navigational attention in rats (Riekkinen et al., 1995), and because donepezil (cholinesterase inhibitor) increases neural activation in the posterior cortical areas with improvement of the accuracy of visual perceptual task in sleep-deprived young people, it is very likely that cholinergic activity is more involved in regulation of the attention system in the DMN.

Conclusion

The DMN is now a target of interest that fascinates many neuroimaging investigators. This interest will remain for some time because there are still many issues about the DMN to be solved, i.e., physiological implications of the DMN, pharmacological interests of the DMN to be targeted in developing drugs, clinical interests of the DMN in seeking a surrogate marker of brain disorders, and so forth. In this regard, not only electrophysiological and electromagnetics-based methods but also molecular imaging techniques are imperative. Now that the DMN has been discovered as the network with functional connectivity as a whole in the brain, it may be time, in turn, to decompose the DMN hub into biological and molecular tips that subservise introspective mental activity, attention, in the resting state.

Acknowledgments

We would like to thank Drs. S. Yagi, T. Terada, M. Yokokura, G. Sugihara, and Messrs. E. Yoshikawa, T. Kanno, M. Futatsubashi and A. Kakimoto for their invaluable support. This work was supported by grants from the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO), from the Japanese Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology, from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, the Takeda Science Foundation and the Japan Health Foundation.

References

- Achard, S. and Bullmore, E. (2007). Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput. Biol.* 3, e17.
- Andreasen, N.C., O'Leary, D.S., Cizadlo, T., Arndt, S., Reza, K., Watkins, G.L., Ponto, L.L., and Hichwa, R.D. (1995). Remembering the past: two facets of episodic memory explored with positron emission tomography. *Am. J. Psychiatry* 152, 1576–1585.
- Buckner, R.L., Snyder, A.Z., Shannon, B.J., LaRossa, G., Sachs, R., Fotenos, A.F., Sheline, Y.I., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Morris, J.C., et al. (2005). Molecular, structural, and functional characterization of Alzheimer's disease: evidence for a relationship between default activity, amyloid, and memory. *J. Neurosci.* 25, 7709–7717.
- Cagnin, A., Brooks, D.J., Kennedy, A.M., Gunn, R.N., Myers, R., Turkheimer, F.E., Jones, T., and Banati, R.B. (2001). In-vivo measurement of activated microglia in dementia. *Lancet* 358, 461–467.

- Carroll, E.W. and Wong-Riley, M.T. (1984). Quantitative light and electron microscopic analysis of cytochrome oxidase-rich zones in the striate cortex of the squirrel monkey. *J. Comp. Neurol.* 222, 1–17.
- Chen, K., Iribarren, P., Hu, J., Chen, J., Gong, W., Cho, E.H., Lockett, S., Dunlop, N.M., and Wang, J.M. (2006). Activation of Toll-like receptor 2 on microglia promotes cell uptake of Alzheimer disease-associated amyloid beta peptide. *J. Biol. Chem.* 281, 3651–3659.
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del, F.G., Degueldre, C., Luxen, A., and Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *Neuroimage* 25, 616–624.
- Damoiseaux, J.S., Beckmann, C.F., Arigita, E.J., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C.J., Smith, S.M., and Rombouts, S.A. (2008). Reduced resting-state brain activity in the “default network” in normal aging. *Cereb. Cortex* 18, 1856–1864.
- Grady, C.L., Springer, M.V., Hongwanishkul, D., McIntosh, A.R., and Winocur, G. (2006). Age-related changes in brain activity across the adult lifespan. *J. Cogn. Neurosci.* 18, 227–241.
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 100, 253–258.
- Greicius, M.D., Srivastava, G., Reiss, A.L., and Menon, V. (2004). Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging: evidence from functional MRI. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 101, 4637–4642.
- Grimmer, T., Henriksen, G., Wester, H.J., Forstl, H., Klunk, W.E., Mathis, C.A., Kurz, A., and Drzezga, A. (2009). Clinical severity of Alzheimer's disease is associated with PIB uptake in PET. *Neurobiol. Aging* 30, 1902–1909.
- Hardy, J. and Selkoe, D.J. (2002). The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 297, 353–356.
- Hedden, T., Van Dijk, K.R., Becker, J.A., Mehta, A., Sperling, R.A., Johnson, K.A., and Buckner, R.L. (2009). Disruption of functional connectivity in clinically normal older adults harboring amyloid burden. *J. Neurosci.* 29, 12686–12694.
- Jones, D.T., Machulda, M.M., Vemuri, P., McDade, E.M., Zeng, G., Senjem, M.L., Gunter, J.L., Przybelski, S.A., Avula, R.T., Knopman, D.S., et al. (2011). Age-related changes in the default mode network are more advanced in Alzheimer disease. *Neurology* 77, 1524–1531.
- Kakimoto, A., Kamekawa, Y., Ito, S., Yoshikawa, E., Okada, H., Nishizawa, S., Minoshima, S., and Ouchi, Y. (2011). New computer-aided diagnosis of dementia using positron emission tomography: brain regional sensitivity-mapping method. *PLoS One* 6, e25033.
- Kikuchi, M., Hirose, T., Yokokura, M., Yagi, S., Mori, N., Yoshikawa, E., Yoshihara, Y., Sugihara, G., Takebayashi, K., Iwata, Y., et al. (2011). Effects of brain amyloid deposition and reduced glucose metabolism on the default mode of brain function in normal aging. *J. Neurosci.* 31, 11193–11199.
- Kinomura, S., Larsson, J., Gulyas, B., and Roland, P.E. (1996). Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 271, 512–515.
- Kjaer, T.W., Nowak, M., and Lou, H.C. (2002). Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *Neuroimage* 17, 1080–1086.
- Klunk, W.E., Engler, H., Nordberg, A., Wang, Y., Blomqvist, G., Holt, D.P., Bergstrom, M., Savitcheva, I., Huang, G.F., Estrada, S., et al. (2004). Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.* 55, 306–319.
- Kreutzberg, G.W. (1996). Microglia: a sensor for pathological events in the CNS. *Trends Neurosci.* 19, 312–318.
- Kunisato, Y., Okamoto, Y., Okada, G., Aoyama, S., Demoto, Y., Munakata, A., Nomura, M., Onoda, K., and Yamawaki, S. (2011). Modulation of default-mode network activity by acute tryptophan depletion is associated with mood change: a resting state functional magnetic resonance imaging study. *Neurosci. Res.* 69, 129–134.
- Lehmann, M., Koedam, E.L., Barnes, J., Bartlett, J.W., Ryan, N.S., Pijnenburg, Y.A., Barkhof, F., Wattjes, M.P., Scheltens, P., and Fox, N.C. (2012). Posterior cerebral atrophy in the absence of medial temporal lobe atrophy in pathologically-confirmed Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging* 33, 627.e1–627.e12.
- Lue, L.F., Kuo, Y.M., Roher, A.E., Brachova, L., Shen, Y., Sue, L., Beach, T., Kurth, J.H., Rydel, R.E., and Rogers, J. (1999). Soluble amyloid beta peptide concentration as a predictor of synaptic change in Alzheimer's disease. *Am. J. Pathol.* 155, 853–862.
- Machulda, M.M., Jones, D.T., Vemuri, P., McDade, E., Avula, R., Przybelski, S., Boeve, B.F., Knopman, D.S., Petersen, R.C., and Jack, C.R., Jr. (2011). Effect of APOE epsilon4 status on intrinsic network connectivity in cognitively normal elderly subjects. *Arch. Neurol.* 68, 1131–1136.
- Maddock, R.J., Garrett, A.S., and Buonocore, M.H. (2003). Posterior cingulate cortex activation by emotional words: fMRI evidence from a valence decision task. *Hum. Brain Mapp.* 18, 30–41.
- McLean, C.A., Cherny, R.A., Fraser, F.W., Fuller, S.J., Smith, M.J., Beyreuther, K., Bush, A.I., and Masters, C.L. (1999). Soluble pool of Abeta amyloid as a determinant of severity of neurodegeneration in Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 46, 860–866.
- Minoshima, S., Giordani, B., Berent, S., Frey, K.A., Foster, N.L., and Kuhl, D.E. (1997). Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 42, 85–94.
- Montalto, M.C., Farrar, G., and Hehir, C.T. (2007). Fibrillar and oligomeric beta-amyloid as distinct local biomarkers for Alzheimer's disease. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1097, 239–258.
- Nagano-Saito, A., Liu, J., Doyon, J., and Dagher, A. (2009). Dopamine modulates default mode network deactivation in elderly individuals during the Tower of London task. *Neurosci. Lett.* 458, 1–5.
- Nakamura, K., Sekine, Y., Ouchi, Y., Tsujii, M., Yoshikawa, E., Futatsubashi, M., Tsuchiya, K.J., Sugihara, G., Iwata, Y., Suzuki, K., et al. (2010). Brain serotonin and dopamine transporter bindings in adults with high-functioning autism. *Arch. Gen. Psychiatry* 67, 59–68.
- Northoff, G., Walter, M., Schulte, R.F., Beck, J., Dydak, U., Henning, A., Boeker, H., Grimm, S., and Boesiger, P. (2007). GABA concentrations in the human anterior cingulate cortex predict negative BOLD responses in fMRI. *Nat. Neurosci.* 10, 1515–1517.
- Palomero-Gallagher, N., Vogt, B.A., Schleicher, A., Mayberg, H.S., and Zilles, K. (2009). Receptor architecture of human cingulate cortex: evaluation of the four-region neurobiological model. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2336–2355.
- Pike, K.E., Savage, G., Villemagne, V.L., Ng, S., Moss, S.A., Maruff, P., Mathis, C.A., Klunk, W.E., Masters, C.L., and Rowe, C.C. (2007). Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* 130, 2837–2844.
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., and Shulman, G.L. (2001). A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 98, 676–682.
- Richard, K.L., Filali, M., Prefontaine, P., and Rivest, S. (2008). Toll-like receptor 2 acts as a natural innate immune receptor to clear

- amyloid beta 1–42 and delay the cognitive decline in a mouse model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci.* 28, 5784–5793.
- Riekkinen, P., Jr., Kuitunen, J., and Riekkinen, M. (1995). Effects of scopolamine infusions into the anterior and posterior cingulate on passive avoidance and water maze navigation. *Brain Res.* 685, 46–54.
- Ries, M.L., Schmitz, T.W., Kawahara, T.N., Torgerson, B.M., Trivedi, M.A., and Johnson, S.C. (2006). Task-dependent posterior cingulate activation in mild cognitive impairment. *Neuroimage* 29, 485–492.
- Rowe, C.C., Ng, S., Ackermann, U., Gong, S.J., Pike, K., Savage, G., Cowie, T.F., Dickinson, K.L., Maruff, P., Darby, D., et al. (2007). Imaging β -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 68, 1718–1725.
- Sambataro, F., Murty, V.P., Callicott, J.H., Tan, H.Y., Das, S., Weinberger, D.R., and Mattay, V.S. (2010). Age-related alterations in default mode network: impact on working memory performance. *Neurobiol. Aging* 31, 839–852.
- Sheline, Y.I., Raichle, M.E., Snyder, A.Z., Morris, J.C., Head, D., Wang, S., and Mintun, M.A. (2010). Amyloid plaques disrupt resting state default mode network connectivity in cognitively normal elderly. *Biol. Psychiatry* 67, 584–587.
- Shen, J., Petersen, K.F., Behar, K.L., Brown, P., Nixon, T.W., Mason, G.F., Petroff, O.A., Shulman, G.I., Shulman, R.G., and Rothman, D.L. (1999). Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo ^{13}C NMR. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96, 8235–8240.
- Sperling, R.A., Laviolette, P.S., O'Keefe, K., O'Brien, J., Rentz, D.M., Pihlajamaki, M., Marshall, G., Hyman, B.T., Selkoe, D.J., Hedden, T., et al. (2009). Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 63, 178–188.
- Steriade, M. (1996). Arousal: revisiting the reticular activating system. *Science* 272, 225–226.
- Tahara, K., Kim, H.D., Jin, J.J., Maxwell, J.A., Li, L., and Fukuchi, K. (2006). Role of toll-like receptor signalling in $\text{A}\beta$ uptake and clearance. *Brain* 129, 3006–3019.
- Tan, J., Town, T., Crawford, F., Mori, T., DelleDonne, A., Crescentini, R., Obregon, D., Flavell, R.A., and Mullan, M.J. (2002). Role of CD40 ligand in amyloidosis in transgenic Alzheimer's mice. *Nat. Neurosci.* 5, 1288–1293.
- Thomason, M.E., Chang, C.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D., Greicius, M.D., and Gotlib, I.H. (2008). Default-mode function and task-induced deactivation have overlapping brain substrates in children. *Neuroimage* 41, 1493–1503.
- Tomasi, D. and Volkow, N.D. (2011). Aging and functional brain networks. *Mol. Psychiatry* doi: 10.1038/mp.2011.81.
- van den Heuvel, M., Mandl, R., Luigjes, J., and Hulshoff Pol, H. (2008). Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J. Neurosci.* 28, 10844–10851.
- Vogt, B.A. and Laureys, S. (2005). Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog. Brain Res.* 150, 205–217.
- Westlye, E.T., Lundervold, A., Rootwelt, H., Lundervold, A.J., and Westlye, L.T. (2011). Increased hippocampal default mode synchronization during rest in middle-aged and elderly APOE epsilon4 carriers: relationships with memory performance. *J. Neurosci.* 31, 7775–7783.
- Wyss-Coray, T. (2006). Inflammation in Alzheimer disease: driving force, bystander or beneficial response? *Nat. Med.* 12, 1005–1015.
- Yokokura, M., Mori, N., Yagi, S., Yoshikawa, E., Kikuchi, M., Yoshihara, Y., Wakuda, T., Sugihara, G., Takebayashi, K., Suda, S., et al. (2010). In vivo changes in microglial activation and amyloid deposits in brain regions with hypometabolism in Alzheimer's disease. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* 38, 343–351.
- Zhou, J., Greicius, M.D., Gennatas, E.D., Growdon, M.E., Jang, J.Y., Rabinovici, G.D., Kramer, J.H., Weiner, M., Miller, B.L., and Seeley, W.W. (2010). Divergent network connectivity changes in behavioural variant frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 133, 1352–1367.

Received December 7, 2011; accepted January 15, 2012; previously published online February 28, 2012

[¹¹C]PiB-PET 陰性認知症の追跡結果 PiB-PET, FDG-PET, MRI, 心理検査の比較

安宅鈴香*¹ 嶋田裕之*¹ 竹内 潤*¹ 三木隆巳*¹ 河邊讓二*²
塩見 進*² 高橋和弘*³ 和田康弘*³ 渡邊恭良*³

■ はじめに

[¹¹C]PiB (pittsburgh compound B) -PET はアルツハイマー病 (AD) の脳内アミロイド集積を画像化する検査として認知症の補助診断に有用であることが確立されており¹⁾ 通常の AD では PiB は皮質に集積し陽性結果となるが, 50 歳以下の若年健常者や非 AD 型認知症では通常陰性となる (図 1)。しかし臨床症状や経過, 神経心理検査や頭部 CT, MRI などの通常の画像検査で AD と診断された患者のなかに PiB が陰性となる患者が 2 割程度存在することを我々は指摘し, PiB 陰性認知症 (PiB negative dementia) という概念を提唱している²⁾。

PiB-PET が通常陰性となる非 AD 型認知症としては表 1 に示すような疾患があげられる。現在の AD の診断は AD 以外の他の疾患を除外して行ういわゆる除外診断となっており, 最終的な診断は病理解剖がなければ下せないというのが現状である。しかも生前の臨床診断と死後の病理診断の一致率は平均 81%³⁾ という結果が出ている。これは当施設での PiB 陰性認知症の割合が全体の AD の 2 割であるということの妥当性を示していると思われる。ここ数年 AD の画像診断におけるトピックスであるアミロイドイメージングは現時点ではサイクロトロンを有し¹¹C の合成が可能であるという特殊な施設での限定された

検査ではあるが, 認知症の診断精度を飛躍的に高めたといえる。

① 目的

本稿では臨床的には AD と鑑別が困難であった PiB 陰性認知症に対して, 約 2 年後に再度 PiB-PET 撮影を行い, アミロイドの集積の変化を前後で比較した。また臨床症状の経過と心理検査や頭部 MRI, FDG-PET など併せて比較検討した。

② 方法

AD の診断基準である NINCDS-ADRDA において probable または possible AD と診断された患者で PiB-PET が視覚的および定量評価で陰性であった患者 12 例を選択。全例初期にはパーキンズムを来していなかったが DLB との鑑別目的で MIBG 心筋シンチグラムを行い心筋集積の低下がないことを確認した。

初回と平均 22 カ月後に各種検査の変化を検討した。PET カメラは Shimadzu Eminence B/L を用いた。¹¹C]PiB は院内のホットラボにて合成を行い, 200 から 300MBq を経静脈的に投与し, 60 分間のダイナミック収集を行った。FDG は投与 45 分後よ

*1 S. Ataka, H. Shimada, J. Takeuchi, T. Miki 大阪市立大学 老年科・神経内科 *2 J. Kawabe, S. Shiomi 同核医学 *3 K. Takahashi, Y. Wada, Y. Watanabe 理化学研究所 分子イメージング科学研究センター
〔索引用語: アミロイドイメージング, アルツハイマー病, pittsburgh compound B (PiB) 陰性認知症〕

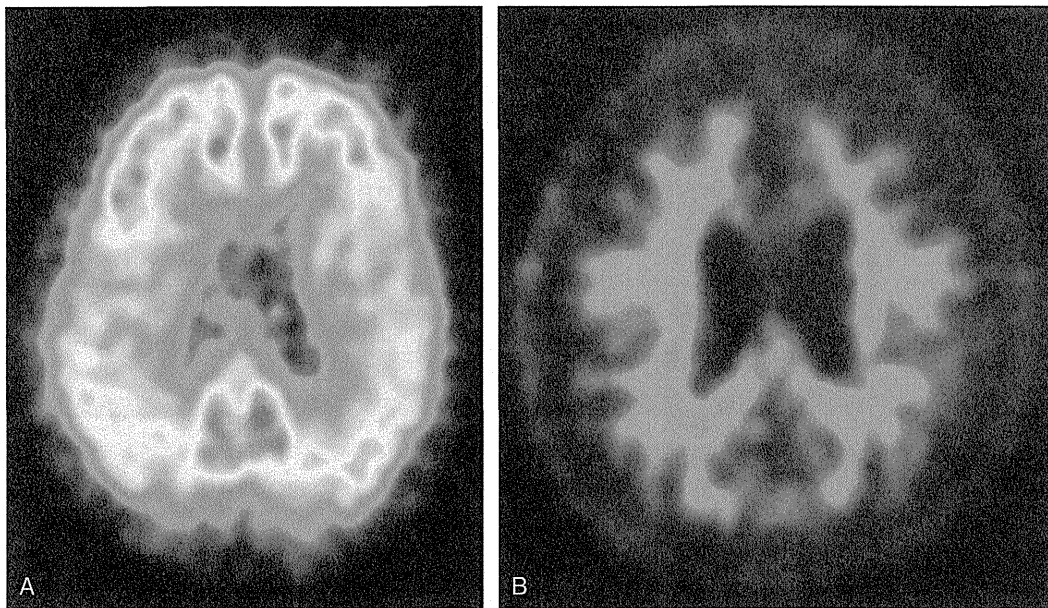


図1 PiB-PET 画像

- A 典型的なADのPiB陽性画像 前頭葉, 頭頂葉, 外側側頭葉, 後部帯状回などの皮質に強い集積を認める。
 B PiB陰性の健常者画像 皮質に集積を認めず白質の非特異的な集積が主体である。

表1 PiB陰性認知症の鑑別疾患

- ・レビー小体型認知症 (Diffuse lewy body disease : DLB) の純粋型⁴⁾
- ・前頭側頭葉変性症 (Fronto-temporal lobar degeneration : FTLD)
- ・嗜銀顆粒性認知症 (Argyrophilic grain dementia : AGD)
- ・神経原線維優位型認知症 (Neurofibrillary tangle predominant dementia : NFTD)
- ・PiBでは染まらないタイプのアミロイド線維を持つ, あるいはアミロイドの量が不十分でPiBでは検出できないAD^{5,7)}

り10分間のスタティック収集を行った。

PiB-PETの定量解析はアミロイドの集積がほとんどない小脳皮質を参照領域とした無採血 Logan-Plot法を用いた。各個人のMRIを参照として大脳皮質に関心領域を設定しPETのダイナミック収集後半35分から60分のデータを用いて皮質のdistribution volume ratio (DVR) 値を算出。PiBが集積する主要な皮質のDVR平均値であるmean cortical DVR (MCDVR) をPiB集積の定量値として用いた。FDG-PETは3DSSPにて統計画像を作成し, Silvermanの7分類⁴⁾のN1~3, P1~3に分類した。PiB-PETの陽性, 陰性の判定は視覚的評価と定量評価を合わせて行った。視覚的評価とし

ての陽性は2007年より本邦で進行中のJapanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) 臨床研究の読影基準に準じている。また定量評価のカットオフ値(1.3)は当院のデータを元にきめたものである(表2)。

③ 結 果

患者の詳細を表3に示す。年齢は症例12のみ57歳と初老期発症であるが, ほかは70代後半が大多数である。認知症発症からPiB-PET撮影までの期間は1年から6年とばらついているがMMSEは20~29で認知機能障害は軽度であるものが多い。1

表2 PiB-PET 陽性、陰性の判定

<p><視覚的評価></p> <p>陽性：楔前部，後部帯状回，前頭葉，側頭葉外側，頭頂葉外側へのPiB 皮質集積が白質を明らかに上回り，1 脳回を超える広がりを持って認められる</p> <p>陰性：上記への皮質の集積が認められない</p> <p><定量評価></p> <p>陽性：皮質の平均値 MCDVR が 1.3 以上あるいは MCDVR が 1.3 以下でも皮質の 3 領域以上で DVR が 1.3 を超える</p> <p>陰性：MCDVR が 1.3 未満でかつ皮質の 3 領域で 1.3 を超えない</p>

表3 12 症例の詳細

症例	年齢	性別	発症から撮影までの期間 (年)	MMSE	頭部 MRI 海馬萎縮	MCDVR	FDG Silverman 分類
1	76	女	2	26	(-)	1.23	P1
2	77	女	1	23	(-)	1.00	P1
3	73	男	5	26	(-)	0.96	P1
4	79	男	1	28	(-)	0.98	P1 +
5	72	女	7	22	(+)	1.24	P1
6	75	女	2	29	(+)	1.18	P1 +
7	75	男	6	29	(+)	0.90	P1 R < L
8	78	男	3	26	左右差 (+)	0.96	P1 R < L
9	78	女	2	21	左右差 (+)	0.98	P1 R < L
10	71	女	2	23	前頭葉萎縮	0.90	P2
11	76	女	5	25	前頭葉萎縮	1.08	P2
12	57	女	6	20	側頭葉萎縮	0.87	P2

時間の PET 撮影が可能な患者を選択していることもあり認知症の進行度としては軽度なものがほとんどである。

頭部 MRI 画像上で AD に特徴的な海馬の優位な萎縮があるなしを定性的に評価した結果，症例 1～4 は海馬萎縮が目立たず，症例 5～7 は軽度の萎縮が認められ，症例 8, 9 は海馬萎縮に左右差が目立った。症例 10～12 は前頭葉あるいは外側側頭葉の萎縮が優位に認められた。PiB の定量値である MCDVR は全例 1.3 以下で定量的にも視覚評価でも明らかに陰性所見であった。FDG-PET は Silverman 分類の AD パターンである P1 か P1 + であるものが大多数であったが MRI で前頭側頭葉の萎縮が優位であった症例は P2 の FTD パターンとなっている。髄液所見では症例 1, 2 においてのみ Aβ (ア

ミロイド β) 1-42 が低値で p-Tau (リン酸化タウ蛋白) が高値である AD パターンを示した。AD のリスクファクターといわれるアポ E タンパク遺伝子について遺伝子型は全例 3/3 であり ε4 は陰性であった。

これら 12 症例において平均 22 カ月後に PiB-PET 撮影の 2 回目と頭部 MRI, FDG-PET, 心理検査のフォローも行った。検査前後の変化を比較したものを表 4 に示す。観察期間中全例が進行性ではあったが進行の程度は早いものから緩徐なものまで様々であった。PiB の集積の測定変動の結果から ±10% 以上を有意な増加ありと判定しているが，全例で有意な増加は認めなかった。頭部 MRI での萎縮や FDG-PET での糖代謝の低下はほぼ全例で進行していた。症例 1, 2 (図 2) は臨床症状も比較的早く進行性であり，心理検査の点数の低下，頭部 MRI の萎縮の

表 4 症例の経過と検査の推移

症例	観察期間 (月)	臨床経過	MMSE 変化	頭部 MRI 萎縮の変化	MCDVR 変化率 (%)	FDG 低下の増大
1	19	進行性	-1	(+)	-9.3	++
2	27	進行性	-11	(+)	3.0	++
3	14	非常に緩徐	0	(+)	-3.6	+
4	15	非常に緩徐	1	(+)	9.2	++
5	28	非常に緩徐	-1	(+)	-9.2	+
6	30	非常に緩徐	-1	(+)	3.5	+
7	43	非常に緩徐	0	(+-)	6.0	+
8	27	非常に緩徐	-4	(+)	2.1	+
9	48	非常に緩徐	1	(+)	1.0	+
10	20	進行性, 社会生活障害	4	(+-)	9.0	+
11	18	進行性, パーキンソニズム	-6	(+)	-8.4	+
12	12	進行性, 混合性失語	検査不可	(++)	検査不可	検査不可

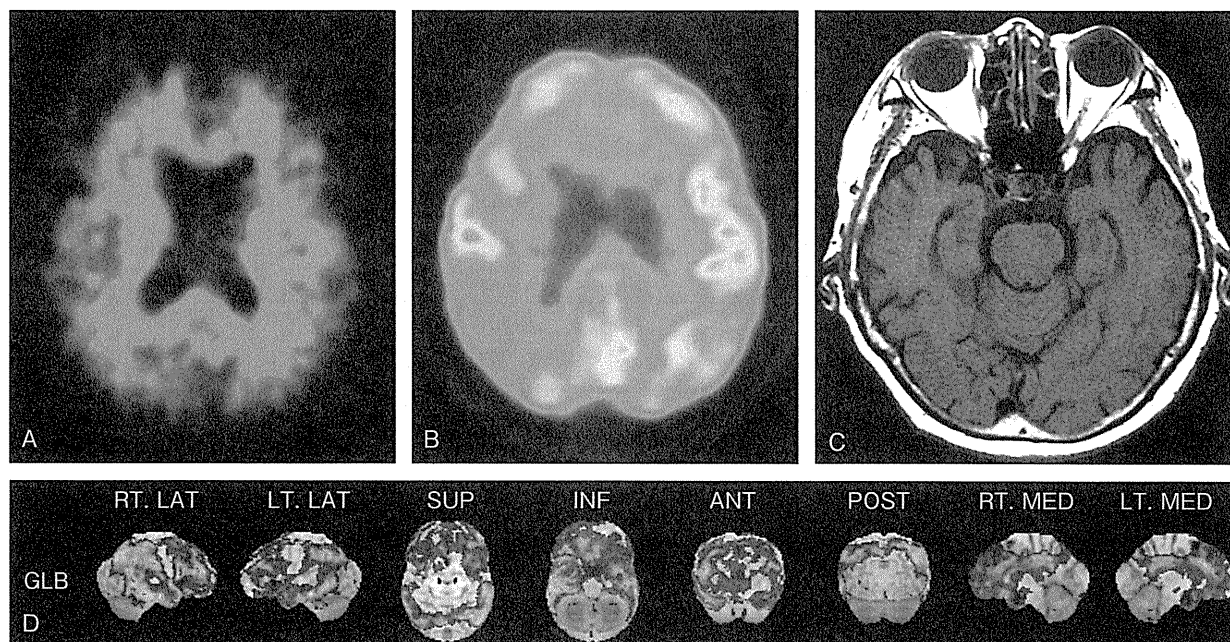


図 2 症例 2

A PiB-PET B FDG-PET C MRI D FDG-PET 3DSSP Zスコアマップ

PiBは皮質に集積を認めず陰性所見, FDG-PETではSilverman分類ではP1で頭頂葉, 外側側頭葉の糖代謝の低下が認められるAD型である。頭部MRIでは海馬や皮質の萎縮が目立たないが, 初期のADでは年齢相当の萎縮であることも多い。臨床症状, 経過, FDG-PET所見はいずれもADに矛盾しない。本例は髄液でもAβ1-42の低下とリン酸化タウの上昇を認めAD所見であった。

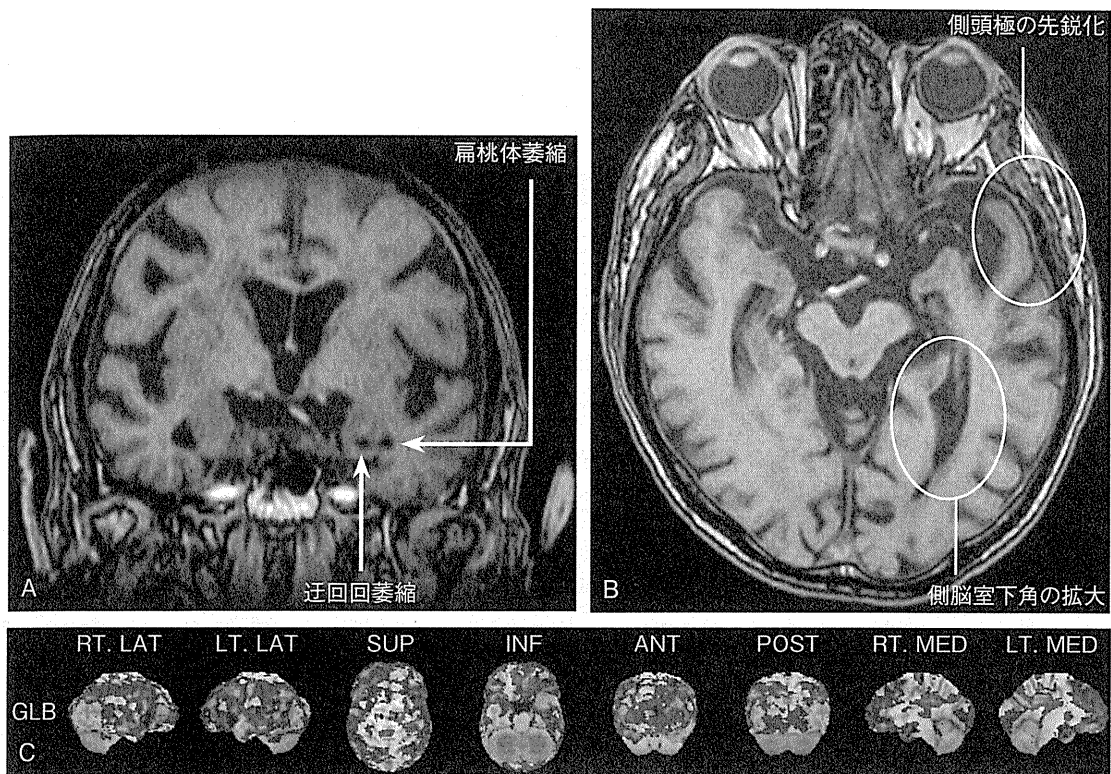


図3 症例8

A MRI 冠状断 B MRI 水平断 C FDG-PET 3DSSP Zスコアマップ 頭部MRIでは内側側頭葉萎縮の左右差を認め、特に冠状断では左扁桃体 (A 曲→), 迂回回の萎縮 (A →) が指摘できる。水平断では側頭極の先鋭化 (B 上の○), 側脳室下角の拡大 (B 下の○) が認められる。FDG-PETでは頭頂側頭葉の糖代謝の低下が認められ、Silverman 分類 P1 であるが左側頭葉の代謝の低下が優位である。

進行やFDG-PETでの糖代謝の低下も認められている。これら2症例の経過はいわゆるADの臨床経過としては典型的なものであり、その後も他の認知症疾患を疑うような症状は認められていない。この2例はこれまでの他施設での報告^{6,8)}にもあったようなPiB-PETでは検出できないAD病理をもつ可能性が考えられる。症例3から9の7症例は臨床症状の悪化があまり目立たずむしろ通常のADと比較するとかなり緩徐であるのが特徴である。海馬の萎縮やFDG-PETでの頭頂側頭葉低下はADと同様であるが髄液所見ではADパターンを示さない。症例7と8(図3)は頭部MRIで図に示すような側頭葉内側の萎縮の左右差、海馬の前方特に迂回回の萎縮が特徴的であり、嗜銀顆粒性認知症(AGD)を疑う症例である。

これらの緩徐進行性のPiB陰性認知症はAGD

や神経原線維優位型認知症(NTFD)などの高齢者タウオパチーと呼ばれる疾患群の可能性が高い⁹⁻¹¹⁾。症例10から12の3例(症例11:図4)は記憶力障害で発症し、見当識障害や遂行機能障害などが遅れて出現しており、心理検査でもADに矛盾しない結果であった。しかし頭部MRIやFDG-PETでは前頭側頭葉の萎縮や糖代謝の低下を認めており、臨床症状ではADが疑われるものの画像所見からはFTLDも考慮されていた。ただしFTLDの診断基準¹²⁾を満たさないため臨床診断はADであった。この3例は経過を追っていくと人格的な変化による社会生活障害やパーキンソニズム、混合性失語症などの神経症状を呈すようになっており、その後FTLD疑いの診断となっている。

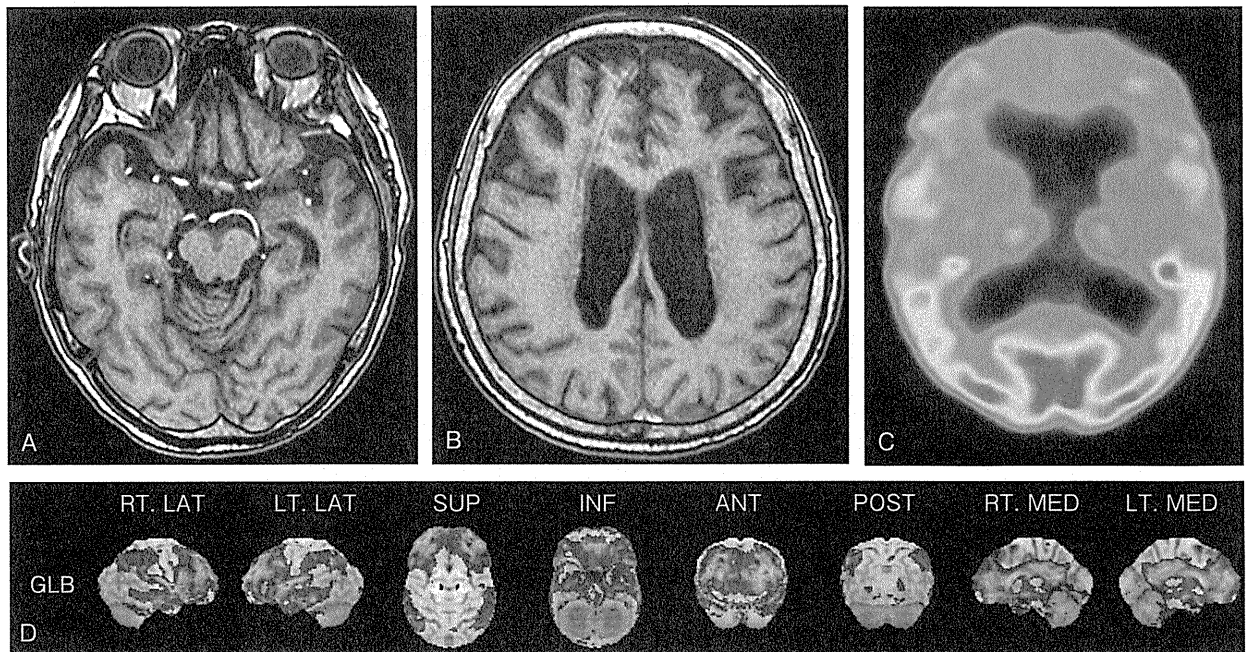


図4 症例11

A MRI B MRI C FDG-PET D FDG-PET 3DSSP Zスコアマップ 頭部MRIでは海馬萎縮は軽度で前頭葉皮質の萎縮がめだち、FDG-PETでも前頭葉の糖代謝の低下が認められる。初期は記憶力障害で発症し徐々に見当識障害、遂行機能障害が出現。経過中明らかな前頭葉症状や前頭葉兆候はなし。発症から5年後に四肢固縮、無動、歩行障害などのパーキンソニズムが出現。

④ 考 察

PiB 陰性認知症は症状が進行してもPiB-PETでは集積の有意な増加を認めないことから、脳内アミロイドの集積の増大はないと考えられた。

症例1, 2の2症例は臨床経過や症状、PiB-PET以外の画像や髄液バイオマーカーの結果よりADが強く疑われた。これらの症例でPiBが陰性になる理由は現時点では不明であるが今後引き続いての経過観察および可能であれば剖検などによる詳細な病理学的検討が必要と考えられた。症例3から9の7例は臨床症状の進行も緩徐で頭部MRIでの海馬萎縮があってもADと比較すると軽度な例はNFTDが、海馬萎縮の左右差が目立つ例はAGDの可能性が高いと考えられた。症例10から12の3例は初期から頭部MRIにて前頭葉萎縮やFDG-PETでの糖代謝の低下が認められており、数年後に他の神経症状が出現していることからFTLDが疑われる。今回

の報告では症例数が少なく、観察期間が短いため今後もさらなる症例の蓄積、長期に渡る観察が必要であると思われる。

■ ま と め

現在のADの臨床診断基準は臨床症状に重点をおいた除外診断であるため、ADと鑑別が困難な非AD型認知症の一部はADと診断されている可能性が高い。臨床的にはADの診断であってもPiB-PETが陰性である場合は非AD型認知症の可能性が高いと考えられる。またPiB 陰性認知症のなかには少数ではあるがPiB-PET以外の検査ではADを強く疑わせる症例があることにも留意すべきである。これらのPiB-PETの登場によってADの診断精度は飛躍的に上昇したがPiB-PETで100%ADの診断が可能となったわけではなく、髄液バイオマーカーや他の検査所見をあわせた総合的な診断が望ましい。

文献.....

- 1) Kunk WE et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004
- 2) Shimada H et al: Pittsburgh compound B-negative dementia: a possibility of misdiagnosis of patients with non-alzheimer disease-type dementia as having AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol* 24: 123-126, 2011
- 3) Plassman B et al: L Comparison of clinical and neuropathologic diagnoses of Alzheimer's disease in 3 epidemiologic samples. *Alzheimers Dement* 2: 2-11, 2006
- 4) Silverman DH et al: Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 286: 2120-2127, 2001
- 5) Kosaka K: Diffuse lewy body disease in Japan. *J Neurol* 237: 197-204, 1990
- 6) Cairns NJ et al: Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid beta in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report. *Arch Neurol* 66: 1557-1562, 2009
- 7) Rosen RF et al: Deficient high-affinity binding of Pittsburgh compound B in a case of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol* 119: 221-233, 2010
- 8) Ikonomic MD et al: Early AD pathology in a [¹¹C] PiB-negative case: a PiB-amyloid imaging, biochemical, and immunohistochemical study. *Acta Neuropathol* 23: 433-447, 2012
- 9) Ferrer I et al: Argyrophilic grain disease. *Brain* 131: 1416-1432, 2008
- 10) Adachi T et al: Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 69: 737-744, 2010
- 11) Jellinger KA et al: Neurofibrillary tangle-predominant dementia: comparison with classical Alzheimer disease. *Acta Neuropathol* 113: 107-117, 2007
- 12) Neary D et al: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51: 1546-1554, 1998

Summary

Follow-up study of [¹¹C]PiB-PET negative dementia

¹¹C-PiB-PET allows the in vivo assessment of amyloid plaque burden in the brain. Although most of AD are associated with higher cortical binding of ¹¹C-PiB on PET scanning, a lack of increased PiB uptake in some AD subjects have been previously described. The aim of this study is to assess the rate of changes of amyloid deposition in PiB negative dementia during follow up period up to 22 months. In conclusion, insignificant changes in PiB retention were observed in all the patients in spite of clinical deterioration during the follow-up. Though follow up period is short, PiB negative dementia may shows different clinical course and MRI image compared with typical AD.

Suzuka Ataka et al
Department of Geriatrics and Neurology
Osaka City University Graduate School of Medicine

眼窩領域の¹⁸F FDG-PET/CTの有用性とピットフォール

菅 一能*1 松永尚文*2 梶原浩司*3 大石真理子*4 藤岡裕士*5

■ はじめに

眼窩領域は解剖学的に狭い部であるが、リンパ組織や涙腺、神経組織由来などの原発性腫瘍、隣接する組織からの腫瘍進展による続発性腫瘍に加え遠隔臓器原発巣からの転移腫瘍も起こり、さらに炎症・肉芽腫性病変も発生する¹⁻⁶⁾。これらの眼窩領域病変の画像診断には、これまで高分解能画質のCT、MRIが重要な役割を果たしてきた。他領域と同様に本領域の各種疾患においても、ブドウ糖代謝情報を提供する¹⁸F FDG-PET/CTも重要な役割を担うと期待される。本稿では過去5年間に経験した眼窩領域の腫瘍性病変や炎症・肉芽腫性病変のFDG-PET/CT検査の自験例を提示し、これらの各種疾患の検出や評価におけるFDG-PET/CTの有用性とピットフォールを文献的考察を加え論ずる。

① 対象と方法

対象は、当施設で過去5年間にFDG-PET/CT検査が行われた眼窩領域の腫瘍性または炎症性・肉芽腫性病変を有した合計51患者（男性31例、女性18例、年齢：23～87歳）である。悪性腫瘍は合計38例で、このうち眼窩内原発の悪性腫瘍16例は全例が悪性リンパ腫（びまん性大細胞性B型リ

ンパ腫9例、マルトリンパ腫6例、小細胞性リンパ腫1例）で、残り22例は隣接組織から眼窩内に腫瘍進展した続発性悪性腫瘍（上顎洞癌10例、鼻副鼻腔癌や口蓋腫瘍6例、篩骨洞や鼻粘膜の悪性黒色腫3例、上顎洞の悪性線維性組織球腫1例、頭蓋咽頭腫の悪性転化1例、軟骨肉腫の眼窩内転移1例）である。良性病変は合計13例で、眼窩内原発の良性腫瘍2例（海綿血管腫1例、神経鞘腫1例）と続発性良性腫瘍2例（眼窩先端症候群を来した髄膜腫2例）、および炎症・肉芽腫性病変9例（炎症性偽腫瘍3例、眼窩先端症候群を来した真菌症2例、異物性肉芽腫1例、ミクリクツ病による涙腺炎1例、サルコイドーシス1例、大動脈炎症候群1例）である。悪性腫瘍9例では、放射線化学療法後の治療効果判定や再発巣の有無評価のために複数回のFDG-PET/CT検査が行われた。

使用したFDG-PET/CT装置は、GSO（Zr添加）を検出器とするPET装置と16列検出器CTの合体装置で、患者は検査前5時間以上の絶食とし、¹⁸F FDGを3.5 MBq/kg静注した後は、アイマスクをして閉眼とし可及的に眼球を動かさないようにして50分間、安静とした。投与60分後から1ベット2.3分で頭部から大腿部までの全身像を撮像し、眼窩を中心に1ベット10分で追加撮像した。撮像中も閉眼とし可及的に眼球を動かさないようにした。頭

*1 K. Suga セントヒル病院 セムイPET診断・放射線治療サイト *2 N. Matsunaga 山口大学医学部放射線科
*3 H. Kajiwara 同 脳神経外科 *4 M. Oishi 同 神経内科 *5 Y. Fujioka 同 眼科
〔索引用語：眼窩腫瘍，¹⁸F-フルオロデオキシグルコース，PET〕

神経変性疾患における PET 画像の臨床・病理対応

Comparative analyses of neurodegenerative diseases by PET and postmortem neuropathology

東京都健康長寿医療センター研究所
附属診療所所長

東京都健康長寿医療センター病理診断科

Kenji Ishii 石井賢二[●] Hiroyuki Hatsuta 初田裕幸

国立精神・神経医療研究センター病院
臨床検査部医長

東京都健康長寿医療センター
高齢者ブレインバンク研究部長

Yuko Saito 齊藤祐子[●] Shigeo Murayama 村山繁雄

Summary

PET は神経活動の指標となる基礎循環代謝量のほか、さまざまな神経伝達機能を非侵襲的に定量測定できるので、病態プロセスを多面的かつ経時的に追跡できる。病理学的評価は病態の物質的基盤を確認し最終診断を提供する。この両者の関係は相補的であり、画像と病理の有機的連携により病態理解と診断治療法の開発を促進することができる。

病理診断は、臨床診断基準が確立していない疾患や診断の難しい症例では生前の画像に確実な意味を与えてくれる。一方、PET による機能指標は神経障害の検出感度が高く、また全脳を繰り返し観察できるので、疾患の時空間的進展を明確にできる。

機能画像と病理の対比を行うためには、画像病理の脳部位対応を確実にするための画像処理方法の構築、PET と病理の双方において定量評価指標を確立するなどの技術的問題の解決が必要となる。これらについて、具体的症例を提示し解説する。

Key words

- PET (positron emission tomography)
- 画像病理対応
- glucose metabolism
- dopamine transporter
- amyloid β

I はじめに

ポジトロン CT (positron emission tomography ; PET) は陽電子放出核種 (ポジトロン) で標識した薬剤を体内に投与し、その分布を断層画像に撮影することにより、さまざまな臓器の機能を三次元的に捉えることのできる技術である。PET は全身の悪性腫瘍の診断に広く用いられるようになったが、脳機能に関しては、血流、酸素代謝、ブドウ糖代謝といった基礎代謝量のほか、ドパミン、アセチルコリン、GABA、セロトニン、ヒスタミンなどの神経伝達機能を測定することができ、非侵襲的に脳における病態プロセスを多面的かつ経時的に評価することが可能である。本稿では経時的に進行する病態である変性疾患の診断を中心に、生きた神経病理、すなわち動的神経病理としての PET の意義について考察する。

II PET と病理の相補的關係

1. PET に基づく病理解理解

病理学的手法は組織を構築する細胞の分布や形態的变化を観察できるほか、特殊染色やモノクローナル抗体を用いて、特定の物質や構造の存在を検出することが可能である。その感度と特異性は評価する項目によって異なる

るが、病理における形態的診断は、特異性は高いが感度は必ずしも高くはない。これに対してPETによる機能的診断は、変化を検出する感度が高いのが特徴である。たとえば、神経細胞脱落を病理で認識するためには、30~50%の細胞数の減少があつてはじめて確実な記載ができるといわれている。これに対し、PETで血流や代謝などの機能指標を測定する場合、10%程度の変化があれば通常容易に検出できる。また、病理診断は、ある個体の最終的な姿を検索することになるが、PETはそこに至るまでの経過を繰り返し観察することができる。さらに、病理学的検索は特定の限られた脳部位をサンプルして行われるが、PETのような画像診断では全脳を探索的に検索することが容易である。したがって、従来の病理学で注目されていなかったような変化、あるいは脳部位についての検索をPETの所見に基づいて提案することが可能となる。

2. 病理に基づくPET理解

これとは逆に、病理診断が画像診断に大いに寄与するところがある。画像診断の研究は臨床診断を根拠に行われるのが通常であるが、その研究の質は臨床診断基準の精度にかかっている。臨床情報に基づく診断基準が確立していない疾患では、病理診断の確定した症例の生前の画像所見を後方視的に研究する手法が最も確実なエビデンスを提供してくれる。われわれの研究所では東京都健康長寿医療センターと共同して、老年者の認知症患者やパーキンソン病関連疾患の臨床像をPETも含めて初期から前向きにフォローアップしており、最終的に病理学的検索にかかる症例が蓄積されている。このようなデータに基づく研究は、認知症患者やパーキンソン病関連疾患における病態の理解と画像診断法の確立に大きく貢献していくことができると考えている。

III 動的神経病理としてのPET検査法

神経変性疾患の病態評価に有用な代表的PET検査法としては、脳ブドウ糖代謝測定、脳ドパミン神経機能測定、脳GABA_A受容体密度測定、脳アミロイドイメージ

ングを上げることができる(図1)。

1. 非特異的脳機能マーカーとしての糖代謝測定

脳はその神経活動のエネルギー源であるATP産生をもっぱらブドウ糖の酸化的リン酸化によって得ているため、局所脳ブドウ糖代謝は局所の神経活動をよく反映し、脳疾患の診断や病態を理解するうえで重要な情報である¹⁾。アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)はシナプス機能の低下が神経細胞脱落に先行するので、早期診断にはFDG-PETによる機能診断の感度が高いと考えられる。また、脳変性疾患は、疾患によって脳機能低下を生じやすい部位に特徴があるので、全脳の糖代謝の分布を三次元的に把握することにより鑑別診断に有用な情報を得ることができる。図2は近時記憶障害の発現から13年間経過を追跡したAD患者におけるFDG-PETの変化を示す。代謝低下は楔前部、次いで左の側頭頭頂葉から始まり、やがて対側の側頭頭頂葉、両側の前頭葉に及ぶ経過が観察される。

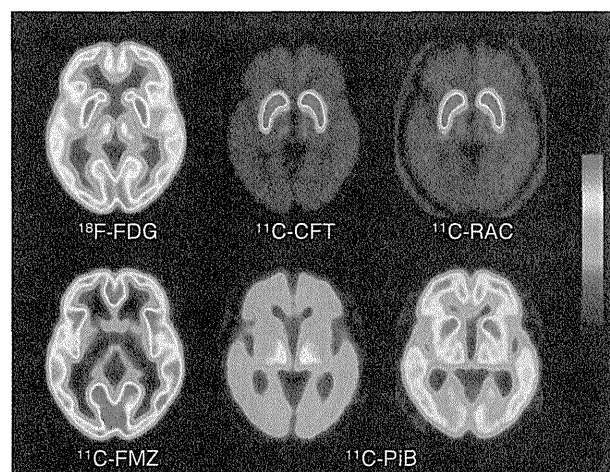


図1 脳変性疾患の病態評価に有用なPET検査

上段左より脳ブドウ糖代謝(¹⁸F-FDG)、ドパミントランスポート密度(¹¹C-CFT)、ドパミンD_{2/3}受容体密度(¹¹C-RAC)、下段左よりGABA_A受容体密度(¹¹C-FMZ)、アミロイドβ沈着(¹¹C-PiB: 左が陰性、右が陽性)。FDG: fluorodeoxyglucose, CFT: 2β-carbomethoxy-3β(4-fluorophenyl) tropane, RAC: raclopride, FMZ: flumazenil, PiB: Pittsburgh Compound-B

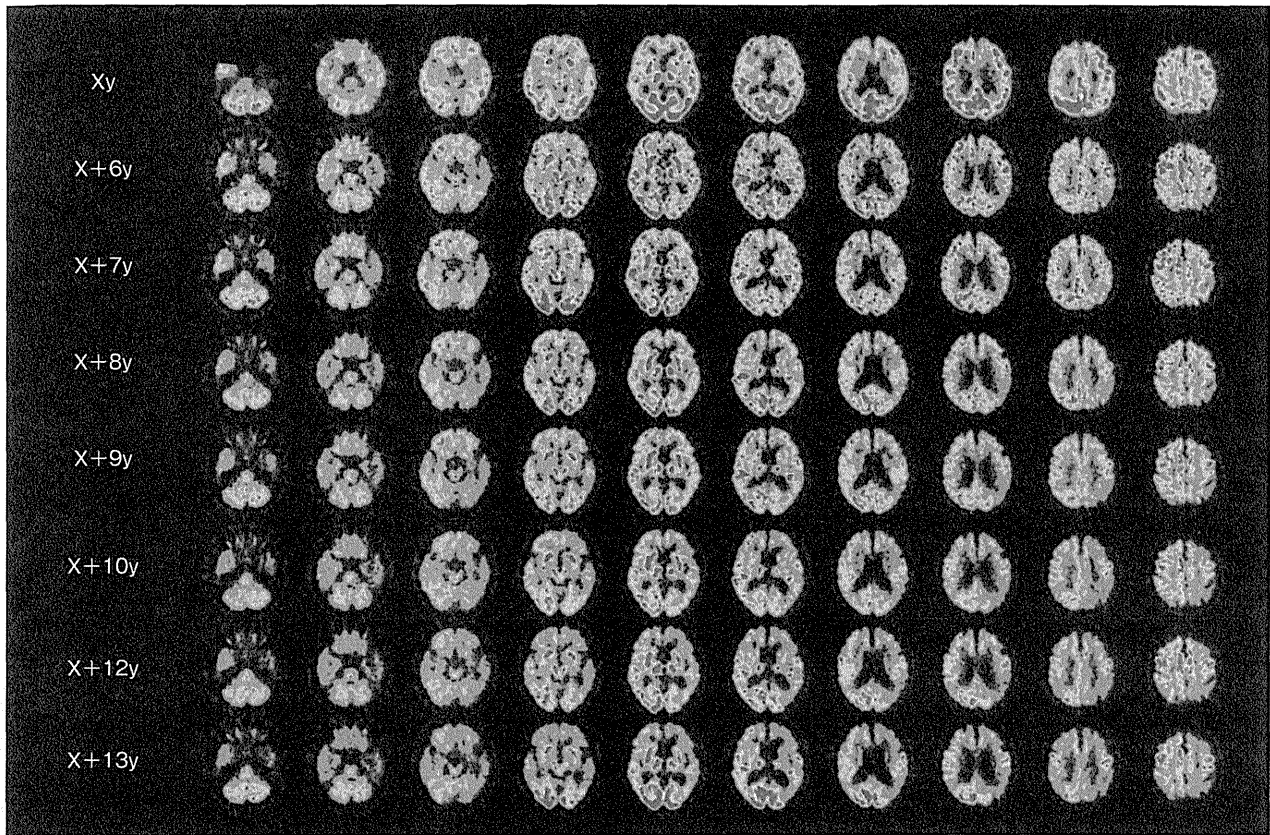


図2 アルツハイマー病の進行に伴う FDG-PET 画像の変化

75歳時に近時記憶障害で発症，その後13年後まで経時観察したFDG-PETを示す。代謝低下は両側の節前部，次いで左の側頭頭頂葉から始まり，やがて対側の側頭頭頂葉，両側の前頭葉に及ぶ経過が観察される。

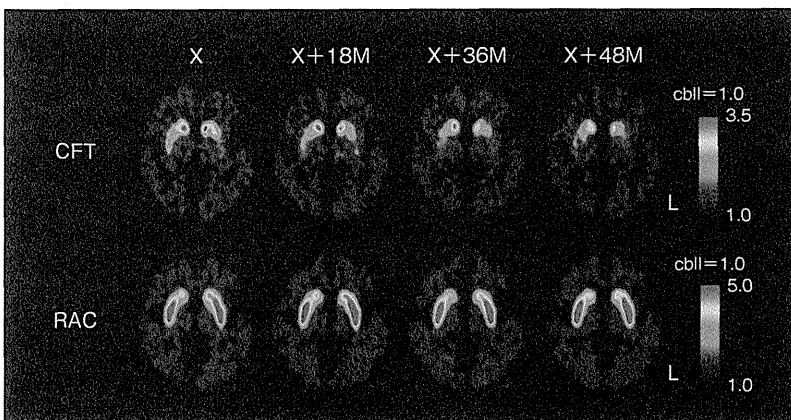


図3 パーキンソン病の進行とPETによるドパミン機能画像の変化

71歳女性で右手の振戦で発症し，Hoehn & Yahr I度からIII度まで未治療で観察した4年間の経時的変化を示す。CFTによるドパミントランスポータ密度(節前機能)の低下が黒質変性の進行を反映している。RACによるドパミンD₂受容体密度(節後機能)には変化がなく線条体の変性がないことを示している。

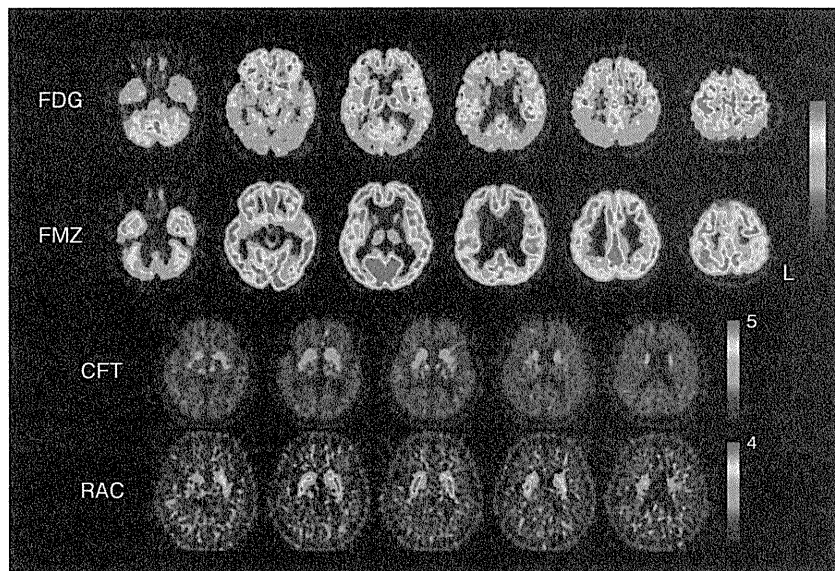


図4 レビー小体型認知症における神経細胞密度変化

72歳男性, 上段より脳ブドウ糖代謝(FDG), GABA_A受容体密度(FMZ), ドパミントランスポータ密度(CFT), ドパミン受容体密度(RAC)のPET画像を示す。両側の側頭頭頂後頭葉の広範な代謝低下が認められるが, 同部位の神経細胞密度はよく保たれている。ドパミン系では尾状核も含む高度なドパミン節前機能低下が認められるが, ドパミン受容体密度は正常である。

2. ドパミン節前・節後機能

動作緩慢や筋固縮, 振戦などのパーキンソン症状を呈する疾患は, 黒質線条体ドパミン神経系の神経伝達効率の低下が共通した背景であることが知られている。PETではドパミンを産生放出する節前神経線維と, ドパミンの受容体がある節後神経線維の機能を別々に画像として診断することができる。節前マーカーとしては, ドパミン合成貯留能をみる¹⁸F-Dopa, ドパミン再取り込み部位(ドパミントランスポータ)を標識する¹¹C-CFTなどが用いられている。一方, 節後マーカーとしては, D₂/D₃受容体を標識する¹¹C-raclopride や¹¹C-N-methylspiperoneなどが用いられる。

このドパミン節前マーカーは黒質変性の指標として, 節後マーカーは線条体変性の指標として用いることができる。

パーキンソン病では被殻における節前機能が被殻後背側部から低下してくるが, 尾状核は相対的に保たれる。臨床症状に左右差のある症例では, 症状の優位側と対側の被殻で低下が高度である。一方, 節前機能の低下している領域ではドパミン受容体密度は正常かやや増加する。被殻のドパミン節前機能低下と運動障害, 特に寡動がよく相関することが知られており, 節前機能は疾患の

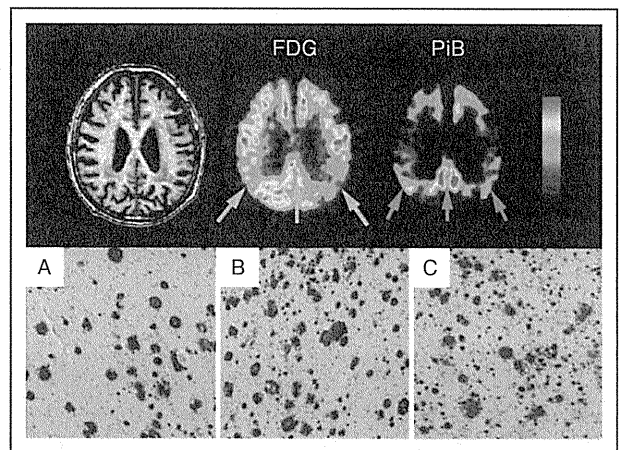


図5 PETによるアミロイドイメージングと病理

85歳男性, アルツハイマー病。左よりMRI, FDG-PET(ブドウ糖代謝), PiB-PET(アミロイド蓄積)。頭頂葉, 後部帯状回のブドウ糖代謝の低下(青矢印), 前頭葉, 頭頂葉, 後部帯状回にアミロイドの集積(赤矢印)を認める。剖検病理検索では, PiB-PETでアミロイド沈着の認められた前頭葉中前頭回(A), 楔前部(B), 線条体(C)に多数の老人斑を認めた。

進行をよく反映する²³⁾(図3)。

3. GABA_A受容体による神経細胞密度推定

GABA_A受容体は中枢神経系に最も広範に存在する抑

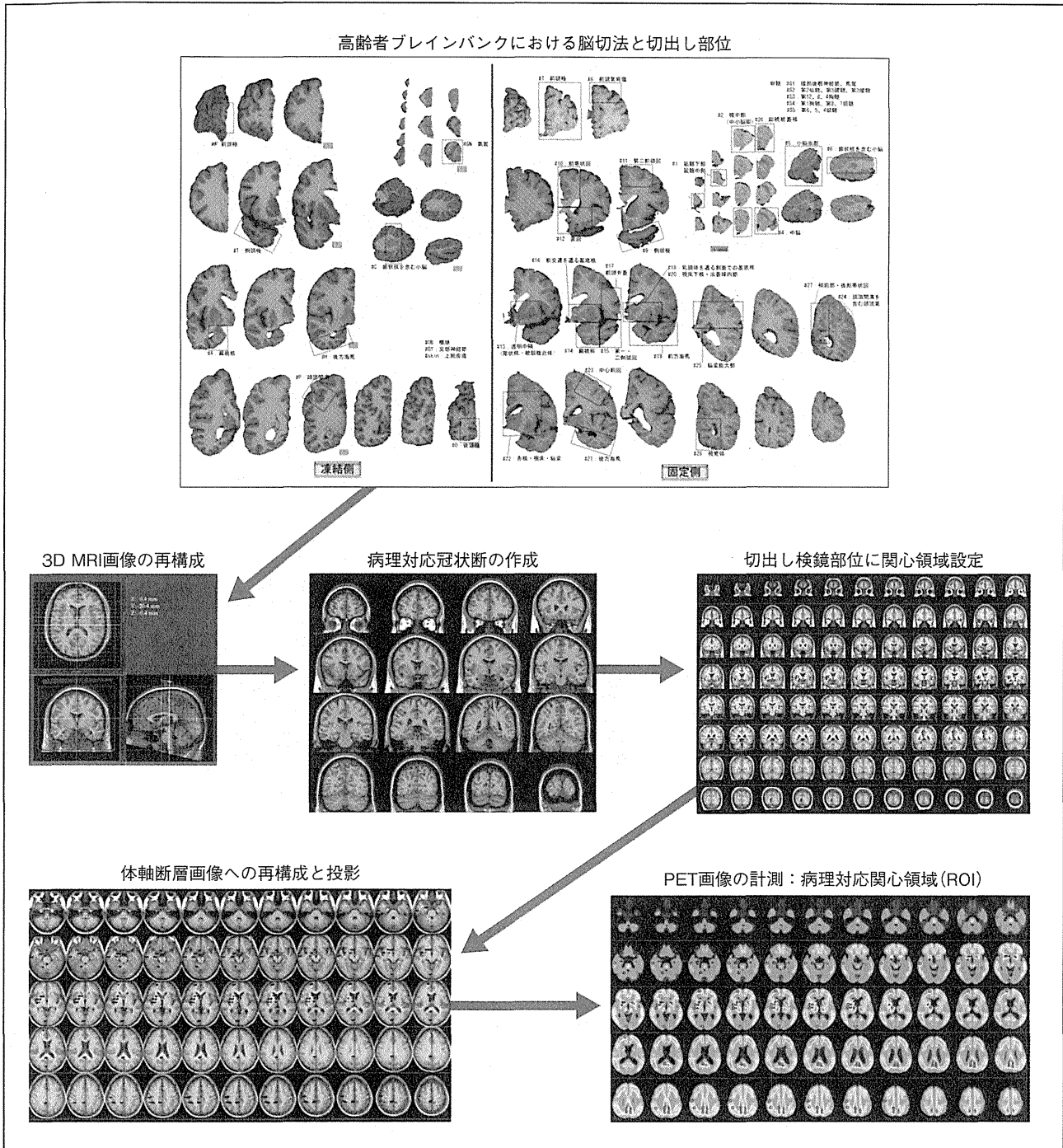


図6 剖検病理とPETの対応法
 剖検脳の切出し検鏡部位とPET画像を対応させるため、同一被験者の3D MRIデータを介在とし、検鏡部位に一致した関心領域をPET画像上に設定し計測することができる。これにより、脳局所におけるアミロイドイメージングの集積量と同部位の老人斑密度を対応させ検査することができる。

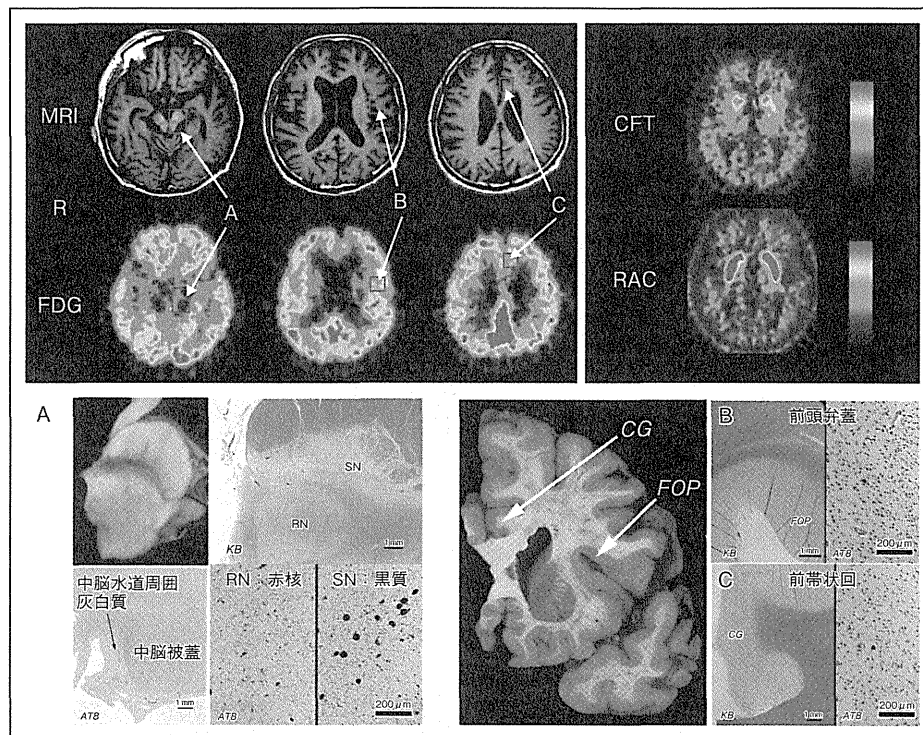


図7 進行性核上性麻痺症例のPET 病理対応

62歳時に実施されたMRI およびPET 所見を上段に、病理所見を下段に示す。FDG-PET では中脳(A)、前頭弁蓋部(B)、前帯状回(C)の代謝低下が認められた。ドパミンPET ではCFT(ドパミントランスポータ密度)は線条体全般、特に被殻の後方領域で著明に低下、RAC(ドパミンD₂受容体密度)はほぼ正常である。病理所見では、A:中脳被蓋は萎縮し、黒質は褐色調であり、中脳被蓋、中心灰白質、黒質、赤核などにタウオパチーを認める。BおよびC:前頭弁蓋(FOP)、前帯状回(CG)は萎縮しているがタウオパチーは軽度であった。前頭弁蓋部と前帯状回における代謝低下は主として萎縮を反映していたことがわかった。

制系神経受容体であり、神経細胞体と樹状突起に多量に存在する。そのため、神経細胞密度を反映する構造的マーカーとみなすことができる。¹¹C-flumazenil は、SPECT 用診断薬として開発された類似化合物の¹²³I-iodozepam と同様、GABA_A 受容体の代表的な標識薬剤である。この診断薬は、てんかんの焦点診断に広く用いられているほか、虚血性疾患や変性疾患における細胞障害の進展を評価するのに用いることができる⁴⁾⁵⁾。図4はレビー小体型認知症の72歳男性のPET 所見で、側頭頭頂後頭葉の代謝低下が観察されるが、同部位におけるGABA_A 受容体密度はよく保たれており、後方領域の代謝低下はこの部位の神経細胞脱落を反映しているのではなく、シナプス機能障害を反映していると考えられる。

4. アミロイドβ沈着の画像化

アミロイドイメージングが実用化して約10年経つが、この診断技術により、ADのアミロイドカスケード仮説が検証されるとともに、ADの発症前からの病態の追跡が可能となった^{6)~10)}。¹¹C-PiBをはじめとするアミロイドPET診断薬の画像と脳病理との対比が行われ、診断薬の集積が線維型アミロイドβ(老人斑)密度を反映していることが示されている(図5)。ADの最も初期からの病態を追跡する病態特異的マーカーとして、早期診断に用いることができるほか、陰性所見であれば、事実上ADを否定することができるので、積極的にAD以外の背景病理を想定する根拠として、検査結果を用いることもできる。また、アミロイド制御薬が実際に脳アミロイド

を減らすことができるか検証するツールとしても用いられる。

IV 病理と PET の対応例

1. PET 画像・病理対応法

われわれの施設で PET 画像と病理所見とを比較するために行っている方法を紹介する(図6)。PET-病理対比のためには、病理学的評価において標本として検鏡している部位を、正確に対応させ、PET 画像上で計測する必要がある。その介在として、3D MRI を用いている。図6上段は東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンクのアミロイド PET 実施者の切出し部位である。被験者の MRI をブレインカッティングと同じ角度の冠状断に切り直し、病理評価を実施する部位を確認し、マークする。次にこの MRI データを体軸断層に再構成し、PET 画像を重ね合わせる。そしてマークの位置に関心領域を設定し、対応する PET 画像を計測している。これにより、顕微鏡的病理所見と PET 計測値を直接対比することができる。この比較において注意すべきことは、検索する脳組織の容積を対応させる必要があることである。PET 画像は空間解像度がそれほどよくないので、設定した関心領域で得られる計測値は、関心領域内とその周辺の脳組織の平均的指標と考えられる。一方、顕微鏡的病理所見は、これに比べるとピンポイントの観察であり、PET の関心領域に対応する十分なサンプルを行うことが重要である。

2. PET-病理対応例

図7に PET 所見の根拠を検索した PET-病理対応例の所見を示す。60歳時に発症した進行性核上性麻痺の症例で、発症後2年で画像評価、その1年後に心疾患により死亡し剖検評価を行っている。画像所見では、進行性核上性麻痺に特徴的な中脳被蓋の萎縮と、中脳・前頭弁蓋部皮質・前帯状回の代謝低下を認め、ドパミントランスポート密度の著明な低下があり、黒質変性が示唆された。病理では中脳所見の根拠としてのタウオパチーが認められたが、前頭弁蓋部と前帯状回の代謝低下の根拠と

しては、局所の萎縮以上の病理は認められず、代謝低下、萎縮、タウオパチーがどのように関連しているのか、さらに検討が必要であることがわかった。

V おわりに

脳変性疾患における PET と病理の対応の意義について述べた。病理確定診断に基づいて生前の PET 画像の意義づけができるだけでなく、PET は疾患のはじめから病態進展を反映する時間軸情報と、全脳を網羅する空間的情報を病理に付与することができる。両者の対比は病態の理解にきわめて有効である。

文 献

- 1) Hertz L, Diener GA : Energy metabolism in the brain. *Int Rev Neurobiol* **51** : 1-102, 2002
- 2) Guttman M, Burkholder J, Kish SJ, et al : [¹¹C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naïve Parkinson's disease ; Implications for the symptomatic threshold. *Neurology* **48** : 1578-1583, 1997
- 3) Eckert T, Barnes A, Dhawan V, et al : FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. *Neuroimage* **26** : 912-921, 2005
- 4) 石井賢二 : [¹¹C]フルマゼニルによる GABA_A 受容体 PET イメージング. *Radioisotopes* **59** : 49-58, 2010
- 5) 石井賢二 : GABA 受容体のイメージング. *Clin Neurosci* **30** : 1394-1396, 2012
- 6) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, et al : Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **10** : 24-35, 2002
- 7) 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
- 8) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, et al : *In-vivo* imaging of Alzheimer disease β -amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* **12** : 584-595, 2004
- 9) Villemagne VL, Klunk WE, Mathis CA, et al : A β imaging ; Feasible, pertinent, and vital to progress in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **39** : 209-219, 2012
- 10) 石井賢二 : アミロイドイメージングとアルツハイマー病の発症予測・予防研究. *Med Sci Digest* **38** : 432-435, 2012



認知症の最近の話題

アミロイドイメージングの 現状と有用性*

● 石井賢二**

Key Words : amyloid imaging, PET, preclinical Alzheimer disease, asymptomatic cerebral amyloidosis, prevention

はじめに

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイドβ(Aβ)の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術であり, この技術の実用化は, Alzheimer病(AD)の臨床研究にブレークスルーをもたらした. すなわち, 従来は死後脳の病理学的検索から類推されていたAβ脳内沈着とAD発症との関係が, 生きた人の経時的観察によって検証できるようになったからである. アミロイドカスケード仮説¹⁾では, Aβ脳内沈着がADのもっとも早期のイベントとして無症候のうちに始まり, それに引き続く神経機能障害, タウ沈着, 神経細胞脱落, それらの総和的結果としての認知機能障害の発現, という病態進展の流れが想定されている. 現在Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究をはじめとする追跡研究によって細部の病態メカニズムを確認しながら, 疾患の早期診断・発症予測法を確立するとともに, どのようなタイミングで, どのような介入を行うことがこの疾患の克服につながるのかが検討されつつある.

実際には応用臨床研究とともに, アミロイドイメージングの意義そのものを検証する研究や治験も同時平行して進められてきた. アミロイ

ドイメージングが脳における老人斑の密度を推定する診断技術であるならば, その有用性は臨床診断や他の画像診断との対比で検証することはできず, アミロイドPET被験者の死後脳病理所見か生検脳病理所見とPET所見とを対比することによってしか検証できない. 世界的標準薬として使われている¹⁴C-PiBや, 現在治験の進められている診断薬では, AD診断に匹敵するレベルの老人斑密度ではPETと病理の相関がきわめて良好にあることが確認されつつあり²⁾, アミロイドイメージングを用いた臨床研究の意義もより一層明確なものとなってきている.

2011年に27年ぶりに改定されたADの臨床診断基準には, 病態進展を客観的に示す指標として, アミロイドイメージングを含むバイオマーカーが組み込まれた(図1). こうした流れを背景に, 2012年4月, アメリカ食品医薬品局(FDA)はアミロイドイメージング診断薬¹⁸F-florbetapir (AV-45)を新薬として承認し, 日常臨床での使用も可能となった. 本稿では, アミロイドイメージングについて, これまでの知見を概説するとともに, 今後のAD診療や治療薬開発に何をもたらすのかを考察したい.

アミロイドイメージング診断薬 開発の現状

これまで提案されたアミロイドイメージング診断薬は, アミロイド組織染色に用いられてい

* Current status and usefulness of amyloid imaging.

** Kenji ISHII, M.D.: 東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所(☎173-0022 東京都板橋区仲町1-1); Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology, Tokyo 173-0022, Japan.

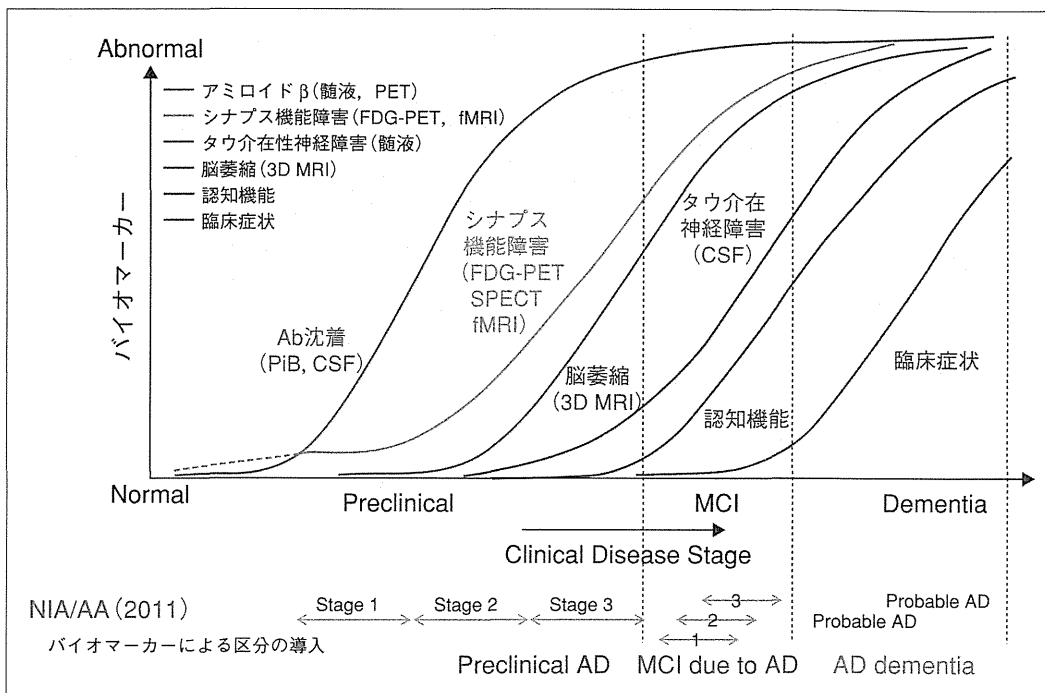


図1 新しいAlzheimer病診断基準(NIA-AA 2011)とバイオマーカー(文献²⁵⁾より改変引用)

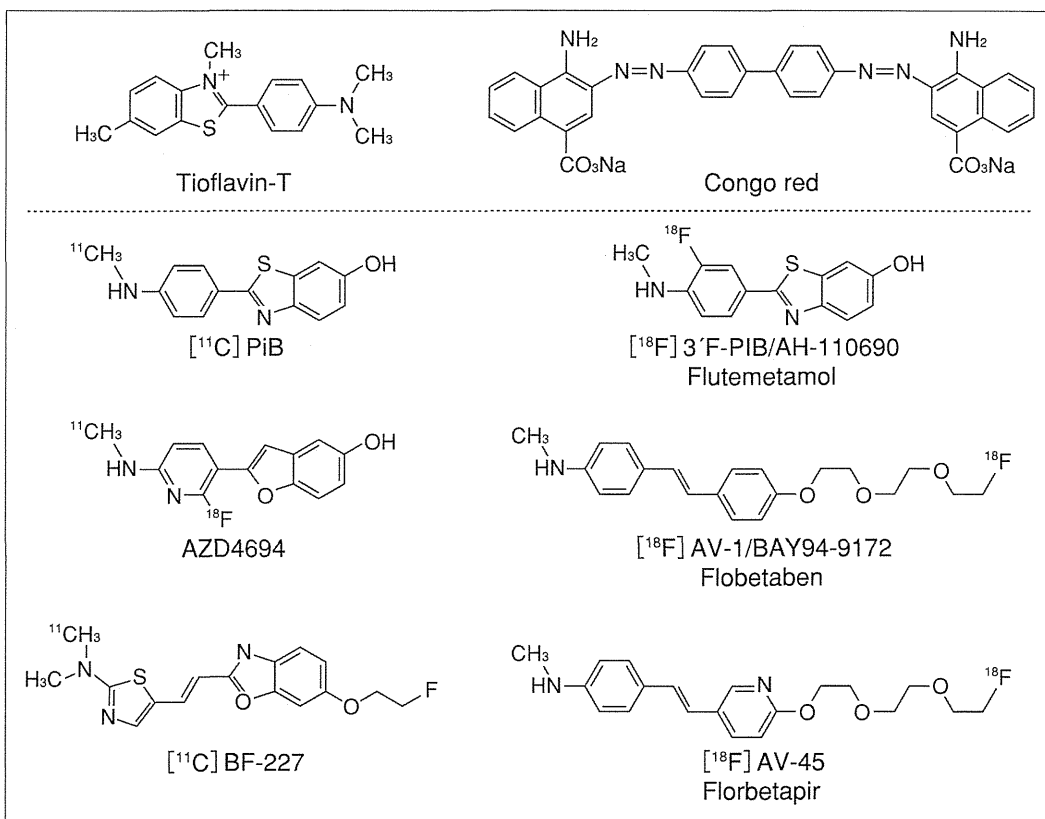


図2 代表的なアミロイドPET診断薬

アミロイド組織染色に用いられている色素であるCongo redやtioflavin-Tの類似化合物が多く用いられている。

る色素であるCongo redやtioflavin-Tの類似化合物を放射性同位元素で標識したものである(図2)。

ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発された¹¹C-PiBは、Aβに対する結合性の感度と特異