

図3 ^{11}C -PiBによるアミロイドイメージング

上：集積のない健常者(陰性画像10例の平均)，下：集積のあるAlzheimer病患者(陽性画像10例の平均)。 ^{11}C -PiB投与後40～60分に撮影した画像における集積を，小脳皮質への集積により基準化して表示。陰性画像では大脳白質，視床，小脳髄質，脳幹部に非特異的な少量の集積がみられるが灰白質への集積は少ない。陽性画像では灰白質特に前頭葉，節前部・後部帯状回，側頭葉，頭頂葉，線条体腹側部への集積が白質への非特異的集積を大きく上回る。

性いずれもが高い優れた性質を持ち，世界の多数の施設でこれを用いた臨床研究が積み重ねられて³⁾，ADの初期病態研究に新たな境地を切り開いた。 ^{11}C -PiBは，半減期約20分の放射性同位元素 ^{11}C で標識されているため，検査を実施するためには院内サイクロトロンおよび合成装置のハードと，製造および品質管理のソフトを併せ持つことが必要で，普及には大きな壁がある。現在わが国に約300あるPET施設のうち， ^{11}C -PiB検査を実施可能な施設はわずか20施設程度にとどまる。半減期の長い ^{18}F で標識したアミロイドイメージング診断薬が開発され，供給体制が整えば，現在腫瘍診断に広く用いられている ^{18}F -FDGと同様，PET撮影装置さえあればアミロイドイメージング検査が実施可能となる。これまで ^{18}F -florbetaben (BAY97-7142またはAV1/ZK)， ^{18}F -flutemetamol (GE-067またはAH110690)， ^{18}F -florbetapir (AV-45)の第III相治験が実施された。3剤のうちAV-45は北米のAD観察研究ADNI2においても採用されるとともに，2012年4月にはいち早くFDAの承認を受けた。3剤についてはこれまで臨床研究や治験の結果が論文として発表されているが^{34)～6)}，その性質はよく似ており，集積の特性も ^{11}C -PiBの結果ともよく相関し，十分な実用性があると期待される。ただし，これら3剤は ^{11}C -PiBと比べ白質への非特異的集積が多いので，灰白質における早期の少量の特異集積を検出する感度がやや低いのではないかといわれて

いる。最近開発されたAZD4694はこの点を改善した特徴を持つアミロイドイメージング診断薬として期待されている⁷⁾。

アミロイドイメージング 臨床研究の進展

ADと臨床診断された患者におけるアミロイドPET所見は，おおむね9割以上の陽性率が報告されている³⁾⁸⁾。AD患者における陰性所見は，むしろ臨床診断基準による偽陽性(誤診)を検出していると考えられている。アミロイドPET陰性であるが，病理学的にはADである症例が存在する可能性は否定はできないが現実的にはきわめて稀であろうと考えられている。A β に対する脆弱性の高い個体において，アミロイドPETの検出閾値が病的集積のレベルを上回ってしまう可能性，コンフォメーションの違いにより ^{11}C -PiB結合能が低いアミロイドが集積するADが存在する可能性，アミロイド構造を形成しにくい変異型A β の関与するAD⁹⁾などが想定される。

アミロイドPETでみたA β の脳内集積は，前頭葉，楔前部および後部帯状回で特に高く，側頭頭頂葉の外側部，線条体がこれに次ぎ，後頭葉や一次運動感覚野では相対的に低い³⁾⁸⁾(図3)。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められるA β の脳内集積の分布¹⁰⁾とおおむね一致している。

A β の沈着がAD脳でなぜこのような分布を取るのかについてはまだよくわかっていない。脳の

表1 Alzheimer病診断に用いられるバイオマーカー

A. アミロイドβ沈着のバイオマーカー
1. 髄液Aβ ₄₂
2. アミロイドPET画像
B. 神経障害のバイオマーカー
1. 髄液tau/リン酸化tau
2. 海馬容積(体積計測)または側頭葉内側部萎縮(視覚判定)
3. 脳萎縮速度
4. FDG-PET画像
5. 脳血流SPECT画像

(文献²⁴⁾より改変引用)

部位によるsynaptic reserveの違い, default mode networkと呼ばれる安静時局所脳活動との関連¹¹⁾, 脳局所における遺伝子発現の違い, 可溶性Aβと線維型Aβの分布の違い, 老人斑と神経原線維変化の分布の違いなどに基づいた仮説の構築が試みられている。

Aβ沈着と認知機能の指標, あるいは局所脳糖代謝や脳萎縮との相関は予想されたほど必ずしも明瞭ではない³⁾⁸⁾¹²⁾. Aβ沈着から神経細胞障害, そして, 認知機能障害の発症に至るまでには複雑な物質のプロセスが介在し長い時間を要するので, 上流と下流の現象に同時的な相関が見出しにくいというのが一つの解釈である. それゆえ, アミロイドPETは臨床症状進展の指標としては適切ではなく, AD発症前に潜行するAβ蓄積のイベントを感度良く検出するマーカーとして考えられるようになった。

軽度認知障害(MCI)における¹¹C-PiB検査結果は多数報告されているが, 多くが60~70%程度の陽性率を報告している⁸⁾¹²⁾¹³⁾. 興味深いことは, MCI症例の¹¹C-PiB集積量は, ADと同等レベルか健常者と同等レベルのおおむね2群に別れ, その中間は少ないことである. このことは, Aβ沈着がMCIの段階でほぼプラトーに達していることを示唆している. また, アミロイドPET陽性を呈するMCIは高率にADに移行することも指摘されている¹⁴⁾¹⁵⁾.

さらに健常老年者でも, 10~30%の陽性者が存在することが一貫して報告されている³⁾⁸⁾¹⁶⁾¹⁷⁾. これは, 死亡時に認知機能正常であった老年者における病理学的検索において, 30%前後でAβ沈着が認められるという従前の報告とよく一致

する¹⁸⁾¹⁹⁾.

アポリポ蛋白ε4型(ApoE4)はADのもっとも強いリスクとして知られているが, ApoE4保有者では非保有者に比べアミロイドPET陽性率や集積量が高いことも明らかになり²⁰⁾, ApoE4はアミロイド蓄積を促進することによりADのリスクとなることが示唆された。

¹¹C-PiB集積は髄液Aβ₁₋₄₂濃度と逆相関の関係にあることをワシントン大学のグループが報告し²¹⁾, その後多くのデータにより追認され, この両者が脳内Aβ沈着のマーカーとしておおむね同等の意義があることもわかった。

新しいAD診断基準と アミロイドイメージング

このような臨床研究の成果を基盤として, ADの臨床診断基準として広く用いられてきたNINCDS-ADRDA診断基準(1984)²²⁾が米国立老化研究所(NIA)とAlzheimer病協会(AA)により27年ぶりに改定された^{23)~25)}. NIA-AA 2011基準では, これまでのようにADを認知症に至って初めて発症する臨床疾患としてではなく, Aβの脳内沈着に始まり, 無症候期から長い複雑なプロセスを経て最終的に神経細胞障害と, その結果としての認知症に至る疾患として定義し直された. 診断基準を病期により3段階に分け, Alzheimer's disease dementia(AD性認知症), mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease(ADによるMCI), preclinical Alzheimer's disease(臨床前期AD)とし, バイオマーカー(髄液Aβ₄₂, tau, ptau, MRI, FDG-PET, アミロイドイメージングなど)がその中に組み込まれたことが大きな特徴である(図2). バイオマーカーは, Aβの脳内沈着を示すマーカーと, 機能変化と形態変化の両者を含有した形の細胞障害を示すマーカーの二つに区分された(表1). アミロイドイメージングは髄液Aβ₄₂と並び, 前者のマーカーとして位置づけられている. 臨床症状のあるAD dementiaやMCI due to ADでは, 中核的な臨床症状に加えバイオマーカーの検査結果が得られれば, それらに基づいて診断の確信度が加減される形になっている. また, preclinical ADは認知機能正常の健常者に対する評価であり, 実際にはバイオマーカーによって定義さ

表2 Preclinical Alzheimer diseaseの分類

ステージ	状態の説明	A β マーカー (PET/CSF)	神経障害マーカー (tau, FDG, MRI)	軽微な 臨床症状
Stage 1	無症候性脳アミロイドーシス	陽性	陰性	なし
Stage 2	無症候性脳アミロイドーシス +神経変性の徴候	陽性	陽性	なし
Stage 3	脳アミロイドーシス +神経障害 +軽微な認知・行動障害	陽性	陽性	あり

(文献²⁵⁾より改変引用)

れる。すなわち、A β 沈着のバイオマーカーのみが陽性であればstage 1, 神経障害のバイオマーカー陽性所見が加わればstage 2, さらに自覚的物忘れなど、なんらかの軽微な認知行動障害が伴えばstage 3 と分類する(表2)。

この臨床診断基準が提案されたことにより、病態仮説に基づいたAD克服に至る道筋が明確になった。今後、ADの根本治療薬の治験は神経細胞障害の軽い、より早期の時期にシフトしていくことになる。さらに、健常者をも対象とした発症予防に向けた臨床研究も加速している。

Preclinical ADの臨床研究

A β 沈着を認めるにもかかわらず認知機能が正常な人の脳では一体何が起きているのかを確認するために、無症候性アミロイド陽性者を対象とした臨床研究が最近盛んに行われており、ADの発症とその予防をめぐる近年のトピックとなっている。健常者における¹¹C-PiB陰陽性とエピソードメモリーやほかの認知指標は相関があるという報告とないという報告がある。Functional MRI (fMRI)で検出したdefault mode networkの機能的相関が¹¹C-PiB陽性健常者では¹¹C-PiB陰性健常者よりも低下しており、この方法がもっとも早期の脳機能変化を捉えている可能性が指摘されている²⁶⁾。Morminoらは、健常者における大脳への¹¹C-PiB集積量と海馬容積に逆相関があることを報告している¹⁷⁾。

これらの結果は、健常者における脳A β 沈着と認知機能低下、脳萎縮が関連することを示唆しているが、いずれも統計学的な相関レベルは低く、やはり両者の間には介在する複数のプロセスと時間が存在することを示唆している。こうした見失われている病態プロセスの詳細を盛り

込んだモデルの構築と検証が必要とされる。

アミロイドイメージングと 発症予防介入研究

ADは不可逆的なプロセスをたどり、患者や家族の社会生活に深刻な影響を及ぼすので、疾患克服の究極的な目標は発症予防であることはいうまでもない。ここ数年AD発症者を対象としたアミロイド制御薬の治験がことごとく期待はずれの結果に終わり、神経細胞障害プロセス(タウカスケード)がひとたび回り始めると、それは自立的に進展し、その時点でA β を取り除いても病態の進行を阻止できないのではないかと考えられるようになった。この点からも、AD発症者に対して効果がなかったアミロイド制御薬を、より早期の段階で、望むらくは発症前のリスク保有者に適用し、発症遅延あるいは阻止ができるかどうかを検討する臨床研究の必要が検討されるようになった。

健常者を対象とした介入研究は、多数の被験者をエントリーする必要があること、介入による健康被害の可能性があること、追跡が長期に及ぶことなど、多くの困難な問題を抱えている。こうした中で、常染色体優性遺伝型の家族性ADを対象とした追跡介入研究のプロジェクトが立ち上げられ、未発症キャリアに対する薬物介入により発症遅延が可能かを検証しようとしている。その一つはワシントン大学(セントルイス)を中心とするDominant Inherited Alzheimer Network (DIAN)研究で、対象となる常染色体優性型のADはAPP, PS1, PS2変異例で、保因者は平均43歳でADを発症し、浸透率は8割とされており、未発症者への薬物介入による発症遅延を試みる十分な倫理的基盤があると考えられている。ア

リゾナ大学のReimanらも、コロンビアの優性遺伝AD家系(presenilin-1 E280A)に属する約300名を対象とした観察および介入研究Alzheimer's Disease Prevention Initiative (API)研究をスタートさせた。

これらの常染色体優性遺伝型ADは、老年者における孤発性ADと臨床経過や画像所見がよく似ており、孤発性ADの良いモデルになると期待されている。DIANとAPIはベースラインでの解析結果を最近相次いで発表した。DIANでは、128例の対象者(家系に属する遺伝子非保有者、未発症保有者、発症保有者)の横断的解析から認知症発症の時点を基準にすると、その25年前から髄液A β ₄₂が低下し始め、15年前からアミロイドPETが陽性となるとともに、髄液tauの上昇、脳萎縮が始まり、5年前からFDG-PETで代謝低下が検出されるようになり、同時期からCDRやMMSEの評価も変化が認められるようになる、と報告している²⁷⁾。また、APIはコロンビア家系に属する50例のアミロイドPET結果の分析から、A β 沈着は認知症発症の約21年前から始まり、その後の9.4年間で急激に増加し、認知症発症の11年前にはすでにプラトーに近づくと推定している²⁸⁾。この家系の平均発症年齢は48歳であり、MCIの発現から認知症発症までは平均5年である。これらの所見は、孤発性ADのpreclinical stageやprodromal stageにおけるバイオマーカーの変化を推定する上で大いに参考となる。

カリフォルニア大学サンディエゴ校のAisenとハーバード大学のSpringらは、一歩踏み込んで遺伝性背景のない健常者の中からアミロイド陽性者1,000人をPETによりスクリーニング抽出し、アミロイド制御薬により発症予防を試みる臨床研究Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer Disease (A4)を開始した。これらの介入予防研究が、どのような薬剤を用いて発症予防を試みるのか、また、どのような評価指標により介入の有効性を検証するのかが、その成否とともに注目される。DIANではsolanezumab, gantenerumabとBEACH inhibitorの計3剤を用いることが決まっており、APIではcrenezumabを用いる。A4は2013年の早期に使用する薬剤を決定する方針である。これらの研究の成否によ

り、高血圧や高脂血症と同じようにアミロイド陽性所見(cerebral amyloidosis)を認知症発症のリスクとして検出し、発症予防のために介入する形での疾患克服へと進めるかどうか、見通しがつくであろう。

日常診療における アミロイドイメージングの適用

ADの根本治療薬が実用されていない現状で、アミロイドイメージングは日常診療でどのように使われていくのであろうか？この点は、FDAで承認されたアミロイドイメージング診断薬AV-45の添付文書に記載された適用(indication)が参考となる²⁹⁾。

まずその適用は、以下のように記されている。

・この診断薬は、認知機能障害があり、その原因としてアルツハイマー病やその他の原因が疑われている成人患者において、老人斑の密度を推定する(FDA承認添付文書より²⁹⁾、筆者訳)。

これは、この診断薬の第III相試験が病理所見(老人斑密度)をstandard of truthとし、これとPET所見とを対比する形で行われ、アミロイドPET診断薬の集積度と老人斑の密度が関連していることが示されたことと関連する。次に、

・陰性所見は、老人斑がきわめてわずかであるか、あるいはまったく存在しないことを意味し、撮影時における神経病理学的診断がアルツハイマー病であることと折り合わない、すなわち、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が低いことを意味する(同上²⁹⁾)。

と、記されている。つまり、この薬剤は陰性所見により事実上ADを否定できるという意味で臨床的インパクトがきわめて強い診断薬である。

一方、

・陽性所見は、老人斑が中等度ないし多量に存在することを意味する。神経病理学的診断がアルツハイマー病の患者において、このような密度の老人斑が観察されることが確認されている。しかし、その他の神経疾患や認知機能正常の老年者で観察されることも知られている。したがって、この所見は他の診断モダリティーの結果と合わせて評価されるべきものである(同上²⁹⁾)。

とされ、本剤による陽性所見単独でADの診断

はできず、基本的にはNIA-AA 2011臨床診断基準に沿った項目による評価が想定されている。また、使用の制限として、

・アミロイドPET陽性所見は、それ自体アルツハイマー病や他の認知機能障害をきたす疾患の診断を確定するものではない。更にこの診断薬は、認知症や他の神経疾患への将来的進展を十分予測できるかどうか、あるいは治療の有効性評価に用いることができるかどうかについても、まだ確立されていない(同上²⁹⁾。

と記し、陽性所見の判定に慎重な対応を求めるとともに、発症予測や治療薬の効果判定へ用いることは容認していない。

このため、現時点での日常臨床における適用は限定的とならざるを得ない。具体的には、若年性ADが疑われる例における診断の支持または除外、診断の難しい非定型的認知症(緩徐進行性失語症、皮質基底核症候群、後方皮質萎縮症など)におけるAD病理の関与の推定などが筆者の考える具体的な適応である。

Preclinical ADをめぐる問題

NIA-AA 2011のPreclinical ADの臨床診断基準はresearch criteriaとされているが、無症候アミロイド陽性者をpreclinical ADと定義すること自体、現時点ではアミロイドカスケード仮説の上に構築された作業仮説にすぎない。しかし、この仮説の上に初めてADの根本的な克服に向けた発症予防・遅延研究が成り立つことも事実であり、仮説と確立された知見をきちんと区別しながら、実際の運用やその倫理的影響に十分留意していかなければならない。ここでは3点ほど問題点を指摘しておきたい。

まず第一に、preclinical ADという言葉が独り歩きすることの倫理的問題である。健常者におけるアミロイド陽性所見が発症のリスクとしての正確な評価が得られていないにもかかわらず、発症が運命づけられているかのように誤解されることは、新しい診断技術が普及する過程で起こりうることである。また、この検査結果が社会的「差別」を生む可能性も指摘されている。保険料が高くなったり、社会的地位から排除されたりする可能性がないとはいえない。リスクと

しての評価が定まり、なんらかの発症遅延法が確立されるまでは、みだりに「検診」として用いるべきではないし、結果の開示や取り扱いについても十分な配慮が必要である。

第二点として、この診断基準のストーリーに乗らない症例を見出して検索することも、病態理解や治療法の開発の上で、重要な意味を持つと考えられる。すなわち、アミロイド陽性所見があっても、神経変性のプロセスが始まらないあるいはきわめて緩徐にしか進行しない例が存在することはすでにある程度知られている。このような症例は、おそらくアミロイド抵抗性の因子を持っていると考えられる。このような抵抗因子の検索も治療予防法の開発に結びつく可能性がある。

第三に、AD以外の病態とA β との関係がまだ十分わかっておらず、今後の検討が必要な課題である。Lewy小体型認知症(DLB)の病理では老人斑を伴うタイプ(common form)と伴わないタイプ(pure form)があることがKosakaによって報告されたが³⁰⁾、アミロイドイメージングでも臨床例でこのことが確認されつつある。前頭側頭型認知症でも、健常者とおおよそ同等の頻度でアミロイド陽性者が存在することが報告されている。高齢者では複合病理の共存は稀ではなく、複合病理におけるA β の存在が、単に無症候陽性者と同様なのか、併存する病理と相加/相乗効果を持った臨床的意義を有するののかの見極めが必要となる。AD以外の変性型認知症でもpreclinical stageが存在するはずであるから、このような視点を持った病態研究の展開が必要である。

おわりに

アミロイドイメージングの現状と展望について述べた。アミロイドイメージングはAlzheimer病(AD)臨床診断基準にも採用され、医薬品としての承認も始まり、いよいよ実用診断技術としての普及が始まった。また、アミロイドイメージングを活用して、AD克服に向けた健常アミロイド陽性者に対する発症予防研究がいよいよ開始され、今後の展開が注目される。

文 献

- 1) Hardy J. Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis : an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 2006 ; 9 (3 suppl) : 151-3.
- 2) Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008 ; 131 : 1630-45.
- 3) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004 ; 55 : 306-19.
- 4) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al. Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer : proof of mechanism. *Lancet Neurol* 2008 ; 7 : 129-35.
- 5) Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment : a phase 2 trial. *Ann Neurol* 2010 ; 68 : 319-29.
- 6) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand 18F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med* 2010 ; 51 : 913-20.
- 7) Cselényi Z, Jönhagen ME, Forsberg A, et al. Clinical validation of ¹⁸F-AZD4694, an amyloid- β -specific PET radioligand. *J Nucl Med* 2012 ; 53 : 415-24.
- 8) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 2008 ; 131 : 665-80.
- 9) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, et al. A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol* 2008 ; 63 : 377-87.
- 10) Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991 ; 82 : 239-59.
- 11) Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, et al. Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity : mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci* 2009 ; 29 : 1860-73.
- 12) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007 ; 68 : 1718-25.
- 13) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. PET amyloid ligand [¹¹C]PiB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology* 2007 ; 68 : 1603-6.
- 14) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008 ; 29 : 1456-65.
- 15) Koivunen J, Pirttilä T, Kemppainen N, et al. PET amyloid ligand [¹¹C]PiB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008 ; 26 : 378-83.
- 16) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [¹¹C] PiB in a nondemented population : potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* 2006 ; 67 : 446-52.
- 17) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain* 2009 ; 132 : 1310-23.
- 18) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology* 2006 ; 66 : 1837-44.
- 19) Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 1999 ; 45 : 358-68.
- 20) Reiman EM, Chen K, Liu X, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009 ; 106 : 6820-5.
- 21) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, et al. Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* 2006 ; 59 : 512-9.
- 22) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984 ; 34 : 939-44.

- 23) 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* 2011 ; 7 : 263-9.
- 24) 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* 2011 ; 7 : 270-9.
- 25) 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* 2011 ; 7 : 280-92.
- 26) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, et al. Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron* 2009 ; 63 : 178-88.
- 27) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al; Dominantly Inherited Alzheimer Network. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 2012 ; 367 : 795-804.
- 28) Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, et al. Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred : a cross-sectional study. *Lancet Neurol* 2012 ; 11 : 1057-65.
- 29) FDA. Information about Amyvid. Drugs@FDA [online]. Available from : URL : <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drugsatfda/index.cfm>.
- 30) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H. Diffuse type of Lewy body disease : progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree—a new disease? *Clin Neuropathol* 1984 ; 3 : 185-92.

* * *

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

Amyloid imaging and clinical research on prediction and prevention of Alzheimer's disease

石井 賢二

東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所



石井 賢二 (いしい けんじ)
1985年京都大学医学部卒業。'90年東京都老人総合研究所ボリートロン医学研究施設研究員。'97年米国国立衛生研究所NINDS留学。2009年東京都健康長寿医療センター研究所研究部長。研究テーマ：神経画像による臨床神経科学、特に脳の加齢及び認知症診断

Key Words: Amyloid Imaging, Alzheimer's Disease, PET, prevention

■ Abstract ■

アミロイドPETの実用化により、アルツハイマー病(AD)におけるアミロイドカスケード仮説が、臨床研究レベルで検証されつつあり、疾患克服に向けた取り組みが加速している。2011年にはAD臨床診断基準が改訂された。この中にはアミロイドPETを含むバイオマーカーが組み入れられ、軽度認知障害を呈するAD、あるいは無症候期のADという概念が取り入れられ、超早期あるいは発症前期のADに対するアプローチの道筋が明らかにされた。米国では普及型のアミロイドPET診断薬が新薬としてFDAの承認を受け、この診断技術がいよいよ日常診療における実用的診断法として歩き始めた。必然的な流れとしてアミロイドβ(Aβ)沈着の存在する健常者の存在が注目を集めている。無症候性アミロイド陽性者を検出して追跡するとともに介入による発症予防を試みる臨床研究が計画されつつあるが、北米では常染色体優性遺伝型ADの未発症キャリアを対象とした研究が開始された。

■はじめに

アミロイドPET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る。ピッツバーグ大学のKlunkとMathisが開発した¹¹C]Pittsburg Compound-B (¹¹C-PiB)の登場によってこの技術は事実上実用化し、アミロイドカスケード仮説を生きた人の経時的観察研究や介入研究によって再検証することが可能となった。

本稿ではアミロイドPET診断薬の概要、バイオマーカーを取り込んだADの臨床診断基準の改定、発症予測及び発症予防に向けた臨床研究の動きについて紹介する。

■アミロイドPET診断

これまで提案されたアミロイドPET診断薬はいずれもコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物を放射性同位元素で標識したものである(図1)。この中で、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性いずれもが高い優れた性質を持ち、世界の多数の施設でこれを用いた臨床研究が積み重ねられて¹⁾、ADの初期病態研究に新たな境地を切り開いた。わが国でも東北大学を中心に¹¹C-BF-227による臨床研究が進められた。¹¹C-PiBは、半減期約20分の放射性同位元素で標識された薬剤であり、検査を実施するためには、各施設が院内サイクロトロンおよび合成装置を備え、製造および品質管理の体制を整えることが必要で、普及には大きな壁がある。現在わが国に約300あるPET施設のうち、¹¹C-PiB検査が可能な施設はわずか20施設程度に留まる。このため、半減期の長い¹⁸Fで標識したア

■Kenji Ishii
Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

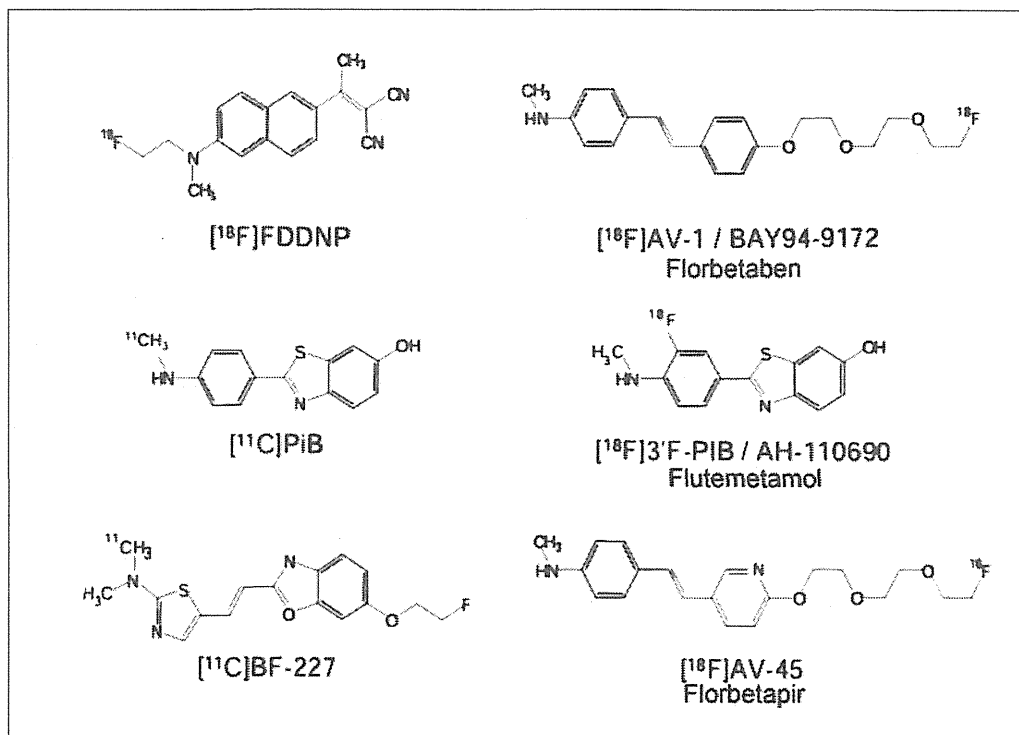


図1

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コンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物が多く用いられている。

ミロイドPET診断薬が開発されれば、 ^{18}F -FDG同様にデリバリが可能となり、薬剤製造のインフラなしにアミロイドPET検査が実施可能となる。これまでBayer Schering社の ^{18}F -florbetaben²⁾、GE Healthcare社の ^{18}F -flutemetamol³⁾、Avid社の ^{18}F -florbetapir (AV-45)⁴⁾が第Ⅲ相治験を開始した。3剤のうちAV-45は北米のADバイオマーカー標準化研究ADNI2においても採用されるとともに、2012年4月には3剤の先陣を切ってFDAの承認を取り付け、北米ではいち早く普及の土台作り成功した。3剤の性質はよく似ており、集積の特性も ^{11}C -PiBの結果とよく一致し、十分な実用性があると考えられている。

■新しいアルツハイマー病診断基準

従来アルツハイマー病の臨床診断基準として広く用いられてきたNINCDS-ADRDA診断基準(1984)⁵⁾が米国立老化研究所(NIA)とアルツハイマー病協会(AA)により27年ぶりに改定された⁶⁻⁸⁾。NIA-AA 2011基準の概要は、診断基準を病期により3段階に分け、Alzheimer's disease dementia(アルツハイマー病性認知症)、mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease(アルツハイマー病による

軽度認知障害)、preclinical Alzheimer's disease(発症前期アルツハイマー病)としたこと、および、その中にバイオマーカー(髄液 $\text{A}\beta_{42}$ 、tau、ptau、MRI、FDG-PET、アミロイドイメージング等)が組み込まれたことである(図2)。このなかで、バイオマーカーは、ADの原因としての $\text{A}\beta$ の脳内沈着を示すマーカーと、病的プロセスの結果としての神経障害を示すマーカーの二つに区分される(表)。アミロイドPETは髄液 $\text{A}\beta_{42}$ と並び、前者のマーカーとして位置づけられている。

■無症候アミロイド陽性者とpreclinical AD

無症候性アミロイド陽性者を対象とした臨床研究が最近加速している。 ^{11}C -PiB陽性健常者は ^{11}C -PiB陰性健常者と比べるとエピソードメモリーや他の認知指標が低下しているとする報告がある一方で、認知指標と関係がないという報告も出されている。ファンクショナルMRIで検出したdefault mode networkの相関が ^{11}C -PiB陽性健常者では ^{11}C -PiB陰性健常者よりも低下しており、最も早期の脳機能変化を捉えている可能性が指摘されている。健常者において大脳への ^{11}C -PiB集積と海馬容積に相関があることも報告されている。予防医学的観

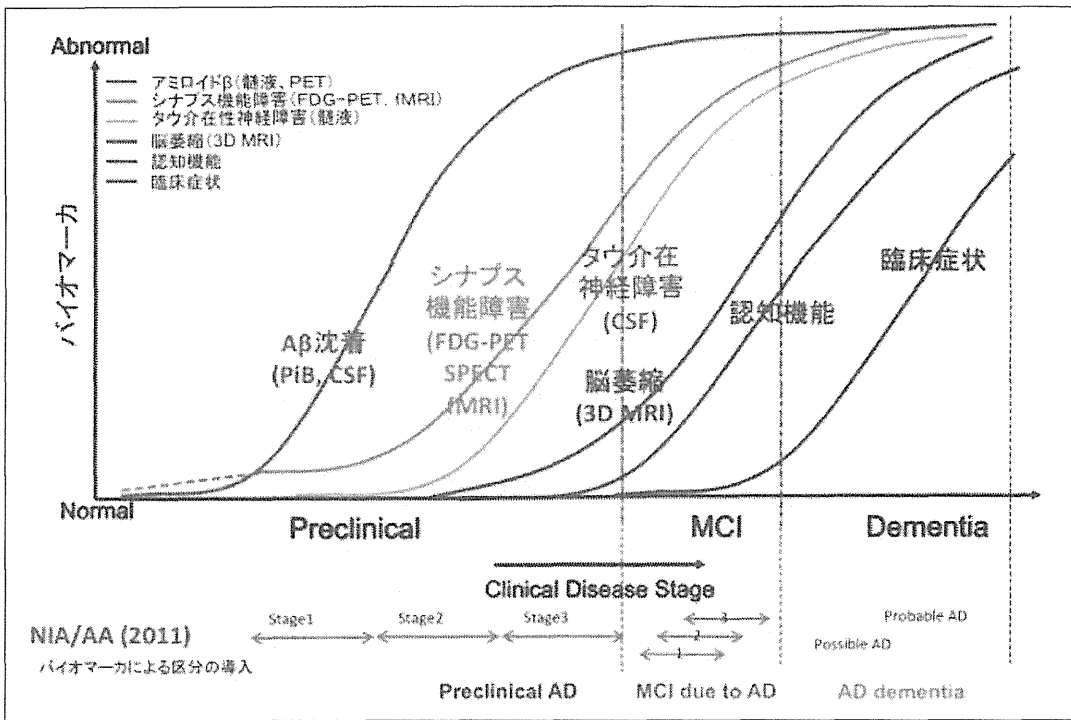


図2
新しいアルツハイマー病診断基準 (NIA-AA 2011) とバイオマーカー
Spertling (2011)⁸⁾ より改変

点から、運動習慣のある健常者では脳アミロイド沈着が少ないことを示唆する結果も報告されている。

これらの結果は、健常者における脳Aβ沈着と認知機能低下、脳萎縮が関連することを示唆しているが、いずれも統計学的な相関レベルは低く、両者の間には介在する複数のプロセスと時間が存在することを示唆している。こうした病態プロセスを盛り込んだモデルの構築と検証が必要とされる。

■発症予防に向けた介入研究

アリゾナ大学のReimanらは、未発症AD患者を対象とした発症予防研究の重要性を強調し、Alzheimer's Disease Prevention Initiativeを提唱した⁹⁾。ここ数年AD発症者を対象としたアミロイド制御薬の治験が

ことごとく期待はずれの結果に終わり、down streamの細胞障害プロセス（タウカスケード）がひとたび回り始めると、その時点でAβを取り除いても病態の進行を阻止できない可能性が考えられるようになった。この点からも、AD発症者に対して効果がなかったアミロイド制御薬を、より早期の段階で、望むらくは発症前のリスク保有者に適用し、発症遅延あるいは阻止ができるかどうかを検討する臨床研究の実現が危急の要請とされる。

しかしながら、健常者を対象とした介入研究は、多数の被験者をエントリーする必要があること、介入による健康被害の可能性があること、追跡が長期に及ぶことなど、多くの困難な問題を抱えている。こうした中で、常染色体優性遺伝型の家族性アルツハイマー病を対象とした多施設追跡研究のプロジェクトが立ち上げられ (Dominant Inherited Alzheimer Network: DIAN)、この中で実発症の遺伝子保有者に対する薬物介入により、発症遅延が可能かを検証する研究が提案され¹⁰⁾、Alzheimer's Associationから420万ドルの研究資金が投じられることになった。対象となる常染色体優性型のADはAPP, PS1, PS2などで、保因者は平均43歳でADを発症し、浸透率は8割とされ

表 アルツハイマー病診断に用いられるバイオマーカー⁷⁾

A.アミロイドβ沈着のバイオマーカー	
1.	髄液Aβ ₄₂
2.	アミロイドPET画像
B.神経障害のバイオマーカー	
1.	髄液tau/リン酸化tau
2.	海馬容積 (体積計測) または側頭葉内側部萎縮 (視覚判定)
3.	脳萎縮速度
4.	FDG-PET画像
5.	脳血流SPECT画像

ており、実発症者への薬物介入による発症遅延を試みる十分な倫理的基盤があると考えられている。同時に、これらの遺伝性ADの病態は発症年齢が若い以外は孤発性ADと極めてよく似ており、孤発性ADのモデルとしての妥当性も十分にあると主張されている。この臨床研究を突破口に、APOE4保有者や、無症候アミロイド陽性者などのリスク保有者を対象とした介入予防研究が開始される見通しである。

これらの介入予防研究は、何をもってエンドポイントとするかは難しいところである。ADの発症遅延効果そのものを評価するのであれば、10年を超える歳月が必要となる。軽微な認知機能の変化を評価するか、新しい診断基準で定義された神経障害マーカー、すなわち、髄液のタウ、リン酸化タウ、MRIによる萎縮評価、FDG-PET、脳血流SPECT、ファンクショナルMRIなどが実際的な評価指標となるであろう。発症遅延・予防効果を判定するためのマーカーの確立も急務である。

これらの介入予防研究において、何らかの有効な発症遅延法が見いだされれば、孤発性ADを想定して一般の健常者を対象とした治験へと進んでゆくであろう。

■おわりに

アミロイドPETの現状について述べた。FDAでの承認を受けて、実用的診断技術として日常臨床

への普及が始まろうとしている。一方、ADの克服に向けたアミロイド陽性未発症者を対象とした予防研究がいよいよ開始され、今後の展開に注目したい。

文 献

- 1) 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.
- 2) Schering B. Phase III study of florbetaben (BAY94-9172) [online]. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01020838?term=PET+Alzheimer+amyloid&rank=8>.
- 3) Healthcare G. Phase III study of flutemetamol (GE-067) [online]. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01028053?term=PET+Alzheimer+amyloid&rank=24>.
- 4) Radiopharmaceuticals A. Phase III study of Florbetapir [online]. Available at: <http://www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00857415?term=AV-45&rank=4>.
- 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, *et al.* Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34 939-944, 1984.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) Reiman EM, Langbaum JB, Tariot PN. Alzheimer's prevention initiative: a proposal to evaluate presymptomatic treatments as quickly as possible. *Biomarkers in medicine* 4 3-14, 2010.
- 10) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, *et al.* Clinical and Biomarker Changes in Dominantly Inherited Alzheimer's Disease. *The New England journal of medicine*, 2012.

News(学会情報)

●第15回日本臨床腸内微生物学会総会

開催日：9月1日(土)

代表者：坂本 春生(東海大学教授)

会場：東海大学医学部附属八王子病院

プログラム

9:00-9:20 一般演題

9:20-11:20 シンポジウム1

11:20-12:00 教育講演1 「口腔常在真菌Candidaの基礎と臨床」

座長 岐阜大学 生命科学総合研究支援センター 教授 渡邊 邦友

演者 鶴見大学歯学部口腔微生物学講座 副学長 前田 伸子

12:00-12:45 ランチョンセミナー 「潰瘍性大腸炎は腸内細菌が原因!？」

座長 慶応義塾大学医学部 感染制御センター 教授 岩田 敏

演者 東京慈恵会医科大学附属柏病院 消化器・肝臓内科 教授 大草 敏史 など

学会事務局 〒192-0032 東京都八王子市石川町1838 東海大学医学部附属八王子病院

TEL 042-639-1111 内線5946 FAX 042-639-1144

画像検査から見た認知症疾患の鑑別診断

石井 賢二*

要 旨

認知症は脳の持続的機能障害が原因であり、正確な鑑別診断を行ううえで画像診断は欠かすことができない。初期評価の段階で治療可能な疾患を鑑別するために、頭部 X線 CT または MRI を必ず施行すべきである。MRI による萎縮の分布、脳血流 SPECT や FDG-PET による神経機能障害の分布は、早期診断や鑑別診断に有用である。¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィー、アミロイド PET、ドパミントランスポーター画像の役割についても述べる。

はじめに

認知症の診断は、慢性進行性の臨床症状と認知機能障害の裏づけに基づいて行われ、長期の経過観察を行えばより確実となり、最終的には病理所見によって確定するというのが従来の考え方であった。しかし近年、薬物や行動学的手法による治療法が進歩し、早期診断・早期介入の必要性が認識されるようになり、画像診断は認知症早期診断において欠かせないものとなった。さらにアルツハイマー病 (AD) の病態研究が進み、臨床症状の顕在化に先立って、画像を含めたバイオマーカーの変化により、病態の存在やその進行をとらえることができるようになった。本稿では、認知症日常診療の流れの中での画像診断の役割について概説するとともに、モダリティー別ではなく疾患別にその診断的意義を解説す

る。また、2011 年に改訂されたアルツハイマー病臨床診断基準に沿った画像診断の役割について述べる。

画像による認知症鑑別診断の流れ

認知症の画像診断として広く行われているのは、X線 CT, MRI, 脳血流 SPECT である。認知症の診断プロセスにおいて、さまざまな脳の器質性疾患を鑑別していく必要があるため、X線 CT または MRI はスクリーニングとしても必須であるが、正確な診断には MRI を撮影することが推奨される。脳血流 SPECT は MRI だけでは分かりにくい脳機能 (神経活動) や脳循環に関する情報を得ることができるので、脳動脈閉塞などの血管性病態を疑う場合や、AD, 前頭側頭型認知症 (FTD), レビー小体型認知症 (DLB) などの変性性の認知症を疑う場合には鑑別に有用である。脳の萎縮や脳血流の低下を正常データベースと比較して分かりやすく表示する診断補助ソフト (MRI では VSRAD, 脳血流

* 東京都健康長寿医療センター研究所 PET 画像診断
キーワード：認知症, MRI, SPECT, PET

SPECT では 3D-SSP や eZIS など) も普及しており、これらの補助診断法が日常診断ですでによく使われている。また、保険適用がまだないため普及していないが、将来有望な検査として、PET による脳代謝測定 (^{18}F -FDG) とアミロイドイメージングがある。 ^{18}F -FDG PET は脳の神経活動を反映した画像が得られるので、脳血流 SPECT と同様の意味があるが、診断精度は ^{18}F -FDG PET のほうが優れており、保険適用と普及が望まれる。アミロイドイメージングは、AD の原因とされるアミロイド β ($A\beta$) の脳内蓄積を画像化することのできる技術である。AD の早期診断に役立つと期待されているだけでなく、現在進められている根本治療薬の開発や、将来の発症予防に欠かせない技術として注目されている。認知症診断の中で適応は限定されるが、AD と DLB の鑑別診断には ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィやドパミントランスポーター画像も有用で、すでに診断基準には取り込まれており、保険適用が望まれる検査である。

認知症の背景となる疾患は極めて多彩であり、その中で画像診断の役割は、スクリーニングと詳細な質的診断の2つに分けて考えるべきである。初診時の画像評価の目的は、治療可能な疾患や急性に進行する疾患をまず鑑別することである。その後、血管性か非血管性(変性性)かの診断、さらにそれぞれの場合の質的診断や病期診断へと移っていく。認知症画像診断の流れを図1にまとめた。

脳血管性認知症の画像鑑別診断

脳血管性認知症は、粗大な血管障害、多発小梗塞、白質病変を主体とするビンスワングー型脳症、認知機能に重要な部位の破壊による戦略拠点破壊型脳血管性認知症に大別される。血管病変の存在診断や局在診断にはX線CTやMRIが用いられるが、詳細な評価

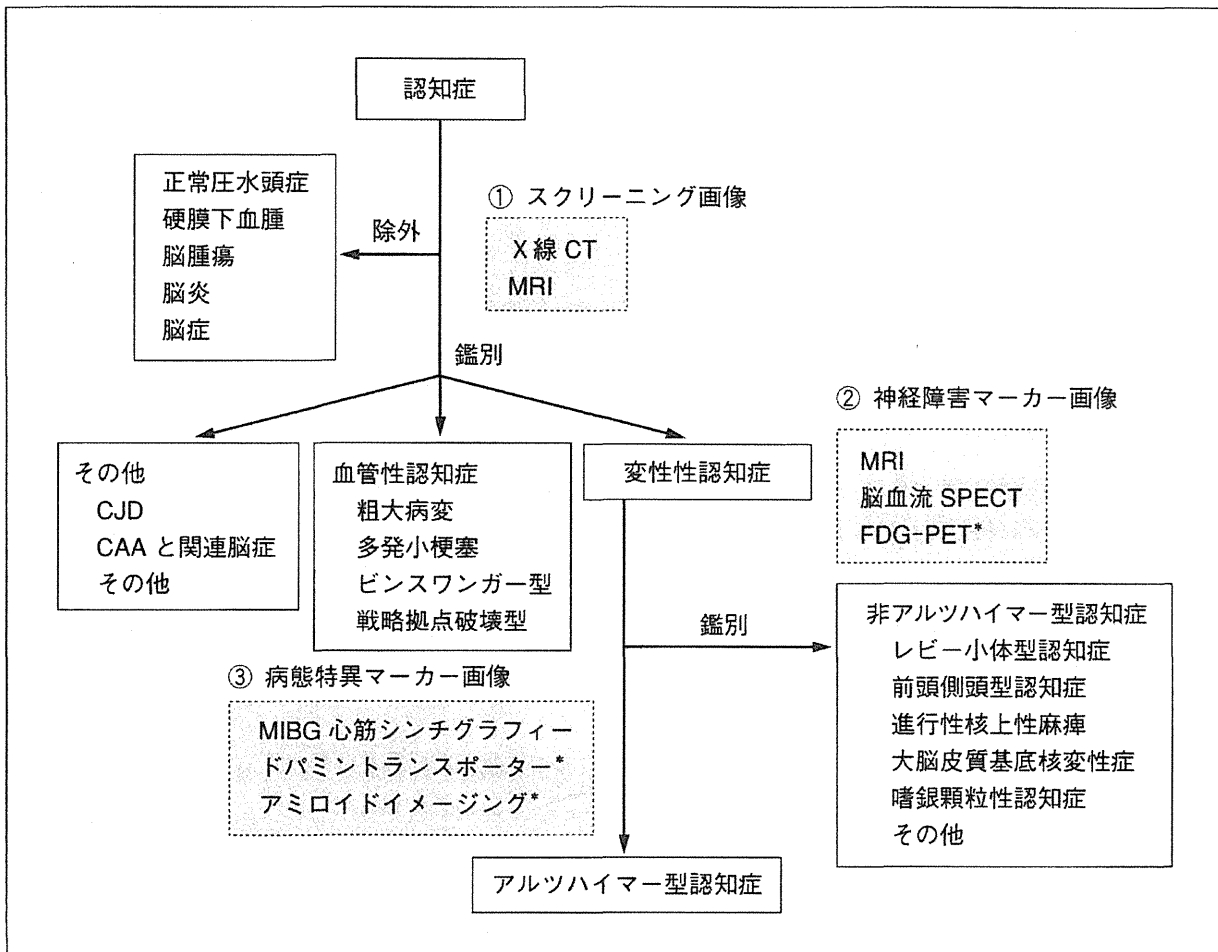
を行ううえではMRIの有用性が高い。脳血管性の場合、多くは血管障害のエピソードを交えた突発的・段階的発症であるが、皮質下多発梗塞やビンスワングー型脳症の場合は慢性進行性の経過を呈することもある。変性疾患との合併はしばしば見られ、認知症の背景病態としてどちらが責任を持つかは、臨床症状や画像の特徴から注意深く見極める必要がある。戦略拠点破壊型脳血管性認知症も、日常診療の中で見逃さないようにしたい病態である。記憶や意欲などに関連する重要部位の破壊の結果、血管病巣の大きさに見合わない重篤な生活障害を来す。麻痺や言語障害が目立たないため、脳梗塞としては軽症と見なされ、うつ状態や神経症と診断されることもある。尾状核頭部を含む梗塞、内包膝部梗塞、視床前核を含む梗塞、乳頭体視床路を含む梗塞などが知られている。これらの病態を評価するうえでは、脳血流SPECTや ^{18}F -FDG PETの所見がしばしば有用である(図2)。

アルツハイマー病(AD)の画像診断と新しい臨床診断基準

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

近年の臨床研究により、この一連の病態の進展を客観的に評価できる検査(バイオマーカーと呼ばれる)が確立し、バイオマーカーを組み込んだ形で、無症候期からの病態進展に対応した新しい診断基準がNational Institute of AgingとAlzheimer's Associationの

図1 認知症画像鑑別診断の流れ



初期評価の段階で、治療可能な疾患を除外することが最も重要である。慢性進行性の変性性認知症でも、画像診断の組み合わせにより早期の診断も可能となる場合もある。*有用であるが保険適用の認められていない検査。
略語：巻末の「今月の略語」参照

ワーキンググループによって、2011年3月に発表された。この診断基準は、(1) preclinical Alzheimer's disease, (2) mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease, (3) dementia due to Alzheimer's disease の3つの区分に分けられている。これらのうち、(1)はバイオマーカーの情報が必須で研究目的であると明記されているが、(2)と(3)は日常臨床レベルでの使用が想定されている。この中で採用されているバイオマーカーとしては、① Aβ沈着を示すバイオマーカー（アミロイドPETと髄液Aβ42）と②神経障害を示すバイオマーカー（髄液タウおよびリン酸化タウ、MRIによる海馬萎縮、

¹⁸F-FDG PET または脳血流 SPECT による側頭頭頂葉機能低下など）の2つに分けられている。特に無症候期や早期の臨床診断基準が今回まとめられた背景には、病態早期の理解を深め、ADの克服の最終目標である発症予防に向けた治療法開発を促す目的がある。新しい臨床診断基準に沿った診断の詳細については、参考文献を参照されたい。

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

マーカーのうち、現在我が国の日常診療で用いることができるのは、MRIによる海馬萎縮評価と脳血流 SPECT による機能低下分布の評価である。これらを中心に、 ^{18}F -FDG PET やアミロイド PET の所見も併せて、代表的な症例の所見を提示する (図 3, 4)。

非 AD 型変性性認知症の画像鑑別診断

ここでは AD と鑑別の必要な代表的変性疾患の鑑別診断について述べる。

1. 前頭側頭型認知症 (FTD)

遂行機能障害や性格変化などの前頭葉症状を中心とした臨床症状から疑われるが、画像診断上は、前頭葉に強い脳萎縮や血流代謝低下が診断を支持する所見である。臨床的には AD との鑑別が困難である場合が少なくない。特徴的な画像所見や、アミロイド PET で $\text{A}\beta$ 沈着がないことが示されれば、AD を除外することによってこの疾患の診断の確診度が上がることになる。臨床的に語義失語 (semantic dementia) と診断された症例の画像を提示する (図 5)。

2. レビー小体型認知症 (DLB)

AD と同様の近時記憶障害を主体として発症する場合もあるが、幻覚・妄想、動揺する認知機能障害、嗅覚障害、レム睡眠期行動異常などが特徴的な症状である。パーキンソン病様の運動障害は初期には見られない場合もある一方、便秘や起立性低血圧などの自律神経障害が目立つ場合もある。画像診断では、MRI では特徴的な萎縮分布は認められない。海馬の萎縮が見られる場合もあるが、必発ではない。脳血流 SPECT や ^{18}F -FDG PET では、後頭葉の血流代謝低下が特異性の高い所見である。通常は AD 類似の側頭頭頂葉の機能低下に加えて、後頭葉特に内側部の機能低下が認められる。ドパミントランスポーター

画像で黒質変性が、また ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーで心臓交感神経系の変性が示されれば、診断の確診度が高くなる。

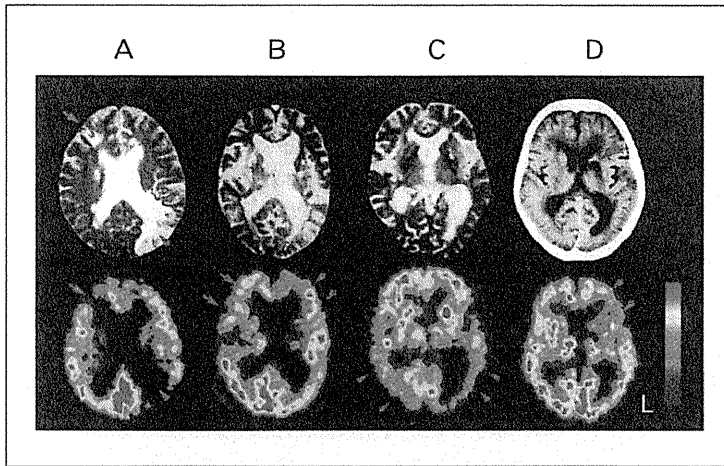
3. 進行性核上性麻痺 (PSP)

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

4. 大脳皮質基底核変性症 (CBD)

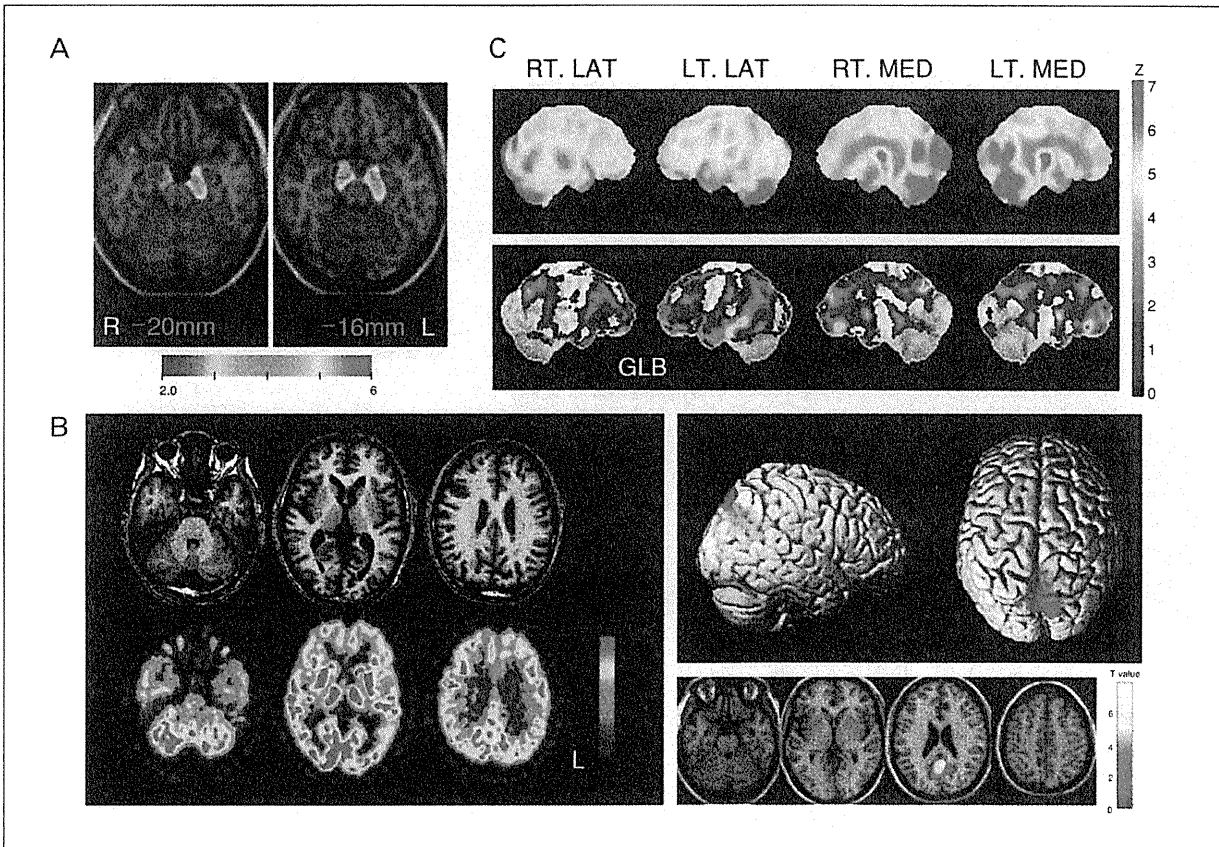
特異な運動障害やパーキンソニズムが認められ、臨床症状の非対称性が際立つことが特徴とされる。画像診断上は MRI では中脳被蓋の萎縮を認めることが多い。また、皮質の局在性の萎縮と同側の視床線条体の萎縮、非対称性の脳室拡大が認められ、皮質下白質の変性を認めることも多い。脳血流 SPECT や ^{18}F -FDG PET では萎縮に対応した非対称性の強い皮質、視床、線条体の血流代謝低下が認められる。ドパミントランスポーター画像では非対称性の黒質変性が認められることが多いが、正常の場合もある。 ^{123}I -MIBG 心筋シンチグラフィーは通常正常である。最近、AD を背景としてこの疾患と臨床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

図 2 脳血管性認知症の画像診断



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

図 3 MCI due to AD の画像診断



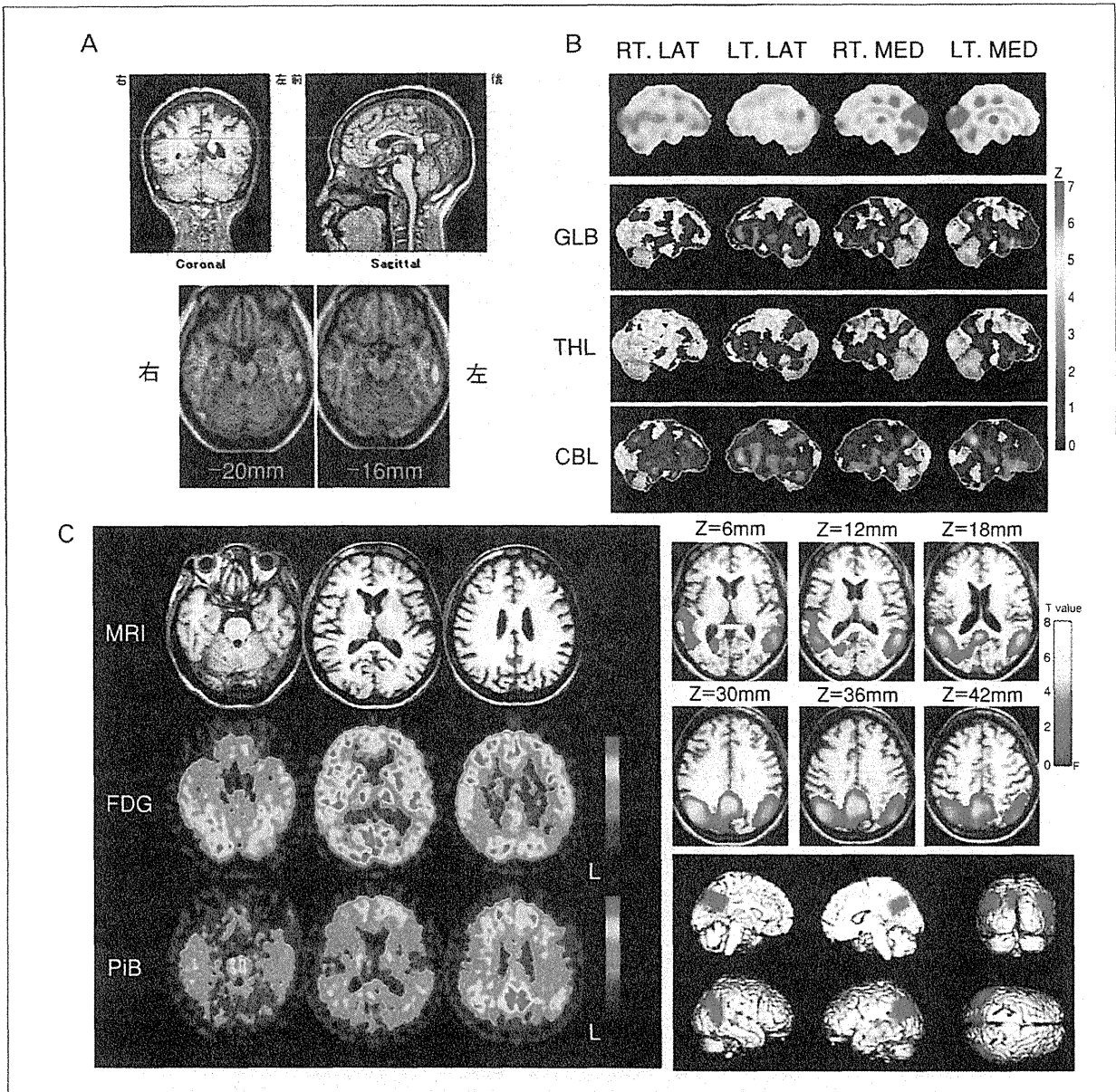
75 歳男性, 主訴はもの忘れ. 日常生活は自立している. MMSE 25 点, CDR 0.5. 認知機能評価では amnesic MCI と判断される状態であった. MRI では軽度の脳萎縮, VSRAD[®] では側頭葉内側の萎縮が検出されている (A). ¹⁸F-FDG PET では両側後部帯状回の代謝低下が検出された (B). 1 年後の脳血流 SPECT では, 後部帯状回, 楔前部, 側頭頭頂葉外側部皮質, 前頭葉皮質に広範な脳血流代謝が検出された (C).

5. 嗜銀顆粒性認知症 (AGD)

臨床診断基準は確立されていないが, 連続剖検例の検討から, 後期高齢者の認知症の背

景病理として AD や DLB に次ぐ頻度があることが報告されている. 日常臨床の中では AD と誤診されることが多い. 経過が緩徐で

図4 初期アルツハイマー病 (AD) の画像

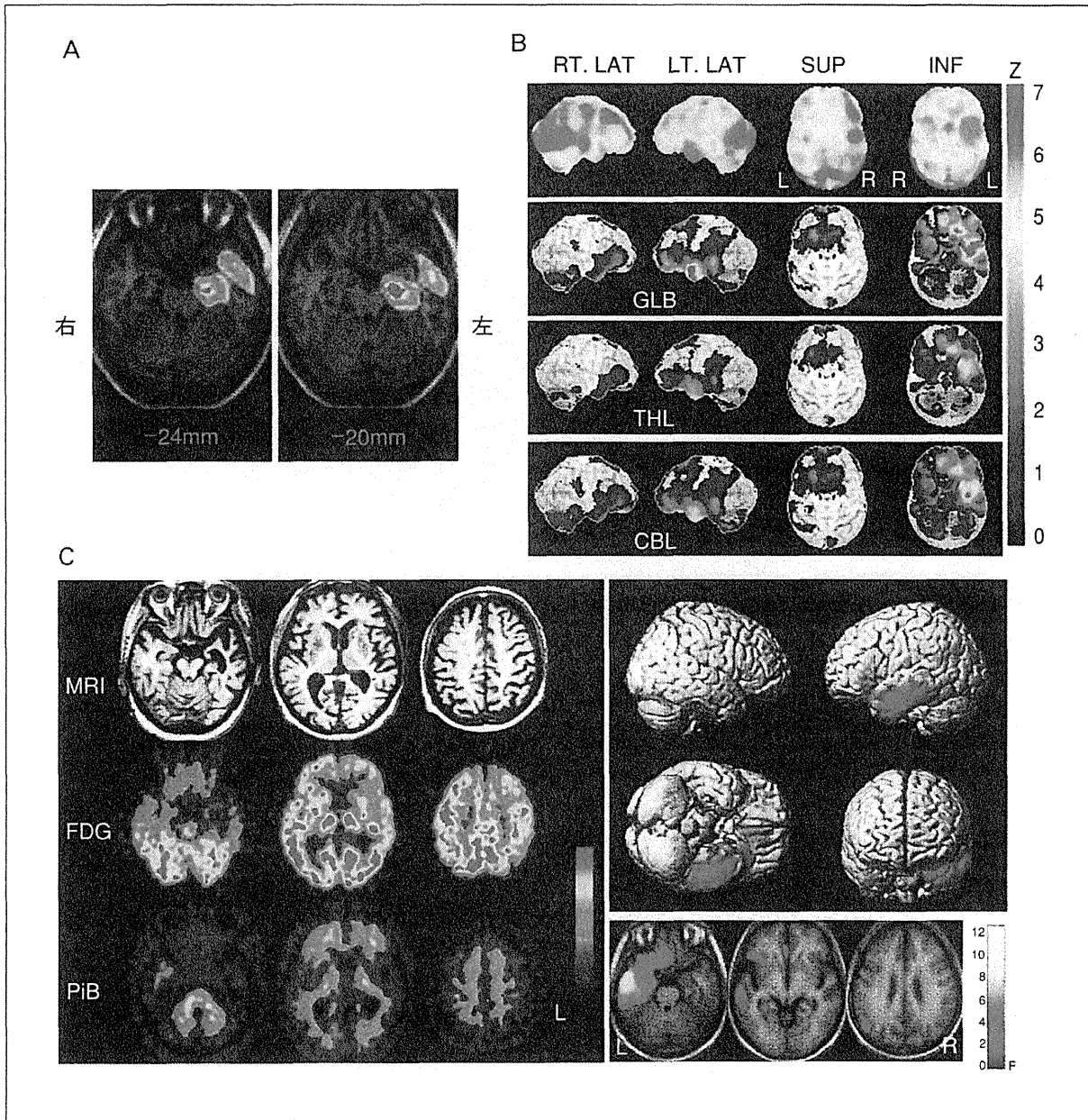


54 歳女性，主訴はもの忘れ．日常生活の面で問題はないが，約束を忘れるなど仕事上支障がある．MMSE 24 点，CDR 1.0．MRI では海馬の萎縮は見られないが，後部帯状回に萎縮が認められた (A)．脳血流 SPECT では後部帯状回を含む血流低下が認められた (B)．¹⁸F-FDG PET では後部帯状回，楔前部，側頭頭頂葉外側部に代謝低下を認める (C)．¹¹C-PIB によるアミロイド PET ではアミロイド集積陽性所見を認め (C)，若年性 AD と診断された．

生活機能障害は比較的軽度にとどまることが多いので，AD と鑑別できれば患者や家族に利益がある．MRI では迂回回に萎縮が特徴であり，海馬扁桃核に非対称性の萎縮を認める．VSRAD では海馬傍回近傍の高度な萎縮としてとらえられる．脳血流 SPECT や ¹⁸F-FDG PET では，萎縮に対応して非対称性の

側頭葉内側部に限局した血流代謝低下が認められるが，AD に見られるような後方領域の機能低下は見られないか，軽度にとどまる．アミロイド PET が陰性であれば，AD を除外することにより診断の確診度が高まる．

図 5 前頭側頭型認知症（語義失語）の画像



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

おわりに

認知症の画像鑑別診断について，日常診療の流れに沿って概説した．日常臨床で利用することのできる画像モダリティはまだ限られているが，保険適用の認められている MRI や脳血流 SPECT を有効に利用することで，

診断精度を高めることができる．AD をはじめとする変性性認知症は根本治療薬がまだないが，早期診断・早期治療は患者の QOL の維持に役立つとともに，患者や家族の自己決定権を担保することにもなる．画像診断を活用することで，認知症診療の質が向上することを願う．

文 献

- 1) McKhann G M, 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 (3): 263-269, 2011.
- 2) Albert MS, et al: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7 (3): 270-279, 2011.
- 3) Sperling R A, et al: Toward defining the pre-clinical 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 (3): 280-292, 2011.
- 4) 徳丸阿耶, 他: 認知症における MRI 診断の可能性 - 背景病理を踏まえて. *医学のあゆみ* 235 (6): 619-626, 2010.
- 5) 石井賢二: 認知症の画像診断. *医薬ジャーナル* 48 (8): 1973-1977, 2012.
- 6) 石井賢二: アミロイドイメージングの現状と有用性. *神経内科* 77 (6): 597-605, 2012.
- 7) 石井賢二: アルツハイマー病研究におけるアミロイド PET. *Brain Nerve* 62 (7): 757-767, 2010.
- 8) Ewers M, et al: Neuroimaging markers for the prediction and early diagnosis of Alzheimer's disease dementia. *Trends Neurosci* 34 (8): 430-442, 2011.
- 9) Filippi M, et al: EFNS task force: the use of neuroimaging in the diagnosis of dementia. *Eur J Neurol* 19 (12): 1487-1501, 2012.
- 10) 松田博史, 他 編: 見て診て学ぶ認知症の画像診断 改訂第2版. 永井書店, 東京, 2010.
- 11) Barkhof F, et al: *Neuroimaging in Dementia*. Springer, USA, 2010.

Neuroimaging Differential Diagnosis of Dementia Diseases

Kenji Ishii

Diagnostic Neuroimaging Research, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

アミロイド PET と FDG-PET による 認知症診断

Diagnosis of dementia diseases by amyloid PET and FDG-PET

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所所長

Kenji Ishii 石井賢二

Summary

アミロイド PET はアミロイド β の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術である。FDG-PET は脳の局所神経活動を忠実に反映する脳ブドウ糖代謝を評価することができる。アルツハイマー病 (AD) の新しい診断基準には、脳萎縮を評価する MRI と合わせ、病態の進展を客観的に表すバイオマーカとしてこれらの画像が取り込まれた。アミロイド PET は AD 早期診断だけでなく、陰性画像により AD の可能性を除外することで、他の認知症疾患の診断にも役立つ。FDG-PET は MRI と組み合わせることで、脳血管性認知症の病態診断や変性疾患の鑑別に役立つ。また、黒質変性の存在を感度よく検出できるドパミントランスポータ画像についても触れる。これらのマルチモーダルな画像診断の組み合わせを、認知症診断にどのように適用できるか、具体的な症例を提示し概説する。

Key words

- アミロイド PET
- FDG-PET
- ドパミントランスポータ
- 認知症画像診断
- 機能画像
- 形態画像

Ⅰ はじめに

マルチモーダルアプローチというテーマで認知症の PET 診断について論じるにあたり、マルチモーダルという言葉をもつて2つの意味で用いることをお断りしておく。1つは PET と MRI などのように本来撮影装置の異なる異種画像の組み合わせによる診断である。PET は脳機能を多面的かつ詳細に評価することができる画像診断法であるが、形態情報には乏しく、MRI を併せて評価することが欠かせない。血管障害や萎縮などの脳実質病変の有無の情報なしに PET 画像を正確に評価することはできない。もう1つは PET における複数薬剤による評価である (図1)。表題のアミロイド PET と FDG (fluorodeoxyglucose)-PET による評価が、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の臨床研究や診療に今後活用されていくであろう。また、線条体におけるドパミントランスポータ (dopamine transporter ; DAT) 密度の評価が黒質変性の検出に有用であり、パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) 関連疾患を背景とした認知症の診断に有用である。わが国でもまもなく SPECT 用の DAT 診断薬が使用できるようになる見通しであり、本稿では認知症診断における位置づけについて紹介する。

AD 診断におけるアミロイドおよび FDG-PET については、これまで多くの総論や解説があるので、本稿ではごく簡単に触れるにとどめ、AD 以外の認知症疾患、特