

図1 マルチモーダル画像による認知症診断

A: 形態画像と機能画像の統合により血管病変や萎縮と機能低下の関係を正確に評価できる。B: 認知症診断に有用なPET診断薬。①神経活動(脳ブドウ糖代謝;  $^{18}\text{F}$ -FDG), ②黒質変性(ドパミントランスポータ;  $^{11}\text{C}$ -CFT), ③線条体変性(ドパミン受容体;  $^{11}\text{C}$ -Raclopride), ④神経細胞密度( $\text{GABA}_A$ 受容体密度;  $^{11}\text{C}$ -Flumazenil), ⑤アミロイド $\beta$ 沈着(線維型アミロイド;  $^{11}\text{C}$ -PiB)。ただし③④は本稿で詳述せず。

に診断の難しい症例におけるマルチモーダルPET診断の有用性をご紹介したい。

## Ⅱ アルツハイマー病診断におけるアミロイドPETとFDG-PET

国際アルツハイマー病協会(Alzheimer's Association; AA)と米国立老化研究所(National Institute on Aging; NIA)によるADの新しい臨床診断基準が2011年に提案された<sup>1)-3)</sup>。この診断基準の大きな特徴は、AD疾患概念の変化である。従来認知症を発症した患者に対して付けられた診断名であったADを、無症候のうちにアミロイドの脳内沈着で始まり、神経機能障害、神経細胞障害が徐々に進展し、近時記憶障害をはじめとする認知機能障害が発現・増悪し、やがて認知症に至るというプロセスの全体像として理解し直したことである。それに伴い、無症候期のAD(preclinical AD)<sup>3)</sup>、軽度認知機能障害期のAD(MCI due to AD)<sup>2)</sup>、認知症を発症したAD(AD dementia)<sup>1)</sup>の3病期に分け、それぞれ診断基準を定めている。また、画像や髄液検査所見を病態の進

展を示すバイオマーカーとして組み入れ、診断の蓋然性を判断する仕組みになっている。バイオマーカーのうち、アミロイドPETと髄液アミロイド $\beta$ ( $\text{A}\beta$ )<sub>1-42</sub>は、脳アミロイド沈着を示す指標、MRIとFDG-PETおよび髄液タウは神経細胞障害を示す指標として用いられ、それぞれの病期に応じたマーカーの動きが図2のごとく想定されている<sup>4)</sup>。

AD診断に関連して、現在でもアミロイドPETおよびFDG-PETを併せて実施する有用性の高い臨床的場面としては、若年性AD疑い症例における診断の確定、MCI段階でのAD早期診断(従来でいうところのADコンバート予測)、後述と関連するが、非定型的な臨床像をとる症例における背景病理の確認、などであろう。将来的には無症候期における発症予測も可能になるかもしれないが、アミロイドPETが日常的な診断技術として用いられるかどうかは、有効な根本治療薬の実用化にかかっている。

ADの早期診断や発症予測の問題は他文献に譲り<sup>5)-7)</sup>、以下AD以外の疾患におけるマルチモーダルPETの意義について述べる。

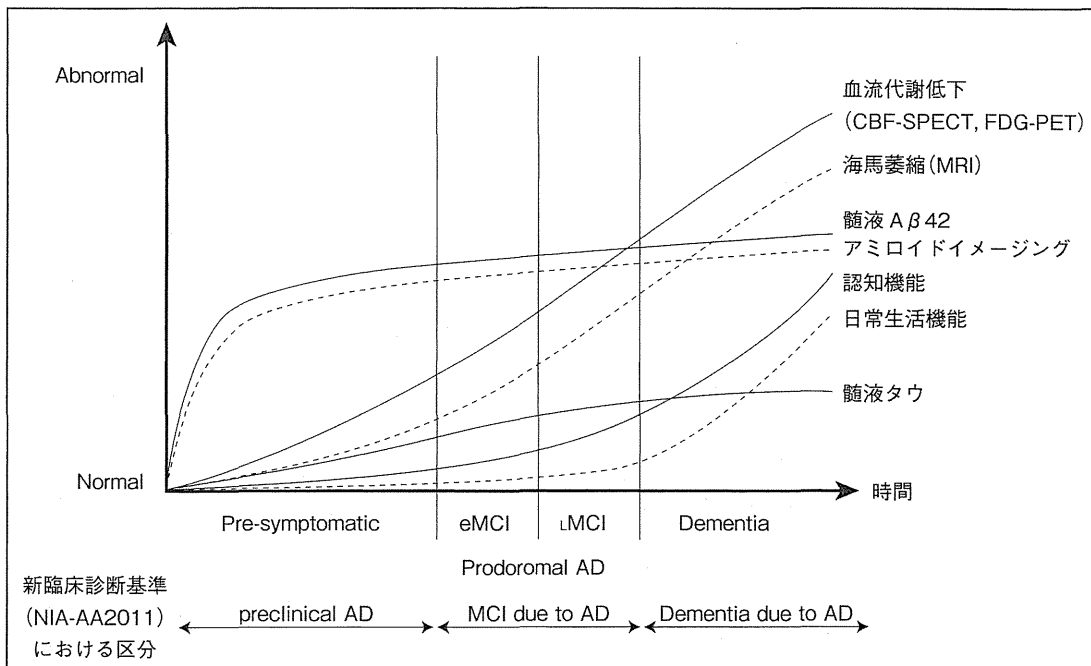


図2 アルツハイマー病(AD)におけるバイオマーカの動き

(文献4)より改変, 引用)



## 非アルツハイマー型認知症診断におけるマルチモーダルPET

### 1. 脳血管性認知症の診断

脳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、血管病変が存在しても、それ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PD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、近時記憶障害や物盗られ妄想などAD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

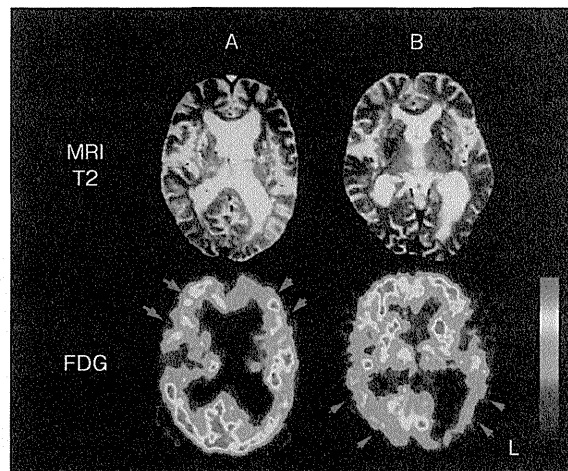


図3 脳血管性認知症とアルツハイマー病(AD)の鑑別  
A: 皮質下の多発性脳梗塞による認知症。前頭葉の広範な代謝低下を認める。B: 皮質下の小梗塞を伴うAD。前頭葉ではなくADに特異的な側頭葉外側部の代謝低下を認める。

なる。図3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きたすことがあり、戦略拠点破壊型脳梗塞とも呼ばれている。図4はもの忘れを主訴として来院した症例

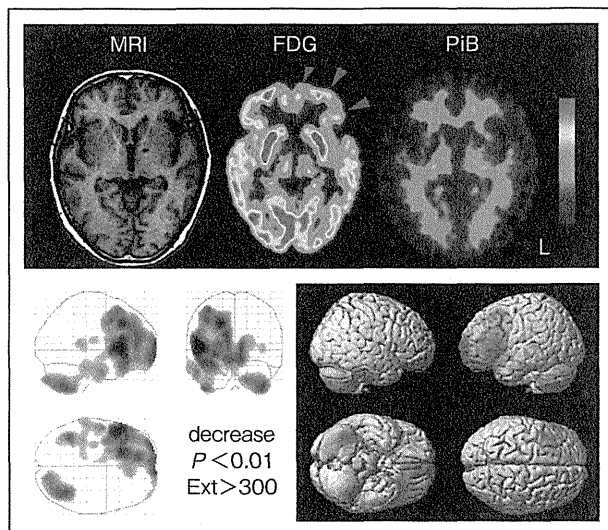


図4 戦略拠点破壊型脳梗塞の例

69歳女性。もの忘れを主訴として来院。MRIでは左内包膝部・視床前角を含む深部小梗塞を認める。FDG-PETでは左前頭葉に広範な代謝低下が認められるが、PiB (Pittsburgh compound B)-PETでアミロイドの沈着はなく、ADは否定的と考えられた。健常群と比較した統計画像(下段)では左前頭葉、左側頭葉、右小脳に代謝低下が認められた。皮質代謝低下は深部梗塞による線維遮断の結果としての遠隔効果(diaschisis)と考えられる。

で近時記憶障害と意欲低下がみられた。MRI画像では視床前部から内包膝部に広がりをもつ小梗塞が認められた。FDG-PETでは両側の前帯状回と同側の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、皮質機能低下はいわゆる遠隔効果(diaschisis)と考えられる。皮質領域の機能低下の分布は病態をよく説明している。アミロイドPET陰性所見は背景病理所見がADでないことを支持する。

## 2. 非アルツハイマー変性型認知症の診断

図5に種々の認知症疾患におけるアミロイドPETとFDG-PETの所見を示す。前頭側頭型認知症(frontotemporal dementia; FTD)ではFDGで文字どおり前頭葉側頭葉優位の代謝低下が認められ、アミロイドPETは通常陰性所見を呈するが、同年代の健常老年者と同程度の陽性率があると報告されている<sup>8)-11)</sup>。臨床症状や他の画像所見がFTDを示唆するがアミロイドPETが陽性である場合、いわゆる前頭葉型ADなのか、FTDに無症候性のアミロイドーシスを伴っているのかは、判断が難しい。レビー小体型認知症(dementia with Lewy bodies; DLB)ではAβ沈着を伴わない症例と伴う症例(小坂のpure formとcommon form<sup>12)</sup>に相当)が存在する<sup>13)-15)</sup>。FDG-PETではAD類似の側頭頭頂葉外側部皮

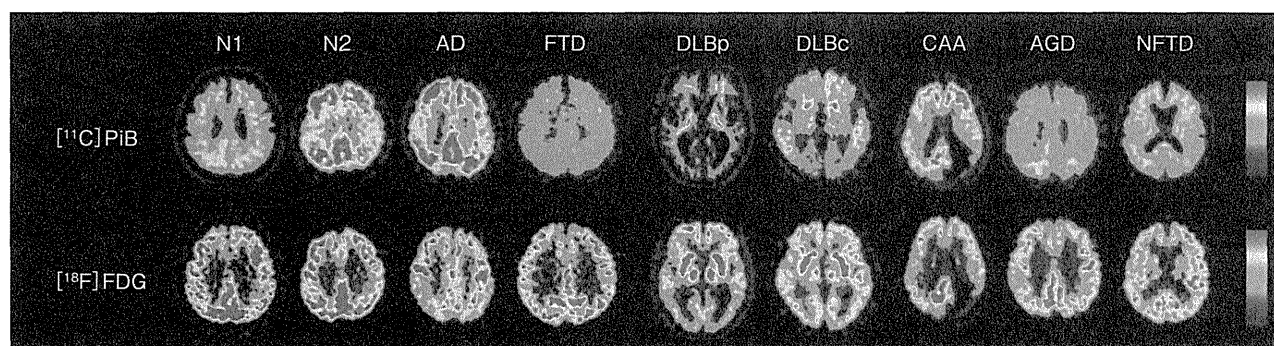


図5 種々の認知症疾患におけるアミロイドPETとFDG-PET所見

N1とN2はアミロイド陰性(N1)および陽性(N2)の健常者。アルツハイマー病(AD)はアミロイド蓄積があり、側頭頭頂葉の代謝低下を示す。前頭側頭型認知症(FTD)はアミロイド沈着がなく、前方優位の代謝低下を示す。レビー小体型認知症(DLB)ではアミロイド沈着を伴わない例(DLBp)と伴う例(DLBc)があるが、いずれも後頭葉の代謝低下が認められる。アミロイドアンジオパチーでもアミロイドイメージング陽性となるが、線維型アミロイド沈着を伴う例もあり、厳密に血管と老人斑のアミロイドを区別することはできない。嗜銀顆粒性認知症(AGD)や神経原線維優位型認知症(NFTD)などの老年者タウオパチーではアミロイド陰性所見が得られれば、診断の根拠となる。

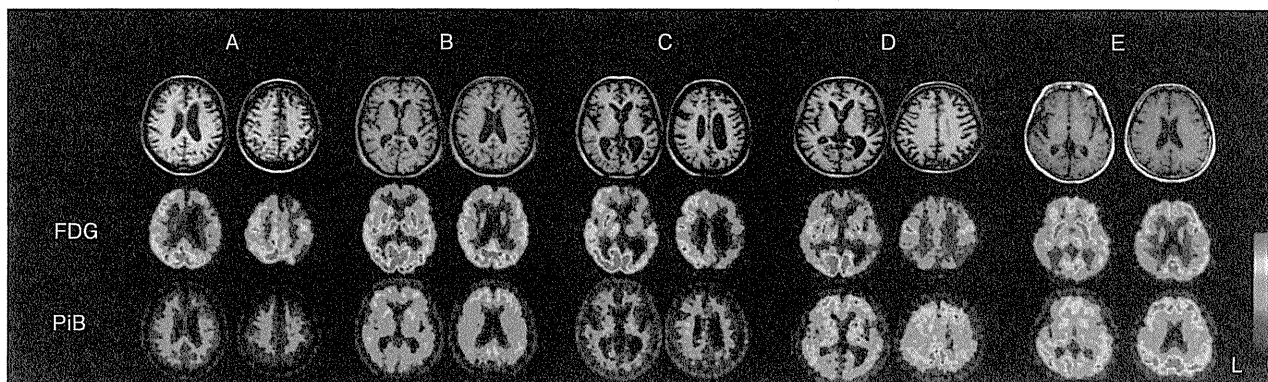


図6 非定型的認知症候群のマルチモーダル画像診断

A・B：非流暢性進行性失語。FDGでは言語野を含む左優位の皮質代謝低下を認める。アミロイドPETではAは陰性、Bは陽性であった。Aは非アルツハイマー型変性疾患、Bはアルツハイマー病(AD)と診断された。C・D：皮質基底核症候群。認知機能障害に加え右優位の運動障害を呈した症例。FDGでは運動野を含む左優位の皮質および基底核の代謝低下。アミロイドPETではCは陰性、Dは陽性であり、前者はタウオパチー、後者はADと診断された。E：後方皮質萎縮症。高次視覚認知障害を呈した。FDGでは後頭葉中心の高度な代謝低下を認め、アミロイドPETではADと同様のアミロイド沈着に加え後頭葉にも沈着があり、ADと診断された。

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。これらのほか、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy ; PSP)、大脳皮質基底核変性症(corticobasal degeneration ; CBD)、嗜銀顆粒性認知症(argyrophilic grain dementia ; AGD)<sup>16)17)</sup>、神経原線維変化優位型認知症(neurofibrillary tangle predominant dementia ; NFTD)などのいわゆる老年者タウオパチーが、アミロイドPET陰性の変性型認知症疾患として主要な疾患である。PSPとCBDについては後述するDAT画像による認知症診断で触れる。

### 3. 非定型的臨床像を呈する認知症の診断

ADにおけるアミロイド陽性感度はきわめて高いので、アミロイドPET陰性所見が得られた場合、背景病理がADでない可能性が強く示唆される。上述した頻度の高い変性型認知症の鑑別診断に有用だけでなく、非定型的な臨床像を呈する認知症の背景病理推定や予後推定に有用である。将来的には抗アミロイド療法が実用化した際に治療適応となるかどうかの判断にも、アミロイドPETの所見は意味がある。非流暢性進行性失語症(non-fluent progressive aphasia ; NFPA)、皮質基底核症候群(corticobasal syndrome ; CBS)、後方皮質萎縮

症(posterior cortical atrophy ; PCA)<sup>18)</sup>の症例を提示する(図6)。

## IV 変性型認知症診断における ドパミントランスポート画像

黒質線条体ドパミンニューロンの変性は、DAT画像により鋭敏に捉えることができる。線条体に存在するシナプス前部末端に存在するDAT密度はPDの運動障害発症時に、正常平均に比べすでに50~70%の低下があることが知られており、病初期でも感度の高い検査法である。PDやDLB診断に特異性の高い<sup>123</sup>I-MIBG心筋シンチグラフィと臨床的な役割は相補的であり、その意義をよく理解して使いたい<sup>19)</sup>。

PD関連変性疾患はDAT画像で黒質変性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と併せて評価することで診断の核心に迫ることができる<sup>20)</sup>。主な疾患のFDG-PETとドパミンPET所見を図7に示す。PDおよびDLBではDAT密度低下は線条体の後方外側背側より前方内側腹側に向かって

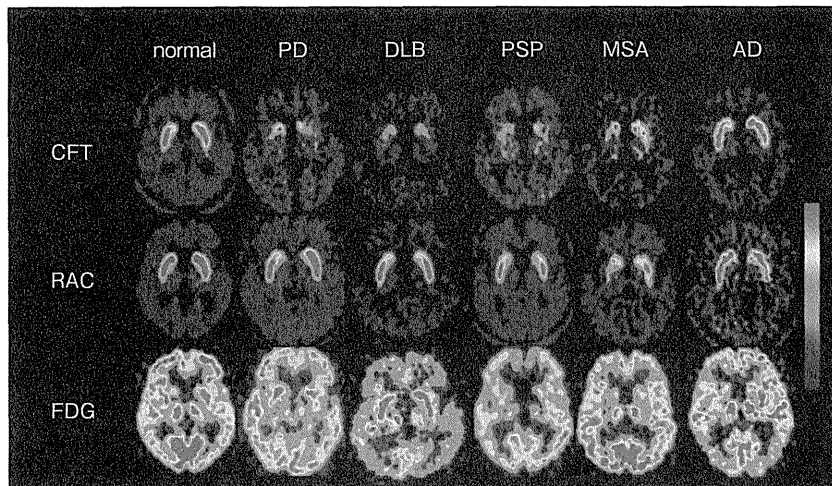


図7 種々の変性疾患におけるドパミン PET と FDG-PET 所見

上段より CFT(ドパミントランスポータ: 黒質変性の指標), RAC(ドパミン D2 受容体: 線条体変性の指標), FDG(糖代謝: 神経活動の指標)。健常者 (normal) に対し, パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) ではドパミントランスポータ画像による黒質変性が鋭敏に捉えられる。DLB では後頭葉を含めた皮質糖代謝低下を伴う。進行性核上性麻痺 (PSP) では黒質変性が強いが, 線条体変性は軽いことが多い。前帯状回や前頭弁蓋, 中脳の代謝低下がみられる。多系統萎縮症 (MSA) では黒質変性と線条体変性が相応に捉えられる。アルツハイマー病 (AD) ではドパミン神経伝達機能は通常正常である。

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, DAT とドパミン受容体画像を併せて評価すると診断の精度が上がる。一方, 多系統萎縮症 (multiple system atrophy; MSA), PSP, CBD では黒質線条体節後ニューロンの変性を反映して, 受容体画像でも密度低下を認める。しかし, それぞれに特徴がある。MSA では線条体における器質障害が高度, 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を呈する<sup>21)</sup>。PSP 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, PD や DLB と区別できない場合が多い。しかし, MRI で中脳被蓋の萎縮や 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認められるため, これらと併せて診断することができる。CBD に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

の萎縮や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。

最近 PD や DLB における non-motor symptoms が注目されているが, 実際にレム睡眠期行動異常症 (REM sleep behavior disorder; RBD) や物忘れを主訴として来院し, 運動障害のない症例において, 運動障害発症前に DAT-PET により黒質変性が検出され, レビー小体病 (Lewy body disease; LBD) としての診断が確実となることが少なからず経験される。

## V おわりに

認知症診断における PET のマルチモーダルアプローチについて, アミロイド PET, FDG-PET を中心に DAT 画像や MRI との関連も含め述べた。PET はまだ日常の認知症診療に広く使われてはいないが, 多面的な脳機能診断が可能であり, 認知症疾患の早期診断や病態理解に有用である。今後 AD の早期診断や発症予防に向けた

取り組みが進み、中核的な認知症診療施設に普及することが望まれる。

## 文献

- 1) 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
- 2) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al : The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* **7** : 270-279, 2011
- 3) 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
- 4) Aisen PS, Petersen RC, Donohue MC, et al ; Clinical Core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Progress and plans. *Alzheimers Dement* **6** : 239-246, 2010
- 5) 石井賢二 : アルツハイマー病研究におけるアミロイドイメージング. *Brain Nerve* **62** : 757-767, 2010
- 6) 石井賢二 : アルツハイマー病患者と健常者におけるアミロイドイメージング. *Cognition Dementia* **9** : 293-300, 2010
- 7) 石井賢二 : アミロイドイメージングによる無症候性アミロイド陽性者の検出とその臨床的意義・問題点. *Cognition Dementia* **10** : 18-24, 2011
- 8) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al : 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology* **68** : 1205-1212, 2007
- 9) Drzezga A, Grimmer T, Henriksen G, et al : Imaging of amyloid plaques and cerebral glucose metabolism in semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuroimage* **39** : 619-633, 2008
- 10) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al : Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68** : 1718-1725, 2007
- 11) Engler H, Santillo AF, Wang SX, et al : *In vivo* amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **35** : 100-106, 2008
- 12) Kosaka K : Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* **237** : 197-204, 1990
- 13) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, et al : [11C] PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage* **39** : 1027-1033, 2008
- 14) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al : Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* **71** : 903-910, 2008
- 15) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al : Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C] PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **79** : 1331-1338, 2008
- 16) Saito Y, Yamazaki M, Kanazawa I, et al : Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* **196** : 71-75, 2002
- 17) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, et al : Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* **69** : 737-744, 2010
- 18) Kambe T, Motoi Y, Ishii K, et al : Posterior cortical atrophy with [11C] Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol* **257** : 469-471, 2010
- 19) Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, et al : Validation of cardiac <sup>123</sup>I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **37** : 3-11, 2010
- 20) 石井賢二 : パーキンソン病. クリニカル PET 編集委員会 編. 臨床医のためのクリニカル PET - 病期・病態診断のためのガイドブック. 東京, 先端医療技術研究会, 187-191, 2007
- 21) Hashimoto M, Kawasaki K, Suzuki M, et al : Presynaptic and postsynaptic nigrostriatal dopaminergic functions in multiple system atrophy. *Neuroreport* **19** : 145-150, 2008

### 3. 高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症，神経原線維変化型）の臨床

嶋田 裕之

**Key words**：高齢者タウオパチー，嗜銀顆粒性認知症，神経原線維変化型認知症，アルツハイマー型認知症，アミロイドイメージング

（日老医誌 2012；49：281-283）

#### はじめに

認知症の日常臨床において，アルツハイマー型認知症の治療薬が開発されるようになり，その診断の重要性が指摘されるようになってきた。アルツハイマー型認知症の鑑別として，従来から変性疾患としてはレビー小体型認知症や前頭側頭型認知症などの疾患が重要とされている。しかし剖検脳を用いた病理学的検索では，変性型認知症の原因として，いわゆる高齢者タウオパチーの存在が指摘されていた。しかし日常臨床においてその存在が問題となることは今までなかったと言って良い。近年の診断技術の進歩により，それらの疾患とアルツハイマー型認知症を含めた他の認知症との鑑別が可能になりつつあり，その存在を考慮するべき時に来ていると思われる。本稿では自験データを踏まえ，この高齢者タウオパチーについて概説する。

#### 高齢者タウオパチー

タウオパチーとは，微小管結合蛋白のひとつであるタウ蛋白が，細胞内に蓄積する状態を指す名称である。成人脳でのタウ蛋白には isoform が6つあり，微小管結合部位が3カ所のもの（3リピートタウ）と4カ所のもの（4リピートタウ）が存在する。そして疾患との関連では3リピートタウが主にたまる疾患，4リピートタウが主にたまる疾患，その両者がたまる疾患に分類される。両者がたまる疾患の代表はアルツハイマー型認知症であり，神経原線維変化型認知症もこれに含まれる。3リピートタウが主にたまる疾患はPick病である。4リピート

タウがたまる疾患には嗜銀顆粒性認知症，進行性核上性麻痺，皮質基底核変性症が含まれる。

高齢者タウオパチーは表1に示すように，様々な疾患が含まれるが，基本は脳内のタウ蛋白の沈着がアミロイドβ蛋白より優位になる疾患群であり，高齢者において認められる<sup>1)</sup>。

#### 嗜銀顆粒性認知症

##### ①病理<sup>2)</sup>

嗜銀顆粒は，Braak がホルマリン固定厚切り浮遊切片を用いた Gallyas-Braak 染色において，コンマ型あるいは紡錘型に描出される構造物として記載した構造物である。Braak らは嗜銀顆粒の存在とそれに伴う変性のみで認知症をきたす群を，嗜銀顆粒性認知症と定義し，高齢者脳ではアルツハイマー型認知症（AD）に次ぐ頻度を持つと報告した。その後この嗜銀顆粒はリン酸化タウで構成されることが報告され，タウオパチーとしての位置づけが与えられた。この嗜銀顆粒以外に認知機能障害の原因を認めない症例を，嗜銀顆粒性認知症という。齊藤等によれば高齢者連続剖検例における頻度は，他の病理と合併している症例まで含めると全体の16%を占めるとい<sup>1)</sup>。また嗜銀顆粒の広がりや認知機能との関連では，嗜銀顆粒は迂回回・扁桃核より始まり，側頭葉内側面を後方および前方に広がる。この時期はあまり認知機能障害を認めないと言うが，さらに前脳基底部，帯状回に至ると高率に認知機能障害を伴うとい<sup>3)</sup>。

##### ②臨床<sup>3)4)</sup>

高齢発症であり，進行は緩徐である。症状は記憶障害と情動障害が現れる。記憶や認知機能障害は比較的軽度にとどまり，ADLも保たれる傾向にある。経過中に焦燥，不機嫌，易怒性，易刺激性などの情動面での障害が出現しやすい。画像的には側頭葉内側面前方の限局性萎縮を

Clinical characteristics of argyrophillic grain disease and senile dementia of the neurofibrillary tangle type  
Hiroyuki Shimada：大阪市立大学医学部老年科・神経内科

表1 高齢者タウオパチー

<ul style="list-style-type: none"> <li>・ピック病</li> <li>・皮質基底核変性症</li> <li>・進行性核上性麻痺</li> <li>・嗜銀顆粒性認知症</li> <li>・神経原線維変化優位型認知症</li> <li>・石灰化を伴う神経原線維変化優位型認知症</li> <li>・グアム島および紀伊半島の神経原線維変化を伴う筋萎縮性側索硬化症およびパーキンソンニズム複合体</li> </ul>
---

認め、左右差を伴うことが特徴とされる。この左右差はMRIのほかSPECTやPETなどの機能画像でも確認することができる。

神経原線維変化型認知症<sup>5)6)</sup>

①病理<sup>7)8)</sup>

海馬傍回 (entorhinal および transentorhinal 領域)、海馬 (CA1>CA2) を含む海馬領域に多量のタウ陽性の神経原線維変化が neuropil threads と共に出現する。マイネルト核や扁桃核にも認められるが、新皮質にはほとんど見られない。一方老人斑はほとんど見られない。またその海馬領域の病変はアルツハイマー型認知症と比較すると有意に高密度であるが、シナプスの減少、海馬領域の萎縮は軽度であるという。また神経原線維変化の構成タンパクは3リピートおよび4リピートであり、アルツハイマー型認知症との違いは認められないという。

②臨床<sup>7)8)</sup>

発症年齢は80~90歳と高齢であり、記憶障害で発症する。進行は緩徐であり、初期、記憶障害以外の認知機能や人格は保たれる。しかし進行すると見当識や認知機能も障害されてくる。画像では海馬領域の萎縮と側脳室下角の拡大を認め、その割に大脳皮質のびまん性萎縮は軽度である。

PiB-negative dementia<sup>9)</sup>

我々は、臨床的にはアルツハイマー型認知症と診断されながら、アミロイドPETにて陰性であった患者群を PiB-negative dementia と呼ぶことを提唱している。すなわちこれらの患者群の中には、何らかの原因でアミロイドPETが陰性であったアルツハイマー型認知症や、レビー小体型認知症や前頭側頭型認知症が含まれる可能性があるが、それら以外にこの高齢者タウオパチーが含まれる可能性が考えられる。そこでこれらの患者を髄液バイオマーカーのAβ42とリン酸化タウの分布で比較したのが図1である。その結果いわゆるアルツハイマー型認知症患者群と同じ分布域内に入る患者は少なく、むしろ異なる分布をとる患者が存在する、すなわち非アルツハイマー型認知症が含まれる可能性が示唆された。そこで、このPiB-negative dementiaと診断された15例の患者群に対して、FDG-PET, VSARD, MIBG心筋シンチを行って、その背景病理を検討してみた。その結果MIBG心筋シンチにて低下を示した患者は認められず、この患者群にレビー小体型認知症が含まれる可能性はきわめて低いと考えられた。またFDG-PETやVSRADにて前頭側頭型認知症と考えられた症例は2例存在した。そして前述のようにAGDでは側頭葉内側面に左右差のある萎縮を認めることから、VSRADにおいて萎縮を検討した結果、4例において著明な左右差を認めた。一部の症例ではFDG-PETでもブドウ糖取り込みに左右差が認められた。またこれら4例の進行は遅く、通常のアルツハイマー型認知症とは異なる経過であった。以上のことからこれら4例は嗜銀顆粒性認知症であると考えられた。またMRIにて後方海馬萎縮が認められ、89歳という高齢であった1例は神経原線維変化型認知症と考えられた。以上のことから我々の外来を受診したアルツハイマー型認知症疑い患者連続51例のうち、5例が高齢者タウオパチーと診断された。

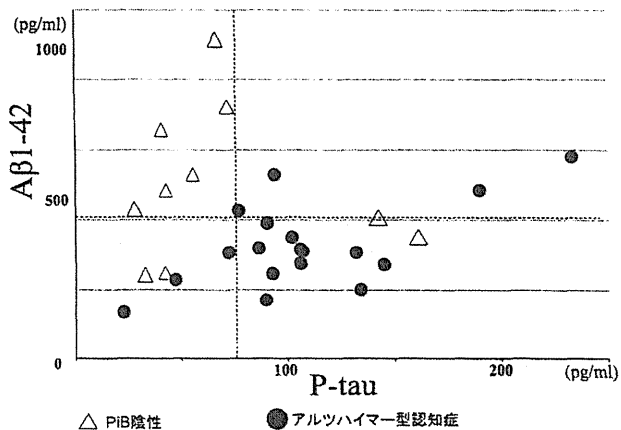


図1

しかし自験例においては、臨床的には頭部MRIとFDG-PETで著明な左右差を認め、もの忘れと性格変化を伴うことからAGDが疑われた症例でも、髄液のバイオマーカーでは、Aβ42が低下、tau, P-tauが上昇し、アミロイドイメージングで皮質でのアミロイド蓄積が陽性であり、アルツハイマー型であった症例も存在した。これらのことから、合併病理の存在する症例にも注意が必要と思われた。



### 今後の問題

近年の診断技術の進歩によって、従来は見逃されていた種々の症例を分離することが可能となってきた。今回我々が提示した PiB-negative dementia はそういった疾患を含む概念で、その中には従来は臨床的には注目されず、おそらくほとんどがアルツハイマー型認知症と診断されていたと考えられる高齢者タウオパチー（嗜銀顆粒性認知症と神経原線維変化型認知症）が含まれていると考えられる。これらの疾患は臨床的にはもの忘れが主体で、日常臨床の現場ではアルツハイマー型認知症と区別が困難と思われるからである。しかしこれらの疾患は病理学的には老人斑を欠くことが特徴であり、アルツハイマー型認知症病理とは明らかに異なる。そして近年この老人斑を画像化できるアミロイドイメージングの登場によって、これらの疾患は容易にアルツハイマー型認知症から分離できるようになったのである。

今回の我々の研究ではアルツハイマー型認知症と臨床診断された患者の約 1 割が高齢者タウオパチーであると考えられた。これらの患者は、アルツハイマー型認知症群と比較すると、その進行はゆっくりで患者の予後を判定する上でその診断は重要と思われる。今後はこれらの診断技術を用いて診断確実例を増やし、その臨床像について詳細に検討していくことが必要であると思われる。

### 文 献

1) Saito Y, Murayama S: Neuropathology of mild cognitive impairment. *Neuropathology: official journal of the Japanese Society of Neuropathology* 2007; 27: 578-584. DOI:

10.1111/j.1440-1789.2007.00806.x.

- 2) 齊藤祐子, 足立 正, 村山繁雄: 【タウオパチー 非アルツハイマー型認知症を探る】 その他の孤発性タウオパチー 嗜銀顆粒性認知症. *Clinical Neuroscience* 2009; 27: 325-327.
- 3) 齊藤祐子, 徳丸阿耶, 金丸和富, 石井賢二, 足立 正, 崎山快夫ほか: 【アルツハイマー型認知症の諸問題を再考する】 認知症の早期診断を多角的に考える 神経病理所見からみた臨床診断のポイント 高齢者タウオパチーの診断のポイント. *老年精神医学雑誌* 2011; 22: 36-44.
- 4) Adachi T, Saito Y, Hatsuta H, Funabe S, Tokumaru AM, Ishii K, et al: Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69: 737-744. DOI:10.1097/NEN.0b013e3181e5ae5c.
- 5) Yamada M: Neuropathological criteria for neurodegenerative diseases: Senile dementia of the neurofibrillary tangle type (tangle-only dementia); Neuropathological criteria and clinical guidelines for diagnosis. *NEUROPATHOLOGY* 2003; 23: 311-317.
- 6) Yamada M: Senile dementia of neurofibrillary tangle type (sd-nft): Criteria for the neuropathological diagnosis. *NEUROPATHOLOGY* 2003; 23: A2.
- 7) 山田正仁: 【前頭側頭型痴呆をめぐって】 神経原線維変化型老年痴呆 (辺縁系神経原線維変化型痴呆). *Clinical Neuroscience* 2005; 23: 332-334.
- 8) 山田正仁: 【タウオパチー 非アルツハイマー型認知症を探る】 その他の孤発性タウオパチー 神経原線維変化型老年期認知症/石灰沈着を伴うびまん性神経原線維変化病. *Clinical Neuroscience* 2009; 27: 328-330.
- 9) Shimada H, Ataka S, Takeuchi J, Mori H, Wada Y, Watanabe Y, 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* 2011; 24: 123-126. DOI: 10.1177/0891988711409410.

# アミロイドペット検査の臨床的有用性

## Clinical Significance of Amyloid PET

大阪市立大学大学院医学研究科老年内科学／教授

三木隆己\*

### はじめに

アルツハイマー病 (AD) に対する新規治療薬が複数認可され、AD が医学的にも、社会的にも注目されている。これまでの AD の診断は、心理検査や MRI を中心とする頭部画像検査等による除外診断が主体である。一方、AD は組織診断が確定診断であり、臨床的診断と病理学的診断との間に大きなギャップが生じている。髄液 A $\beta$  やアポ E 遺伝子検査も、一部の研究機関では実施されているが、このギャップを埋める手段の一つとして、アミロイドペット検査 (PIB-PET) が臨床的に普及してきた。

ここでは、PIB-PET 検査について、現状での臨床的意義を中心に記載する。

### AD の進行と臨床評価

AD 認知症の原因の物質の一つとされるアミロイド A $\beta$  (A $\beta$ ) の蓄積は物忘れ等の認知症症状が出現

する 10 年以上前から脳の中には A $\beta$  の沈着が始まっている。その後、病気の進行とともに徐々に脳細胞崩壊が生じ、脳におけるブドウ糖の取込が低下し、FDG-PET の取込が低下し、髄液 Tau 増加、さらに脳萎縮が MRI で捉えられるようになる<sup>1)</sup> (図 1)。さらに進行すると、認知機能低下症状が出現してくる。

### 早期 AD の臨床的新たな分類

認知症への進行が予測される患者を早期の段階で診断し、進行を防止しなければ、医療や介護費用の抑制は困難であるとの考えから、早期の段階で A $\beta$  蓄積の評価や髄液バイオマーカー等の結果と臨床的特徴の関係が明確にされ<sup>2)</sup> (図 2)、早期の認知症を、髄液 A $\beta$  や Tau、PIB-PET、ブドウ糖代謝、脳血流検査、頭部 MRI などの臨床検査から、細かく分類する提案もされている (表 1)。

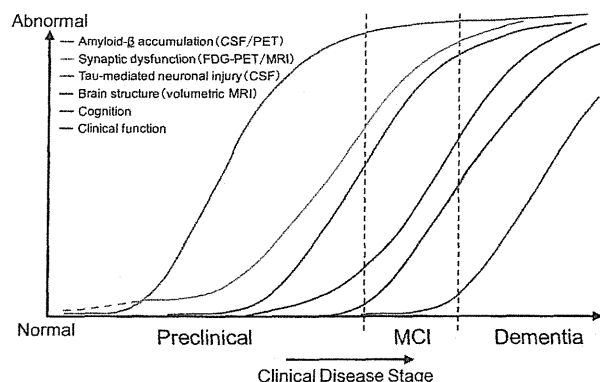


図 1 アルツハイマー病の病理変化と臨床診断 (文献 1 より引用)

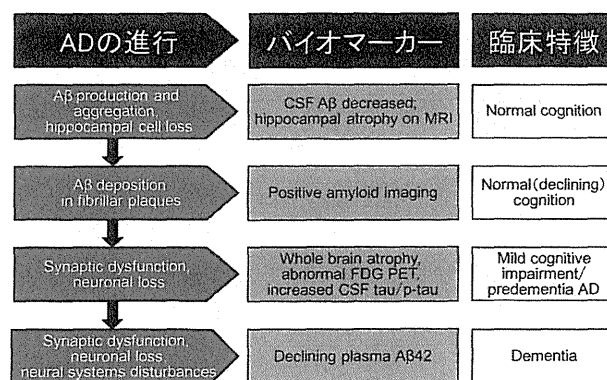


図 2 アルツハイマー病の進行と組織変化、バイオマーカー変化、および臨床症状の進行 (文献 2 より引用)

\* Takami Miki: Professor, Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

表 1 早期アルツハイマー病の分類と検査

Stage	Description	A $\beta$ (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1	Asymptomatic cerebral amyloidosis	Positive	Negative	Neagtive
Stage 2	Asymptomatic amyloidosis + "downstream" neurodegeneration	Positive	Positive	Negative
Stage 3	Amyloidosis + neuronal injury + subtle cognitive/behavioral decline	Positive	Positive	Positive

Abbreviations: AD, Alzheimer's disease; A $\beta$ , amyloid beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose (18F); sMRI, structural magnetic resonance imaging. (文献 2 より引用)

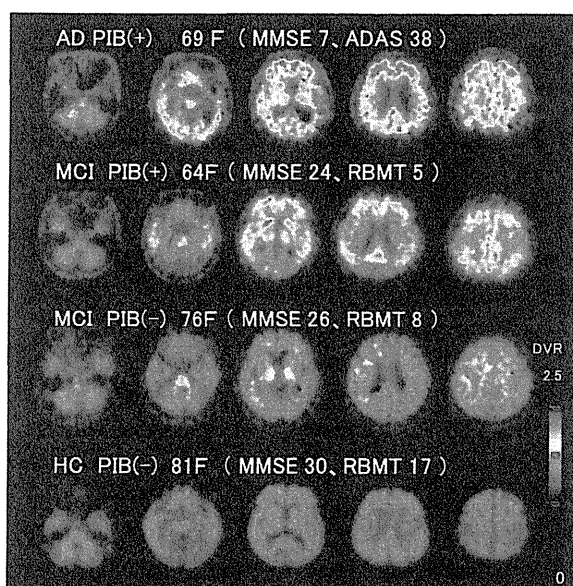


図 3 PIB-PET 画像

AD: アルツハイマー型認知症、PIB (+): アミロイド要請、PIB (-): アミロイド陰性、RBMT: リバーミード

### PIB-PET

PIB-PET (図 3) は通常の PET 検査と同様に、患者に大きな負担をかけないで実施できる。A $\beta$  が陽性との判断は、目視的に行われているが、小脳を標準とした皮質の蓄積の程度を数値 (mean cortical distribution volume ratio = MCDVR) として評価でき、初心者でも評価が可能である。これまで我々の施設で実施した 85 名の物忘れ外来通院中で髄液検査等に同意を得られた患者さんの MCDVR はほぼ正規分布をしている (図 4)。

PIB-PET 陽性者では、陰性者に比べると、髄液の A $\beta$  42 は有意に低く、tau 蛋白やリン酸化 tau (p-tau) 蛋白が有意に高い<sup>3)</sup>。また、A $\beta$  蓄積の程度と髄液 A $\beta$  1-42 の濃度との間には有意の負の相関関係も認められる。髄液 A $\beta$  42 から PIB-PET 評価による蓄積量を推定する試みも報告されている<sup>4)</sup>。一方、臨床的に

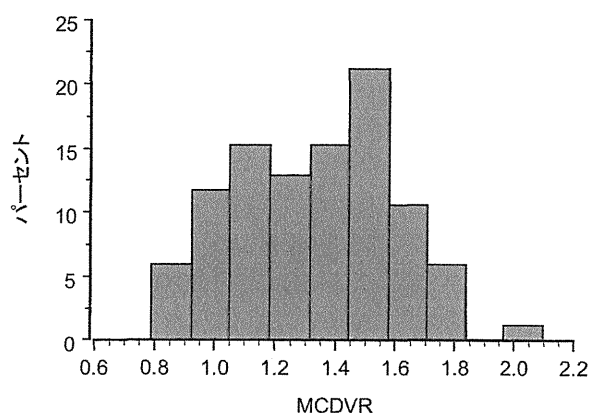


図 4 PIB-PET による皮質の MCDVR (mean cortical distribution volume ratio) の分布

物忘れで精査希望者 (平均 85 才) に PIB-PET 実施した。MCDVR は 0.8~2.2 のほぼ正規分布を示した。

表 2 PIB-PET 陰性の認知症で考慮すべき疾患

- 嗜銀顆粒性認知症
- 神経原線維優位型認知症
- レビー小体型認知症
- 前頭側頭型認知症

AD と考えられる症例の中に PIB-PET 陰性の症例が存在する<sup>3)</sup>。その理由として、AD とは異なったタイプの症例の可能性 (表 2)、異なった形態の A $\beta$  が沈着している可能性、或いは PIB-PET 測定感度の問題などが考えられ、今後の症例蓄積により、さらに認知症を鑑別できるようになるとと思われる。

A $\beta$  に対する抗体などの治療などにより、PIB-PET 検査で脳内の A $\beta$  が減少する可能性のあることが明らかにされている<sup>5)</sup> (図 5)。残念ながら、減少の程度と認知機能改善との関係は明らかではないが、AD 治療効果を客観的に評価でき、薬剤の効果判定にも

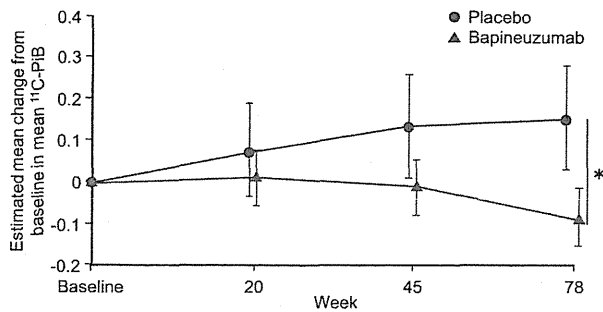


図5 抗体治療によるアミロイドの変化

Bapineuzumab 投与 78 週目には、対照群に比べて有意の差を認めた。  
(文献 5 より引用)

利用可能と考えられる。我々のこれまでの研究で、PIB-PET の結果と髄液検査アミロイド濃度とは相関があり、Aβ 蓄積の程度 (MCDVR) を従属変数とし、年齢、MMSE、髄液 Aβ 1-42、p-tau を独立変数として多変量解析したところ、Aβ 蓄積は髄液の Aβ 42 (p<0.01) や p-tau (p<0.05) が、年齢や MMSE とは独立した危険因子であることがわかった。

#### 認知症患者の経過観察と PIB-PET の変化

MCDVR による PIB-PET 測定誤差は約 10% であり、経過観察にも利用できると思われる。しかし、平均 74 歳の物忘れ患者を 1 年半から 2 年後に 2 回目の PIB-PET 検査をした結果、MCDVR は平均 3.3% の増加を認めたが、統計学的に有意ではなく (図 6)、比較的早期の物忘れ患者の PIB-PET による経過観察には 2 年以上の経過を見る必要があると考えられる。認知機能正常者で PIB-PET 陽性者では年間 8% 増加するとの報告もあり<sup>6)</sup>、蓄積の増加率は早期の認知症に高い可能性が考えられる。

#### おわりに

PIB-PET による Aβ 蓄積の評価は臨床的に可能となり、病理診断とのかい離はかなり少なくなると思われる。また、Aβ を標的とした治療効果判定にも役立つことが期待され、治療薬の開発に弾みがつくものと思われる。しかし、臨床的に AD と考えられる患者の中に PIB-PET 陰性の患者も存在することや、Aβ 抑制が臨床的改善をもたらすかどうかは、今後の大きな関心事である。

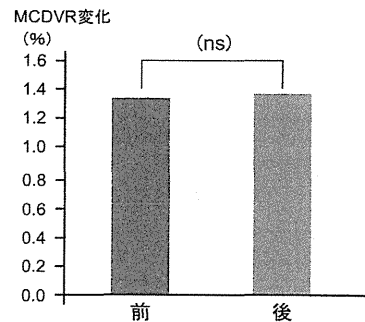


図6 AD/MCI患者のMCDVR値の1.5-2年間の経年変化

平均 3.3% の増加を認めたが、個々の症例において、有意の増加ありと判断できる症例は少なかった。

#### 文 献

- 1) Sperling RA., Aisen PS., Beckett LA., et al.: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & Dementia* 7:280-292, 2011
- 2) Cummings JL.: Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimer's & Dementia* 7: e13-e44, 2011
- 3) Shimada H., Ataka S., Takeuchi J., et al.: Pittsburgh compound B-negative dementia -A possibility of misdiagnosis of patients with non-Alzheimer disease-type dementia as having AD. *Geriatr Psychiat Neurology* 24, 3:123-126, 2011
- 4) Weigand SD., Vemuri P., Wiste HJ., et al.: Transforming cerebrospinal fluid Aβ42 measures into calculated Pittsburgh compound B units of brain Aβ amyloid. *Alzheimer's & Dementia* 7: 133-141, 2011
- 5) Rinne JO., Brooks DJ., Rossor MN., et al.: <sup>11</sup>C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.* 9:363-372, 2010
- 6) Vlassenko AG., Mintun MA., Xiong C., et al.: Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal [<sup>11</sup>C] Pittsburgh compound B data. *Ann Neurol.* 70:857-61, 2011

この論文は、平成 23 年 7 月 30 日 (土) 第 25 回老年期認知症研究会で発表された内容です。

# PET-認知症

伊藤 浩<sup>\*1</sup> / 島田 斉<sup>\*2</sup>独立行政法人 放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 先端生体計測研究プログラム<sup>\*1</sup> /  
同 分子神経イメージング研究プログラム<sup>\*2</sup>

## はじめに

PETをはじめとする核医学による認知症の病態評価は、脳血流量・脳ブドウ糖消費量の測定による脳神経機能障害や脳組織の器質的障害の評価が臨床で広く行われている。一方、これらの脳循環・エネルギー代謝の測定に加えて、脳神経受容体・トランスポーター分布密度や神経伝達物質生成能・神経伝達物質分解酵素活性などの脳神経伝達機能の測定、脳内アミロイド沈着や脳内ミクログリア活性などの脳病理学的変化の測定に代表される分子イメージングによる病態評価も研究されつつある。分子イメージングにより、認知症における脳神経機能障害や脳組織の器質的障害の評価については、従来からの脳循環・エネルギー代謝という間接的な評価に加えて、脳神経伝達機能の変化や脳病理学的変化などの側面からも評価することが可能となり、アミロイド抗体療法などの薬物治療の客観的な効果判定への応用も期待される。

ここでは、PETによる認知症の診断について、脳循環・エネルギー代謝、脳神経伝達機能、脳病理学的変化の各側面からの病態評価の現状と将来展望を述べる。

## 脳血流量・脳酸素代謝

脳血流量の測定による認知症における脳機能変化の評価は臨床で広く行われているが、これは、脳神経の機能低下や障害に伴いエネルギー需要が低下し、結果として脳血流量も低下するという仮説に基づいて行われており、閉塞性脳血管障害に

おける血行力学的な脳循環障害とは血流低下のメカニズムが異なる。

血行力学的な脳循環障害では、灌流圧の低下に伴い細動脈レベルの抵抗血管が拡張するため、脳血液量の増加および脳血管拡張薬による血流上昇反応すなわち脳循環予備能の低下がみられ、さらなる灌流圧の低下による脳血流量の低下に対しては、脳酸素摂取率が上昇することにより脳酸素消費量は維持される。

一方、認知症などによる脳神経の機能低下・障害においては、エネルギー需要が低下するため、脳血流量の低下とカップリングして脳酸素消費量の低下がみられる。また、脳血流量の低下とともに脳血液量も減少し、灌流圧の低下はないため脳循環予備能は保たれる(図1)<sup>1)</sup>。PETでは、脳血流量はトレーサーとして $H_2^{15}O$ または $C^{15}O_2$ を、脳血液量は $C^{15}O$ を、脳酸素摂取率および脳酸素消費量は $^{15}O_2$ を用いて測定され、脳血流量はSPECTでも $[^{123}I]IMP$ 、 $[^{99m}Tc]HM-PAO$ 、 $[^{99m}Tc]ECD$ を用いて測定される。

認知症における脳血流量の局所的な低下には疾患ごとにある程度典型的なパターンが知られており、アルツハイマー病では頭頂側頭連合野および後部帯状回の血流低下が、前頭側頭型認知症では前頭葉および側頭葉前方部の血流低下が、レビー小体型認知症では頭頂側頭連合野に加えて後頭葉の血流低下が特徴的である。

## 脳ブドウ糖代謝

脳血流量の測定による認知症の脳機能評価では、上述のようにエネルギー需要の低下に伴う脳血流

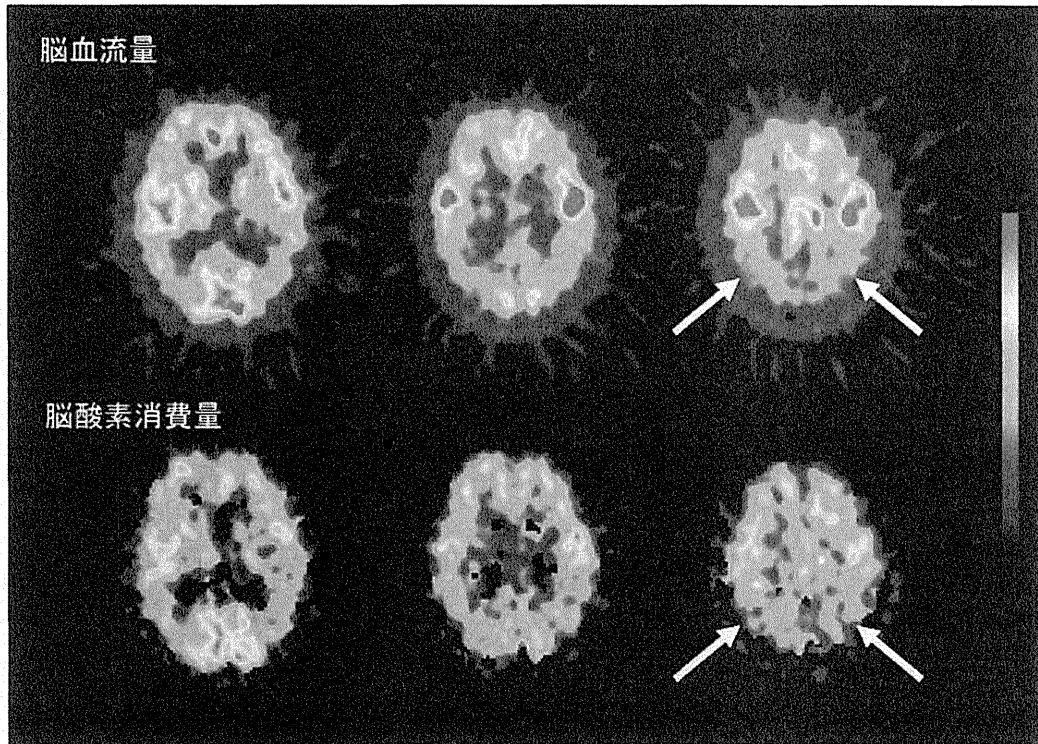


図1 アルツハイマー病患者における脳血流量と脳酸素消費量  
両側頭頂葉で脳血流量と脳酸素消費量の両者の低下がみられる。

IMAGE PREVIEW 参照

図2 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における脳ブドウ糖代謝  
両側頭頂葉で脳ブドウ糖代謝の低下がみられる。

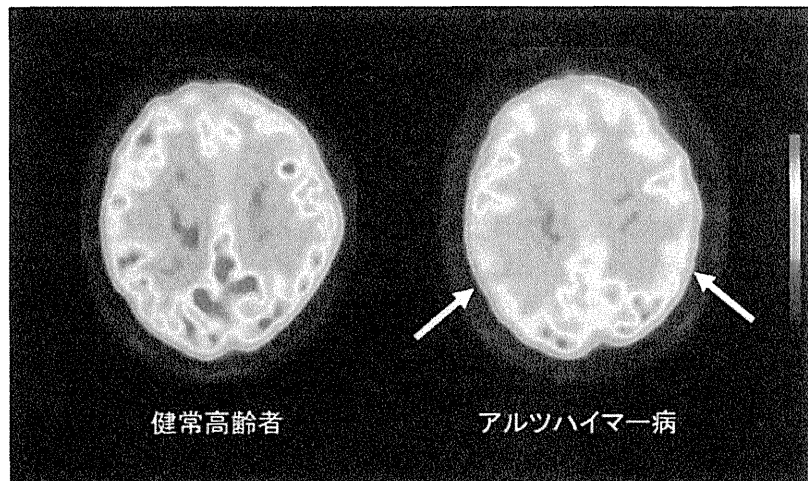


IMAGE PREVIEW 参照

量の低下を観察するが、 $[^{18}\text{F}]$ FDGによる脳ブドウ糖代謝の測定により、脳局所のエネルギー需要の低下を直接評価することができる。

認知症における脳ブドウ糖代謝の局所的な低下のパターンは基本的に脳血流量と同様であり、アルツハイマー病では頭頂側頭連合野および後部帯

状回のブドウ糖代謝低下が<sup>2)</sup>、前頭側頭型認知症では前頭葉および側頭葉前方部のブドウ糖代謝低下が、レビー小体型認知症では頭頂側頭連合野に加えて後頭葉のブドウ糖代謝低下が特徴的である。図2に健常高齢者およびアルツハイマー病における脳ブドウ糖代謝の画像を示す。

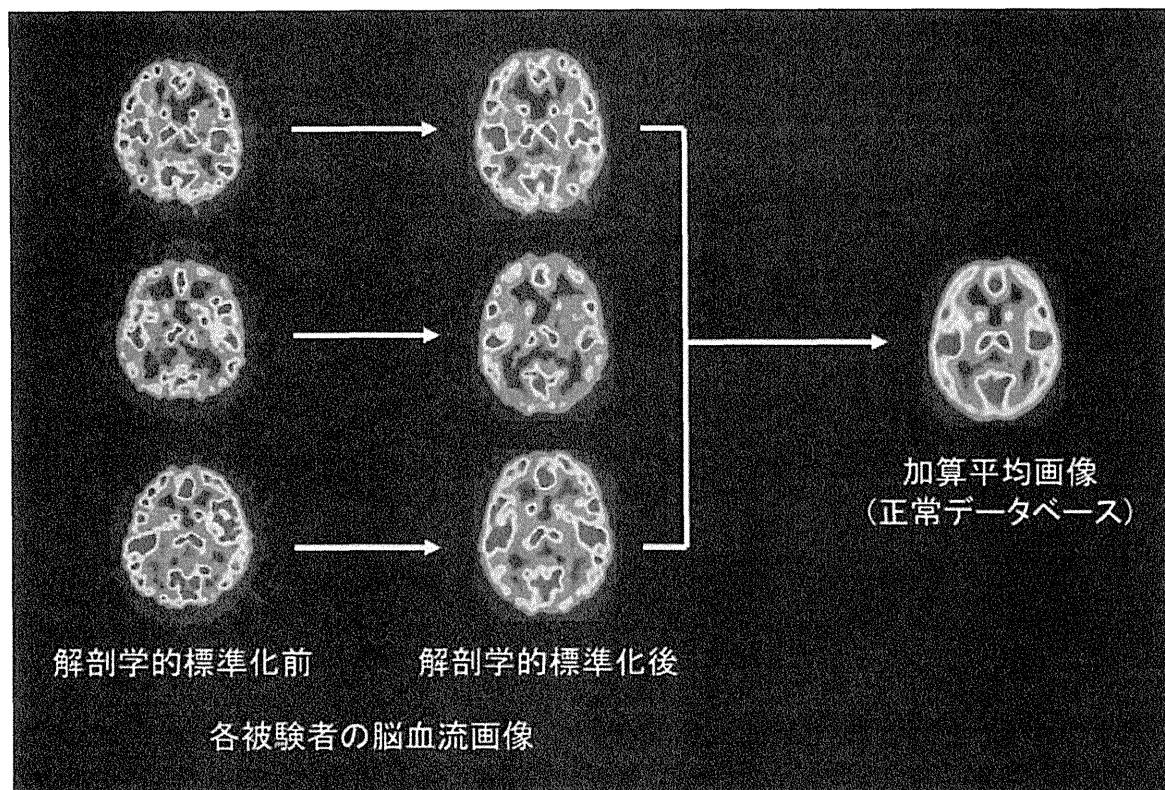


図3 健常者の脳血流画像の解剖学的標準化

解剖学的標準化により各被験者の脳血流画像は共通の脳形態・脳座標に変換され、正常データベースを作成することが可能となる。ボクセル単位での統計処理が可能となる。

IMAGE PREVIEW 参照

脳ブドウ糖代謝と脳血流による病変の検出感度の比較についてはいくつかの研究があるが、アルツハイマー病の早期の病変の検出には、 $[^{99m}\text{Tc}]$  ECDを用いた脳血流 SPECT よりも  $[^{18}\text{F}]$  FDG による脳ブドウ糖代謝の測定の方が検出感度が高いとの報告もある<sup>3)</sup>。しかし、PET と SPECT の空間分解能の違いや吸収・散乱線補正の方法の違い、脳血流トレーサーの集積と脳血流量との関係の直線性、 $[^{18}\text{F}]$  FDG の集積と脳ブドウ糖消費量との関係の直線性などのさまざまな要因が病変の検出感度には影響しており、脳ブドウ糖消費量が脳血流量よりも大きく低下するわけではないことに留意すべきである。

脳ブドウ糖代謝および脳血流による病変の検出については、客観的かつ解剖学的に詳細に検出するため、統計学的な画像処理が広く行われている。

これは、被験者の脳ブドウ糖代謝画像あるいは脳血流画像を解剖学的に標準化し(図3)、共通の脳形態・脳座標に変換することにより、ボクセル単位での病変の検出を行うものである<sup>4, 5)</sup>。解剖学的標準化により、各被験者の脳ブドウ糖代謝画像あるいは脳血流画像は共通の脳形態・脳座標に変換され、正常データベースを作成することが可能となる。この正常データベースと、解剖学的に標準化した患者の脳ブドウ糖代謝画像あるいは脳血流画像を、ボクセル単位で統計学的に比較する(図4)。

### 脳神経伝達機能

PET で測定される脳神経伝達機能は前シナプ

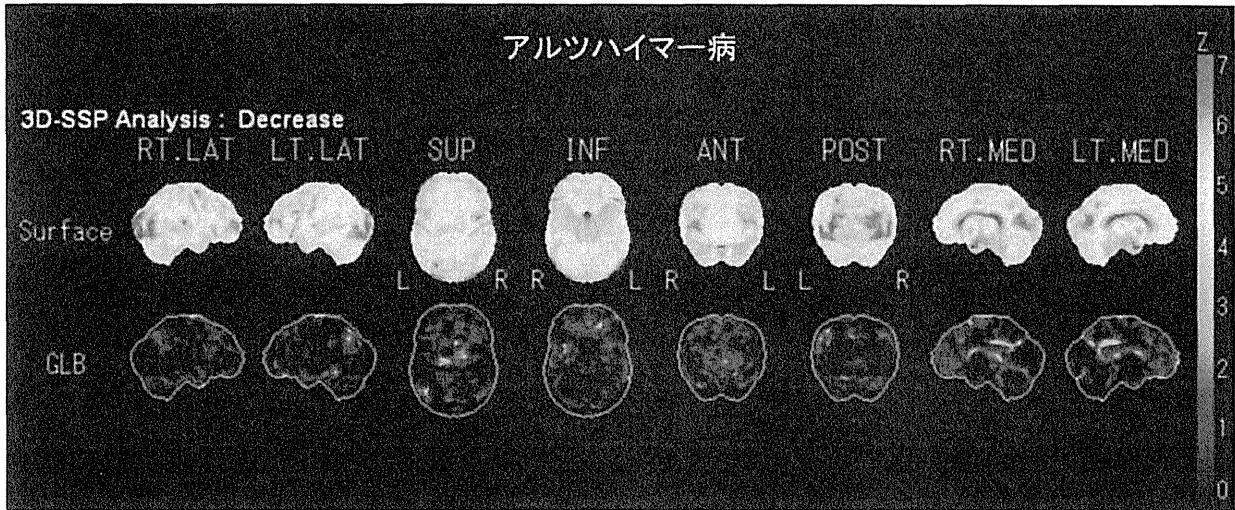


図4 解剖学的に標準化したアルツハイマー病患者の脳ブドウ糖代謝画像をボクセル単位で統計学的に正常データベースと比較した結果  
脳表面画像にZスコアで表示されている。両側頭頂葉、両側後部帯状回で脳ブドウ糖代謝の低下がみられる。

**IMAGE PREVIEW 参照**

スと後シナプスの機能に大別され、前シナプス機能についてはおもに神経伝達物質生成やトランスポーター、後シナプス機能についてはレセプターについての評価がなされており、レセプターやトランスポーターについてはその分布密度とトレーサーの解離定数の比である結合能を、神経伝達物質生成についてはその生成速度定数を測定する。また、神経伝達物質の分解酵素の活性についての評価もなされており、酵素反応の速度定数を測定する。

アルツハイマー病の病態に深く関連するアセチルコリン作動性神経系の機能については、ムスカリン性アセチルコリンレセプターやコリンエステラーゼ活性などが測定されており、 $^{11}\text{C}$ MP4Aを用いたコリンエステラーゼ活性の評価では、アルツハイマー病における脳内コリンエステラーゼ活性は健常者と比べ低下しており、アセチルコリン作動性神経の減少を反映しているとされている(図5)<sup>6)</sup>。

アルツハイマー病に次いで患者数の多い認知症の1つにレビー小体型認知症があるが、レビー小

体型認知症ではドーパミン作動性神経系の前シナプス機能の低下がみられる<sup>7)</sup>。ドーパミン作動性神経系の前シナプス機能については、ドーパミン生成の速度定数がトレーサーとして $^{18}\text{F}$ FDOPAなどを用いて測定されており、ドーパミントランスポーターの結合能は $^{11}\text{C}$ β-CITなどを用いて測定されている。また、後シナプス機能については、ドーパミンD<sub>2</sub>レセプターの結合能が $^{11}\text{C}$ racloprideなどを用いて測定されている。また、レビー小体型認知症ではアルツハイマー病よりも重度で広範なアセチルコリン作動性神経系の障害もみられることが報告されている<sup>8)</sup>。

パーキンソン病もしばしば認知症の合併がみられる変性疾患であるが、ドーパミン作動性神経系に関しては後シナプス機能であるドーパミンD<sub>2</sub>レセプターの結合能は比較的保たれるが、前シナプス機能であるドーパミン生成能やドーパミントランスポーター結合能が低下する<sup>9)</sup>。また、アセチルコリン神経系の障害もみられ、認知症を合併する症例ではより広範で重度の障害がみられる<sup>10)</sup>。



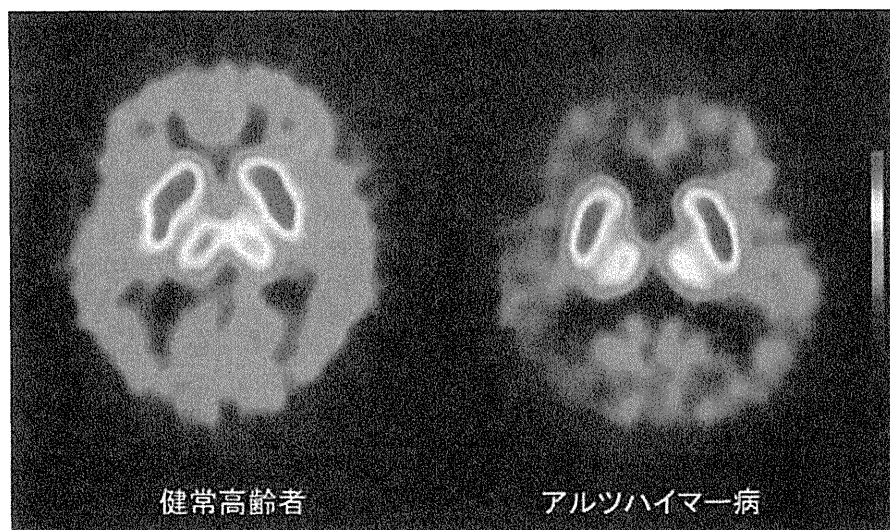


図5 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]$ MP4AによるPET画像  
アルツハイマー病における脳内コリンエステラーゼ活性は健常高齢者と比べ低下している。

IMAGE PREVIEW 参照

## 脳病理学的変化

アルツハイマー病における主要な病理変化は $\beta$ アミロイド沈着および神経原線維変化であるが、アミロイドに特異的に結合するトレーサーを用いて脳内アミロイド蓄積の定量測定、いわゆるアミロイドイメージングが可能である。アミロイド測定用トレーサーとしては、ピッツバーグ大学のKlunkらが開発した $[^{11}\text{C}]$ PiBが国内外を問わず最も広く使用されている(図6)<sup>11)</sup>。

$[^{11}\text{C}]$ PiBによるアミロイド蓄積の定量測定では、小脳を参照部位として脳内集積比を算出し、局所のアミロイド蓄積の指標とする手法が一般的に用いられている。 $[^{11}\text{C}]$ PiBを用いた臨床研究の成果から、脳内アミロイドの蓄積はアルツハイマー病の発症以前より始まっており、発症前段階である軽度認知機能障害の段階において既にアルツハイマー病と同程度に近いアミロイド蓄積がみられることが明らかになってきた(図7)。

アルツハイマー病の治療薬は対症療法薬と根治療法薬に大別される。対症療法薬の代表的なもの

としてはコリンエステラーゼ阻害薬などがあるが、根治療法薬については、免疫学的手法で脳内に蓄積したアミロイドを除去する薬物が開発されており、受動免疫である抗アミロイド抗体療法による治験が世界で複数実施されている。抗アミロイド抗体によるアミロイドの除去効果はPETによりヒト生体において観察することが可能であり、 $[^{11}\text{C}]$ PiBによるアミロイドの除去効果の評価が報告されている<sup>12)</sup>。

アミロイド測定用トレーサーは $[^{11}\text{C}]$ PiB以外にも多数開発されており、米国では既に半減期の長い $^{18}\text{F}$ で標識されたアミロイド測定用トレーサーである $[^{18}\text{F}]$ florbetapirがFDAに承認されている。本邦でも $^{18}\text{F}$ 標識アミロイド測定用トレーサーの治験が計画されており、今後アミロイドイメージングは、アルツハイマー病の病態研究や $\beta$ アミロイドを治療標的とした新規治療薬開発における治療効果モニタリングなどに利用されていくものと思われる。

$[^{11}\text{C}]$ PiBはdiffuse plaqueとneuritic plaqueの両方に結合するとされているが、近年、東北大学で開発された $[^{11}\text{C}]$ BF-227はアルツハイマー病

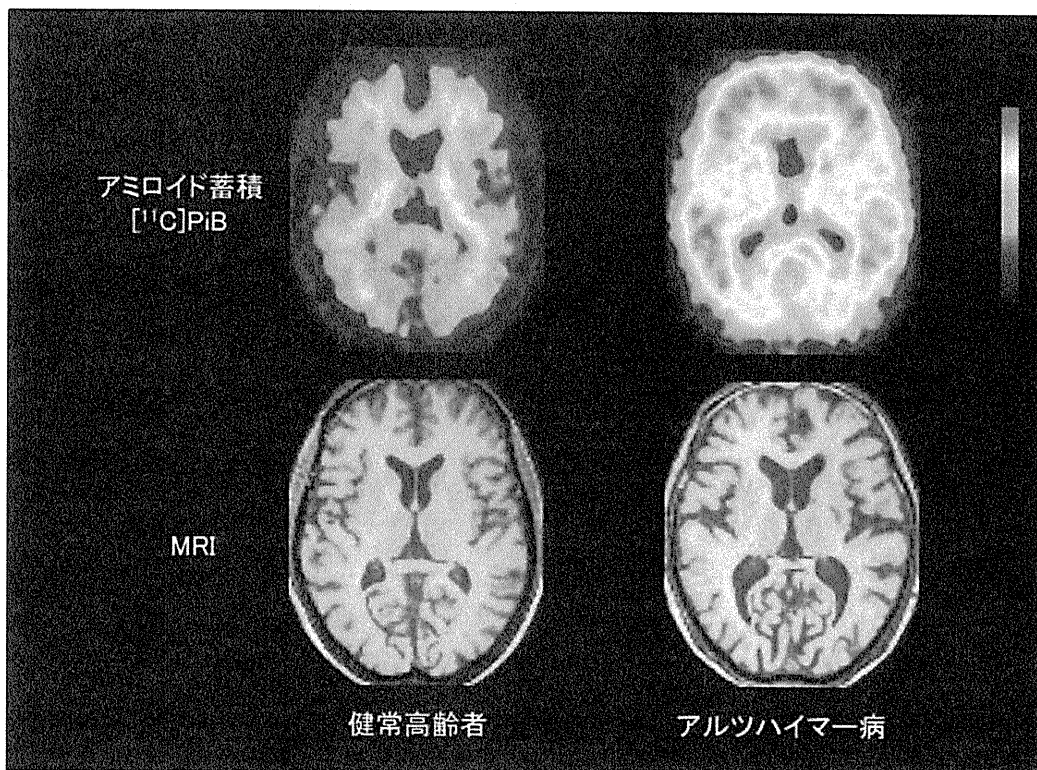


図6 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]$  PiBによるPET画像とMRI画像  
アルツハイマー病患者では大脳皮質領域を中心とするアミロイド蓄積と脳萎縮を認める。 $[^{11}\text{C}]$  PiB PETでは、健常高齢者およびアルツハイマー病患者において白質への非特異的な集積もみられる。

**IMAGE PREVIEW 参照**

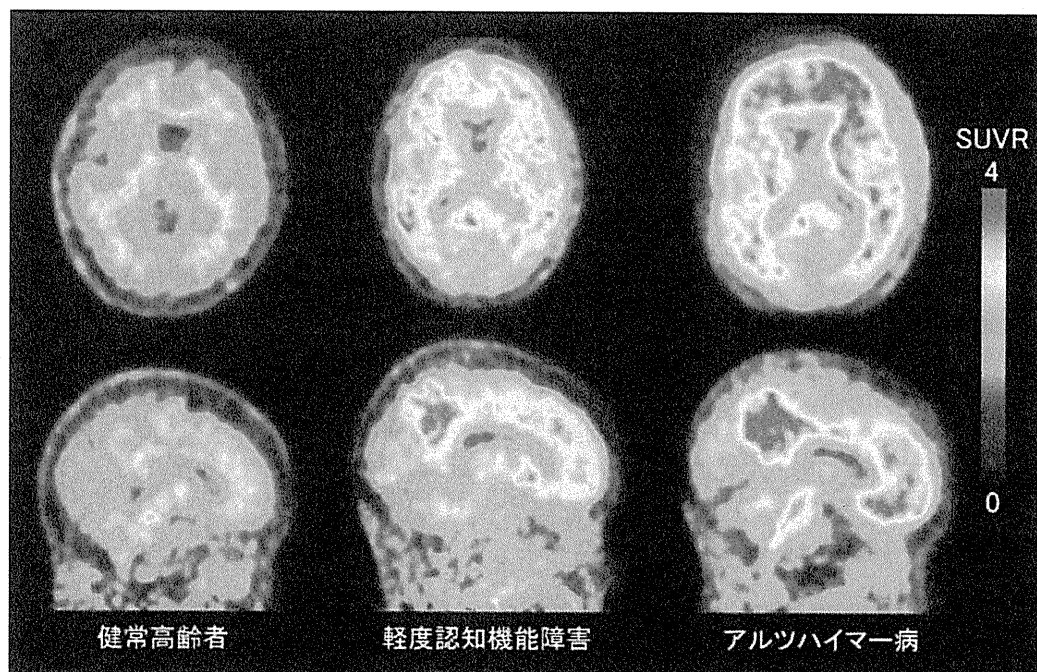


図7 健常高齢者、軽度認知機能障害患者、およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]$  PiBによるPET画像

軽度認知機能障害においてすでにアミロイドの蓄積がみられる。

**IMAGE PREVIEW 参照**

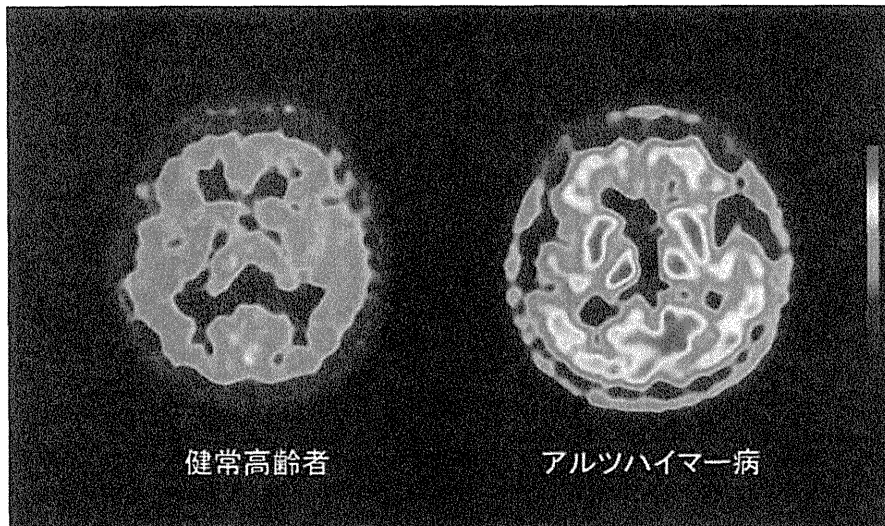


図8 健常高齢者とアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ によるPET画像  
 アルツハイマー病患者においては、脳内で広範に神経炎症を反映する集積上昇を認める。  
 (文献16より一部改編して引用)

IMAGE PREVIEW 参照

の病態により深く関連するとされる neuritic plaque におもに結合するトレーサーである<sup>13)</sup>。これらのアミロイド測定用トレーサーを使い分けることにより、より詳細な病理学的変化を測定できる可能性があり、将来的にはこのようなトレーサーの使い分けにより、アルツハイマー病の病態や薬物治療効果の精緻な評価が行えるようになることが期待される。

一方、アルツハイマー病などの変性性認知症の病態には、ミクログリアの過剰な活性化と炎症が関与していることが示唆されている<sup>14)</sup>。活性型ミクログリアには末梢性ベンゾジアゼピン受容体(PBR、別名 translocator protein)が顕著に発現しており<sup>15)</sup>、PBRに結合するPET測定用トレーサーを用いた脳内ミクログリア活性の測定も、認知症の早期診断と病態解明に寄与するものとして期待されている。脳内ミクログリア活性のPET測定用トレーサーとしては $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ が代表的であるが、 $[^{11}\text{C}]\text{PK11195}$ よりも高い脳移行性とPBRへの親和性をもつPET測定用トレーサーである $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ を用いた検討では、アル

ツハイマー病では脳内で広範に $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ の集積上昇がみられることが報告されている(図8)<sup>16)</sup>。

また、第17染色体遺伝子に連鎖しパーキンソンニズムを伴う家族性前頭側頭葉認知症(FTDP-17)の未発症タウ蛋白(MAPT)遺伝子変異保因者において、前頭葉、後頭葉、後部帯状回等において $[^{11}\text{C}]\text{DAA1106}$ の集積上昇が認められることも報告されている<sup>17)</sup>。これは未発症保因者における神経障害に関与する炎症反応を捉えたものと考えられ、脳内ミクログリア活性の測定が発症前診断へ応用可能性であることを期待させるものである。

## まとめ

PETによる認知症の病態評価について、脳血流量・脳ブドウ糖消費量の測定による脳神経機能障害や脳組織の器質的障害の評価、脳神経受容体・トランスポーター結合能や神経伝達物質生成能・神経伝達物質分解酵素活性などの脳神経伝達

機能の測定による病態評価、および脳内アミロイド沈着や脳内ミクログリア活性などの脳病理学的変化の測定による病態評価について概説した。将来的には、PETによるこれらの病態評価とMRIによる脳形態情報を有効に組み合わせて、認知症の早期発見、鑑別診断、治療効果判定に応用されていくものと思われる。

#### 参考文献

- 1) Ito H et al: Hemodynamic changes during neural deactivation in human brain: a positron emission tomography study of crossed cerebellar diaschisis. *Ann Nucl Med* 16(4): 249-254, 2002
- 2) Minoshima S et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42(1): 85-94, 1997
- 3) Morinaga A et al: A comparison of the diagnostic sensitivity of MRI, CBF-SPECT, FDG-PET and cerebrospinal fluid biomarkers for detecting Alzheimer's disease in a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 30(4): 285-292, 2010
- 4) Friston KJ et al. The relationship between global and local changes in PET scans. *J Cereb Blood Flow Metab* 10(4): 458-466. 1990
- 5) Minoshima S et al: Anatomic standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. *J Nucl Med* 35(9): 1528-1537, 1994
- 6) Shinotoh H et al: Progressive loss of cortical acetylcholinesterase activity in association with cognitive decline in Alzheimer's disease: a positron emission tomography study. *Ann Neurol* 48(2): 194-200, 2000
- 7) Lim SM et al: The  $^{18}\text{F}$ -FDG PET cingulate island sign and comparison to  $^{123}\text{I}$ -beta-CIT SPECT for diagnosis of dementia with Lewy bodies. *J Nucl Med* 50(10): 1638-1645, 2009
- 8) Bohnen NI et al: Cortical cholinergic function is more severely affected in parkinsonian dementia than in Alzheimer disease: an in vivo positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 60(12): 1745-1748, 2003
- 9) Antonini A et al: Complementary PET studies of striatal neuronal function in the differential diagnosis between multiple system atrophy and Parkinson's disease. *Brain* 120(Pt 12): 2187-2195, 1997
- 10) Shimada et al: Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 73(4): 273-278. 2009
- 11) Klunk WE et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55(3): 306-319, 2004
- 12) Rinne JO et al:  $^{11}\text{C}$ -PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol* 9(4): 363-372, 2010
- 13) Kudo Y et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for *in vivo* detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48(4): 553-561, 2007
- 14) Yoshiyama Y et al: Synapse loss and microglial activation precede tangles in a P301S tauopathy mouse model. *Neuron* 53(3): 337-351, 2007
- 15) Banati RB: Visualising microglial activation in vivo. *Glia* 40(2): 206-217, 2002
- 16) Yasuno F et al: Increased binding of peripheral benzodiazepine receptor in Alzheimer's disease measured by positron emission tomography with [ $^{11}\text{C}$ ]DAA1106. *Biol Psychiatry* 64(10): 835-841, 2008
- 17) Miyoshi M et al: In vivo detection of neuropathologic changes in presymptomatic MAPT mutation carriers: A PET and MRI study. *Parkinsonism Relat Disord* 16(6): 404-408, 2010