



特集 ■ Corticobasal Syndrome

CBS における画像診断

Neuroimaging in Corticobasal Syndrome

篠 遠 仁^{1,2)} 平 野 成 樹^{2,3)}Hitoshi Shinotoh^{1,2)}, Shigeki Hirano^{2,3)}

Abstract

Recently, several attempts have been made to characterize the clinical symptoms and brain atrophy patterns in pathology-proven corticobasal degeneration (CBD) and corticobasal syndrome (CBS) with known histopathology. CBS is a term which was proposed to characterize the constellation of clinical features initially considered the defining characteristics of CBD. Voxel-based morphometry (VBM) analyses of MRI revealed that frontal lobe involvement is characteristic of CBD. The pathologic substrates for clinical CBS were found to be CBD, Alzheimer's disease (AD), progressive supranuclear palsy (PSP), and frontotemporal lobar degeneration (FTLD) with TAR DNA-binding protein (TDP) inclusions. CBS was associated with perirolandic atrophy, irrespective of underlying pathology. In CBS due to FTLD, atrophy extended into the prefrontal cortex, striatum, and brainstem, whereas in CBS due to AD, atrophy extended into the temporoparietal cortex and precuneus.

No functional imaging studies in pathology-proven CBD or CBS with known histopathology have yet been published. PET and SPECT studies have demonstrated decreased glucose metabolism and cerebral blood flow in the fronto-parietal cortex, particularly contralateral to the dominant symptoms in CBS patients. A PET study showed decreased acetylcholinesterase (AChE) activity in the fronto-parietal cortex, as well as a correlation between cortical AChE activity and mini-mental state examination score in CBS patients, suggesting that cholinergic stimulant therapy may be effective for dementia in CBS. Additionally, [¹⁸F] 6-fluorodopa PET and dopamine transporter SPECT studies have demonstrated nigrostriatal dopaminergic dysfunction in CBS.

Antemortem prediction of CBD will remain challenging until sensitive, specific biomarkers are identified.

Key words : corticobasal degeneration, corticobasal syndrome, MRI, voxel-based morphometry, positron emission tomography

はじめに

大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration : CBD) は、当初1つの臨床病理型を持つ疾患として提唱されたが、ここ10数年の研究で多面的な臨床型を持つ疾患であることが示され、大いに概念が変貌した疾患

である。

Rebeiz ら¹⁾は1968年に進行性の左右差を持つ無動・筋強剛、失行を呈する3症例を記載した。この3症例の剖検脳の病理では、非対称的な前頭・頭頂葉萎縮と神経細胞脱失、グリオシス、神経細胞体の腫脹 (ニッスル小体を欠く)、黒質の色素脱失、程度の異なる皮質下の神経障害、皮質錐体路の変性を認め、神経の非染色性封

1) 神経内科千葉 Neurology Chiba

2) 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージンググループ [〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1] Molecular Neuroimaging Group, Molecular Imaging Center, National Institute of Radiological Sciences, 4-9-1 Anagawa, Inage-ku, Chiba 263-8555, Japan

3) 千葉大学大学院医学研究院神経内科学 Department of Neurology, Chiba University Graduate School of Medicine

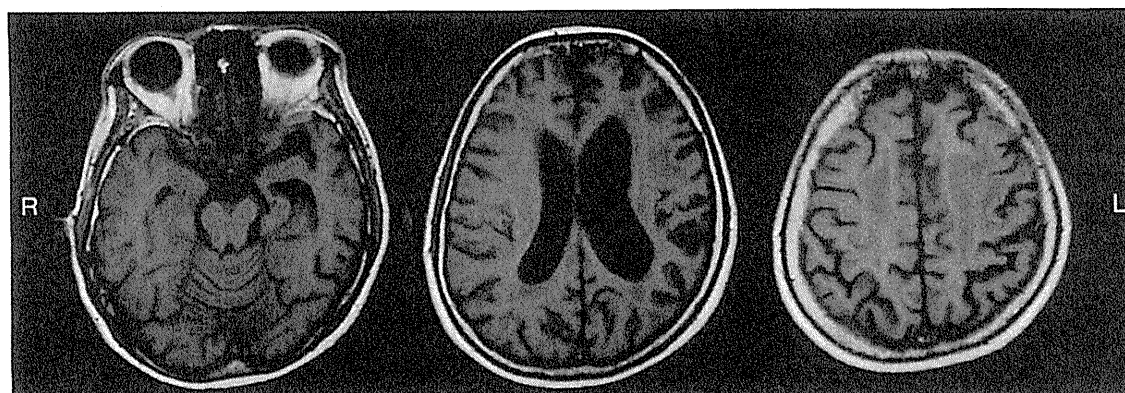


Fig. 1 大脳皮質基底核症候群 (CBS) の MRI

病歴：69歳女性で、3年前から歩行障害があり、転倒しやすくなった。レボドパは効果がなかった。現症：発動性が低下し、呼称障害あり、軽度の字性錯誤があった。右半側空間無視、右半側身体失認、軽度の手指失認、左右失認があった。右側優位に両側のミオクロームスが出現し、触覚、聴覚刺激で誘発された。右側優位の歯車様筋強剛、寡動があった。姿勢反射障害はなかった。T₁強調画像では、左側の前頭、側頭、頭頂皮質の萎縮を認める。

入体を伴う大脳皮質菌状核黒質変性症 (corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia) とまとめた。その後20年間はこの疾患の報告はほとんどなかったが、Gibbら²⁾の1989年の報告を契機に1990年代になってこの疾患が特異な運動障害を呈する疾患として注目されるようになり、大脳皮質基底核変性症 (CBD) と改めて命名された。

1990年代後半にCBDと病理的に診断された症例の臨床像を振り返って調べてみると、認知症、行動障害、失語症を呈する症例が少なからずあることが報告された³⁾。一方、臨床的にCBDと診断された症例の剖検脳を調べてみると、50%程度にしかCBDの病理像はみられなかった。残りの50%のCBD症例は病理学的に進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy: PSP)、ピック病、ユビキチン陽性の封入体を持つ前頭側頭型変性症 (FTLD-U)、アルツハイマー病 (AD)、レビー小体型認知症 (dementia with Lewy body: DLB)、クロイツフェルト・ヤコブ病と診断された^{4,5)}。

こうした事情を踏まえてBoeveら⁶⁾は、古典的なCBDの臨床像、すなわち緩徐進行性の左右差のある大脳皮質症状 (ミオクロームス、肢節運動失行など)、左右差のある筋強剛、ジストニアを示す症例を大脳皮質基底核症候群 (corticobasal syndrome: CBS) と呼んで、病理的な診断であるCBDと区別することを2003年に提唱した。このCBSという臨床診断名は、その後広く用いられるようになった。

現在、タウ蛋白、アミロイドβ蛋白、αシヌクレイン、TAR DNA binding protein 43 (TDP-43) などの

神経系における蓄積蛋白の病態の解明が進められており、今後は蓄積蛋白に対する特異的な治療法が発展すると考えられる。そこで臨床像、画像、バイオマーカーから、病理診断、すなわち蓄積蛋白を推定することが重要である。最近、病理診断が確定した症例の臨床像、MRIを見直して、それぞれの病理像に対応する特徴ある脳萎縮所見があるか否かが検討され、報告されている。

本稿では、まず病理診断に対応したMRIでの脳萎縮の分布を中心としてまとめることとする。一方、MRI拡散強調画像、プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー、PET (positron emission tomography)、SPECT (single photon emission computed tomography) などの機能画像研究ではこうした病理診断が確定した症例を見直してまとめるほどの症例の蓄積がなく、すべて従来の臨床研究にとどまっている。本稿では、これまで研究されてきた機能画像による臨床研究の成果をまとめるにあたって、それぞれ論文の中でCBDとされている臨床診断を、病理学的診断と混乱することを避けるためにCBSと置き換えて記述する。

I. MRI

1. 形態画像

CBSでは臨床症状が優位である側の反対側に著しい前頭・頭頂皮質の萎縮が認められることが特徴的とされてきた (Fig. 1)^{7,8)}。こうした大脳皮質の萎縮は脳表面像を作成すると観察しやすい⁹⁾。大脳皮質の萎縮は多系

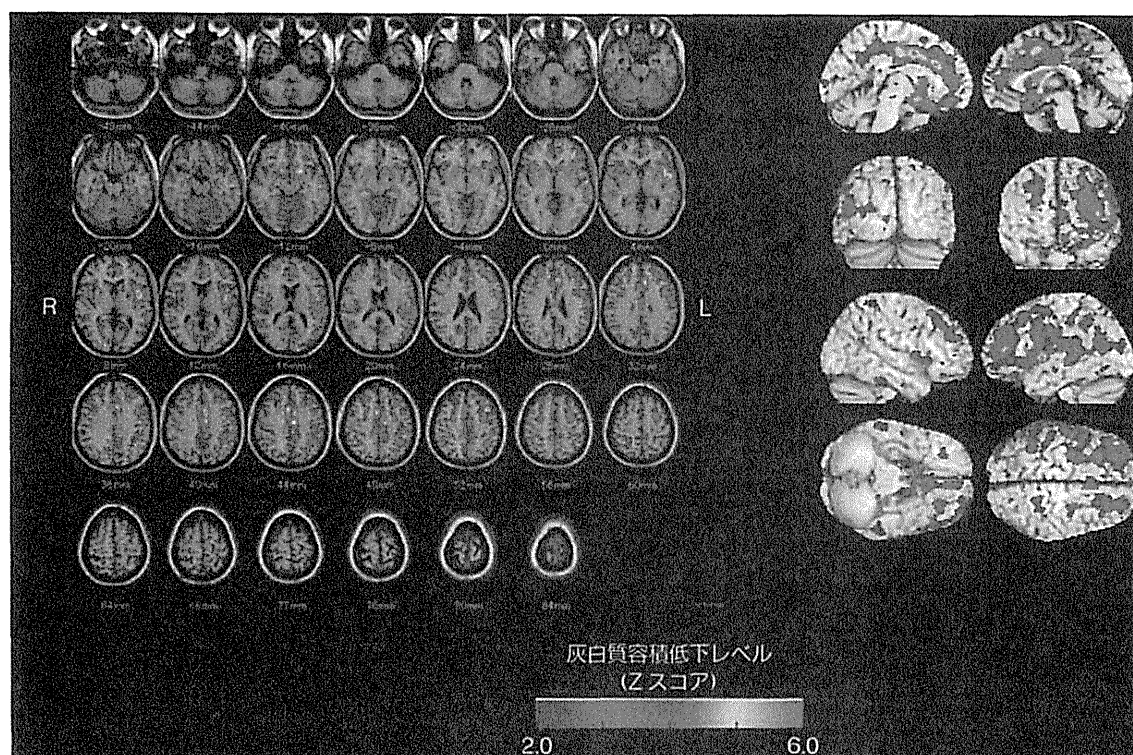


Fig. 2 大脳皮質基底核症候群のVSRAD®解析

Fig. 1の症例(CBS)のMRIにVSRAD®plusでvoxel-based morphometry (VBM)解析を行った画像である。左側優位の frontal から頭頂皮質、島、大脳基底核に萎縮がみられる。

統萎縮症、PSPに比べて目立つことが多い^{8,10)}。CBSでは大脳基底核、側脳室、大脳脚に左右差のある萎縮がみられることがある⁷⁾。脳梁に注目すると中部の萎縮がみられる¹¹⁾。T₂強調画像で運動・感覚野の皮質下に高信号域がみられることがある¹²⁾。

2. 病理診断の確定した症例のMRIの解析

1) Voxel-based morphometry

Voxel-based morphometry (VBM)は、神経変性疾患の脳萎縮部位を検出するのに強力な統計画像解析法である。VBMでは3D-T₁強調画像を1~1.5mm程度の薄いスライスで全脳を含むように撮像する。次いでT₁強調画像を灰白質、白質、脳脊髄液に分割し、予め用意したテンプレートを用いて解剖学的標準化を行う。各ボクセルの輝度がテンプレートとの相対的容積を反映するように調整する。さらに8mm程度の平滑化をかけ、脳の形態の小さな個人差や解剖学的標準化の小さな誤差を打ち消す。こうして得た灰白質、または白質のイメージを疾患別のグループ、健常対照のグループに分け、ボクセル単位で画像の統計検定を行う。一連の画像処理と統計検定にはstatistical parametric mapping (SPM)¹³⁾

が用いられる。VBMでは全過程が自動的に行われるので、客観的でバイアスのない萎縮の評価ができることが利点である。

わが国でアルツハイマー病の診断に用いられているVSRAD®は、SPMを利用して個々の症例における灰白質容積の低下を健常成人のデータベースと比較してZスコアで表示するMRI解析ソフトウェアである。VSRAD®は灰白質の萎縮の脳内分布をみることによってアルツハイマー病以外の神経変性疾患の診断にも有用である (Fig. 2)。

2) CBDとPSP

CBDは病理学的にはachromatic neuron (または風船様ニューロン)が大脳皮質にみられ、astrocytic plaqueとthread-like lesionが大脳皮質と白質にみられる。これに対してPSPでは神経原線維変化が大脳基底核、脳幹の諸核でみられ、tufted astrocyte (房付き星状細胞)が灰白質、淡蒼球、視床下核、黒質にみられる^{9,14)}。このようにCBDとPSPとは、病理学的には異なる疾患とされる。

しかし、CBDとPSPとはともにカルボキシル基末に微小管との結合部位を4つ持つ“4リピータウオバ

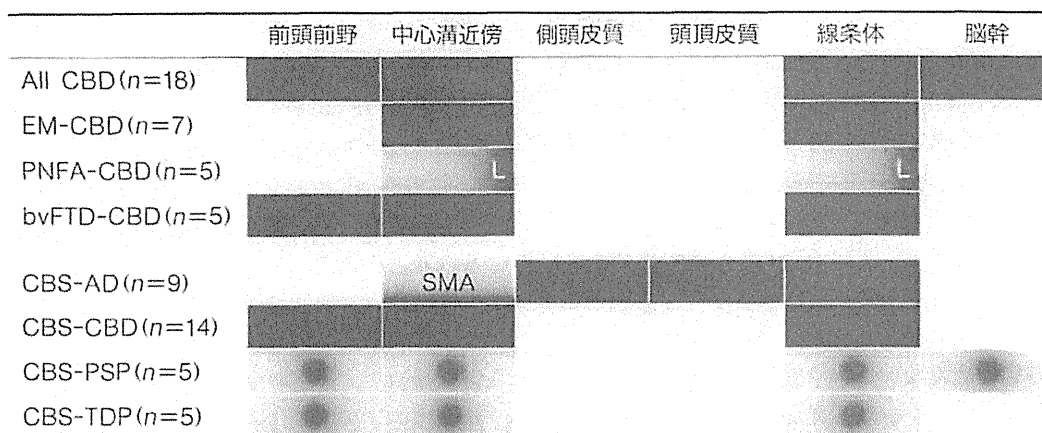


Fig. 3 病理診断が確定した症例群における生前のMRI上の脳萎縮の分布

Lee ら¹⁰⁾の報告をまとめて示した。彼らは病理診断で大脳皮質基底核変性症 (CBD) と確定された 18 例と大脳皮質基底核変性候群 (CBS) と臨床診断されて病理診断が確定した 40 例の生前の T₁ 強調画像を VBM 解析し、CBD の臨床型および CBS の病理診断別にまとめ、健常群 (n=44) と統計画像解析して得られた脳萎縮の分布を示した。青色で塗られたコラムは萎縮が目立つ領域である。PNFA-CBD では左中心溝近傍、左線条体に萎縮がみられた。CBS-AD では運動補足野 (SMA)、側頭皮質、頭頂皮質、線条体において萎縮がみられた。CBS-PSP、CBS-TDP では前頭前野、中心溝近傍、線条体、脳幹 (PSP のみ) に萎縮が軽度みられた。

(略語) EM-CBD: 遂行-運動障害を主症状とした CBD, PNFA-CBD: 進行性非流暢性失語を主症状とした CBD, bvFTD-CBD: 行動障害を主症状とした前頭側頭型認知症の臨床像を呈した CBD, CBS-AD: CBS を呈したアルツハイマー病 (AD), CBS-CBD: CBS を呈した CBD, CBS-PSP: CBS を呈した進行性核上性麻痺 (PSP), CBS-TDP: CBS を呈し、TDP-43 の蓄積を認める前頭側頭葉変性症。

ナー”としてまとめられ、3リピートタウオパチーであるピック病と対比される。遺伝的には CBD と PSP とはともに H1 タウ ハプロタイプのホモ接合体が多いという共通性がある。病理診断が CBD でも PSP の臨床像を呈する症例が報告され、一方、病理診断が PSP で臨床像が CBS である症例が報告されている。このように両疾患は臨床、病理学的にかなり近く、重なり合う疾患であることも明らかとなってきた^{6,14)}。

Joseph ら¹⁰⁾は、病理学的に診断された PSP 13 例と CBD 11 例の生前に撮像した MRI を VBM で解析して比較した。PSP 群では健常対照 24 例と比べて、脳幹と大脳皮質とその皮質下白質の萎縮がみられた。CBD 群では前頭・頭頂皮質と淡蒼球、被殻、尾状核頭部の萎縮がみられた。さらに PSP と CBD を、錐体外路症状が主体の症例と認知症が主体の症例に分けて検討した。その結果、錐体外路症状を主症状とした PSP 5 例と CBD 5 例とを比較すると、PSP は CBD と比べて脳幹の萎縮が著しく、大脳皮質の萎縮は少なかった。認知症を主症状とする PSP 8 例と CBD 6 例とを比較すると、白質の萎縮は PSP において CBD よりも著しかった。

以上をまとめると、中脳、上小脳脚の萎縮、大脳白質の萎縮は PSP を示唆する所見と考えられた。一方、前頭・頭頂皮質、淡蒼球の萎縮があり、脳幹の萎縮が目立

たない場合は CBD を示唆する所見と考えられた。

3) CBD と CBS

Lee ら¹⁰⁾は病理学的に CBD と診断された 18 例と、臨床的に CBS と診断され、その後剖検が得られた 40 例の臨床像と脳萎縮の分布を検討した。病理学的に CBD と診断された 18 例は、4 つの臨床症状群を呈していた。5 例は進行性非流暢性失語 (progressive non-fluent aphasi: PNFA) を呈していた。5 例は人格・行動障害を主徴とする前頭側頭型認知症 (behavioral variant frontotemporal dementia: bvFTD) と臨床的に診断された。7 例は遂行-運動障害 (executive-motor: EM) を呈していた。1 例は後頭皮質萎縮症 (posterior cortical atrophy: PCA) の臨床像を呈していた。以上の 18 例中 15 例は、行動障害または認知障害が初発症状であり、初期に遂行-運動障害を呈したのは半分に満たなかった。すなわち、CBD の主要な臨床像は行動障害、認知障害であると考えられた。

次に、この CBD 群 (n=18) の生前に撮像された MRI を VBM で解析し、脳萎縮の分布を検討した (Fig. 3)。健常対照は年齢と性別が一致した 44 例である。その結果、CBD 群では健常対照群と比較して背側前頭前野、中心溝近傍、線条体、脳幹において萎縮がみられた (Fig. 2)。Lee ら¹⁰⁾はさらに、前頭、頭頂皮質

の左右差を検討した。健常者では、前頭皮質の灰白質容積の左右差は $2 \pm 2\%$ 、頭頂皮質では $4 \pm 2\%$ 、上前頭回では $8 \pm 4\%$ であった。PNFA-CBDの2/3の症例とbvFTDの5例中5例で前頭皮質において、健常者の左右差の2 SDを超える左右差が認められた。EM-CBDでは5例中2例しか左右差は認めなかった。頭頂皮質の左右差はbvFTDの1例、EM-CBDの1例で認めたのみであった。すなわち、従来CBDは著しい左右差があることが特徴と考えられてきたが、ここでの検討では、むしろ左右差は目立たないという結果であった。

一方、臨床的にCBSを呈した40例の病理診断は、CBD (CBS-CBD) が14例 (35%)、アルツハイマー病 (CBS-AD) が9例 (23%)、PSP (CBS-PSP) が5例 (13%)、FTD-TDP (CBS-TDP) が5例 (13%)、混合型5例 (13%)、ピック病1例、嗜銀性のない多系統タウオパチー1例であった。CBSを呈した症例ではいずれの病理診断群においてもMRIのVBM解析で中心溝近傍の皮質の萎縮がみられた。病理診断がFTLD (CBS-FTLD-tauまたはCBS-FTLD-TDP43) では、中心溝近傍の皮質の萎縮がさらに前頭前野、線条体、脳幹に拡がっていた。病理診断がアルツハイマー病 (CBS-AD) では、萎縮の分布が中心溝近傍の皮質の萎縮に加えて側頭-頭頂と楔前部に拡がっていた (Fig. 3)。すなわち、CBSでは、中心溝近傍の皮質の萎縮に加えてそれぞれの背景病理に特徴的な萎縮が加わっていると考えられる。

CBSでは42% (CBS-AD 1/5, CBS-CBD 4/10, CBS-PSP 1/4, CBS-TDP 2/2, 混合病理では2/2) の症例で前頭皮質の左右差を認めた。頭頂皮質の左右差については33%の症例 (CBS-AD 2/5, CBS-CBD 2/10, CBS-PSP 1/4, CBS-TDP 2/2, CBS-mixed 1/3) において認めた。すなわち前頭皮質、頭頂皮質の左右差は3~4割の症例でみられるが、左右差は特定の病理診断に特異的なものではなく、すべての病的背景に認められる所見であることが明らかとなった。

以上のLeeら¹⁶⁾の報告をもう一度まとめると、CBDでは初期の症状として前頭葉症状が主体であり、MRI所見としても前頭葉萎縮が特徴的である。一方、CBSでは主として内側の中心前回、補足運動野の障害の症状を呈するが、この領域の障害を呈する疾患はCBDのほかにもアルツハイマー病、FTD、PSPなどがあり、それぞれの病理診断に応じた特徴的な脳萎縮の分布の拡がりがあると考えられた。

Whitwellら¹⁷⁾はCBSと臨床診断され、MRIが撮像され、その後剖検脳が得られた24例について検討した。

病理学的診断はCBD (CBS-CBD) 7例、アルツハイマー病 (CBS-AD) 6例、PSP (CBS-PSP) 6例、FTDP-TDP (CBS-TDP) 5例であった。これらのCBS 24例のMRIと、年齢と性別の一致した健常成人24例のMRIとをVBM解析して比較した。CBS群では運動前野、補足運動野、島において灰白質の萎縮がみられた。CBS-TDP群 ($n=5$) では健常群と比較して、内側、外側の前頭皮質、側頭葉、頭頂葉に及ぶ広汎な萎縮がみられた。CBS-AD群 ($n=6$) では、外側頭頂皮質、楔前部、後外側の側頭皮質において萎縮がみられた。CBS-CBD群 ($n=7$) では、運動前野から下および上前頭回後部に萎縮が比較的限局していた。CBS-PSP群 ($n=6$) では脳萎縮は軽度であった。CBS症例全体をまとめると、前頭前野、島、補足運動野の萎縮を認めた。CBS-TDP群 ($n=5$) をそれ以外の19例と比較すると、前頭前野での萎縮が他のグループよりも著しかった。CBS-AD群 ($n=6$) はそれ以外の18例と比較すると、上頭頂葉と楔前部において萎縮が著しかった。それぞれの背景病理を反映した萎縮の拡がりがあると考えられ、これはLeeら¹⁶⁾の報告と同様な結果である。

Rohrerら¹⁸⁾は、FTLDと病的に診断された95例の臨床像、画像を検討した。この中に9例のCBDと診断された症例がいた。CBD 9例の臨床の初期像はCBSが1例で、PNFAが4例あり、bvFTD 3例、PSPが1例であった。経過中には合計4例がCBSの臨床病型を呈した。パーキンソン症状は5例でみられた。MRIのVBM解析では、CBD 5例で健常対照35例と比べて、対称的な前頭側頭の灰白質および白質の萎縮を認めた。これらの結果からもCBDでCBSの臨床像が多くはないこと、左右対称的な萎縮を示す例が多いことがわかる。CBSを呈したFTLDは5例あり、微小管結合タウ蛋白 (MAPT) 遺伝子の変異の症例 (CBS-MAPT) が2例、CBS-CBD 1例、CBS-PSP 1例、CBS-TDP 1例であった。

これらの研究は各病理像に対応する脳萎縮領域を示すものであり、今後、臨床像からでは鑑別できない病理診断をMRIで生前に診断できる可能性を示すものである。個々の症例において参考にするべき所見と考えられるが、どの程度の病理診断への感度、特異度があるかについては今後さらに症例数を増やして検討する必要がある。臨床評価を十分に行いMRIを撮像し、経過を追って剖検脳を得るまでには長い期間が必要であり、地道な息の長い研究が必要である。

4) CBDにおける脳萎縮速度の測定

CBDおよび関連疾患の脳萎縮の進行速度を測定した

報告がある。Whitwellら¹⁹⁾は、生前に2回のMRIを撮像し、剖検脳で診断が確定された56例について、2回のMRIから脳の萎縮進行速度を算出した。診断の内訳は、アルツハイマー病12例、DLB9例、AD/DLB混合型13例、FTLD-U12例、PSP5例、CBD5例、健常対照25例である。MRIでの萎縮の率は、全脳容積の変化“brain boundary-shift integral (BBSI)”と脳室容積の変化“ventricular boundary-shift integral”を測定した。その結果、健常対照群と比較して、DLB群を除いて他の疾患群では全脳の萎縮と脳室の有意な拡大がみられた。特にCBD群では萎縮率が最も大きく、全脳は年に2.3%の割合で萎縮し、脳室は年に16.2%の割合で拡大し、DLB群、AD/DLB混合群、AD群、PSP群に比べて萎縮率の割合が大きかった。こうした萎縮率の測定は将来的にそれぞれの疾患の進行を修飾する薬物が開発されたときに重要な情報となると考えられた。

3. CBSを呈する稀な疾患の画像

CBSを呈する疾患として、上記の研究で述べたCBS-AD、CBS-PSP、CBS-TDP、CBS-MAPT以外にもいくつかの疾患が報告されている。CBSの臨床像を呈したクロイツフェルト・ヤコブ病の症例が何例か報告されている²⁰⁻²²⁾。いずれも数カ月という急速な経過をたどり、MRI拡散強調画像で高信号を呈する点がCBDとの鑑別になる。Warrenら²³⁾は、5年の経過で左側の筋強剛と失行をきたし、頭部CTにて大脳基底核、半卵円中心、歯状核、小脳白質の石灰化を認めたファール病を報告している。

4. 拡散強調画像

拡散強調画像は、MRIのシーケンスの一種で、水分子の拡散運動を画像化したものであり、脳白質神経路を画像化することができる。Boelmansら²⁴⁾は、CBSと臨床的に診断された10例と健常対照10例において、MRI拡散強調画像を撮像し、CBSにおける皮質脊髄路と脳梁間運動線維のトラクトグラフィを解析した。その結果、CBSでは皮質脊髄路のみかけの拡散係数(apparent diffusion coefficient: ADC)が健常群に比べて上昇し、fractional anisotropy (FA; 異方性の強さの指標)の低下がみられた。これまでのCBDの剖検脳の検索で、皮質脊髄路のミエリンの障害が報告されており、この所見に対応すると考えられた。これらの症例でも、臨床的にバビンスキー徴候、深部反射の亢進、痙性など錐体路徴候がみられたのは一部の症例のみであった。臨床徴候のみでは皮質脊髄路の障害は十分には捉え

られないことを示すと考えられた。また脳梁間運動線維のADCの増加とFAの低下が特に脳梁の中部から後方部分でみられた。これは中心溝近傍の萎縮に対応する所見と考えられた。経頭蓋磁気刺激をCBSで行うと、脳梁間の抑制が障害されていることが報告されており、これに対応する所見と考えられた。

Borroniら²⁵⁾は、CBSと診断された20例において、MRIでVBMと拡散テンソル画像を解析し、肢節運動失行との関連を検討した。VBMでは、左半球の下前頭皮質、運動前野、頭頂弁蓋、上側頭回、海馬の灰白質の萎縮を認めた。両側視床枕、右の小脳皮質においても萎縮を認めた。肢節運動失行の程度は頭頂皮質の萎縮の程度と相関した。拡散強調画像では背外側の頭頂前頭連合線維と頭頂内の連合線維にFAの低下がみられた。上肢と手を使う複雑運動の失行の程度と、左の頭頂前頭と頭頂葉内の連絡線維のFAの低下の程度と相関した。一方、単純な手指運動の失行(肢節運動失行)の程度は、両側の手の領域の運動感覚野の連絡線維のFAの低下の程度と相関した。以上から、失行の発現に灰白質と白質線維が関与していると考えられた。

Rizzoら²⁶⁾は、臨床的に診断されたパーキンソン病13例、リチャードソン症候群(Litvanらの診断基準による古典的PSPの臨床像)10例、CBS7例、健常成人9例を対象として拡散強調画像を撮像し、ADCのマップを求めた。被殻のADCはCBS群とリチャードソン症候群においてパーキンソン病群と健常群と比べて高かった。大脳半球の平均ADCはCBS群において、リチャードソン症候群、パーキンソン病群、健常群と比べて高かった。大脳半球の平均ADCの対称性はCBS群において、リチャードソン症候群、パーキンソン病群、健常群と比べて低下していた。上小脳脚のADCはリチャードソン症候群において、パーキンソン病群、健常群と比べて増加していた。以上から、拡散強調画像はパーキンソン病と非CBS、リチャードソン症候群との鑑別に有用と考えられた。

5. プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー

プロトン核磁気共鳴スペクトロスコピー(¹H-MRSI)は、生体脳においていくつかの化合物を調べることができる方法である。主要な化合物としては、N-アセチルアスパラギン酸(NA)、コリンを含む化合物(Cho)、クレアチン-リン酸クレアチン(Cre)がある。NAは神経細胞に特異的な分子であり、グリアには存在しない。Choのピークは脳内のコリン貯蔵量を反映する。Creピークはエネルギー代謝に関係するリン酸クレ

アチニン、クレアチニンの量を反映する。

Tedeschiら²⁷⁾は、CBS 9例、PSP 12例、パーキンソン病 10例、健常成人 11例を対象に脳内に関心領域を設けて ¹H-MRSI で NA, Cho, Cre のピークを測定した。その結果、CBS 群では NA/Cre 比が半卵円中心で低下しており、連絡線維の軸索が障害されていると考えられた。CBS 群ではさらに NA/Cho 比がレンズ核および頭頂皮質、特に症状優位側の反対側の頭頂皮質において低下しており、これらの部位の神経変性を反映していると考えられた。PSP 群では、健常対照と比べて、NA/Cre 比が脳幹、半卵円中心、前頭葉、中心前回で低下していた。また PSP 群では NA/Cho 比がレンズ核で低下していた。パーキンソン病群では変化はなかった。

こうした ¹H-MRSI の変化は個々の患者の病態把握にも有用であろうと考えられた。

II. 頭蓋内エコー

頭蓋内エコー (transcranial sonography : TCS) でパーキンソン病の脳内を観察すると、90%の症例で黒質の輝度が高い (hyperechogenicity) ことが示されている²⁸⁾。79歳以下の健常成人ではこのような黒質の輝度が高い例は8~9%においてみられるのみであり、この所見はパーキンソン病の診断に有用とされている。一方、多系統萎縮症 (multiple system atrophy : MSA) では、黒質の輝度が高い症例はほとんどなく、PSP においても 1/3 の症例にみられるのみである。また、MSA と PSP とではレンズ核 (被殻と淡蒼球) のエコー輝度が高いことが多くの症例でみられるが、パーキンソン病ではレンズ核の輝度が高いことはほとんどない。そこで黒質の輝度が正常かつレンズ核の輝度が高いという所見を組み合わせると MSA と PSP の診断に有用であり、パーキンソン病と鑑別できると報告されている。しかし、CBS においてはパーキンソン病と同様に黒質の輝度が高いことが多く、頭蓋内エコーはパーキンソン病と CBS の鑑別には有用ではない。

III. PET と SPECT

1. 血流、糖代謝

CBS では臨床症状の優位側の反対側に著しい前頭・頭頂皮質のグルコース代謝、血流の低下が特徴的であり、脳萎縮の分布よりも広範囲に広がっていることが多い (Fig. 4)。大脳基底核、視床にも左右差がみられるこ

とがある。以下にこれまでの主要な報告をみていくことにする。

Eidelbergら²⁹⁾は、5例のCBS (1例では剖検によってCBDと診断された) において [¹⁸F]FDG (fluorodeoxyglucose) PET を施行し、左右差を健常者 18例、パーキンソン病 9例と比較した。CBS 群では健常成人と比べてグルコース代謝が全脳では 38%低下しており、特に外側側頭葉、中心回近傍、下頭頂葉においてグルコース代謝が低下していた。CBS 群の視床、下頭頂葉、海馬では、健常者、パーキンソン病群と比べて有意に左右差が大きかった。前頭葉では後半部分で左右があった。CBS 群では頭頂葉で 5%以上の左右差があるのに対し、健常群、パーキンソン病群では 5%以下であり、鑑別診断に有用と考えられた。Blinら³⁰⁾も 5例のCBS 症例で [¹⁸F]FDG PET を行い、同様の所見を報告した。

Garrauxら³¹⁾は、CBS 22例と PSP (リチャードソン症候群) 21例、46例の健常者を対象として [¹⁸F]FDG PET を施行し、SPM を用いて統計画像解析した。その結果、CBS 群では、被殻、視床、運動野 (ブロードマンの 4 野 : BA 4)、外運動前野 (BA 6, 44)、補足運動野 (SMA, BA 6)、背外側前運動野 (8, 9, 46 野)、下頭頂葉前部 (BA 40) において左右差がみられた。PSP 群を CBS 群と比べると中脳、前部帯状回 (BA 24, 32)、眼窩前頭野 (BA 10) においてグルコース代謝の低下がみられた。CBS 群は PSP (リチャードソン症候群) 群と比べて前頭葉後部 BA 6 (補足運動野を含む)、頭頂葉 (BA 5, 7, 40 野) においてグルコース代謝の低下が目立ち、CBS に特徴的な運動の実行と巧緻運動の障害に対応すると考えられた。

Peigneuxら³²⁾は、18例のCBS 症例を対象として失行についてスケールを用いて評価し、一方安静時の [¹⁸F]FDG PET を施行した。その結果、失行評価スケールのスコアが低い CBS の症例では、安静時に前部帯状回のグルコース代謝が低下していた。誤反応を訂正できない CBS 症例では、上頭頂葉と補足運動野において安静時グルコース代謝が低下していた。視覚模倣による失行には頭頂・前頭の神経機構における代謝の低下が関与していると考えられた。

Hosakaら³³⁾は、PSP 12例、CBS 12例、健常群 12例を対象として [¹⁸F]FDG PET を行い、統計画像解析を行った。PSP 群、CBS 群は認知機能障害 [簡易知能試験 (MMSE) は PSP 群 22.9±4.5 点、CBS 群 23.4±2.6 点] を伴っていた。PSP 群は内側、外側前頭葉、大脳基底核、中脳のグルコース代謝の低下が目立

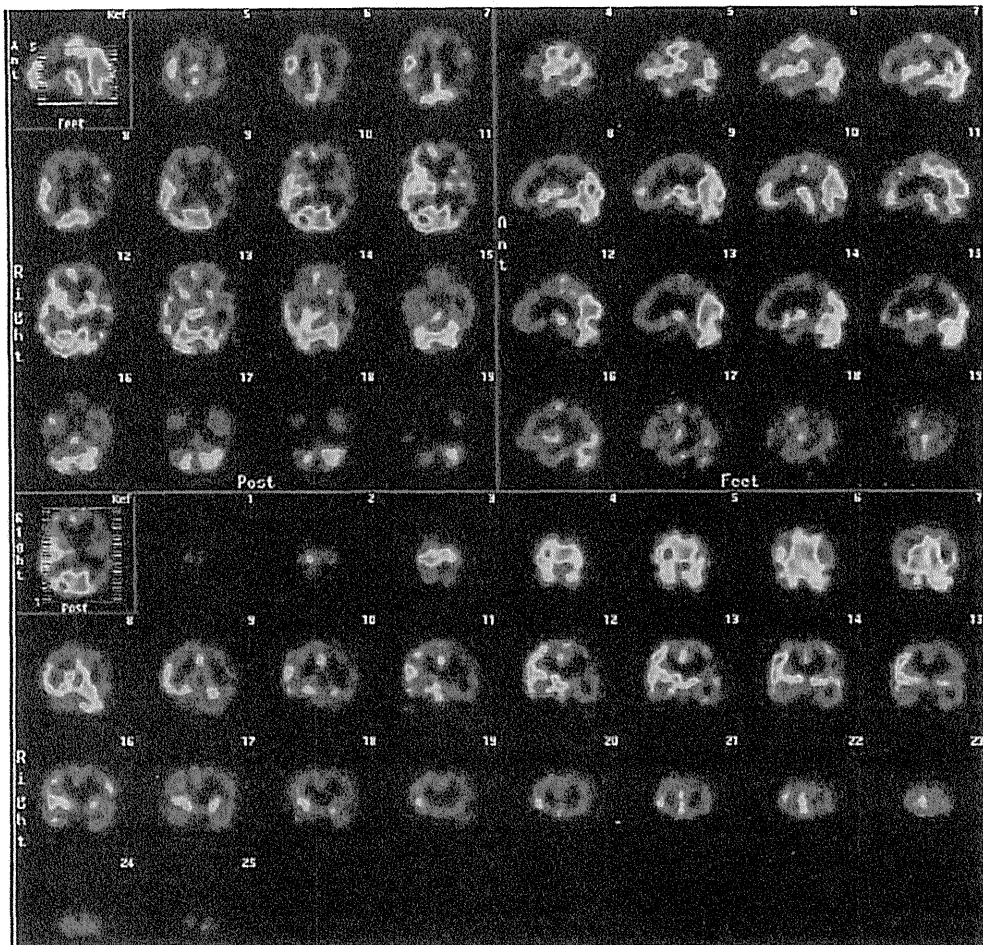


Fig. 4 大脳皮質基底核症候群の脳血流 SPECT

Fig. 1 の症例の $[^{123}\text{I}]$ *N*-isopropyl-4-iodometamphetamine (IMP) を放射性薬剤として用いた脳血流 SPECT 画像である。左の前頭から頭頂皮質, 左大脳基底核, 右小脳の血流の低下がみられる。脳萎縮の分布より広範な血流低下の分布がみられる。右小脳の血流低下は, 左半球の機能障害の遠隔効果として血流が低下していると考えられる。

ち, CBS 群では症状優位側の反対側の頭頂葉においてグルコース代謝の低下が著しかったことを報告している。

SPECT でも同様の所見が得られている。Hossain³⁴⁾ は, $[^{99\text{m}}\text{Tc}]$ ECD (ethyl cysteinyl dimer) SPECT を 13 例の CBS と 10 例の健常成人を対象として, 動脈弓に関心領域を設けグラフ解析法で測定した。前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 大脳基底核, 視床, 橋小脳領域を含む広範な領域で低下していた。一方, 全脳の血流を $50 \text{ mL}/100 \text{ g}/\text{分}$ として標準化し SPM で相対的な脳血流を解析すると, 症状優位側の反対側のシルヴィウス裂近辺の小さな領域でのみ有意な血流の低下がみられた。SPM 解析では全脳のグルコース代謝や血流を一定の値に標準化することが多いが, こうした解析では CBS で低下している領域の一部しか捉えられないこと

を示唆する所見である。

2. 脳内ドパミン系

CBD では黒質でメラニン含有の神経細胞が著しく脱落し, グリアの増生がみられる。そこで脳内の黒質線条体ドパミン系のイメージングが興味を持たれ 1990 年代初頭から行われた。

Sawle³⁵⁾ は, 6 例の CBS を対象として PET で酸素代謝を測定し, また線条体の $[^{18}\text{F}]$ 6-fluorodopa (FDOPA) の取り込みを測定した。その結果, 酸素代謝は上および後部側頭葉, 下頭頂葉, 後頭連合野, 前頭葉後部において低下していた。FDOPA の取り込みはほとんどの症例において左右差がみられ, 症状優位側の反対側の尾状核および被殻においてそれぞれ 34%, 38% の同程度の低下がみられた。パーキンソン病では尾状核

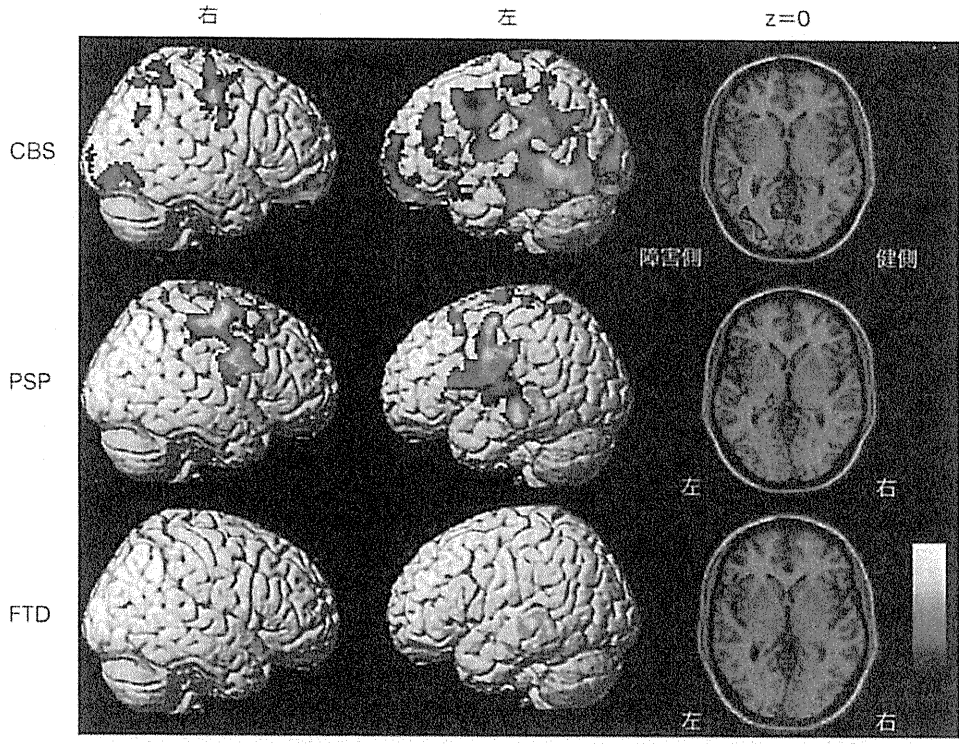


Fig. 5 CBS, PSP, FTD における脳内アセチルコリンエステラーゼの低下領域
 CBS 7 例, PSP 12 例, FTD 8 例, 健常対照 16 例を対象として [11C] *N*-methylpiperidin-4-yl acetate (MP4A) を放射性薬剤として用いた PET 測定を行い, 脳内アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性を測定した。AChE はアセチルコリンの分解酵素であり, 主としてコリン神経の前シナプス側に存在する。各疾患群の AChE 活性を健常群と統計画像解析した結果であり, オレンジ色は AChE 活性の低下領域 ($P < 0.05$, cluster corrected) を示す。CBS 群では, 症状優位側の反対側 (図では左側に統一してある) に優位に前頭, 頭頂, 後頭皮質において AChE 活性低下領域がある。PSP 群では両側の中心溝近傍および視床で AChE 活性が低下していた。FTD では AChE 活性の低下はみられなかった。
 Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, et al: Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain* 133: 2058-2068, 2010 から改変して転載

の FDOPA の取り込みが比較的保たれ, 被殻において著しい低下がみられるのが特徴であり, CBS において尾状核と被殻が同程度の低下を示すという分布はパーキンソン病とは異なる。

Laureys ら³⁶⁾ は, 6 例の発症から 2 年以内の比較的早期の CBS 症例を対象として [18F]FDG PET と FDOPA PET を施行した。その結果, 症状優位側の反対側の運動前野, 一次運動野, 補足運動野, 一次感覚野, 頭頂連合野, 尾状核, 視床においてグルコース代謝の低下がみられた。FDOPA PET では, 症状優位側の反対側の尾状核, 被殻の FDOPA の取り込み低下が健常対照と比べてみられた。しかし, 尾状核における低下はパーキンソン病群に比べると軽度であった。この結果は, Sawle ら³⁵⁾ の報告とは異なるものである。

Cilia ら³⁷⁾ は, CBS 36 例, パーキンソン病 37 例, 健

常対照 24 例に [123I] FP-CIT SPECT を施行し, 線条体のドパミントランスポーター (DAT) を測定した。その結果, CBS 群ではパーキンソン病群に比べても DAT の左右差が大きく, 症状優位側の反対側でより大きく低下しており, 尾状核と被殻とが同様に低下していることが特徴であった。また, CBS 群では, 線条体 DAT の低下の程度は症例によって大きく異なった。パーキンソン病群では線条体 DAT の低下と錐体外路症状の程度 (ヘーン・ヤールの重症度分類, パーキンソン病統一スケール運動機能スコア Unified Parkinson's disease scale motor score : UPDRS motor score) や罹病期間とが相関するが, CBS 群では相関しなかった。また, CBS 群のうち 4 例では両側の線条体 DAT がまったく正常であったが, 臨床的には線条体 DAT が低下している群と同様に錐体外路症状, 認知機能障害がみ

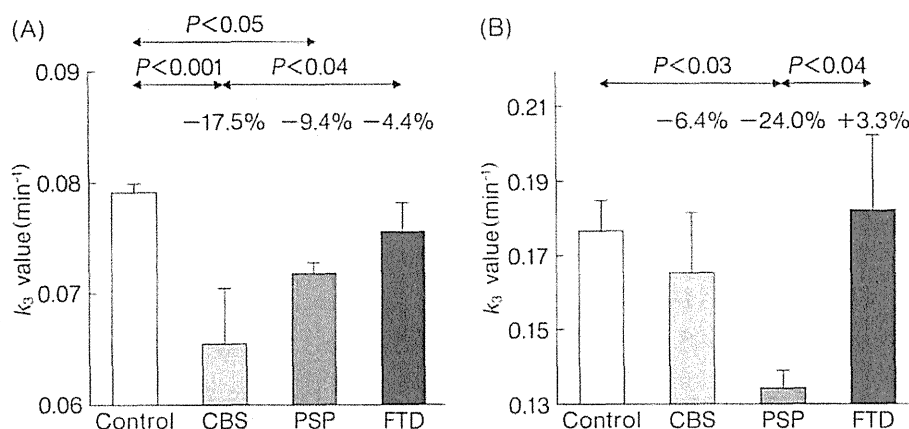


Fig. 6 CBS, PSP, FTDにおける脳内アセチルコリンエステラーゼ活性

健常対照 ($n=16$), CBS群 ($n=7$), PSP群 ($n=12$), FTD群 ($n=8$) における大脳皮質 (A) と視床 (B) における脳内アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性 (k_3 value) を示した。大脳皮質の AChE 活性は CBS 群で最も低く, PSP 群では低下は軽度であり, FTD 群では低下はない。視床の AChE 活性は PSP 群のみで著しく低下している。Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, et al: Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain* 133: 2058-2068, 2010 の Figure 4 を転載

られた。CBS の黒質病変は症例による差が大きく, CBS の錐体外路徴候, 認知機能障害の発現には黒質線条体ドパミン系以外に線条体と大脳皮質の病変が関与していることを示す結果と考えられた。

Plotkin ら³⁸⁾ は, 72 例のパーキンソン病 ($n=25$) およびパーキンソン症候群 [DLB ($n=6$), MSA ($n=13$), PSP ($n=8$), CBS ($n=9$), 本態性振戦 ($n=11$)] を対象として [^{123}I] FP-CIT SPECT および [^{123}I] IBZM SPECT を施行した。その結果, [^{123}I] FP-CIT SPECT では CBS 9 例の全例で線条体 DAT は低下していた。[^{123}I] IBZM SPECT で D_2 受容体結合を測定すると, CBS 9 例のうち 2 例のみで線条体の D_2 受容体結合が低下していた。CBS では一部の症例のみで線条体 D_2 受容体結合の低下があるが, これは CBS には種々の病理学的背景があることを反映していると考えられる。

3. 脳内コリン神経系

CBS の脳内コリン神経系についての報告は, 筆者らの報告³⁹⁾ があるのみである。われわれは CBS 7 例, PSP 12 例, FTD 8 例を対象として [^{11}C] MP4A ([^{11}C] *N*-methylpiperidin-4-yl acetate) を放射性薬剤として用い, PET にて脳内アセチルコリンエステラーゼ (AChE) 活性を測定した。

CBS 群では, 症状優位側の反対側に優位に, 中心溝近傍, 前頭葉, 頭頂葉, 後頭葉において AChE 活性が

低下していた (Fig. 5, 6)。CBS 群では, 大脳皮質の AChE 活性の低下と MMSE スコアの低下とが相関した。CBS 群における認知症の発現に脳内コリン神経系機能の低下が関与していることを示す結果であり, CBS の認知症に対して AChE 阻害薬などのコリン神経系刺激薬が有効である可能性がある。

PSP 群では, 大脳皮質における AChE 活性の低下は比較的軽度であるが, 視床における AChE 活性の低下が著しかった (Fig. 6)。視床における著しい AChE 活性の低下は脳幹の脚橋核と背外側被蓋核からのコリン投射神経系の障害を反映すると考えられる。脚橋核は, 歩行, 姿勢, 眼球運動, 注意に関与する重要な中継核であり, PSP ではこの核の著しい機能低下があり, 症状形成に重要な役割を果たしていることを示唆する所見である。

FTD では脳内の AChE 活性の低下はなく, コリン神経系は保たれていると考えられた (Fig. 5, 6)。したがって, FTD の認知症に対して AChE 阻害薬は無効と考えられる。

4. アミロイドイメージング

2000 年代に入り, 脳内アミロイド β 蛋白に対するイメージング剤が数多く開発されてきた。ピッツバーグ大学の Klunk ら⁴⁰⁾ によって開発された [^{11}C] PIB はアミロイド β 蛋白に対する選択性が高い優れたイメージング剤であり, 世界の数多くの研究所でアルツハイマー病

および関連疾患の研究において重要な知見をもたらしてきた。最近では一般臨床利用を目的として [^{18}F] florbetapir (Amyvid[®]) が開発され、2012年4月に米国食品薬品管理局で臨床利用の認可を受けた。 [^{18}F] flutemetamol も臨床第Ⅲ相試験に入っている。米国ではアミロイドイメージングが臨床現場で用いられる時代がきている。

アミロイドイメージング剤をCBS群の診断に応用すれば、アルツハイマー病を持つCBSのサブグループ(CBS-AD)の診断に有用と思われるが、現在のところ報告はない。現在、タウ蛋白のイメージング剤の開発がいくつかの研究所で進められている。今後、タウ蛋白、 α シヌクレインなどの蓄積蛋白のイメージングが可能となれば、CBS群の各病理的背景の検索に有用と考えられる。

5. [^{123}I] MIBG 心筋シンチグラフィ

Orimoら⁴¹⁾は、CBSと診断された8例(69.8 \pm 6.5歳)と、パーキンソン病と診断された90例(69.5 \pm 9.8歳)、健常成人10例(70.7 \pm 5.1歳)において [^{123}I] MIBG 心筋シンチグラフィを施行した。その結果、CBS群では初期と後期の心臓と縦隔の取り込みの比率(H/M ratio)はそれぞれ2.07 \pm 0.24, 2.07 \pm 0.31であり、パーキンソン病群では1.72 \pm 0.33, 1.54 \pm 0.35であり、健常成人群では2.20 \pm 0.16, 2.16 \pm 0.22であった。CBS群のH/M比はパーキンソン病群と比べて有意に高く、健常群とは差がなかった。自律神経検査でもCBS群では正常であった。

Orimoら⁴¹⁾は、さらに67歳の剖検でCBDと確認された1例の左室前壁をチロシン水酸化酵素に対するモノクローナル抗体で免疫染色し、心膜腔の神経線維が良好に染色され、正常であることを確認した。以上から、CBDでは心筋交感神経は正常であると考えられた。

一方、CBSの病型を呈し、 [^{123}I] MIBGの心筋取り込みが低下しており、病理学的検索にてCBDと診断され、交感神経節にレヴィ小体がみられた症例が報告されている⁴²⁾。CBSで [^{123}I] MIBGの心筋取り込みが低下していた場合には、このような症例も考える必要がある。

おわりに

CBSを呈する疾患にはCBD以外にアルツハイマー病、PSP、FTD-TDP、クロイツフェルト・ヤコブ病などがあることが報告された。一方、病理学的にCBDと

診断された症例の臨床像として運動障害は必ずしも多くなく、認知症、行動障害を呈することが多いことも示され、CBDの画像診断については全面的に見直しを迫られた。MRIの萎縮の分布はCBSの背景病理を推定するのに役立つであろうことが示された。しかし、機能画像については、これまでの症例の蓄積が少なく、今後の前向きの研究が必要である。近い将来には蓄積蛋白のPETイメージングの発展が期待され、CBSの背景病理を推定するのに極めて有用な方法になっていくことが期待される。

文 献

- 1) Rebeiz JJ, Kolodny EH, Richardson EP Jr: Corticodentatonigral degeneration with neuronal achromasia. *Arch Neurol* 18: 20-33, 1968
- 2) Gibb WR, Luthert PJ, Marsden CD: Corticobasal degeneration. *Brain* 112: 1171-1192, 1989
- 3) Grimes DA, Lange AE, Bergeron CB: Dementia as the most common presentation of corticobasal ganglionic degeneration. *Neurology* 53: 1969-1974, 1999
- 4) Arima K, Uesugi H, Fujita I, Sakurai Y, Oyanagi S, et al: Contoconigral degeneration with neuronal achromasia presenting with primary progressive aphasia: ultrastructural and immunocytochemical studies. *J Neurol Sci* 127: 186-197, 1994
- 5) Kertesz A, Martinez-Lage P, Davidson E, Munoz DG: The corticobasal degeneration syndrome overlaps progressive aphasia and frontotemporal dementia. *Neurology* 55: 1368-1375, 2000
- 6) Boeve BF, Maraganore DM, Parisi JE, Ahlskog JE, Graff-Radford N, et al: Pathologic heterogeneity in clinically diagnosed corticobasal degeneration. *Neurology* 53: 795-800, 1999
- 7) Boeve BF, Lang AE, Litvan I: Corticobasal degeneration and its relationship to progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Ann Neurol* 54(suppl 5): S15-S19, 2003
- 8) Schrag A, Good CD, Miskiel K, Morris HR, Mathias CJ, et al: Differentiation of atypical parkinsonian syndromes with routine MRI. *Neurology* 54: 697-702, 2000
- 9) Kitagaki H, Hirono N, Ishii K, Mori E: Corticobasal degeneration: evaluation of cortical atrophy by means of hemispheric surface display generated with MR images. *Radiology* 216: 31-38, 2000
- 10) Taki M, Ishii K, Fukuda T, Kojima Y, Mori E: Evaluation of cortical atrophy between progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration by hemispheric surface display of MR images. *AJNR Am J Neuroradiol* 25: 1709-1714, 2004

- 11) Yamauchi H, Fukuyama H, Nagahama Y, Katsumi Y, Dong Y, et al: Atrophy of the corpus callosum, cortical hypometabolism, and cognitive impairment in corticobasal degeneration. *Arch Neurol* 55: 609-614, 1998
- 12) Winkelmann J, Auer DP, Lechner C, Elbel G, Trenkwalder C: Magnetic resonance imaging findings in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 14: 669-673, 1999
- 13) <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>
- 14) Scaravilli T, Tolosa E, Ferrer I: Progressive supranuclear palsy and corticobasal degeneration: lumping versus splitting. *Mov Disord* 20: S21-S28, 2005
- 15) Joseph KA, Whitwell JL, Boeve BF, Knopman DS, Petersen RC, et al: Anatomical differences between CBS-corticobasal degeneration and CBS-Alzheimer's disease. *Mov Disord* 25: 1246-1252, 2010
- 16) Lee SE, Rabinovici GD, Mayo MC, Wilson SM, Seeley WW, et al: Clinicopathological correlations in corticobasal degeneration. *Ann Neurol* 70: 327-340, 2011
- 17) Whitwell JL, Jack CR, Boeve BF, Parisi JE, Ahlskog JE, et al: Imaging correlates of pathology in corticobasal syndrome. *Neurology* 75: 1879-1887, 2010
- 18) Rohrer JD, Lashley T, Schott JM, Warre JE, Mead S, et al: Clinical and neuroanatomical signatures of tissue pathology in frontotemporal lobar degeneration. *Brain* 134: 2565-2581, 2011
- 19) Whitwell JL, Jack CR, Parisi JE, Knopman DS, Boeve BF, et al: Rates of cerebral atrophy differ in different degenerative pathologies. *Brain* 130: 1148-1158, 2007
- 20) Kleiner-Fisman G, Bergeron C, Lang AE: Presentation of Creutzfeldt-Jakob disease as acute corticobasal degeneration syndrome. *Mov Disord* 19: 948-949, 2004.
- 21) Valverde AH, Costa S, Timoteo A, Ginestal R, Pimentel, et al: Rapidly progressive corticobasal degeneration syndrome. *Case Rep Neurol* 3: 185-190, 2011
- 22) Zhang Y, Minoshima S, Vesselle H, Lewis DH: A case of Creutzfeldt-Jakob disease mimicking corticobasal degeneration: FDG PET, SPECT, and MRI findings. *Clin Nucl Med* 37: e173-e175, 2012
- 23) Warren JD, Mummery CJ, Al-Din AS, Brown P, Wood NW: Corticobasal degeneration syndrome with basal ganglia calcification: Farh's disease as a corticobasal look-alike? *Mov Disord* 17: 563-567, 2002
- 24) Boelmans K, Kaufmann J, Bodammer N, Ebersbach G, Behlau G, et al: Involvement of motor pathway in corticobasal syndrome detected by diffusion tensor tractography. *Mov Disord* 24: 168-175, 2009
- 25) Borroni B, Garibotto V, Agosti C, Brambati SM, Bellelli G, et al: White matter changes in corticobasal degeneration syndrome and correlation with limb apraxia. *Arch Neurol* 65: 796-801, 2008
- 26) Rizzo G, Martinelli P, Manners D, Scaglione C, Tonon C, et al: Diffusion-weighted brain imaging study of patients with clinical diagnosis of corticobasal degeneration, progressive supranuclear palsy and Parkinson's disease. *Brain* 131: 2690-2700, 2008
- 27) Tedeschi G, Litvan I, Bonavita S, Bertolino A, Lundbom N, et al: Proton magnetic resonance spectroscopic imaging in progressive supranuclear palsy, Parkinson's disease and corticobasal degeneration. *Brain* 120: 1541-1552, 1997
- 28) Berg D, Godau J, Walter U, Wlatter U: Transcranial sonography in movement disorders. *Lancet Neurol* 7: 1044-1055, 2008
- 29) Eidelberg D, Dhawan V, Moeller JR, Sidtis JJ, Ginos JZ, et al: The metabolic landscape of cortico-basal ganglionic degeneration: regional asymmetries studied with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 54: 856-862, 1991
- 30) Blin J, Vidailhet, Pillon B, Dubois B, Feve JR, et al: Corticobasal degeneration: decreased and asymmetrical glucose consumption as studied with PET. *Mov Disord* 7: 348-354, 1992
- 31) Garraux G, Salmon E, Peigneux P, Kreisler A, Deguel-dre C, et al: Voxel-based distribution of metabolic impairment in corticobasal degeneration. *Mov Disord* 15: 894-904, 2000
- 32) Peigneux P, Salmon E, Garraux G, Laureys S, Willems S, et al: Neural and cognitive bases of upper limb apraxia in corticobasal degeneration. *Neurology* 57: 1259-1268, 2001
- 33) Hosaka K, Ishii K, Sakamoto S, Mori T, Sasaki M, et al: Voxel-based comparison of regional cerebral glucose metabolism between PSP and corticobasal degeneration. *J Neurol Sci* 199: 67-71, 2002
- 34) Hossain AKMM, Murata Y, Zhang L, Taura S, Saitoh, et al: Brain perfusion SPECT in patients with corticobasal degeneration: analysis using statistical parametric mapping. *Mov Disord* 18: 697-703, 2003
- 35) Sawle GV, Brooks DJ, Marsden CD, Frackowiak RS: Corticobasal degeneration: a unique pattern of regional cortical oxygen hypometabolism and striatal fluorodopa uptake demonstrated by positron emission tomography. *Brain* 114: 541-556, 1991
- 36) Laureys S, Salmon E, Garraux G, Peigneux P, Lemaire C, et al: Fluorodopa uptake and glucose metabolism in early stages of corticobasal degeneration. *J Neurol* 246: 1151-1158, 1999
- 37) Cilia R, Rossi C, Frosini D, Volterrani D, Siri C, et al: Dopamine transporter SPECT imaging in corticobasal syndrome. *PLoS One* 6: 1-10, 2011
- 38) Plotkin M, Amthauer H, Klaffke S, Kühn S, Lüdemann L, et al: Combined ¹²³I-FP-CIT and ¹²³I-

- IBZM SPECT for the diagnosis of parkinsonian syndromes: study on 72 patients. *J Neural Transm* 112: 677-692, 2005
- 39) Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, et al: Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain* 133: 2058-2068, 2010
- 40) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol* 55: 306-319, 2004
- 41) Orimo S, Ozawa E, Nakade S, Hattori H, Tsuchiya K, et al: [¹²³I]meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy differentiates corticobasal degeneration from Parkinson's disease. *Intern Med* 42: 127-128, 2003
- 42) 森 恵子, 岩崎 靖, 伊藤益美, 三室マヤ, 吉田眞理: 心筋へのMIBG集積低下をみとめ, 交感神経節に局限するLewy小体を合併した大脳皮質基底核変性症の1剖検例. *臨床神経* 52: 405-410, 2012

認知症のバイオマーカーイメージング

Biomarker imaging for dementia

放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター
脳分子動態チームリーダー

Makoto Higuchi 樋口真人

Summary

アルツハイマー病の中核病理は病的蛋白の脳内蓄積であるが、これらを生体で検出するためのポジトロン断層撮影トレーサー開発が進められている。続発事象と考えられる神経炎症や神経伝達異常のイメージングも、免疫・抗炎症療法や対症療法メカニズム検証に役立つ。機能的核磁気共鳴撮影や脳血流・糖代謝イメージングは症候のサロゲートないしは予兆マーカーとなりうるが、神経伝達イメージングと組み合わせて症候の神経ネットワーク基盤や分子基盤を解明するのに有用となる。核磁気共鳴撮影による容積計測は、技術的標準化により精度を増し、早期からの神経変性検出を可能にしている。こうしたバイオマーカーの網羅的解析により、認知症病態におけるキーププロセスがどのような順序で出現するかが明らかになりつつある。さらに治療的介入においてバイオマーカーを利用することにより、キーププロセス間の因果関係が究明されると見込まれる。

Key words

- ポジトロン断層撮影 (PET)
- 機能的核磁気共鳴撮影 (fMRI)
- 老人斑イメージング
- タウ病変イメージング
- ラージスケール神経ネットワーク

Ⅰ はじめに—認知症バイオマーカー開発の背景

認知症バイオマーカーに求められる役割は、病態解明、客観的診断、治療評価への貢献である。病態解明においては、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) のアミロイドカスケードに示されるような発症機構におけるキーププロセスを網羅的にモニタリングし、プロセス間の時空間的な相互関係を明らかにするための解析法として期待される (図1)。客観的診断の達成においては、認知症診断補助のみならず、認知症予備軍、あるいは予備軍の予備軍を検出する (超) 早期診断マーカーとしての意義が求められる。加えて、疾患の重症度の定量的評価を可能にすることが肝要であるが、そのためには全病期を通じて重症度と相関を有するマーカーが理想的で、病期によってフロア効果や天井効果を示すマーカーは、用途に制約があるといわざるをえない。バイオマーカーにより重症度を評価できれば、必然的に治療が疾患の進行を食い止めたかどうかの分析も可能になる。ADのような神経変性型認知症では、臨床症状が出現した時点ですでに神経細胞傷害は「手遅れ」となっている恐れもあり、予備軍ないしは予備軍の予備軍に対して超早期に治療介入を行う必要性に関しても、近年検討が進められている。治療評価に際しては、抗アミロイド効果などのコンセプト検証を可能にするマーカーを用いれば、無症候かつ脳機能変化が軽微な段階で治療的介入を行った場合でも、

差し当たっての治療目標が達成されたかどうかを判定しうる。また、症状出現に先立って脳機能画像に明確な変化が現れるのであれば、そうした画像指標を症候の予兆マーカーとして、超早期介入の治療評価が実施できる。

本稿では、認知症の各種バイオマーカーをツールとして用いることで、病態解明、客観的診断、治療評価を並列的かつ相互促進的に推進できる見通しについて解説する。

Ⅲ 中核病理に対するバイオマーカー

ADの中核病理は、アミロイドβペプチド(Aβ)の細胞外凝集体である老人斑と、タウ蛋白の神経細胞内凝集体である神経原線維変化である。タウ病変は、ADのみならず一連の神経変性型認知症(タウオパチー)においても中核病理として認められる。Aβやタウの脳内蓄積は、剖検時に初めて確認できる事象であるが、脳脊髄液の生

化学検査やポジトロン断層撮影(PET)により推定が可能である。脳脊髄液Aβおよびタウの測定は90年代より開発が進められた技術で、AD患者では凝集性の高いAβ42の髄液含有量が低下し、タウの増加が認められる¹⁾。タウは通常であれば神経細胞軸索の微小管に結合しているが、ADでは微小管から外れて高度にリン酸化した異常タウが増加するため、髄液リン酸化タウを計測することでより特異的な診断補助となる。臨床診断に際しての髄液マーカーの意義は大きく、Aβ42の減少、(リン酸化)タウの増加、あるいはこれらの組み合わせにより、感度・特異度ともに8割を上回る診断精度が得られることが示されている¹²⁾。また、軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)の時点でもこれらのマーカーが陽性である症例は、数年以内にADへ進行する割合が高いことが知られており、AD予備軍の検索にも有用である。

疾患重症度との相関については、ADへ進行するMCI

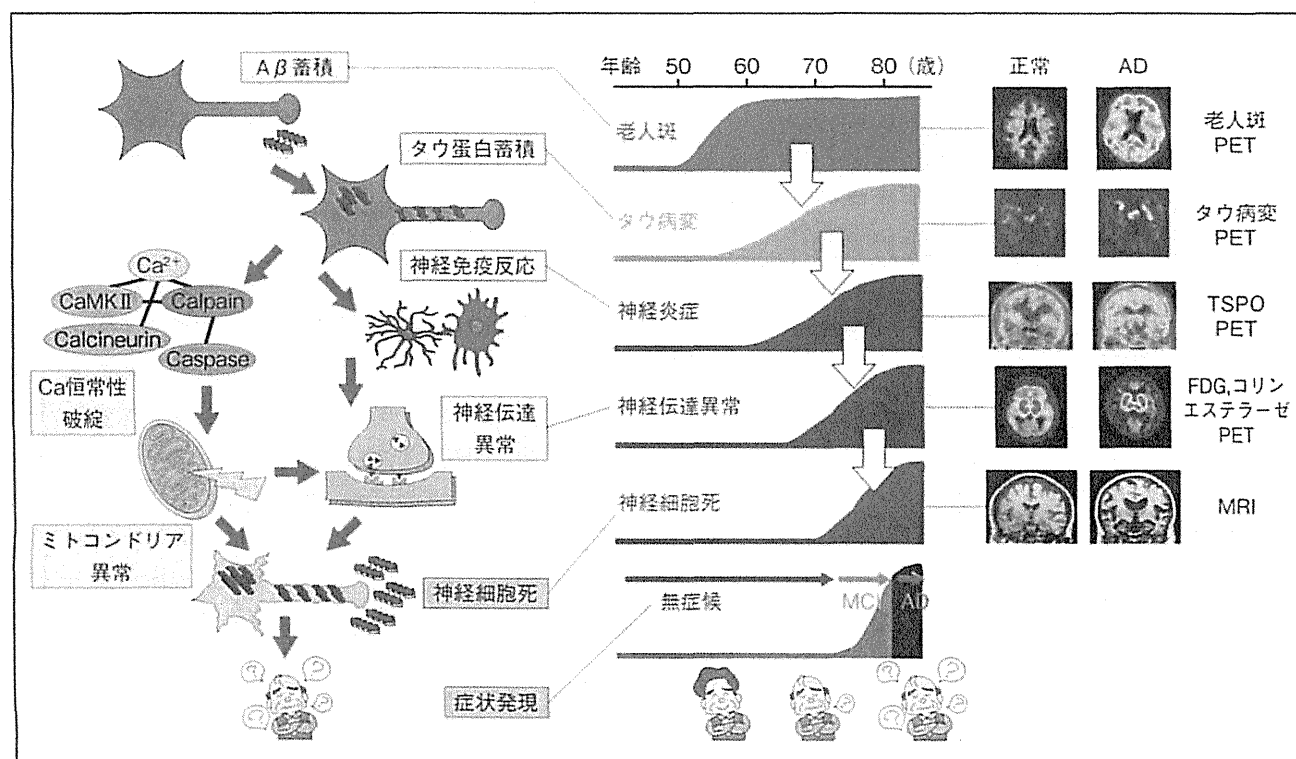


図1 アルツハイマー病の発症機構におけるキープロセスとバイオマーカー

症例において、これらのマーカーの値はすでに AD と同レベルの変化を認めることが知られており³⁴⁾、重症度の指標としての利用価値は高くない。神経細胞から放出された A β 42 が老人斑に捕捉されると、髄液へ移行する A β 42 が減少すると推測されるので、髄液 A β 42 は神経細胞からの A β 42 放出量と、脳内老人斑蓄積量との両方を反映したマーカーと考えられる。タウは死滅し形質膜が破壊された神経細胞から漏れ出すのに加えて、生きている神経細胞も放出するという見解が主流になりつつあり⁵⁾、髄液タウは神経細胞からのこうした漏出・放出量を反映すると思われる。髄液中の A β 42 およびタウが MCI 以降の病期で大きく変化しないのは、神経細胞からの A β 42・タウの漏出・放出や、老人斑蓄積量が顕著な変化をきたさないことを意味するのかもしれない。しかしながら、髄液中の A β 42 やタウが増減するメカニズムを病態と結びつけて正確に知ることは困難であり、その意味ではこうした髄液マーカーが病態解明に貢献する度合いはそれほど高くない。

治療効果の指標としての意義については、抗 A β 療法の臨床試験におけるデータがいくつか報告されているが、老人斑を減少させると考えられる A β ワクチン療法では、髄液 A β 42 はあまり変化せず、髄液タウが減少するという結果が得られている⁶⁾。A β は老人斑が減れば捕捉量が減って髄液への移行は増えるはずであるが、脳実質内で抗体やミクログリアに捕捉される可能性もあり、差し引きで変化なしということなのかもしれない。タウは神経細胞から出された後、活性化ミクログリアに非特異的に捕捉されるのであれば髄液への移行量は減少することがありうる。しかしこれらのメカニズム的な考察は推測の域を出ず、ワクチンの治療効果の尺度としては不明瞭な点が多い。一方、セクレターゼ阻害により髄液 A β が顕著に減少することが最近になって示され、これは神経細胞から放出される A β の減少と単純に解釈可能であるが、その際に老人斑蓄積が変化するかどうかを髄液マーカーで知ることは不可能である。

脳脊髄液の採取には腰椎穿刺を必要とするが、これは被験者の心身面での負担が大きいのみならず、高齢者では脊椎変形のために手技が困難になる問題もある。また、

認知機能が正常な被験者の同意を得て採取を行うのも難しい場合が多い。これに対して、PET 装置と放射性標識トレーサーを用いて、老人斑を生体で可視化する技術の開発が2000年代に入って進展し、比較的侵襲の少ない方法で生体脳に蓄積する老人斑の定量的マッピングが可能になっている。2004年にピッツバーグ大学のグループによって報告された Pittsburgh Compound-B (PIB)⁷⁾をはじめとする老人斑 PET トレーサーは、A β 凝集体の β シート構造に結合する低分子化合物である。PIB は半減期が約20分と短い¹¹C で標識されたトレーサーであるため、用事標識合成を必要とするが、半減期が約110分と比較的長い¹⁸F で標識されたトレーサーは、一度の標識合成で複数の PET スキャンを直列的に実施可能にするのみならず、標識合成サイトで合成したトレーサーを PET 施設へとデリバリー可能にすることから、商業利用ができる診断薬として注目を集めてきた。米国 Avid 社(2010年にイーライリリー社が買収)が開発した AV-45(商品名 Amyvid[®])⁸⁾ が2012年4月に米国食品医薬品局(FDA)により承認され、実用化へ向けて大きく前進したほか、日本を含む世界各国で¹⁸F 標識トレーサーの臨床試験が実施されている。AV-45の第Ⅲ相臨床試験では、PET スキャン後半年以内に死亡した30名を超える被験者において画像病理相関が評価され⁹⁾、死後脳病理をレファレンススタンダードとしてバイオマーカーとしての妥当性が確立された。表1に示すように、老人斑 PET 検査は AD のみならず、レビー小体型認知症患者の多くでも陽性となる¹⁰⁾。また、MCI 患者の半数以上でも陽性となり、陽性例は AD への移行率が高いことから¹¹⁾、こうした症例は AD 予備軍と考えられている。さらに認知機能が正常な高齢者でも陽性例が存在し¹¹⁾、これが AD 予備軍の予備軍に相当するのかが、米国の多施設研究(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2: ADNI-2)¹²⁾ や、日本での同様の取り組みにより、今後明らかになると見込まれる。現時点では陽性例に対して確定的な評価は与えられないが、陰性例については表1に示されるように確度の高い除外的判断を下すことができる。老人斑 PET 画像も上記髄液マーカーと同様に、MCI の段階でトレーサー結合増加はほぼ頭打ちとなる

表1 老人斑 PET 検査

	陽性	陰性
認知症あり	AD, レビー小体型認知症の可能性が高い (それ以外の認知症の可能性が低い)	AD ではない (それ以外の認知症である)
軽度認知障害	数年以内に AD へ進行する可能性が高い	数年以内に AD へ進行する可能性はほぼない
認知障害なし	5~10年以内に AD を発症する可能性が高い(要検証)	5~10年以内に AD を発症する可能性はほぼない

ため¹¹⁾, 以降の病期進行を客観的に反映するマーカーとはなりえない。

治療評価における有用性を支持するデータとしては、ファイザー社が実施した Aβ ワクチン療法の第 II 相臨床試験サブセット解析で、PIB-PET 画像を指標とした解析により、プラセボ群に比して治療群では Aβ 蓄積が有意に抑制されることが示された¹³⁾。それにもまして重要なのは、このサブセット解析でエントリーされた被験者の約15%が、PET 検査陰性で AD 病理を有していなかったという事実である¹³⁾。これらの被験者は臨床的に AD と診断されていたにもかかわらず、実際には脳内に Aβ 蓄積が生じておらず、老人斑 PET は抗 Aβ 療法の実施に際してこのような症例を除外できるという点で有用性が高い。老人斑 PET の病態解明における意義も大きいと考えられるが、その一例として、Aβ 蓄積モデルであるアミロイド前駆体蛋白(APP)トランスジェニックマウスでの PET 研究が挙げられる。APP トランスジェニックマウスでは、不溶性 Aβ の蓄積量は AD 患者を上回るが、PIB-PET における脳内シグナルは AD 患者に比してはるかに少ない。筆者らは複数の系統のモデルマウスを用いて PIB-PET を施行し、摘出脳の免疫染色との比較を通じて、N 末端が切断・修飾された pyroglutamyl Aβ3-42 がトレーサー結合部位の主成分であることを明らかにした¹⁴⁾。この Aβ 亜種は凝集性や神経毒性が強く、AD の神経変性と関連性を有しうることが示されており、その形成メカニズムや治療による除去の可能性を知るうえで、老人斑 PET イメージングの意義が再認識されてきている。

タウ病変の PET イメージングに関しては、非臨床研究で有望なトレーサーがいくつか報告され¹⁵⁾¹⁶⁾、臨床研究への応用が始まろうとしている。PIB をはじめとする老人斑トレーサーはタウ病変への結合が弱いのが、同様の β シートリグンドで Aβ よりタウの線維性凝集体への結合選択性が高い化合物を見つけ出すことは容易ではない。試験管内で凝集させたりコンビナントのタウ蛋白と疾患で形成されるタウ凝集体は性状として異なるため、化合物ライブラリーからの高スループットスクリーニングはあまり有効ではない。カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA)のグループが開発した FDDNP という¹⁸F 標識 PET トレーサーは、老人斑のみならずタウ病変にも結合することが示唆されたが¹⁷⁾、そもそも病変への結合親和性が低いため、十分なコントラストが得られない問題を抱えている。近い将来、高コントラストでタウ病変を描出しうるトレーサーが臨床応用されると見込まれ、AD 患者脳でタウ蓄積がどのような変遷をたどるのか、詳細が明らかになることが期待される。タウ病理の Braak ステージ¹⁸⁾に従えば、AD の前段階で海馬などの辺縁系に病変が高密度で分布し、発症後は進行に伴い大脳皮質へと蓄積部位が拡大すると考えられるので、タウ病変イメージングは早期診断にも病期進行評価にも利用可能な指標をもたらすはずである。また、これまで報告されてきたタウ病変トレーサー候補化合物は、いずれも非 AD 型タウオパチーにおけるタウ病変へは結合しないことが示されているが、筆者らは各種タウオパチーのタウ病変を検出しうるトレーサーの開発に取り組んでいる¹⁹⁾。このようなトレーサーが臨床応用されれば、非

AD型認知症の鑑別診断にも寄与しうる。

治療効果の指標としても、抗A β 療法でA β 蓄積を減らすとタウ病変形成も抑えられるのかどうか、抗A β ないしは抗タウ療法でタウ病変形成を抑えると神経細胞死も防げるのかどうか、といった治療メカニズム的にも病態解明上も重要な命題がタウ病変イメージングを用いて検証可能になる。



神経変性を捉えるバイオマーカー

認知症の症候と神経機能低下、神経細胞死は相関があると考えられるため、症候のサロゲートとして、ならびに重症度判定の指標として、脳機能および形態画像が重要視される。特に治療的介入においては、前述の中核病理やその下流にある病的プロセスを抑止することで神経細胞死が防げるのかどうかを知る手がかりをもたらすと見込まれる。神経炎症マーカーや神経伝達異常マーカーは、疾患特異性は低いものの、MCI以降の病態を解析するツールとして利用可能である。炎症マーカーとしては、ミトコンドリア関連分子である translocator protein (TSPO) が活性化ミクログリアで増加することが知られており、ADを含むタウオパチーでは特にタウ病変を取り巻くミクログリアがTSPO陽性となる²⁰⁾。TSPOのPETイメージングは、正常コントロール・MCI・ADの間で所見のオーバーラップが大きく、中核病理のイメージングに匹敵するような診断補助能を有しないが²¹⁾、A β ワクチン療法のようにミクログリアの活性を調節して病変を除去する治療の評価に際しては、メカニズム検証の手段として有用となる¹⁴⁾。

神経機能低下の指標は、第1に現行の認知症対症療法の妥当性を裏づけるのに役立つ。ADではアセチルコリン神経伝達を賦活する治療薬が臨床で用いられているが、その妥当性を支持する所見として、コリンエステラーゼ活性の低下がPETにより示されている²²⁾。また、レビー小体型認知症患者ではAD患者よりも広範囲でコリン系の障害が起こることが画像により示唆され²³⁾、コリンエステラーゼ阻害薬がAD患者と同等以上に効果を発揮する根拠を明らかにしている。しかし患者個々

人でどの対症療法を選択するかを決めるうえで必須のバイオマーカーとなるわけではない。第2に神経機能および脳機能障害の観点から、認知症の症状のサロゲートマーカーないしは予兆マーカーをもたらす。神経機能を分子レベルで評価するうえで、神経受容体や神経伝達物質トランスポーターの量的変化をPETにより解析する手立てはあるが、これらの量はヒトでは個体差が大きく、神経細胞死が顕著になる程度まで病態が進行しないかぎり、明瞭な変化を捉えがたい。一方、脳機能障害を領域レベルの変化として評価する際には、PETや単光子放射断層撮影(SPECT)による血流計測や、PETによる糖代謝計測が利用される。しかしどの領域が優位に障害されるかで、個々の症例で認められる症候パターンを説明するのは限界がある。近年は機能局在のコアとなる領域同士の結びつきが重視され、いわゆるラージスケール神経ネットワークとして注目されている²⁴⁾。安静時に活動する領域同士の機能的連結は default mode network (DMN) と呼ばれ、DMNの要素となる領域とADで老人斑が蓄積する部位の一致率が高いことから、安静時神経活動がA β の分泌と蓄積につながるという見解や、A β の神経毒性の結果DMNが障害されるという推察が出されている²⁵⁾。これに対して、注意機構や作業記憶を駆使しながら特定の課題をこなしたり、外界からの刺激に応答したりする際にはDMNは抑制され、central executive network (CEN) が活性化される。さらにDMNとCENのスイッチングに関わる第3のネットワークは salience network (SN) と呼ばれる。DMNは機能的核磁気共鳴撮影(fMRI)計測による安静時脳活動データから解析できることより、認知症患者でもタスクなしで比較的容易に評価可能で、その障害がクローズアップされている。しかし認知機能障害や行動心理学的症候にはCENやSNの異常も関与すると考えられる。A β やタウの蓄積がどの時点でどういったラージスケール神経ネットワークの障害を引き起こすのか、それがいかなる症候の発現に結びつくのかなどの問題が、PETやfMRIを組み合わせたマルチモダリティ解析で明らかになれば、新たな脳機能バイオマーカーの確立につながる。さらに神経受容体やトランスポーターのイメージング

も、ラージスケール神経ネットワーク障害との相関解析に使用すれば、ネットワーク障害の分子基盤も解明しうる。

神経細胞死による脳容積減少は核磁気共鳴撮影(MRI)で検出するが、相当量の容積個体差は考慮する必要がある。ADNI研究における大きな収穫の1つが、MRI計測の標準化確立であり、これによって高い精度で経時変化を追跡し、治療効果を評価できるようになった。その結果、早期のMCIでも海馬などの萎縮が生じることが示されてきている²⁹⁾。海馬を含む内側側頭領域の萎縮に関しては、同部位で高度な蓄積をきたすタウ病変との相関を明らかにすることが、病態解明においても抗タウ療法の意味を検討するうえでも重要と考えられる。fMRIで検出される脳活動異常、特にラージスケール神経ネットワーク障害が神経細胞死とどのような時空間的関連性を有するのかが大きな関心事であるが、A β やタウの神経毒性は、初期には細胞内カルシウム恒常性破綻などによる興奮性増加として顕在化する可能性もあり、これをイメージングバイオマーカーとして捉えられるかどうか解明が待たれるところである。



おわりに—今後の展開

A β 蓄積、タウ蓄積、神経炎症、神経伝達異常、脳血流・糖代謝異常、ラージスケール神経ネットワーク障害、脳萎縮といったキープロセスが、どのような因果関係を有しているのかが未確定な部分が多い。時系列的にどのような順番で出現するのを見極めれば、早く出現するものほど病態カスケードの上流に位置するといえなくもない。米国で展開されている Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN) 研究は、家族性AD家系メンバーを被験者とした縦断的解析であるが、ひとまず横断的解析に基づき推定したバイオマーカー変化の時系列が報告されている²⁹⁾。それによると、家族性ADでは発症の25年前より髄液A β 42の減少が起こり、PIB-PETで検出される老人斑蓄積や髄液タウの増加、ならびに脳萎縮は発症の15年前から生じるとされている。引き続き脳糖代謝の減少やエピソード記憶の障害が発症10年前に起

り、認知機能の全般的な低下は発症5年前に生じることが示されている。こうした所見は縦断的解析データにより再検討する必要があるが、A β 42蓄積を起点とする家族性ADの病態カスケードをよく反映している。このようなバイオマーカー変化の序列が孤発性ADにも当てはまるのかどうかは、ADNI-2をはじめとする前向き調査により明らかになると予想される。DIAN研究とは異なるパターンが見出されれば、孤発性ADならではの環境要因や生活習慣が主因となり家族性ADとの違いを生み出していると解釈できるので、そのような後天的要因を反映する画像および血液バイオマーカーを探索する根拠となる。

各種バイオマーカーの変化に序列をつけるのみではキープロセス間の因果関係を明らかにしたとはいえないが、抗A β 、抗タウ、抗炎症療法などの治療的介入により、あるプロセスを制御すると他のプロセスがどのような影響を受けるのかがわかるので、病態メカニズムと治療メカニズムの解明に向けて大きく前進しうる。血中の生活習慣関連バイオマーカーと脳病態バイオマーカーの相関を分析することにより、加齢における全身と脳の相互作用を究明する手がかりも得られると期待される。

文 献

- Galasko D, Chang L, Motter R, et al : High cerebrospinal fluid tau and low amyloid beta42 levels in the clinical diagnosis of Alzheimer disease and relation to apolipoprotein E genotype. *Arch Neurol* 55 : 937-945, 1998
- Trojanowski JQ, Vandevert H, Korecka M, et al : Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Alzheimers Dement* 6 : 230-238, 2010
- Mattsson N, Zetterberg H, Hansson O, et al : CSF biomarkers and incipient Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment. *JAMA* 302 : 385-393, 2009
- Vemuri P, Wiste HJ, Weigand SD, et al : Serial MRI and CSF biomarkers in normal aging, MCI, and AD. *Neurology* 75 : 143-151, 2010
- Lee SJ, Desplats P, Sigurdson C, et al : Cell-to-cell transmission of non-prion protein aggregates. *Nat Rev Neurol* 6 : 702-706, 2010
- Gilman S, Koller M, Black RS, et al : Clinical effects of

- A β immunization (AN1792) in patients with AD in an interrupted trial. *Neurology* 64 : 1553-1562, 2005
- 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) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al : *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (florbetapir F 18). *J Nucl Med* 51 : 913-920, 2010
 - 9) Choi SR, Schneider JA, Bennett DA, et al : Correlation of amyloid PET ligand florbetapir F 18 binding with A β aggregation and neuritic plaque deposition in postmortem brain tissue. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 26 : 8-16, 2012
 - 10) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al : Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology* 71 : 903-910, 2008
 - 11) Villemagne VL, Pike KE, Ch  telat G, et al : Longitudinal assessment of A β and cognition in aging and Alzheimer disease. *Ann Neurol* 69 : 181-192, 2011
 - 12) Alzheimer's Disease Cooperative Study : ADNI 2 Study. [<http://adcs.org/studies/ImagineADNI2.aspx>]
 - 13) Rinne JO, Brooks DJ, Rossor MN, et al : ¹¹C-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
 - 14) Maeda J, Ji B, Irie T, et al : Longitudinal, quantitative assessment of amyloid, neuroinflammation, and anti-amyloid treatment in a living mouse model of Alzheimer's disease enabled by positron emission tomography. *J Neurosci* 27 : 10957-10968, 2007
 - 15) Fodero-Tavoletti MT, Okamura N, Furumoto S, et al : ¹⁸F-THK523 : A novel *in vivo* tau imaging ligand for Alzheimer's disease. *Brain* 134 : 1089-1100, 2011
 - 16) Zhang W, Arteaga J, Cashion DK, et al : A highly selective and specific PET tracer for imaging of Tau pathologies. *J Alzheimers Dis* 31 : 601-612, 2012
 - 17) Small GW, Kepe V, Ercoi LM, et al : PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med* 355 : 2652-2663, 2006
 - 18) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 82 : 239-259, 1991
 - 19) Maruyama M, Maeda J, Ji B, et al : *In vivo* optical and PET detections of fibrillar tau lesions in a mouse model of tauopathies. *Alzheimers Dement* 5 : P209-P210, 2009
 - 20) Maeda J, Zhang MR, Okauchi T, et al : *In vivo* positron emission tomographic imaging of glial responses to amyloid-beta and tau pathologies in mouse models of Alzheimer's disease and related disorders. *J Neurosci* 31 : 4720-4730, 2011
 - 21) Wiley CA, Lopresti BJ, Veneti S, et al : Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B and carbon 11-labeled (R)-PK11195 positron emission tomographic imaging in Alzheimer disease. *Arch Neurol* 66 : 60-67, 2009
 - 22) Shimada H, Hirano S, Shinotoh H, et al : Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. *Neurology* 73 : 273-278, 2009
 - 23) Bressler SL, Menon V : Large-scale brain networks in cognition : Emerging methods and principles. *Trends Cogn Sci* 14 : 277-290, 2010
 - 24) Greicius MD, Srivastava G, Reiss AL, et al : Default-mode network activity distinguishes Alzheimer's disease from healthy aging : Evidence from functional MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 101 : 4637-4642, 2004
 - 25) Putcha D, Brickhouse M, O'Keefe K, et al : Hippocampal hyperactivation associated with cortical thinning in Alzheimer's disease signature regions in non-demented elderly adults. *J Neurosci* 31 : 17680-17688, 2011
 - 26) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al : Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 367 : 795-804, 2012