

＜教育講演 (1)―7＞

軽度認知機能障害の神経病理学

高尾 昌樹

(臨床神経 2012;52:851-854)

Key words : 軽度認知障害, 認知症, アルツハイマー病, レヴィ小体病, 神経病理学

軽度認知障害(MCI)という用語は, 日常臨床の場面においてよく使われるようになってきたが, 特定の疾患を示すものではなく, 患者の状態を示すものである。したがって, その背景にある疾患を念頭において, 治療にあたることが重要なのであって, MCIと診断をつけることだけでは十分とはいえない。

MCIは, その基礎疾患に病理学的にアルツハイマー病(AD)あるいは, ADの前段階の状態があると考えられていた。したがって, MCIの診断には, ADの中心的な症状であるものわずれを主眼においたPetersenによるクライテリアがもっともよくもちいられる¹⁾。それは, 以下の6項目

- ・主観的な記憶低下
- ・介護者(家族)からみた記憶低下
- ・同年齢, 教育年数に比し記憶の低下
- ・全体的知能は正常
- ・日常生活は問題なし
- ・認知症でない

からなり, 記憶以外には異常所見をみとめないことが重要である。

ここでMCIの疫学的背景に関して, 簡単に触れる。一般に正常認知機能を有する群から, 年間にMCIあるいは認知症に移行する率は1~2%とされている。MCIの有症率は1~6%とされているが, 報告によっては16から38%程度までと幅が広く, 研究者によるMCIの定義の違いや, 対象とするコホートの違いなどの影響が考えられる。またMCIから認知症あるいはアルツハイマー病への移行率は年間10~15%である。実際, ADNIのデータにおいてもMCIからアルツハイマー病への移行率は年間16%であった²⁾。とくに注意すべき点は, MCIの全例が認知症に移行するわけではなく, 5%程度は正常化することも考えられている。実際, われわれの小規模の検討ではあるが, MMSE 24点以上のMCI 61症例を1年フォローしたところ, 16%でMMSEが23点以下に悪化した一方, 35%がむしろ改善, 49%は不変であった。すなわち, MCIの状態の症例には, ADをはじめとする予備軍もふくまれるが, それ以外の状態, たとえば一時的なうつ状態など, 様々な原因が, それなりの頻度でふくまれていることを認識しなければならない。

MCIは記憶障害だけが主たる症状ではなく, 他の高次機能

障害が主体となるばあいもある。したがって, 記憶障害の有無に加え, 記憶障害以外の認知機能障害が単一, あるいは複数なるかといったことを考慮して, 4つのカテゴリー(amnestic-MCI, amnestic-MCI multiple domain, non-amnestic MCI single domain, non-amnestic MCI multiple domain)に便宜的に分類することもおこなわれている。注意しなければならない点は, 仮に4群のいずれかにわけたとしても, その背景にある疾患を考慮することが必要である。一般にamnestic MCI(a-MCI) single domainの背景疾患はAD, a-MCI multiple domainの背景にはAD, 脳血管疾患, うつ病, 代謝性疾患などが推察される。また, non-amnestic MCIはsingle domain, multiple domainにかかわらず, 前頭側頭型認知症, レヴィ小体をともなう認知症, 脳血管疾患, 代謝性疾患などが背景にあることが多いと考えられる。

しかし, MCIの神経病理学的検討は, MCIの状態で剖検になることはきわめて少なく, そのデータはかぎられている。Petersenらの報告では, a-MCI 15例の検討で, 正常1例, 早期AD 3例, 神経原線維変化有意型あるいは嗜銀顆粒性疾患7例, 海馬硬化3例, 脳血管疾患5例, レヴィ小体をともなう認知症1例であったとしている(いくつかの病理所見を併せ持つ症例のあることから, 総数が15例を超えている)³⁾。同様にJichaらによる35例の検討では, AD 20例, レヴィ小体病3例, 海馬硬化2例, 非特異的タウオパチー1例, 非特異的タウオパチー1例+Binswanger病, 前頭側頭型認知症+海馬硬化1例, 進行性核上性麻痺1例であった⁴⁾。

われわれの施設におけるデータベースをもとに, 生前のCDRが0.5とされた症例にかぎって検討したばあいでも(CDR 0.5が常にMCIを指すものではないことに注意), Fig. 1に示すように様々な神経病理学的診断を背景に有することがわかる。また, 年齢別に検討すると, 85歳未満では, 比較的脳血管疾患の頻度が高いものの, 85歳以上になると, AD, レヴィ小体をともなう認知症, 神経原線維変化有意型変化, 嗜銀顆粒性疾患で60%程度に達し, 脳血管疾患の頻度は低下していた。これは, 単純に考えれば, 高齢になって認知障害をみとめる症例は, その年齢までは逆に脳血管疾患などに罹患せずに健康に過ごしていたことを示すものであろうが, こういったデータも, 年齢別のMCIの背景疾患を考慮するときに重要であろう。

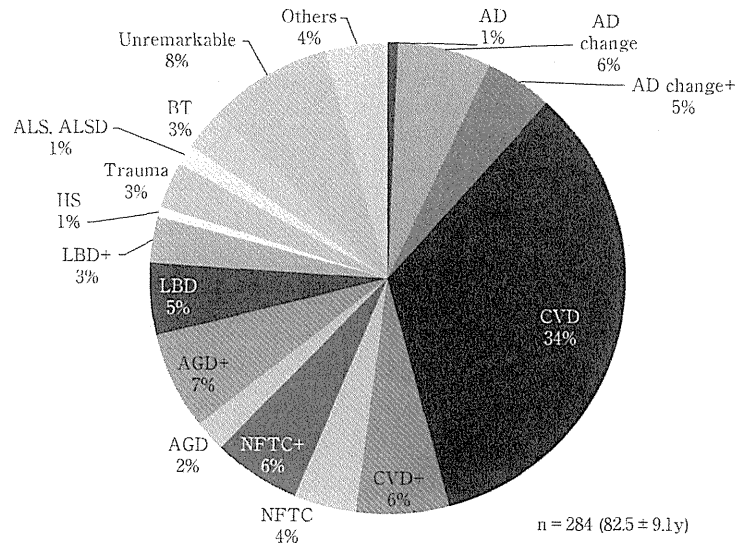


Fig. 1 Neuropathologic diagnosis of individuals with CDR 0.5. Several types of pathologic condition are present. AD: Alzheimer's disease, CVD; cerebrovascular disorder, NFTC; neurofibrillary tangle changes, AGD; Argyrophilic grain disease, LBD; Lewy body disease, HS; hippocampal sclerosis, ALS; amyotrophic lateral sclerosis, ALSD; ALS with dementia, BT; brain tumor. + indicates the presence of additional pathology.

教育講演では生前に MCI と診断され、その後剖検になった 5 症例を呈示し、病理学的な複雑さを示したので、ここでまとめる。すべての症例が最終的に MCI の状態で死亡したわけではないので、MCI から死亡までの間の病理変化も加わっていることが考えられることを念頭においていただきたい。

症例 1 は、81 歳でものわすれを主訴に受診し、HDS-R 25/30 であったため、A-MCI で精査予定としたが、腹部大動脈瘤破裂で死亡したケースである⁵⁾。神経病理学的には、アルツハイマー病変化としては軽く、レヴィ小体も脳幹までの分布、嗜銀顆粒は軽度、脳血管疾患はラクナ梗塞(左視床、尾状核)、海馬硬化はなしであった。こういった病理像のどれが認知機能に影響を与えるのか、評価は難しく、将来的にどういった病変が主体となるのかも不明である。また、変性型の病理所見だけでなく、左視床のラクナ梗塞が、認知機能に影響を与えた可能性も否定はできない。

症例 2 は、84 歳で多発性小梗塞(右被殻・両側深部白質)を指摘され、87 歳で a-MCI の診断(MMSE 26 点)、基礎疾患として脳梗塞と AD がうたがわれた症例である。91 歳で死亡し、終末期は不穏が強かったと記録されていた。神経病理学的には老人斑に比し、神経原線維変化がやや顕著な所見であるが、アルツハイマー病といえるだけの拡がりや量はなかった。レヴィ小体病はなく、嗜銀顆粒が軽度、ラクナ梗塞(深部白質、橋)、脳塞栓(頭頂葉、小脳)、陳旧性脳出血(基底核)をみとめた。海馬硬化はなかった。少なくとも臨床的に AD が示唆されたが、それに見合う病変はなく、むしろ神経原線維変化がめだったことは、終末期の不穏などとも関連するものと考えられた。

症例 3 は、74 歳パーキンソン病、79 歳時 MMSE 25 点であ

り MCI と考えられ、83 歳で死亡した。神経病理学的には、AD の変化はきわめて軽度である一方、レヴィ小体は大脳新皮質まで広範にひろがり、皮質型レヴィ小体病の診断に合致した。本例では最終的な高次機能の評価ができていないが(79 歳時の MCI から死亡まで 4 年)、最終的な病理所見を考慮すれば、レヴィ小体病理が関与したことが推定される。その当時のレヴィ小体のひろがりや、どの程度であったかは推測の域をでないが、新皮質の病変は軽度であった可能性がある。近年、パーキンソン病に関連する MCI が注目されており⁶⁾、その病理学的背景(たとえばどの程度までレヴィ小体がひろがると認知障害がでるのかなど)を明らかにしていくことも重要である。

症例 4 は、69 歳でものわすれを自覚、75 歳時でも MMSE 30、HDS-R 30 であったが、臨床的に a-MCI が念頭におかれていた。78 歳 MMSE 23 点で、塩酸ドネペジルが開始されたが、そのころから、上肢筋力低下が出現し ALS と診断され 79 歳で死亡。神経病理学的には、認知症をとまなう ALS の所見に典型的で、その他の認知障害をきたす疾患である AD、レヴィ小体病、嗜銀顆粒性疾患、脳血管疾患、海馬硬化などは一切みとめなかった。したがって本例の認知障害も認知症をとまなう ALS に関連すると考えられた。認知症をとまなう ALS の初発症状として、認知障害; 51%、運動症候; 35%、両者同時が 14% とされている。また、認知障害のタイプはおおまかに AD タイプが 15%、前頭側頭型認知症が 85% とされている。最近では、ALS の認知障害を詳細に検討しようとする試みもなされている⁷⁾。一方、本例のように、スクリーニングの高次機能検査では明らかな異常がないにもかかわらず、ものわすれなどを自覚する症例を経験するが、そういった症例が将来

的にどのように変化をするのかどうかをも解明していくことも、認知症治療の早期介入といった点からも重要であろう。

最後の症例は、37歳で構音障害、情緒不安定、パーキンソンニズム、錐体路徴候を呈し、神経心理学的検査では、言語、運動機能、実行認知機能障害をみとめ、multi-domain MCIの範疇であった⁸⁾。神経病理学的には、FUS陽性の神経細胞体封入体を、前頭葉、側頭葉中心に多数みとめ、FUS遺伝子変異をみとめないこともあわせ、FTLD-FUSの範疇に入る疾患と考えられた⁹⁾。

厳密に定義されたMCIの状態の患者が、認知症に進まない段階で死亡され、剖検になることはきわめて少ない。したがって、どういった背景病理がMCIに存在するのかを明らかにすることは困難な面も多い。しかし、自験例の検討や、過去の検討からは、MCIの神経病理学的状態としては、大きく以下のものが推察される。

1 様々な神経変性疾患が完成する前段階が想定される病理変化

- 1.1 Tau沈着（神経原線維変化、嗜銀顆粒）
- 1.2 Aβ沈着（老人斑）
- 1.3 α-synuclein沈着（レヴィ小体関連MCI）
- 1.4 TDP-43沈着
- 1.5 FUS沈着
- 1.6 その他の蛋白沈着
- 2 脳血管病変
- 3 それ以外

である。とくに、神経原線維変化や老人斑はアルツハイマー病との関連から重要であろうが、むしろ、タウ蛋白が主に沈着する、神経原線維変化有意型認知症、嗜銀顆粒性認知症はa-MCIとの関連も重要であるし、進行性核上性麻痺、皮質基底核変性症などはnon-a-MCIとの関連で常に考慮されるべき疾患である。また、α-synucleinやTDP-43、FUSといった蛋白蓄積とMCIとの関連も今後の課題である。一方、変性型認知症をきたす疾患との関連が注目されがちであるが、脳血管疾患や海馬硬化といった病態とMCIとの関連も常に念頭に置く必要がある。とくに、小さい単一の梗塞でも、認知障害の出現しやすい部位があるので(strategic single-infarct dementia)¹⁰⁾、注意を要する。今後は、MCIを機能面や、神経伝達物質から検討されることも重要であろう。

くりかえしになるが、MCIは状態であって疾患ではない。MCIが様々な疾患の前段階であるのであれば、将来的に個々の疾患の早期診断や背景にある病理変化を正確に確定できるようになれば、MCIという状態像を規定しなくともよいこと

になるかもしれない。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれもありません。

文 献

- 1) Petersen RC. Mild cognitive impairment. *Lancet* 2006;367:1979.
- 2) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, et al. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology* 2010;74:201-209.
- 3) Petersen RC, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic features of amnesic mild cognitive impairment. *Archives of neurology* 2006;63:665-672.
- 4) Jicha GA, Parisi JE, Dickson DW, et al. Neuropathologic outcome of mild cognitive impairment following progression to clinical dementia. *Archives of neurology* 2006;63:674-681.
- 5) 高尾昌樹. MCIの臨床と神経病理学的背景. *Geriatric Medicine* 2010;48:1408-1415.
- 6) Litvan I, Goldman JG, Troster AI, et al. Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines: Movement disorders. official journal of the Movement Disorder Society 2012;27:349-356.
- 7) Strong MJ, Grace GM, Freedman M, et al. Consensus criteria for the diagnosis of frontotemporal cognitive and behavioural syndromes in amyotrophic lateral sclerosis: Amyotrophic lateral sclerosis. official publication of the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Diseases 2009;10:131-146.
- 8) Takao M, Spina S, Spillantini MG, et al. Motor dysfunction and multi-domain mild cognitive impairment in association with FUS immunopositive intra-neuronal inclusions. *Dementia and Geriatr Cogn Dis* 2010;30 Suppl 1 :40.
- 9) Josephs KA, Hodges JR, Snowden JS, et al. Neuropathological background of phenotypical variability in frontotemporal dementia. *Acta neuropathologica* 2011;122:137-153.
- 10) Roman GC, Erkinjuntti T, Wallin A, et al. Subcortical ischaemic vascular dementia. *Lancet neurology* 2002;1:426-436.

Abstract

Neuropathology of mild cognitive impairment

Masaki Takao, M.D.

Department of Neuropathology (The Brain Bank for Aging Research),
Tokyo Metropolitan Geriatric Hospital and Institute of Gerontology

The concept of mild cognitive impairment (MCI) is clinical condition between normal cognition and dementia. Annual rate of conversion from MCI to dementia is estimated as 10-15%. It must be emphasized that all MCI will not be potential patients of dementing illness. Most studies have been focused on amnesic-MCI as preclinical condition of Alzheimer's disease (AD). Along with the increase number of analyses, MCI is divided in four categories according to clinical presentation such as amnesic-MCI, amnesic-MCI with multiple domains, non amnesic-MCI with single domain and non amnesic-MCI with multiple domains. In general, the underlying disease of amnesic-MCI with multiple domains may be AD, cerebrovascular disorders (CVDs), metabolic disease or depression. Non amnesic-MCI may be frontotemporal dementia, dementia with Lewy body, CVDs and metabolic disorders. In fact, neuropathologic evidence of MCI revealed the presence of various types of pathologic change. Those pathologic changes include an accumulation of tau, amyloid beta, α -synuclein, TDP-43 and FUS protein with various degrees. It is not unusual condition that several different types of pathology are observed in a single individual. Besides neurodegenerative pathology, CVDs and hippocampus sclerosis significantly contribute the cognitive condition of MCI. To realize the complexity of neuropathologic alterations of MCI is important for early intervention of dementia individuals.

(Clin Neurol 2012;52:851-854)

Key words: mild cognitive impairment, dementia, Alzheimer's disease, Lewy body disease, neuropathology



3. 核医学からみたアミロイドーシス

東京都健康長寿医療センター放射線診断科 今林悦子

1. はじめに

2002年、¹¹C-PIB (Pittsburgh compound B) により、アルツハイマー脳組織内に沈着しているアミロイドの画像化がヒトにおいてはじめて実現したときからアミロイドイメージングという言葉が頻繁に使われるようになった。アミロイドイメージングはアルツハイマー脳の画像化という意味で利用されることが多いが、言葉の意味はおそらく「アミロイドの画像化」であり、アミロイドの沈着が病態であるすべての疾患の画像化を示すものとする。本稿ではアミロイドーシスの画像診断について、核医学の立場から述べる。

2. アミロイドーシスとは

アミロイドと呼ばれる繊維状の異常蛋白質が臓器に沈着し、機能障害をおこす病気の総称である。複数の臓器にアミロイドが沈着する全身性のものと、ある臓器に限局して沈着する限局性のものがある。歴史的に、免疫細胞性アミロイドーシス (AL および AH アミロイドーシス) や反応性アミロイドーシス (AA アミロイドーシス)、家族性アミロイドーシス、老人性アミロイドーシスなど複数の病態の病因が探られる中で、沈着物質としてアミロイドが発見された。このため、逆説的に異常蛋白質が沈着する病気をすべてアミロイドーシスとする、という考え方もあるようであるが、少なくとも生体内で細胞外に沈着するもののみをアミロイドーシスとする考え方が主流のようである。すなわち、脳アミロイドーシスにアルツハイマー病やプリオン病は含まれるが、パーキンソン病は含まれないことになる¹⁾。アミロイドーシスの分類を表1に示す。

3. アミロイドーシスにおける核医学検査の役割

アミロイドーシスの確定診断は組織学的検査によるところが大きく、画像診断については補助的に従来のCTやMRI、超音波検査などが利用されることが多い²⁾。しかし、組織学的検査は心臓や脳では特に大きな侵襲性を伴う。特異的な画像検査が実現すれば、果たす役割が大きいことはアルツハイマー病のアミロイドイメージングによせられている期待の大きさからも容易に推測される。

また、組織診断においても、特殊染色を必要とする場合が多く、特殊染色を依頼するためにはアミロイドーシスの可能性を臨床的にとらえる必要がある。この点においても、全身における分布と性状の評価が可能である核医学検査の役割は大きいと考えられる。

4. アミロイドーシスのための核医学検査

4.1 骨シンチグラフィ検査

保険診療のなかで施行可能で、よく用いられる検査として、骨シンチグラフィ検査が挙げられる。^{99m}Tc-MDP (メチレンジホスホン酸テクネチウム)、

^{99m}Tc-HMDP (ヒドロキシメチレンジホスホン酸テクネチウム)、^{99m}Tc-PYP (ピロリン酸テクネチウム) の3種がある。^{99m}Tc-PYPは骨シンチグラフィ製剤として開発されたが、急性期心筋梗塞を陽性描出し、診断するための製剤として臨床的に利用されている。これら骨シンチグラフィ検査では、アミロイドへの集積が骨外集積として確認される。家族性アミロイドポリニューロパチーにて心集積が認められた画像を図1に示す。^{99m}Tc-PYPが、他の骨シンチグラフィ製剤よりも感度が高いとされている。しかし、^{99m}Tc-PYPでも偽陰性例の報告は多く、

表1 アミロイドーシスの分類 (厚生労働省特定疾患調査研究班新分類) 難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/207>

アミロイドーシスの病型	アミロイド蛋白	前駆体蛋白
I 全身性アミロイドーシス		
1. 免疫細胞性アミロイドーシス		
1) ALアミロイドーシス	AL	L鎖(κ, λ)
2) AHアミロイドーシス	AH	Ig γ
2. 反応性AAアミロイドーシス	AA	アポSAA
3. 家族性アミロイドーシス		
1) FAP* I	ATTR	トランスサイレチン
2) FAP II	ATTR	トランスサイレチン
3) FAP III	AApoA 1	アポA 1
4) FAP IV	AGel1	ゲルソリン
5) 家族性地中海熱(FMF) AA	アポSAA	
6) Muckle-Wells 症候群	AA	アポSAA
4. 透析アミロイドーシス	Aβ2M	β2ミクログロブリン
5. 老人性TTRアミロイドーシス	ATTR	トランスサイレチン
II 限局性アミロイドーシス		
1. 脳アミロイドーシス		
1) アルツハイマー型認知症(ダウソウ症候群)	Aβ	アミロイド前駆体蛋白
2) アミロイドアンギオパチー	Aβ	アミロイド前駆体蛋白
3) 遺伝性アミロイド性脳出血(オランダ型)	Aβ	アミロイド前駆体蛋白
4) 遺伝性アミロイド性脳出血(アイスランド型)	Acys	シスタチンC
5) プリオン病	Ascr	プリオン蛋白
2. 内分泌アミロイドーシス		
1) 甲状腺癌様癌	Acal	(プロ)カルシトニン
2) II型糖尿病・インスリンノーマ	AIAPP	LAPP(アミリン)
3) 限局性心房性アミロイド	AANF	心房ナトリウム利尿ペプチド
3. 皮膚アミロイドーシス	Aker	ケラチン
4. 限局性結節性アミロイドーシス	AL	L鎖(κ, λ)

* FAP: 家族性アミロイドポリニューロパチー

アミロイドーシスのスクリーニングには適さないとされている³⁾。骨シンチグラフィによるアミロイドーシスの診断は、集積が明瞭な場合は判別が容易であるが、集積が軽微な場合は肋骨など周囲の骨への集積との判別が難しくなる。

なお、心アミロイドーシスの診断に関しては、^{99m}Tc-PYP よりもノルアドレナリンのアゴニストであり、心交感神経機能を反映する ¹²³I-MIBG (metaiodobenzylguanidine)の後期像での集積低下の方が感度が高いとする報告⁴⁾もある。

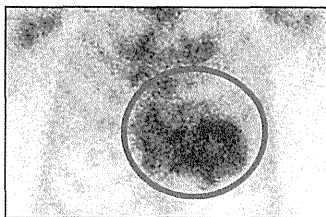


図1 家族性ポリニューロパチー
^{99m}Tc-MDP による骨シンチグラフィ検査。心筋に相当する骨外集積がみられている。

4. 2 ^{99m}Tc(V)-DMSA (ジメルカプトコハク酸テクネチウム) (図2)

DMSA は通常は、Ⅲ価の ^{99m}Tcにて標識されており、腎の皮質機能を反映した形態を評価するために用いられる。この ^{99m}Tc(Ⅲ)-DMSA は血中では大部分血清蛋白と結合、肝での代謝はみられず、尿中には投与後 6 時間までに投与量の 10~20%程度のみが排泄される。DMSA の標識に重炭酸ナトリウム (メイロン®大塚製薬) を用いて、v 価の ^{99m}Tc で標識した場合、^{99m}Tc(v)-DMSA はアミロイドに集積することが報告されている。その機序は構造がリン酸イオンと類似していることによると考えられており⁵⁾、ナトリウム依存性リントランスポータを介在して取り込まれるとされている⁶⁾。画像上は ^{99m}Tc(Ⅲ)-DMSA よりも尿中への排泄が多く、血液プール像が目立ち、肝にも集積がみられる。甲状腺腫瘍と軟部組織腫瘍への集積が良く知られているが他にも多発性骨髄腫、乳癌、神経膠芽腫など様々な腫瘍での集積が報告されている。また、急性腸炎に集積した、という報告もあり、アミロイドーシスの評価においては非特異的集積が多い。また、血液プール像により心アミロイドーシスの評価は難しい。24 時間後の SPECT 撮像が心筋集積の評価に有用との報告もあるが、^{99m}Tc の半減期は 6 時間と短いので 24 時間後像では画像の劣化が著しい。

4. 3 ^{99m}Tc アプロチニン

アミロイドに特異的に結合するシンチグラフィ製剤として知られているものには ¹¹¹In-β₂-microglobulin、¹²³I-serum amyloid P component(SAP)などもあるが、これらはβ₂ミクログロブリンや SAP 自体を放射性同位元素により標識したもので、特異性は高いが、製剤の調整にはヒト血清などを用い、また、手技が煩雑であるので使用できる施設は限られる。これらの製剤の代用として期待される、アミロイドーシスに比較的特異的に集積するとされている薬剤に ^{99m}Tc アプロチニンがある。Kunitz プロテアーゼ阻害剤である aprotinin(トラジロール®バイエル薬品)はインビトロにてインスリン、トランスサイレチン、Aβ(1-42)、免疫

グロブリン鎖、ベンズジョーンズ蛋白などに結合することが知られている。^{99m}Tc アプロチニンは肝、腎、膀胱、脾には生理的に集積するため、腹部以外のアミロイドーシスの評価に有用とされている。^{99m}Tc アプロチニンはヨーロッパでは以前腎シンチグラフィ用製剤として臨床使用されていた製剤で安全性は確認されている。血液プール像は早期に消失するため心筋の評価も可能とされている。キットの作製方法も論文化され確立されており、長期の冷凍保存が可能である。腹部以外のアミロイドーシスに対する特異的な集積もすでに多数報告されている。当施設にて倫理委員会の承認を経て作成し、安全性、標識率の確認の後に使用した経験を下に示す⁷⁾。

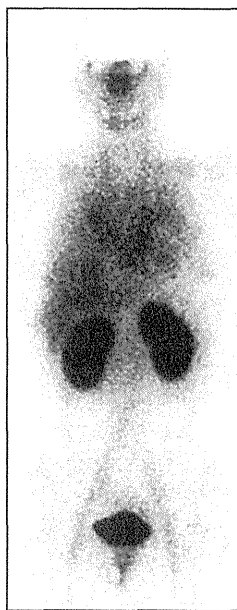


図2 肺アミロイドーシス
^{99m}Tc(V)-DMSA 静脈投与 3 時間後の前面像。両肺野にびまん性に異常集積がみられている。他の血液プール、肝、腎、膀胱にみられるのは生理的な集積である⁶⁾。

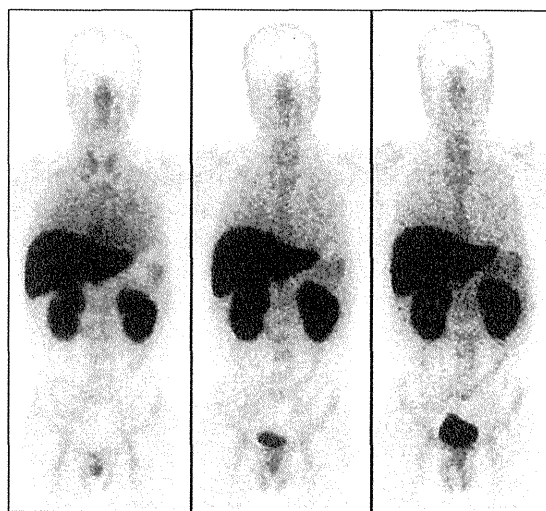


図3 ^{99m}Tc アプロチニンの健常者の画像

740MBq 静脈投与後、左が 10 分、中が 90 分、右が 120 分後の前面像。10 分後では血液プールは軽度残存しているが、90 分後にはほぼ消失している。尿中排泄は 10 分後にはほとんどみられないが経時的に増加。骨軟部への集積も経時的にやや増加傾向にある。胃や消化管集積は経時的に増加している。肝、腎に強い生理的集積がみられる。心集積はみられない。

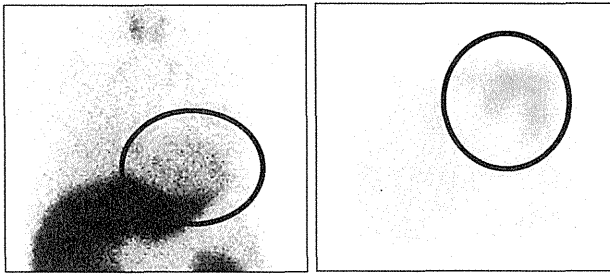


図4 家族性アミロイドポリニューロパチー

^{99m}Tc アプロチニン投与 90 分後前面像(左)とSPECT 横断像(右)。健常者ではみられなかった心筋への異常集積が確認できる(○囲み)。心/バックグラウンド比は 1.84(異常高値)。

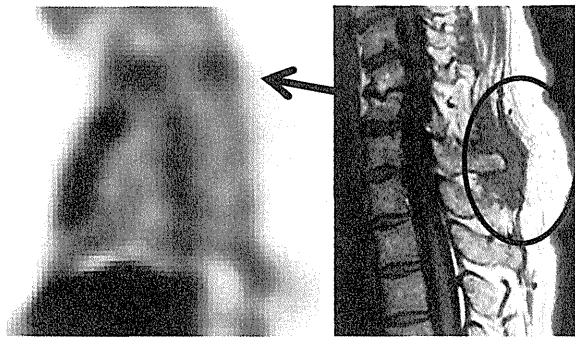


図5 破壊性脊椎炎 左が^{99m}Tc アプロチニンによる SPECT の矢状断像で右が MRI の T1 強調画像。第 4 胸椎の棘突起周囲に不整な軟部組織がみられており(○囲み)、同じ位置に^{99m}Tc アプロチニンの異常集積がみられる(矢印)。

健常者では肝、腎に生理的集積があり、尿路排泄も認められる。消化管は経時的に描出され骨軟部にも弱い集積が見られる。血液プール像は 30-60 分には残存するが通常の撮像を行う 90 分後にはほぼ消失した。健常者全例でコントラストの良い、報告どおりの分布が確認された。健常者の画像を図3に示す。

疾患例では図 1 と同一症例の家族性アミロイドポリニューロパチーの患者にて、心筋への異常集積が見られた(図4)。^{99m}Tc アプロチニンの心集積はアミロイドーシスに特異的であるとの報告が多く、冠動脈バイパス術後や急性心筋梗塞後、心筋症など他の心疾患では集積がみられなかったという報告もされている⁸⁾。心

/バックグラウンド比の測定値は、心アミロイドーシスがある場合は 1.6-2.4、ない場合は 0.9-1.4 とされており、心筋生検を省略できる可能性についても期待されている⁹⁾。他には軟部組織のアミロイド結節描出に有用との報告もある。組織診は得られていないが、透析に合併した破壊性脊椎炎でみられた棘突起周囲の軟部組織への集積を図5に示す。

5. おわりに

蛋白質を標識して画像化することを得意とする核医学検査であるので、精度の高い検査が診療に利用できるようになればその価値は大きい。ただし、脳アミロイドイメージングのための様々な製剤において、標識核種が換わるだけでも異なる画像を呈していることからわかるように、見ている対象が組織学的にどの構造に厳密に一致するかということの判断は難しく、研究・開発の余地が残されている。アミロイドーシスの評価において核医学は今後も進歩し続けると考えられる。

謝辞：本研究は平成 17 年～19 年厚生労働科学研究費補助金「難治性疾患克服研究事業アミロイドーシスの画期的診断・治療法に関する研究班」の分担研究として埼玉医科大学病院にて行ったものである。研究にご協力いただいた診療放射線技師の皆様、核医学診療科のスタッフ、合成にご協力いただいた薬剤師の松浦光宣様に深謝いたします。

文献

- 1) Per Westermark: J. D. Sipe, Amyloid Proteins The BetaSheet Conformation and Disease. WIL EY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2-27, 2005
- 2) 今林悦子ほか：腎と透析 **62**:177-184, 2007
- 3) Glaudemans AW, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging **36**:702-714, 2009
- 4) Noordzij W, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2012 Jul 18. [Epub ahead of print]
- 5) Papantoniou VJ, et al: Br Cancer Res **6**:56-62, 2003
- 6) Denoyer D, et al: Eur J Nucl Med Mol Imaging **31**:77-84, 2004
- 7) 今林悦子ほか：臨床核医学**41**:50-52, 2008
- 8) Aprile C, et al: Eur J Nucl Med **22**:393-1401, 1995
- 9) Han S, et al: Eur J Haematol **79**:494-500, 2007

