

Introduction

^{18}F -2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-positron emission tomography (PET) plays a major role in the early diagnosis of Alzheimer's disease (AD); glucose hypometabolism in the posterior cingulate and parietotemporal lobe is reported to be features of the typical AD pattern [1, 2]. For quantification of glucose metabolic rate, the optimal accumulation time for FDG-PET scan has historically been considered to be 45–55 min after injection or later to allow for phosphorylation of FDG within the brain tissue [3–5]. A number of studies have attempted to determine the optimal accumulation time for detecting AD patterns using two-dimensional (2D) PET scans for qualitative diagnostic purposes. A comparison between scans obtained at 30–42 min and 60–72 min after injection revealed superiority of the latter scan for AD detection [6]. Another study compared scans obtained at 40–50 min and 60–63 min after injection and indicated that the short, late scan was equally capable of detecting AD [7]. Both studies suggest that as accumulation time increased, ^{18}F -FDG uptake increased in the posterior cingulate and parietal cortices (regions affected in AD) and decreased in the cerebellum, providing higher signal-to-noise ratio (S/N) in the later scans.

In recent years, three-dimensional (3D) ^{18}F -FDG-PET has been used in large multicenter neuroimaging studies such as the Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI) because of the high sensitivity, short scanning time, and low radiation exposure of this technique. If acquired in 3D, earlier scans may be equally effective for qualitative diagnostic purposes because of the high sensitivity of the technique. Increases in counts from a 3D scan due to high sensitivity leads to decreased noise, which might give a sufficient S/N and detection capability even if the contrast between the hypometabolic region and the normal area is smaller in an early scan (ES) than a late scan (LS). However, the optimal accumulation time to detect AD in 3D PET with ^{18}F -FDG has not been investigated, especially in multicenter studies. The aim of this study was to determine the optimum accumulation time for 3D PET with ^{18}F -FDG by comparing AD detection sensitivity between ES and LS using data from the Japanese ADNI (J-ADNI).

Materials and methods

Subjects

As part of the J-ADNI study, subjects were recruited as patients [clinical mild AD or amnesic MCI (mild cognitive impairment)] or normal controls from 38 clinical sites;

Table 1 Characteristics of the subjects

	Subjects for ROI determination		Subjects for ROC analysis	
	Patients with P1 pattern	Normal controls with N1 pattern	Patients with P1 pattern	Normal controls with N1 pattern
Gender, <i>n</i> (F/M)	10/11	10/9	23/13	25/13
Age (years)	74.0 ± 6.5	65.6 ± 5.4	73.1 ± 6.1	66.2 ± 34.0
MMSE	23.1 ± 2.2	29.3 ± 1.1	24.9 ± 2.3	29.2 ± 1.1
Education (years)	12.4 ± 4.5	14.3 ± 3.0	13.0 ± 2.6	13.8 ± 2.6

P1 AD pattern, N1 normal pattern [1]

imaging was performed for these subjects during 30–60 min after injection of FDG at 24 participating imaging facilities [8]. Three independent experts blinded to the clinical information of the participants, except age, sex, and findings of magnetic resonance imaging, visually classified the FDG uptake pattern of the 30- to 60-min sum images based on the criteria proposed by Silverman and colleagues [1], and the results were subjected to a consensus read. In the present study, PET images of patients with AD and amnesic MCI that classified as an AD pattern (P1 pattern) were used as *affected* images, whereas PET images of normal subjects classified as normal pattern (N1 pattern) were used as *unaffected* images. Imaging results of the first 21 patients and 19 controls were used to determine regions of interest (ROI) for ES and LS, and imaging results of the subsequent 36 patients and 38 controls were evaluated for diagnostic capability using the pre-defined ROI for ES and LS. The characteristics of the subjects are shown in Table 1. The AD-to-MCI prevalence ratio varied in the course of recruitment, and the mean mini mental state examination (MMSE) score was higher in the test subjects than in the subjects enrolled to determine the ROI. No adjustment was made for this variation, because the test subjects were supposed to have more normal images than the subjects whose images were used to determine the ROI, making the diagnostic test more challenging.

PET procedures

In the present study, FDG-PET images were acquired according to the standardized protocol of J-ADNI with 20 different PET scanners (7 Shimazu models, 5 GE models, 5 Siemens models, 2 Toshiba models, and 1 Philips model) at 24 imaging facilities. A 30-min dynamic emission scan, consisting of six 5-min frames, was acquired, starting 30 min after intravenous injection of 185 MBq of ^{18}F -FDG. The subjects were instructed to fast for at least 4 h before

the scan and then asked to lie quietly in a dimly lit room with their eyes open under minimal sensory stimulation.

The patient's blood glucose level was measured before ^{18}F -FDG injection, and if it was greater than 180 mg/dL (9.9 mmol/L), the scan was delayed until it fell below 180 mg/dL; if it did not fall below this level, the scan was rescheduled. As a result, the glucose level before injection was 94 ± 19 mg/dL.

Data were corrected for attenuation using a transmission scan or X-ray computed tomography, and the images were reconstructed with an iterative reconstruction algorithm specifically determined for each type of scanner, which provided spatial and axial resolution in the range of 6- to 8-mm FWHM.

Each dynamically acquired image was pre-processed by the J-ADNI PET QC core at the Institute of Biomedical Research and Innovation (Kobe, Japan). An automated algorithm was used to correct for motion between six 5-min emission frames before summation to construct one 30-min emission image, followed by alignment onto a $160 \times 160 \times 96$ matrix of 1.5-mm voxels parallel to the anterior and posterior commissures. Frames presenting large intra-frame motion were discarded as described elsewhere [9]. These images, together with their three-dimensional stereotactic surface projection (3D-SSP) Z score images [10], were assessed independently by 3 blinded experts who then discussed the findings and reached a consensus concerning classification. The images were classified into 7 categories as defined by Silverman et al., in which an AD pattern was labeled as P1 and a normal pattern was labeled as N1. In the present study, images of patients with AD and amnesic MCI classified as P1 (*affected*: 33 of 36 ADs and 39 of 56 amnesic MCIs) and those of normal subjects classified as N1 (*unaffected*: 64 of 80) were used. Images with substantial motion were removed; therefore, data from 57 P1 subjects (25 ADs and 32 amnesic MCIs) and 57 N1 subjects were used for the analysis.

The first (30–35 min) and last (55–60 min) frames of the emission scan were extracted as ES and LS, respectively, and were aligned into $160 \times 160 \times 96$ matrix images in the same way as described above.

Image comparison between ES and LS as well as between patients and controls

Anatomical normalization and statistical processing of the PET images were performed using statistical parametric mapping version 8 software for Windows (SPM 8; Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, University College London, London, UK). The calculations and image matrix manipulations were performed using MATLAB R2009b (MathWorks Inc., Natick, MA, USA). All individual PET images were transformed into a standard stereotactic

anatomical space. Further, all images were smoothed with an isotropic 12-mm Gaussian kernel to increase S/N and compensate for the differences in the gyral anatomy between individuals. The uptake values in individual FDG images were adjusted by proportional scaling to an arbitrary mean value of 5.0. Comparisons between results of ES and LS for the *affected* and *unaffected* groups were analyzed separately by paired *t* tests, and a family-wise error (FWE) corrected threshold of $p < 0.05$ was applied to indicate statistical significance. Comparisons between the results for patients and controls for both ES and LS were analyzed separately by unpaired *t* tests, and an uncorrected threshold of $p < 0.001$ was applied.

ROI determination

Hypometabolic regions were extracted by comparison between *affected* and *unaffected* images for each ES and LS image separately, using the anatomical standardization technique described above and analyzed with unpaired *t* tests with an uncorrected threshold of $p < 0.001$. Out of the voxels presenting significant hypometabolism, those within the posterior cingulate gyrus, precuneus, and parietotemporal lobe were selected in both ES and LS based on previous studies which investigated the early detection of AD and MCI [11–13]. ROI were extracted using Marsbar (<http://marsbar.sourceforge.net/>).

Comparison of diagnostic capability between ES and LS

For evaluating the diagnostic capability, Z score maps were quantitatively analyzed using a free software, Easy Z score Imaging System (eZIS; Fujifilm RI Pharma, Tokyo, Japan), which works based on SPM algorithms. Regional glucose metabolic values were obtained as the FDG uptake normalized by the value for the cerebellum and for the whole brain. For these 2 normalized metabolic maps, Z scores were calculated for each voxel of each subject's image using the 19 normal control images as a normal database: $Z \text{ score} = [(\text{normal mean}) - (\text{individual value})/(\text{normal standard deviation, SD})]$. The sum of the Z scores in the ROI was calculated for the 2 Z score maps of the subjects. Receiver-operating characteristic (ROC) analysis was performed, and the area under the ROC curve (AUC) values and their standard errors (SE) were calculated using JROCKIT 1.0.2 software (Department of Radiology and Radiological Science, Johns Hopkins University, Baltimore, Maryland, USA: <http://www.rad.jhmi.edu/jeng/javarad/roc/JROCFITi.html>).

The jackknife method using LABMRMC software (Department of Radiology, University of Chicago: <http://metz-roc.uchicago.edu/>) was applied to compare AUCs for ES and LS.

Results

Group differences between ES and LS

Figure 1 shows the metabolic differences between ES and LS. In both *affected* patients and *unaffected* controls, radioactivity distribution in the venous sinus was significantly grater in ES than in LS, and FDG uptake in both the frontal lobes and parts of the parietal lobes was significantly higher in

LS than in ES ($P < 0.05$ FWE corrected). Although differences were found in similar regions of *affected* and *unaffected* images, regional differences were more pronounced in the *unaffected* images (Fig. 1; Table 2).

Determination of ROI

Both ES and LS showed significant hypometabolism in the posterior cingulate, both the parietotemporal lobes, the

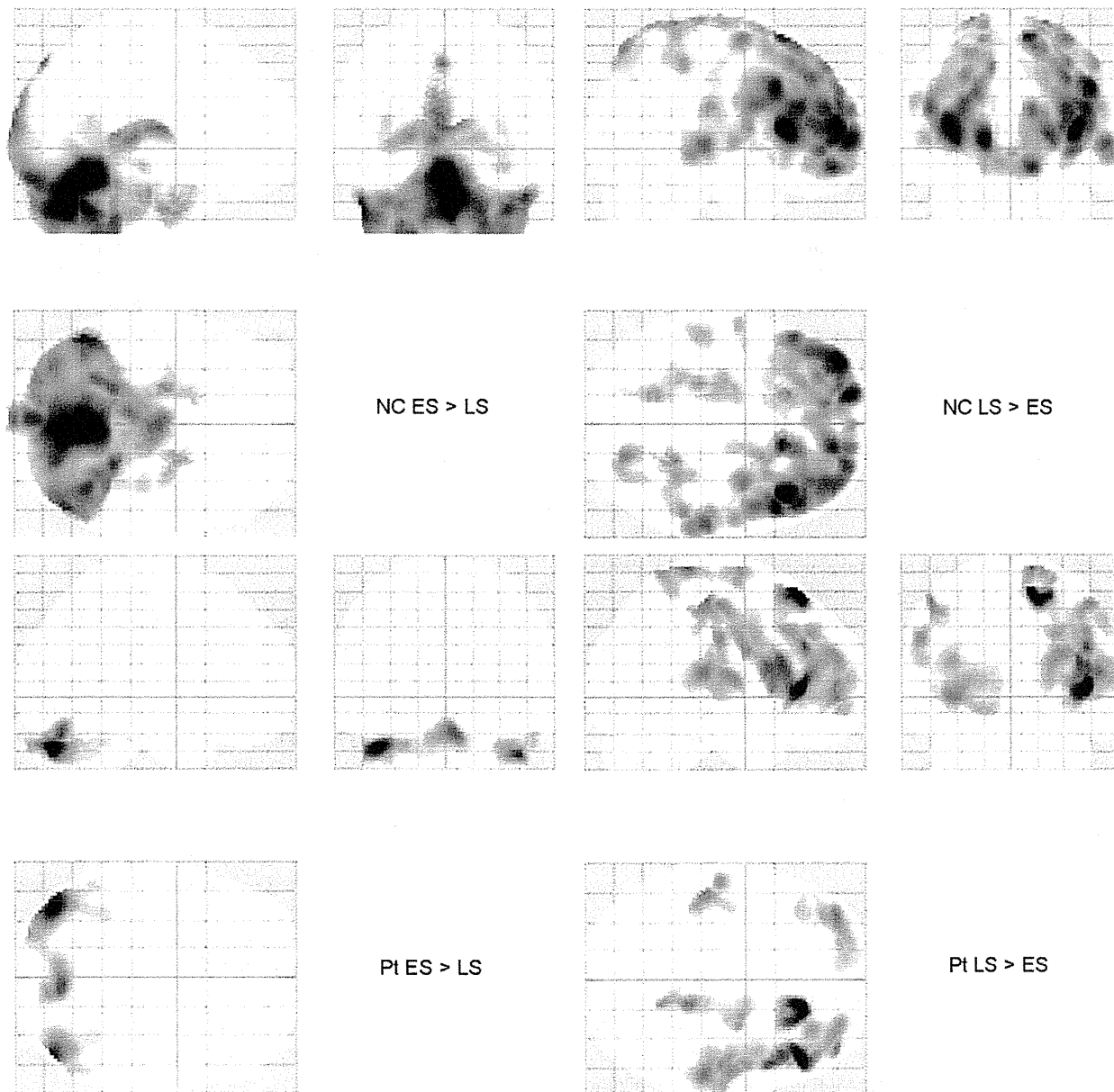


Fig. 1 Areas with significant differences in FDG distribution between ES and LS. In both patients with AD patterns and the normal controls with normal patterns, FDG distribution in the venous sinus was significantly higher in ES, and FDG uptake in the bilateral

frontal lobes and part of the parietal lobes was significantly higher in LS ($p < 0.05$ FWE corrected). (*ES* early scan, *LS* late scan, *NC* normal controls with normal pattern, *Pt* patients with AD pattern)

medial frontal lobes, and the insular cortices in the *affected* patient group in comparison to the *affected* control group ($p < 0.001$ uncorrected, Fig. 2). As shown in Table 3, the

peak t value for the right posterior cingulate gyrus was 9.05 for ES and 8.93 for LS. For both ES and LS, significantly hypometabolic voxels were extracted from the posterior

Table 2 Regions with significant differences in FDG uptake between ES and LS

Scanning time	Brain region	Talairach coordinates				t value	Voxel extent
		Side	x	y	Z		
ES > LS	Venous sinus	L	-3	-68	-25	19.57	21878
LS > ES	Inferior frontal gyrus	R	40	22	14	11.36	16383
	Medial frontal lobe	L	-16	57	2	7.89	309
	Parietal lobe	L	-23	-40	66	7.87	520
	Precentral gyrus	L	-25	-23	68	7.54	681

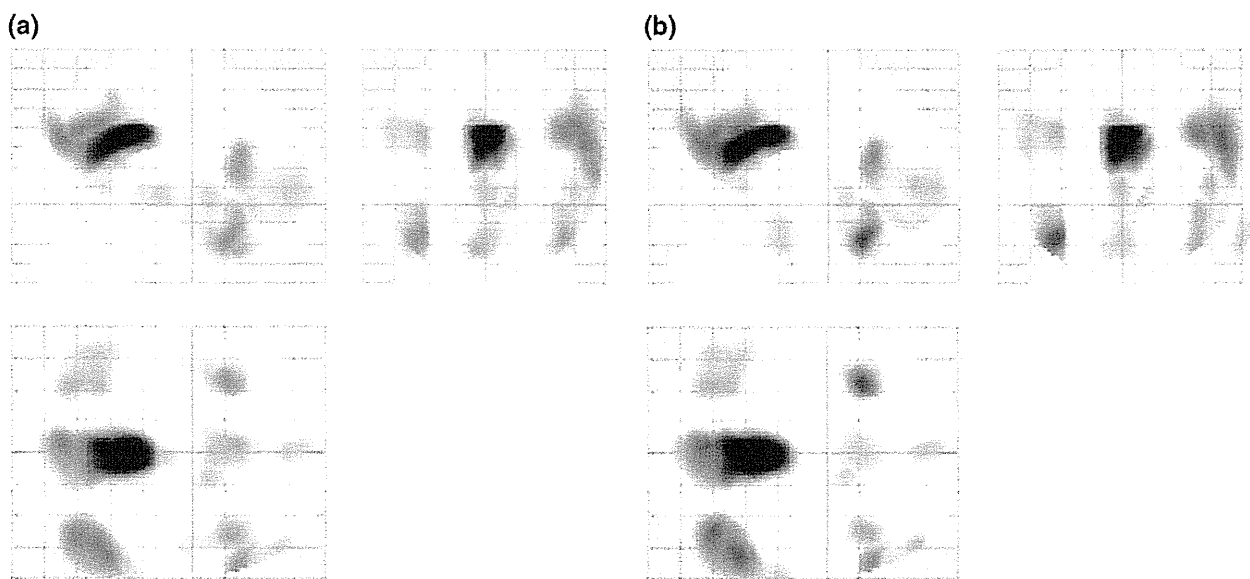


Fig. 2 Highlighted areas with significantly lower glucose metabolism in patients with AD pattern than in controls with normal pattern ($p < 0.001$, uncorrected). Bilateral precuneus, posterior cingulate

gyrus, parietotemporal lobe, lateral frontal lobes, and medial frontal lobe were highlighted in both ES (a) and LS (b) (ES early scan, LS late scan)

Table 3 Hypometabolic regions in patients with AD pattern compared with those in normal controls with normal pattern

Scanning time	Brain region	Talairach coordinates				t value	Voxel extent
		Side	x	y	z		
ES	Posterior cingulate gyrus	R	4	-32	34	9.05	4138
	Parietotemporal lobe	R	56	-46	31	5.86	2974
	Middle frontal gyrus	R	56	25	27	5.38	1721
	Parietotemporal lobe	L	-36	-65	34	4.80	1375
	Medial frontal gyrus	L	-2	49	6	4.45	681
LS	Posterior cingulate gyrus	R	2	-30	34	8.93	4243
	Parietotemporal lobe	R	56	-46	31	6.25	3089
	Middle frontal gyrus	R	56	24	27	5.59	1435
	Parietotemporal lobe	L	-36	-63	36	4.71	1345
	Medial frontal gyrus	L	-2	49	7	4.49	577

ES early scan, LS late scan

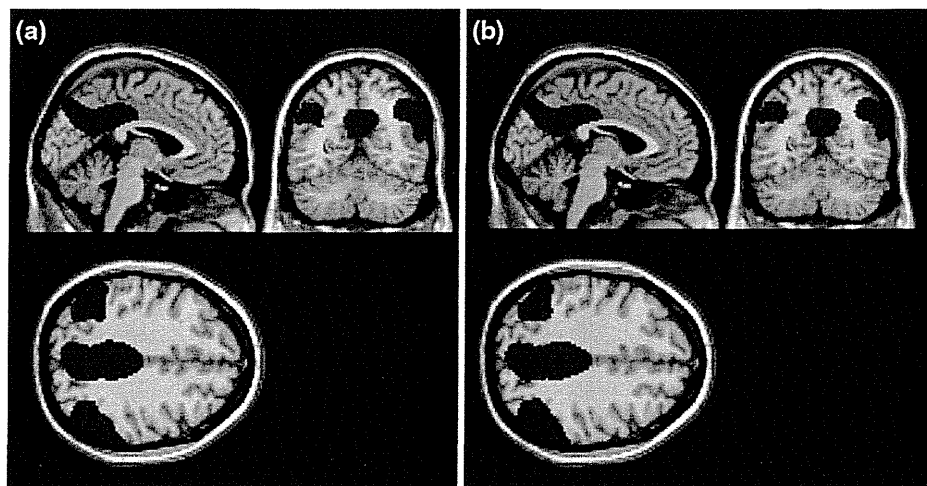


Fig. 3 Target ROI in ES (a) and LS (b). In both ES and LS, bilateral precuneus, posterior cingulate gyrus, parietotemporal lobe, lateral frontal lobes, and medial frontal lobe were determined as target ROI

based on hypometabolic regions observed in patients with AD pattern as compared with controls with normal pattern (*ES* early scan, *LS* late scan)

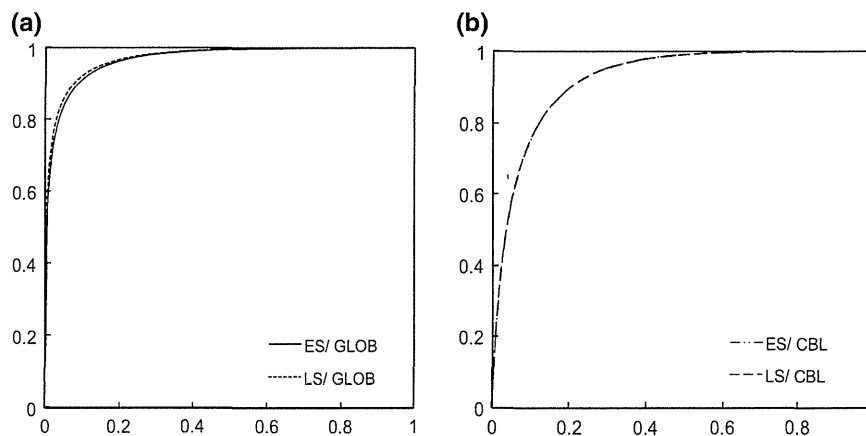


Fig. 4 ROC curves in ES and LS for the detection of AD patterns are shown. ROC curves calculated by the sum of Z scores normalized with that of global cerebral metabolism are shown in **a**. ROC curves calculated by the sum of Z scores normalized with that of cerebellum are shown in **b**. When normalized with Z scores of the whole brain,

AUC of ES was 0.972 and AUC of LS was 0.969. When normalized with Z scores of the cerebellum, AUC of both ES and LS was 0.925 (*ES* early scan, *LS* late scan, *ROC* receiver-operating characteristic, *AUC* area under curve)

cingulate gyrus, precuneus, or bilateral parietotemporal lobes and were defined as ROI to be used in the analysis of diagnostic capability (Fig. 3).

AUCs for ES did not significantly differ from those for LS ($p = 0.7676$ when normalized by the whole brain, $p = 0.9931$ when normalized by the cerebellum).

Comparison of diagnostic capability

Discussion

Figure 4 shows the ROC curves for ES and LS regarding the diagnostic capability of the sum of Z scores within the ROI for the images showing FDG uptake normalized by the whole brain (Fig. 4a) and by the cerebellum (Fig. 4b). When normalized by the whole brain, the AUC for ES was 0.972 and that for LS was 0.969. When normalized by the cerebellum, the AUC was 0.925 for both ES and LS. The

To our knowledge, this is the first multicenter analysis study to determine the optimal accumulation time for 3D-PET with ^{18}F -FDG by comparing the sensitivity for AD pattern detection between ES and LS. First, we found no significant differences in the AUCs of ES and LS. Second, in both *affected* patients and *unaffected* controls, ES

showed higher radioactivity in the venous sinus, whereas LS showed higher FDG uptake in both the frontal lobes and parts of the parietal lobes. ES and LS did not show significant differences in the precuneus, posterior cingulate gyrus, and parietotemporal lobes. These results suggest that an accumulation time of 30 min is sufficient for a qualitative diagnosis of AD patterns using 3D PET-FDG images. This result may be applicable to the qualitative diagnosis of hypometabolic patterns in conditions other than AD. Considering that PET department personnel as well as from other healthcare staff are required to provide special care to patients with dementia or other cognitive disorders, reducing the total PET procedure time using ES may reduce the burden on such patients and save the resources of the PET facility.

The current findings differ from those of previous studies that compared early and late scans for 2D PET [6, 7]. This is attributed to the difference in the regional rate of FDG accumulation during the types of PET. The previous studies found that the relative FDG uptake in the posterior cingulate gyrus, precuneus, and parietotemporal lobes, which are the target regions in the detection of AD, was higher in LS than in ES. In contrast, the present study found no particular increase in these regions between ES and LS. There are 3 major differences in the methods between the current study and previous studies that can explain this discrepancy. The first possible explanation may be that 3D PET is more sensitive than 2D PET. However, the discrepancy was localized in the posterior cingulate and parietotemporal lobes, and was not observed in other cortical regions. The second explanation may involve differences in the resting state during the accumulation and scanning period between the previous studies and this study by J-ADNI. The subjects were required to be awake with their eyes open during the FDG accumulation period in the current study but not in the previous studies. This may have influenced consciousness during scanning and modified the results. The posterior cingulate gyrus, precuneus, and parietotemporal lobes are reported to be the main components of the default-mode network, which is a consistent brain activity of the passive resting state that decreases on cognitive processing [14, 15]. The state of open eyes influences the default-mode network, which may lead to a decrease in neuronal activity in these areas. Therefore, the difference in these areas between ES and LS might diminish when the eyes are open as compared to when they are closed. However, this hypothesis has not been confirmed and requires further investigation. In future multicenter studies, eye opening/closing during the FDG accumulation period may be taken into account. The third explanation may be the multicenter nature of the study design. As the J-ADNI project is a multicenter study, various kinds of PET scanners were included in the

analysis. However, the scanning protocols were strictly standardized, and the J-ADNI PET QC core determined the details of data acquisition for each PET camera model to minimize the camera-derived difference [9]. Furthermore, the quality of all images was confirmed by the PET QC core after they were acquired. Therefore, we do not think that this factor was the cause of the above-mentioned discrepancy.

The increase in FDG uptake from ES to LS in the frontal lobes was similar to the results reported by Sakamoto and colleagues [6]. Interestingly, the difference between ES and LS in this region was more pronounced in normal *unaffected* control subjects than in *affected* patients. This suggests that the sensitivity differences of LS and ES may be important in detecting frontal lobe hypometabolism, which is observed in frontotemporal dementia and progressive supranuclear palsy. However, because these areas were outside the ROI in this study, this finding did not influence the detection of AD pattern.

The decrease in radioactivity in the venous sinus observed by us was not reported in previous studies. In early FDG-PET scans, a substantial amount of ^{18}F -FDG still exists in the pool of the venous sinus; the high sensitivity of 3D scanning may have contributed to the detection of ^{18}F -FDG in the sinus area.

Despite the important findings of this study, a few important limitations should be noted. There was a significant difference in age between the patients and control subjects in this study. During early recruitment for J-ADNI, the normal controls were younger than the patients (the subjects were not randomly sampled). Therefore, the more prominent differences between ES and LS for normal controls compared to patients may potentially be caused by their younger age. However, this difference should not influence the diagnostic value of ES for AD, because these findings were observed outside the ROI. Lastly, we did not examine the diagnostic performance of the full 30-min scan because the focus of this study was a comparison between ES and LS and a 30-min scan may be too long for a routine clinical scan.

In conclusion, the present study provides evidence that 3D-PET ES may be sufficient to detect AD pattern. ES may be used to shorten the entire PET procedure time to reduce the burden on the patients and to save the resources of the facility. However, the differences in the radioactivity changes in the frontal lobes and venous sinus between ES and LS should be considered.

Acknowledgments This study is a part of the “Translational Research Promotion Project/Research project for the development of a systematic method for the assessment of Alzheimer’s disease,” sponsored by the New Energy and Industrial Technology Development Organization (NEDO) of Japan. J-ADNI is also supported by a Grant-in-Aid for Comprehensive Research on Dementia from the

Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare, as well as by the grants from J-ADNI Pharmaceutical Industry Scientific Advisory Board (ISAB) companies. The authors would also like to thank the J-ADNI Imaging ISAB and other organizations for their support of this work.

Conflict of interest The authors report no conflict of interest.

References

- Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al. Positron emission tomography in evaluation of dementia: regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA*. 2001;286:2120–7.
- Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NL, Kuhl DE. Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1997;42:85–94.
- Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE. Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: validation of method. *Ann Neurol*. 1979;6:371–88.
- Lucignani G, Schmidt KC, Moresco RM, Striano G, Colombo F, Sokoloff L, et al. Measurement of regional cerebral glucose utilization with fluorine-18-FDG and PET in heterogeneous tissues: theoretical considerations and practical procedure. *J Nucl Med*. 1993;34:360–9.
- Schmidt KC, Lucignani G, Sokoloff L. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose PET to determine regional cerebral glucose utilization: a re-examination. *J Nucl Med*. 1996;37:394–9.
- Sakamoto S, Ishii K, Hosaka K, Mori T, Sasaki M, Mori E. Detectability of hypometabolic regions in mild Alzheimer disease: function of time after the injection of 2-[fluorine 18]-fluoro-2-deoxy-D-glucose. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2005;26:843–7.
- Chen WP, Matsunari I, Noda A, Yanase D, Yajima K, Takeda N, et al. Rapid scanning protocol for brain (18)F-FDG PET: a validation study. *J Nucl Med*. 2005;46:1633–41.
- Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y. Geriatric medicine, Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative and bio-marker development. *Tohoku J Exp Med*. 2010;221:87–95.
- Ikari Y, Nishio T, Makishi Y, Miya Y, Ito K, Koeppe RA, et al. Head motion evaluation and correction for PET scans with 18F-FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study. *Ann Nucl Med*. 2012;26:535–44.
- Cross DJ, Minoshima S, Nishimura S, Noda A, Tsukada H, Kuhl DE. Three-dimensional stereotactic surface projection analysis of macaque brain PET: development and initial applications. *J Nucl Med*. 2000;41:1879–87.
- Arnaiz E, Jelic V, Almkvist O, Wahlund LO, Winblad B, Valind S, et al. Impaired cerebral glucose metabolism and cognitive functioning predict deterioration in mild cognitive impairment. *NeuroReport*. 2001;12:851–5.
- Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, Holthoff V, Frolich L, et al. Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*. 2002;17:302–16.
- Drzezga A, Lautenschlager N, Siebner H, Riemenschneider M, Willoch F, Minoshima S, et al. Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2003;30:1104–13.
- Fair DA, Schlaggar BL, Cohen AL, Miezin FM, Dosenbach NU, Wenger KK, et al. A method for using blocked and event-related fMRI data to study "resting state" functional connectivity. *Neuroimage*. 2007;35:396–405.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2001;98:676–82.

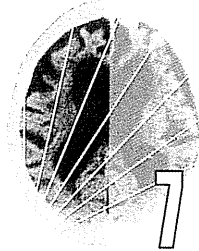
基礎講座

老年精神医学と Brain Imaging ⑦
アルツハイマー病の画像診断

伊藤健吾・加藤隆司・文堂昌彦・中村昭範

基礎講座

老年精神医学とBrain Imaging



アルツハイマー病の画像診断

伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範

老年精神医学雑誌 24 : 707-714, 2013

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の診断では, CT と MRI が正常圧水頭症, 慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきたが, 脳血流 SPECT と糖代謝 FDG-PET (以下, FDG-PET) などの機能的診断法は, 補助診断法と位置づけられてきた。しかし, 患者数が飛躍的に増加するなかで, より精度の高い診断が求められるとともに, アミロイド PET など画像診断技術の進歩により, AD の診断における画像診断の位置づけは大きく変化した。

2011年, 27年ぶりにADの臨床診断基準 NINCDS-ADRDA が改訂されたが, これまでのADの診断基準に加えて, 軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) の段階と発症前 (pre-clinical) の段階での診断基準 (preclinical の段階については臨床研究専用) が提案された。いずれの段階においても MRI, FDG-PET, アミロイド PET が髄液のアミロイドβタンパク (Aβ), タウ (τ) とともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられた^{1,9,13,19)}。

改訂されたADの診断基準においても, 画像バイオマーカーの情報なしでの臨床診断は可能であるが, より確信度の高い診断を必要とする場合に

は, MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, アミロイド PET を積極的に活用していくことになる。ただし, 前述の新診断基準の解説でも述べられているように, 診断基準に新たに導入されたバイオマーカーそれぞれのあるいはそれらを組み合わせた場合の有用性についてはまだ検討の余地があることも事実である。そのために ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) などの臨床研究が進められている。

本稿では, AD の診断における画像バイオマーカーとしての MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, アミロイド PET の最近の進歩を踏まえて, AD の診断におけるこれらの画像バイオマーカーの有用性と位置づけについて述べる。

I. もの忘れセンターにおける画像診断

筆者らの所属する施設は認知症疾患医療センターに認定されているが, その中核として「もの忘れセンター」が設置されている。「もの忘れセンター」では月曜日から金曜日までの連日, 午前と午後に来来診療が行われ, 初診患者は年間1,000例以上を超えるため, 数多くの画像診断が実施されている。MRI が禁忌の場合を除き, 全例でMRIが実施され, 側頭葉内側部の萎縮を含めて脳の形態学的な評価が行われる。海馬および海馬近傍の萎縮の客観的評価のためには, VSRAD[®] (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) による画像統計解析が全例で実施されている。MRI の評価により, 認知症の

Kengo Ito, Takashi Kato, Masahiko Bundo, Akinori Nakamura : 国立長寿医療研究センター病院放射線診療部/認知症先進医療センター脳機能画像診断開発部
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 35

診断に関する多くの情報が得られるが、鑑別診断を含む基本的な評価に加えて、ADを疑う場合には、側頭葉内側部の萎縮が他部位の萎縮に比べて目立つこと、65歳以下の若年発症であれば側頭葉内側部の萎縮が比較的目立たないこと、重複する病態（脳血管障害、特発性正常圧水頭症など）の存在などに注意して診断を進める。

MRIでADが疑われた場合、進行したADで検査を追加する臨床的意義が乏しい場合や、検査の実施が困難な場合を除き、脳血流SPECTが実施される。脳血流SPECTよりもFDG-PETのほうが診断能が高いことは証明されているが、日本ではFDG-PETは認知症を対象とした場合には保険適用外となるため、原則的に脳血流SPECTが選択される。FDG-PETおよびアミロイドPETは、主に臨床研究の枠内で実施されている。

高齢者では、ADを示唆する脳血流SPECTの所見が若年者に比べて出にくいことに留意すべきであるが、脳血流SPECTでADに典型的な所見が得られれば、ADの確信度は高くなる。もし、レビー小体型認知症（dementia with Lewy bodies；DLB）を示唆する後頭葉内側部の血流低下のように他の認知症を示唆する所見が得られた場合には、改めて病歴、臨床所見、神経心理検査、MRIを再検討するとともに必要に応じて¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィなどの検査を追加することになる。

II. MRIによる診断

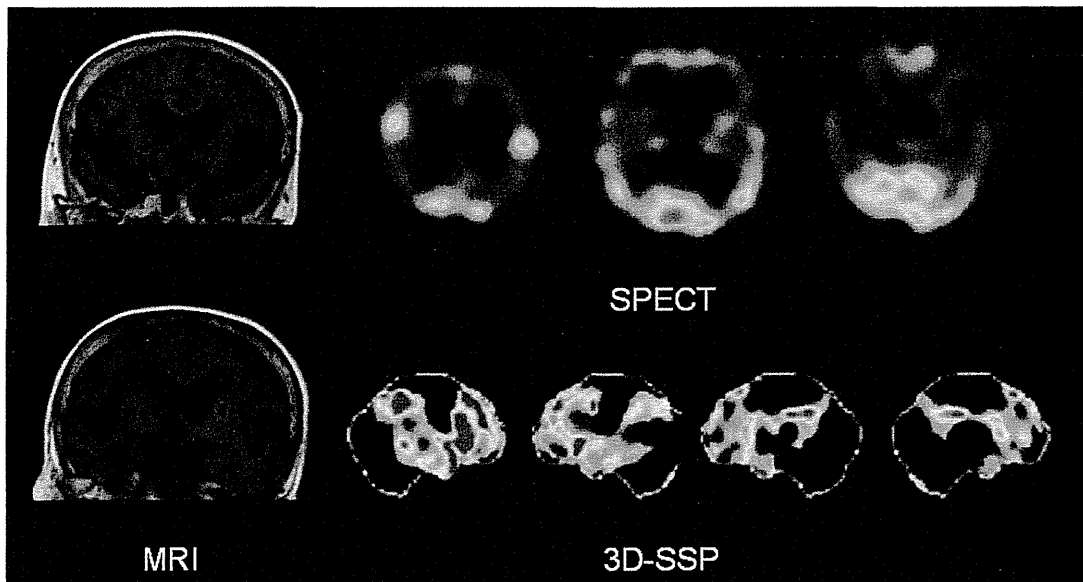
MRIにより、ADとAD以外の認知症（non-AD）を鑑別する場合に、non-ADの特徴的な萎縮を見逃さない必要があるが、ADを検出する感度の観点からは、側頭葉内側部の萎縮の評価が主体となる。最近のレビュー²⁾では、MRIによるADとnon-ADの診断能は、MCI段階の早期を含めても、感度84%、特異度74%と報告されている。しかし、評価に用いられた論文で使用されている萎縮の評価法には、目視での輪郭設定による容積測定など、日常臨床で実施することが困難な

ものが含まれている。また、側頭葉内側部の萎縮がADに特異的なものではないことを常に考慮する必要がある。VSRAD[®]を使用すると、内側側頭部（海馬・扁桃・嗅内野の大部分）の萎縮の程度がZ-scoreという数値で示されるのみでなく、脳全体の萎縮の程度、内側側頭部の萎縮の特異性などを評価できる。VSRAD[®]は早期ADにおいて健常高齢者との比較では80%以上の識別率（正診率）となることが確認されているが¹¹⁾、その使用にあたっては、VSRAD[®]の処理過程でエラーを生じる可能性もゼロではないことに十分に注意して使用する必要がある。

後述するADNIでは、MRIの画像処理、解析について多くの方法論的開発が行われ、これまでの関心領域（ROI）解析、VBM（voxel-based morphometry）に加えて、FreeSurfer（<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>）による容積測定、TBM（tensor-based morphometry）やDBM（deformation-based morphometry）などが検討されている。また、画像データから、個々の症例を分類する方法として、SVM（support vector machine）などを応用した手法も使用されている。多くの方法論を組み合わせた多様な解析結果が報告されているが、ADと健常高齢者の間では80%以上の識別率となるものの、MCIと健常高齢者の間では識別率は70%台に低下、MCIからADへの進行予測ではさらに60%台に低下する²¹⁾。一方、進行度の指標としてはMRIによる脳容積測定が最も統計学的検出力に優れており、疾患修飾薬（disease modifying-therapy；DMT）の治験における必要被験者数のシミュレーションでは、他のモダリティと比較して最も少ない被験者で治療効果の判定が可能であることが示されている²¹⁾。とくにMCIを対象とするときにより縮減効果が大きい。

III. 脳血流SPECTによる診断

ADとnon-ADの鑑別は実際の臨床では困難である場合も多い。またnon-ADには、前頭側頭型認知症（frontotemporal dementia；FTD）、レビ



3D-SSP : three-dimensional stereotactic surface projection

MRI では側脳室の拡大が目立ち (Evans index : 0.33), シルビウス裂・脳底槽の拡大を認める。一方, 高位円蓋部脳溝・クモ膜下腔は相対的に狭い。脳血流 SPECT では両側側頭・頭頂連合野, 楔前部～後部帯状回, 前頭葉外側と内側で血流低下を認める。本症例はタップテストも行われ, 特発性正常圧水頭症と診断された。ただし, 脳血流 SPECT では AD パターンの血流低下も明らかであり, 両疾患の合併症例と考えられた。腰椎-腹腔シャント手術を施行したが, 認知機能の改善効果は限定的であった。

図1 特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病 (AD) の合併と診断された症例

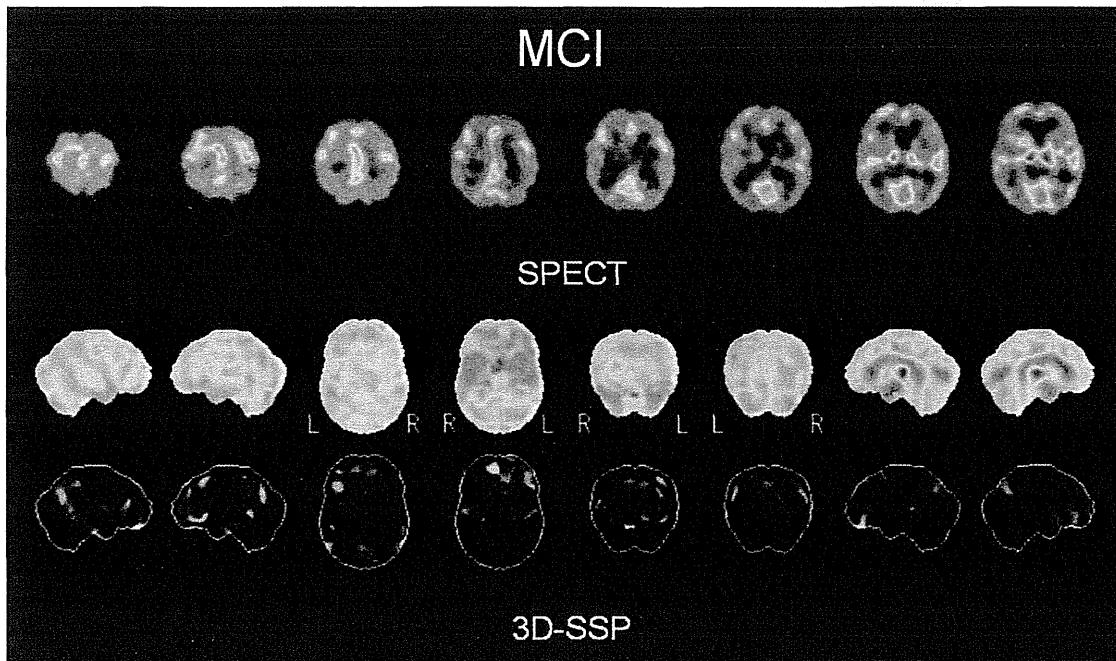
一小体型認知症 (DLB), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) など多くの疾患が含まれ, それらの間での鑑別も必要となる。SPECT で典型的な画像所見を示す症例では鑑別診断における確信度が増加する。それぞれの疾患における SPECT 所見の特徴については成書^{5,12,20)}を参考にされたい。複数の病態が重複する症例が存在することにも注意を払うべきである。図1に示す症例は特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure hydrocephalus ; iNPH) に AD を合併していると考えられた症例である。このような場合も脳血流 SPECT の有用性は高い。

^{99m}Tc-HM-PAO SPECT による研究のメタ解析によると, AD と FTD の鑑別では感度 71.5%, 特異度 78.2% である。また, AD と血管性認知症 (vascular dementia ; VaD) の鑑別では, 感度 71.3%, 特異度 73% と報告されている³⁾。¹²³I-IMP SPECT

と 3D-SSP を用いた研究では, あらかじめ設定した ROI をベースにした自動解析で, AD/DLB と non-AD/DLB の鑑別において感度 97%, 特異度 90% という高い診断能が報告されている⁷⁾。先述の ^{99m}Tc-HM-PAO SPECT による研究のメタ解析において, 変性性認知症として頻度が高く, 臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似している AD と DLB の鑑別では, 感度 68%, 特異度 75% と報告され³⁾, 感度がやや低い。この検討では DLB における後頭葉での集積低下の有無を鑑別の指標としている。

MCI の段階は今後 DMT が開発された場合には治療を開始するのにより適切な時期とも考えられることから, MCI の段階で早期診断をする必要性はとくに高い。

脳血流 SPECT による MCI の段階での早期診断は, MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる。図2は MCI から AD



3D-SSP ; three-dimensional stereotactic surface projection

本症例は MCI と診断された時点で、両側側頭・頭頂連合野、楔前部～後部帯状回に血流低下が認められたが、その程度は軽度である。脳血流 SPECT の 3D-SSP 上でも全体としては AD 的な血流低下であるが、個々の領域での変化はわずかである。

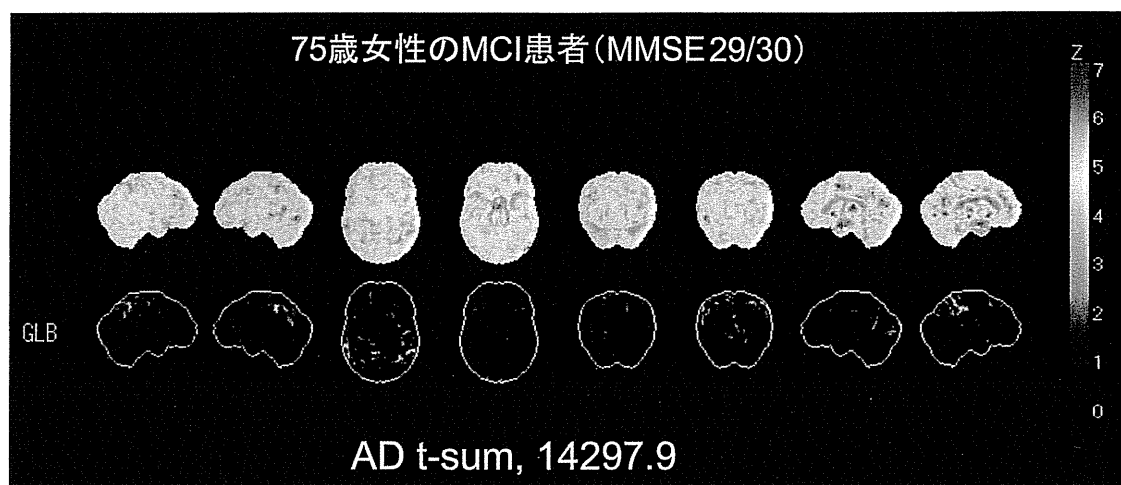
図2 初診後3年目に軽度認知障害 (MCI) からアルツハイマー病 (AD) へ進行した症例

への進行例を示す。Yuan ら²⁹⁾のレビューによれば、脳血流 SPECT による MCI から AD への進行予測について、これまでの論文をまとめた結果では、感度 84%、特異度 70% と報告されている。ところが、近年日本で行われた多施設共同研究「MCI を対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究 (Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function ; J-COSMIC)」(主任研究者：米倉義晴) では、感度 76%、特異度 39% と報告されており、これまでの成績に比べて特異度がかなり低く、乖離がある。評価法の違いなどを考慮する必要があるが、MCI を対象とする場合には、疑陽性の存在を常に念頭におく必要があると思われる¹⁰⁾。

IV. FDG-PET による診断

FDG-PET は脳血流 SPECT より全般的に診断

能が高いとされている。変性性認知症として頻度が高く、臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似している AD と DLB の鑑別では、それぞれの臨床診断基準により診断された症例を対象として評価した論文をまとめると感度 96%、特異度 77% となり、特異度がやや低いが高感度⁹⁾。また、アメリカでは AD と FTD の鑑別において臨床診断で鑑別が困難な症例という条件付きながら、FDG-PET が Medicare で保険収載となっている。AD と FTD の鑑別について論文をまとめると感度 99%、特異度 66% となり、やはり特異度が低い⁹⁾。実際の臨床の状況により則していると判断される AD と VaD, DLB, FTD, その他の種々の認知機能障害を生じる疾患が混在した患者群での検討において、論文をまとめると感度 93%、特異度 65% である⁹⁾。種々の認知症が混在する状態でも感度は高いが、やはり疑陽性と



75歳女性のMCI患者 (MMSE 29/30) の脳糖代謝 PET 画像を 3D-SSP 処理を行うとともに、AD t-sum 値を計算した症例。脳糖代謝は、後部帯状回～楔前部、下部頭頂葉に非常に微弱ではあるが低下が認められる。しかし、視察では、確信度は高くはないと考えられる。本例の AD t-sum は 14297.9 で、危険率 0.05 をクリアして、AD 的変化があることが数値上でも示され、AD への進行が予測された。

図3 AD t-sum 算出により AD への進行が予測された症例

して AD と診断される場合がまれではないことに注意する必要がある。

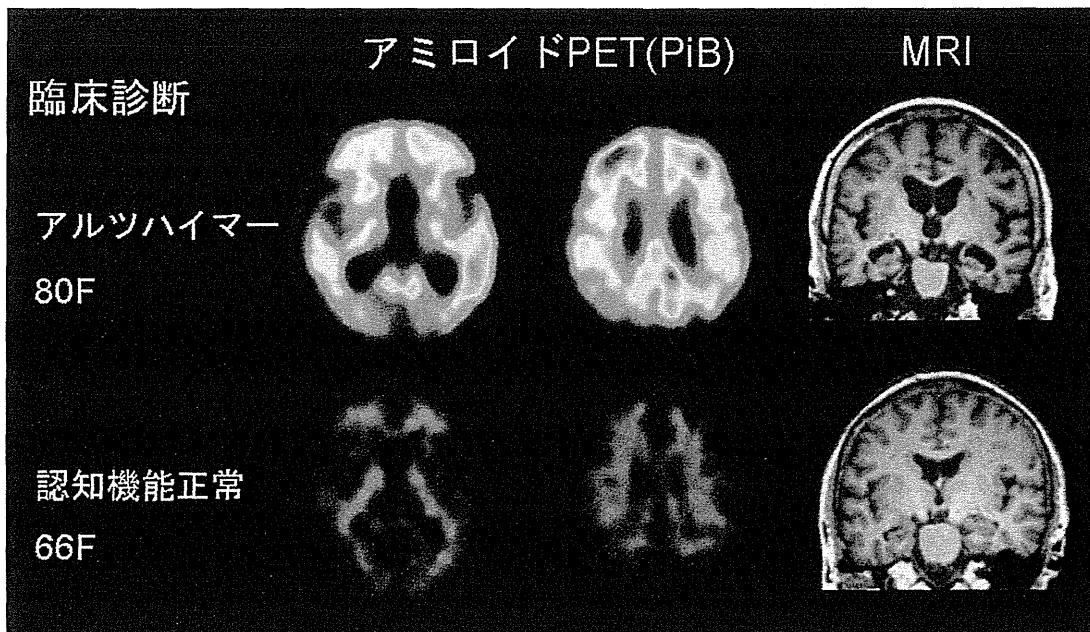
FDG-PET による MCI の段階での早期診断も、MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる。これまでの論文をまとめると感度 79%、特異度 89% である⁸⁾。また、FDG-PET による評価に加えて、アポリポタンパク E (apolipoprotein E; APOE) 遺伝子型 (genotype) を併用するとさらに精度が上がるという報告がある^{4,14)}。脳血流 SPECT と同様に追跡期間が短いと特異度が低くなる可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。日本で行われた多施設共同研究「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan; SEAD-Japan)」(主任研究者: 伊藤健吾) では、FDG-PET の予測診断能は、視察では感度 95%、特異度 47% で、全体の診断能は脳血流 SPECT より高かったが、特異度は低い傾向であった。このため、数値評価法として AD t-sum 法⁶⁾を適用して、定量評価を試みた (図 3)。AD t-sum 値が 11,080 以上の場合を AD と判定した場合、比較的短い 2 年

間での診断能が最も高く、感度 73%、特異度 88% となり、これまでの報告に近い成績であった。

FDG-PET の結果からは、数値評価法として AD t-sum 法を導入して AD 的な糖代謝の低下がよりはっきりした症例を選択することで 2 年目までの早期に進行する症例を選択することが可能になる。視察で AD を疑うが、数値評価法では閾値以下の場合には、3 年目以降にコンバートする症例が予想されるので、より長期にわたる追跡が必要であると考えられる。

V. アミロイド PET による診断

アミロイド PET に使用する放射性薬剤としては、¹¹C-PiB (Pittsburgh Compound-B) が代表的であるが、PiB は ¹¹C 標識なので半減期が 20 分であり、院内製剤としてのみ使用可能で、広く普及することは期待できない。このため、¹⁸F 標識の薬剤が望まれており、¹⁸F-AV-45、¹⁸F-AV-1、¹⁸F-PiB などの ¹⁸F 標識の薬剤の開発が進んでいる。¹⁸F-AV-45 のように臨床試験が終了してアメリカ食品医薬品局 (FDA) の承認を得た製剤もあり、今後の保険収載が期待されている。



PiB-PETの典型像を示す。上段はアルツハイマー病症例で前頭葉、側頭葉皮質などの高集積が明らかである。一方、下段の健常高齢者では白質に非特異的な軽度集積が認められるのみである。PiB-PETの画像では通常、陽性と陰性の判別が容易である。

図4 PiB陽性と陰性の典型像

^{18}F -AV-45の認可以前に、事実上の標準となっていたのはPiBである。PiBは、アミロイドプラークに対する高い親和性と特異性という優れた特徴をもち、多数の検査が各国で実施された。図4にPiB陽性と陰性の典型像を示す。現在までに集積された*in vivo*アミロイドPETの知見の大半は、PiB-PET検査によるものである。

ADは、最初の症状が記憶障害であるとは限らずFTDを含む前頭側頭葉変性症(frontotemporal lobar degeneration; FTLD)と紛らわしい場合がある。このように、非定型的な発症の認知症の鑑別診断に、病理特異性の高いアミロイドPETが期待される¹⁵⁾。

ADとFTLDの鑑別に関するFDGとPiBの診断成績の比較研究^{16,17)}によると、両者はほぼ同等の高い鑑別診断能をもつが、ADを検出する感度はPiBのほうが高く、特異度に関しては、同等ないしFDGのほうが高い。これらの研究は、臨床診断を基準としているためにさらに検証が必要で

あるが、アミロイドPETのほうがAD病理を検出する感度の高いことは予想された結果である。PiBは有力な検査方法であるが、後述するように課題はあり、臨床症候とPiB所見が対立する場合など、FDGが補完的役割を果たす可能性もある。

DLBではPiBの集積陽性者が多いが、陽性例と陰性例は、レビー小体病のそれぞれcommon form(AD病理を合併する)とpure form(AD病理を合併しない)に対応すると考えることができる。アミロイド病理を併存することが多いDLBの鑑別には、アミロイドPETは有用ではない。

MCIは、AD以外のさまざまな病因を含む可能性がある。Zhangら²³⁾のメタ解析によると、AD移行予測のプールされた感度と特異度は、PiB-PETがそれぞれ93.5%、56.2%、FDG-PETが78.7%、74.0%であった。PiB-PETは、FDG-PETと比較して、感度は高いが特異度は低い。PiB陽性であることが、短期でのAD発症に結びつくわけではないことを示している。

VI. ADNIによる画像バイオマーカーの研究

アメリカでは、2005年から北米57施設が参加して、大規模で包括的な前向き臨床研究ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, <http://www.Loni.ucla.edu/ADNI>) が開始された。この研究は、健常高齢者 (NC) 200例, MCI 400例, AD 200例という多数の症例集積を行って、MRIによる脳容積測定, PETによる脳代謝画像, アミロイドPETなどの画像マーカーと脳脊髄液, 血液などの体液生化学マーカーを6~12か月ごとに縦断的に検討し、臨床・神経心理学評価を組み合わせ、ADの早期診断のみならず、進行評価における有用性を検証し、標準的な評価体系として確立することが目的である。ADNIではADを評価するサロゲートマーカーとしての脳画像, 体液生化学マーカーの確立とその標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのために、日本 (J-ADNI), ヨーロッパ, オーストラリアなどでも平行してADNIに類似した研究が実施され、順次参加国が増加している (World-wide ADNI)。

被験者の組み入れは、2005年9月より開始され、約2年後の2007年夏にNC 229例, MCI 398例, AD 192例, 総計819例で完了した¹⁾。

2010年秋のADNI終了時に公表された解析結果では、アミロイド指標による臨床的進行の予測について重要な知見が得られた。アミロイドPETについてみると、MCIでは12か月間にPiB陽性群47例中21例 (44.7%) がADにコンバートしたのに対し、陰性群は18例中3例 (16.7%) にとどまり、高い進行予測能が示された。筆者らがADNIのデータを独自に解析した結果でも、MCIの3年間のコンバート率は、PiB陽性FDG陽性群65.2%, PiB陽性FDG陰性群37.5%, PiB陰性FDG陽性群40%, PiB陰性FDG陰性群12.5%となった。PiB陰性群でのコンバート例は実際にはAD以外の認知症の可能性がある。

このようにバイオマーカーを組み合わせることで

ADにコンバートするリスクが異なる群を分類できることは、2011年に発表されたADの新診断基準¹⁾の妥当性を示すものである。また、進行度の指標としてはMRIによる脳容積測定が最も統計学的検出力に優れ、FDG-PETはこれに次ぐことが確認された。これらの結果に基づき、MCI症例からアミロイド蓄積の指標 (髄液A β , アミロイドPET) により prodromal ADを抽出し、これに対して臨床指標とMRIを組み合わせ、薬効評価を行う治験も開始されている。

まとめ

ADの画像診断では、日常診療においてはMRI, 脳血流SPECTを疾患の病態を表現するバイオマーカーと位置づけて、その有用性と限界を理解したうえで、早期診断, 鑑別診断のために、適切な検査の実施とその結果を正しく評価して診療に活かすことが重要である。まだ認知症について保険適用外のFDG-PETと、現在導入されつつあるアミロイドPETは、ADの早期診断とともに鑑別診断にもきわめて有用であるが、画像バイオマーカーとしては相補的な意味合いをもっている。ただし、これらの画像バイオマーカーの診断成績は報告によりばらつきもあるので、大規模臨床研究ADNI, J-ADNIなどの最終結果が期待される。今後、画像バイオマーカーは薬物あるいは非薬物療法によるADへの早期介入を行う場合に、症例選択および介入による治療効果の判定においても大きな役割が期待される。

文献

- 1) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, 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. *Alzheimer's Dement*, **7** : 270-279 (2011).
- 2) Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD : Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's

- disease. *J Alzheimers Dis*, **26** : 627-645 (2011).
- 3) Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP : Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc-HM-PAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry*, **12** : 554-570 (2004).
 - 4) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. *J Nucl Med*, **46** : 1625-1632 (2005).
 - 5) 橋本 順 : 脳血流 SPECT による認知症の鑑別診断. 臨床放射線, **55** : 1386-1407 (2010).
 - 6) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, et al.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, **17** : 302-316 (2002).
 - 7) Ishii K, Kanda T, Uemura T, Miyamoto N, et al.: Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, **36** : 831-840 (2009).
 - 8) 伊藤健吾, 加藤隆司, 鳥塚莞爾 : 公表された文献による 18F-FDG PET のアルツハイマー病診断における有用性に関する報告. 核医学, **47** : 1-8 (2010).
 - 9) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, et al.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 257-262 (2011).
 - 10) J-COSMIC 実行委員会 : J-COSMIC 最終報告書. 長寿科学振興財団, 愛知 (2010).
 - 11) 松田博史 : 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD について. 日本放射線技術学会雑誌, **62** : 1066-1072 (2005).
 - 12) 松田博史, 朝田 隆 (編) : 見て診て学ぶ認知症の画像診断 改訂第2版. 永井書店, 大阪 (2010).
 - 13) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, 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).
 - 14) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, et al.: MCI conversion to dementia and the APOE genotype ; A prediction study with FDG-PET. *Neurology*, **63** : 2332-2340 (2004).
 - 15) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ; Clinical characterization. *Neurology*, **74** : 201-209 (2010).
 - 16) Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, Kornak J, et al.: Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology*, **77** : 2034-2042 (2011).
 - 17) Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, Jagust WJ : Early 11C-PIB frames and 18F-FDG PET measures are comparable ; A study validated in a cohort of AD and FTLD patients. *J Nucl Med*, **52** : 173-179 (2011).
 - 18) Rowe C, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
 - 19) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, 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).
 - 20) 高橋美和子, 百瀬敏光 : SPECT ; 主に血流評価による早期診断と鑑別診断を中心に (心交感神経シンチグラフィを含む). *INNERVISION*, **26** : 21-24 (2011).
 - 21) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, et al.: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, **8** [1 Suppl.] : S1-68 (2012).
 - 22) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS : Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment ; A meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, **30** : 404-410 (2009).
 - 23) Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, et al.: Diagnostic accuracy of [F-18]FDG and [C-11]PiB PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract*, **66** : 185-198 (2012).

特 集

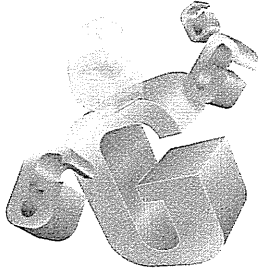
アルツハイマー病診断のバイオマーカー；最近の進歩

形態 MRI, 脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET

伊藤健吾・加藤隆司

特集

アルツハイマー病診断のバイオマーカー；最近の進歩



形態 MRI, 脳血流 SPECT および 糖代謝 FDG-PET

伊藤健吾, 加藤隆司

抄 録

MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET は、薬物あるいは非薬物療法によるアルツハイマー病 (AD) への早期介入を行う場合に、症例選択 (早期診断) および介入による治療効果の判定のためのバイオマーカーとして大きな役割が期待されている。画像処理と画像解析法の進歩とともにそれぞれのバイオマーカーの有用性、他検査との最適な組合せについて、ADNI など臨床研究において評価が進行中であり、AD の標準的な評価体系の確立が期待されている。

Key words : アルツハイマー病, 早期診断, MRI, SPECT, PET

老年精神医学雑誌 24 : 155-162, 2013

はじめに

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の診断では、CT と MRI が正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきたが、脳血流 SPECT と糖代謝 FDG-PET (以下、FDG-PET) は、診断の確信度を高める補助診断法と位置づけられてきた。しかし、早期診断の必要性の高まりと、アミロイドイメージングなど画像診断の進歩により、AD の診断における画像診断の位置づけは大きく変化している。

2011年、27年ぶりにADの臨床診断基準NINCDS-ADRDAが改訂されたが、これまでのADの診断基準に加えて、軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) の段階と発症前 (preclinical) の段階での診断基準 (preclinicalの段階については臨床研究専用) が提案された。いずれ

の段階においてもMRI, FDG-PET, アミロイドイメージングが髄液のアミロイド β タンパク ($A\beta$), タウタンパク (τ) とともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられた^{1,5,8,11)}。

今後バイオマーカーとしてのMRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET は、薬物あるいは非薬物療法によるADへの早期介入を行う場合に、症例選択 (早期診断) および介入による治療効果の判定のためのバイオマーカーとして大きな役割が期待されている。しかし、前述の新診断基準の解説でも述べられているように、診断基準に新たに導入されたバイオマーカーそれぞれのあるいはそれらを組み合わせた場合の有用性についてはまだ検討の余地があり、そのためにADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) などの臨床研究が進められている。

本稿では、AD診断のバイオマーカーとしての形態MRI (以下、MRI), 脳血流 SPECT および FDG-PET の最近の進歩についてADNI研究の現況も踏まえて紹介する。

Kengo Ito, Takashi Kato : 国立長寿医療研究センター認知症先進医療センター脳機能画像診断開発部, 国立長寿医療研究センター病院放射線診療部
〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾35

1 MRIによるアルツハイマー病の早期診断

MRIでは任意の断層面の撮像が容易であるので冠状断層像を用いた内側側頭部の萎縮の評価が容易である。視察による萎縮の判定でも相応の診断能が報告されているが、視察ではどうしても観察者ごとの主観的なバイアスが避けられない。視察に替わるものとして画像上で海馬および海馬近傍の構造をトレースして体積を測定する方法があり、高い診断能も報告されている。しかし、これまでは、自動的にトレースするのは困難で熟練した観察者が時間をかけてトレースせざるを得ず、一般的には普及していなかった。近年、萎縮を評価する客観的で精度の高い方法として画像統計解析の手法であるVBM (voxel-based morphometry) が導入されている。この方法ではMRIの画像をsegmentationという組織分割の方法を用いて灰白質、白質、脳脊髄液に分離したうえで解剖学的に標準化し、灰白質の萎縮の程度を画素 (voxel) ごとに正常データベースと比較して統計検定を行う。一連の過程は全自動で行われるので観察者の主観がはいる余地はない。VBMを使用すると高い精度でADと健常高齢者の識別が可能であることが報告されている。とくに国立精神・神経医療研究センターの松田らが開発したVSRAD[®] (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease) は、製薬企業からソフトウェアとして提供されており、全国で2,000以上の施設で使用されている。図1に、VSRAD[®]による解析の一例を示す。VSRAD[®]を使用すると、内側側頭部 (海馬・扁桃・嗅内野の大部分) の萎縮の程度が、Z-scoreという数値で示されるのみではなく、脳全体の萎縮の程度、内側側頭部の萎縮の特異性などを評価できる。VSRAD[®]は前駆期を含む早期ADにおいて健常高齢者との比較では80%以上の識別率 (正診率) となることが確認されているが⁷⁾、その使用にあたっては、内側側頭部の萎縮はADに特異的な所見ではないこと、若年

(65歳以下)発症のAD、早期のADでは内側側頭部の萎縮が目立たない場合があること、VSRAD[®]の処理過程でエラーを生じる可能性もゼロではないことなどを十分に注意して使用する必要がある。

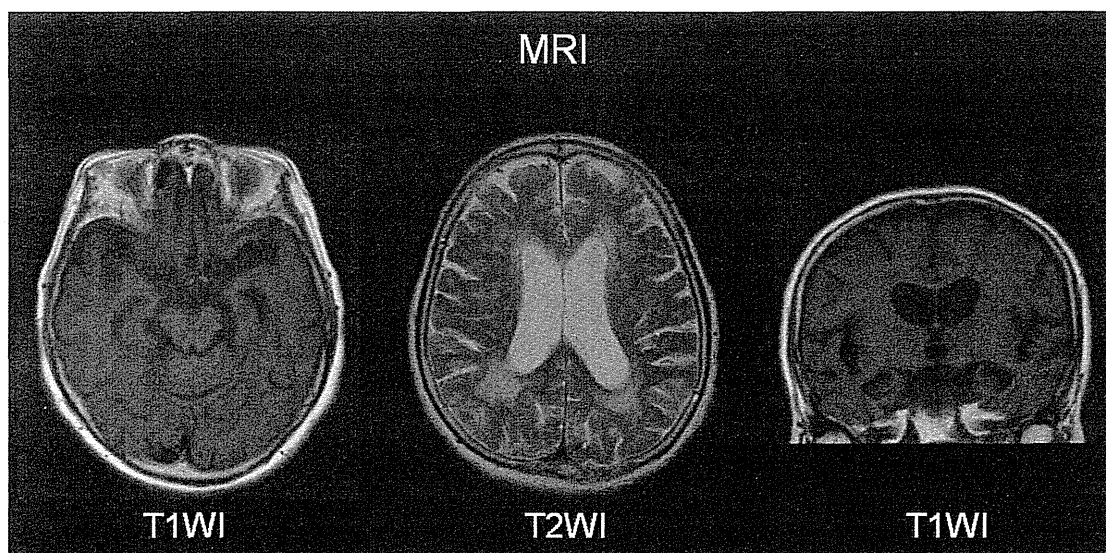
後述するADNIでは種々の手法を利用したMRIによるADの早期診断と進行評価が最も重要な評価項目となっており、MRI検査の標準化、解析法の開発と応用、他検査との比較・組合せを含めて検討されている。

2 脳血流SPECTによるアルツハイマー病の早期診断

MCIの段階は今後疾患修飾薬が開発された場合には治療を開始するのに適切な時期とも考えられることから、MCIの段階で早期診断をする必要性はとくに高い。

脳血流SPECTによるMCIの段階での早期診断は、MCIからADへの進行を確実に予測できるかどうかということになる。図2にMCIからADへの進行例を示す。Yuanら¹³⁾の最近のレビューによれば、脳血流SPECTによるMCIからADへの進行予測について、これまでの論文をまとめた結果では、感度84%、特異度70%であり、FDG-PETの感度89%、特異度85%には及ばないが、良好な診断能が報告されている。MCIからADへの進行を観察するためには3年以上の追跡期間が望ましいが、前述のレビューの対象となった報告では1~2年程度である。追跡期間が短いと追跡期間後にADへ進行する症例が相当数あり、ADの画像所見があっても追跡期間中はMCIにとどまる症例が偽陽性となって特異度を低くする可能性があるが、これまでの報告では全般的に特異度は高い。

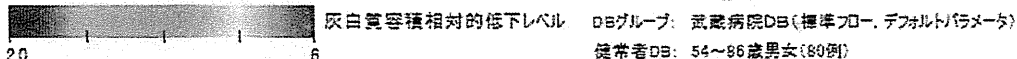
このため、改めてMCIの段階でのADの早期診断について脳血流SPECTの有用性の科学的根拠を確立するために、多施設共同研究「MCIを対象としたアルツハイマー型痴呆の早期診断に関する研究 (Japan Cooperative SPECT Study on



Zスコア解析結果(自動算出)

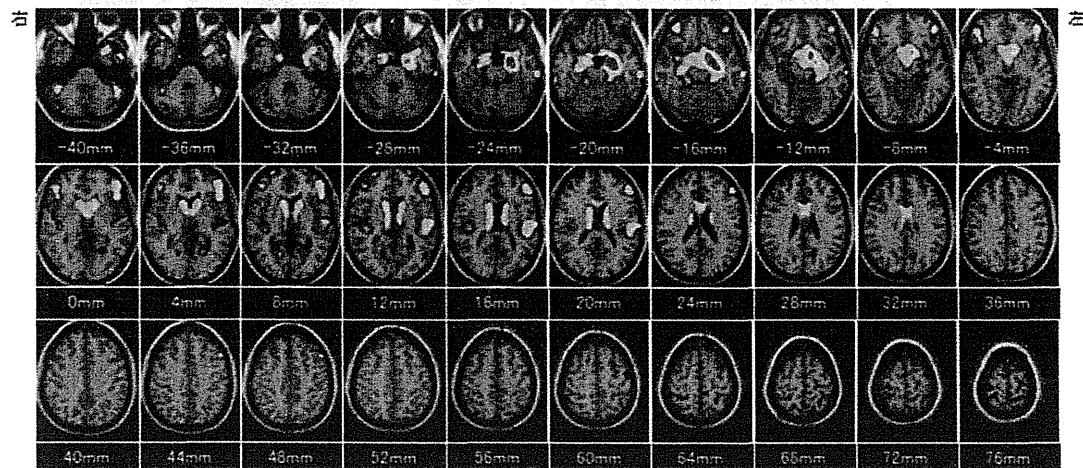
<p>(1) 関心領域内の萎縮の程度 【解説】関心領域内の萎縮の程度をZスコアで評価します。Zスコアが2.0以上は有意に萎縮している領域です。 (参考) 0~1... 軽度な萎縮 1~2... 軽度から中等度の萎縮 2~3... 中等度の萎縮 3~4... 中等度から重度の萎縮 4~5... 重度の萎縮 5~6... 非常に重度の萎縮</p> <p>5.03</p>	<p>(3) 関心領域の中で萎縮している領域の割合 (Zスコア2.0を超えるボクセルの割合) 【解説】関心領域内の萎縮の割合を示します。Zスコアが2.0以上は有意に萎縮している領域です。 (参考) 0~20... 軽度な萎縮 20~40... 軽度から中等度の萎縮 40~60... 中等度の萎縮 60~80... 中等度から重度の萎縮 80~100... 重度の萎縮</p> <p>99.50%</p>
<p>(2) 脳全体の中で萎縮している領域の割合 (Zスコア2.0を超えるボクセルの割合) 【解説】脳全体の萎縮の割合を示します。 (参考) 10~... 軽度な萎縮 10~... 軽度から中等度の萎縮</p> <p>11.41%</p>	<p>(4) 関心領域の萎縮と脳全体の萎縮との比較 (関心領域の萎縮を化した割合) 【解説】関心領域内の萎縮の程度を脳全体の萎縮と比較します。 (参考) 0~2... 関心領域内の萎縮が脳全体の萎縮よりも軽いです。 2~4... 関心領域内の萎縮が脳全体の萎縮とほぼ同じです。 4~6... 関心領域内の萎縮が脳全体の萎縮よりも重いです。 6~... 関心領域内の萎縮が脳全体の萎縮よりも非常に重いです。</p> <p>8.72倍</p>

※脳全体における萎縮の程度をご確認ください。2.0以上が有意に萎縮している領域です。(この色で囲まれた領域が関心領域です。)



Axial(標準画)

※背景に表示されているMRI画像は標準画であり、抜換者画像ではありません。



視察でも海馬および海馬傍回の萎縮、脳室拡大などははっきりしているが、VSRAD®による解析から、海馬近傍の選択性のある萎縮が、数値で示される。本例はVSRAD® plusによるレポート画面を示している。

図1 アルツハイマー病(MMSE 21点)のMRI(上)とVSRAD®による解析(下)