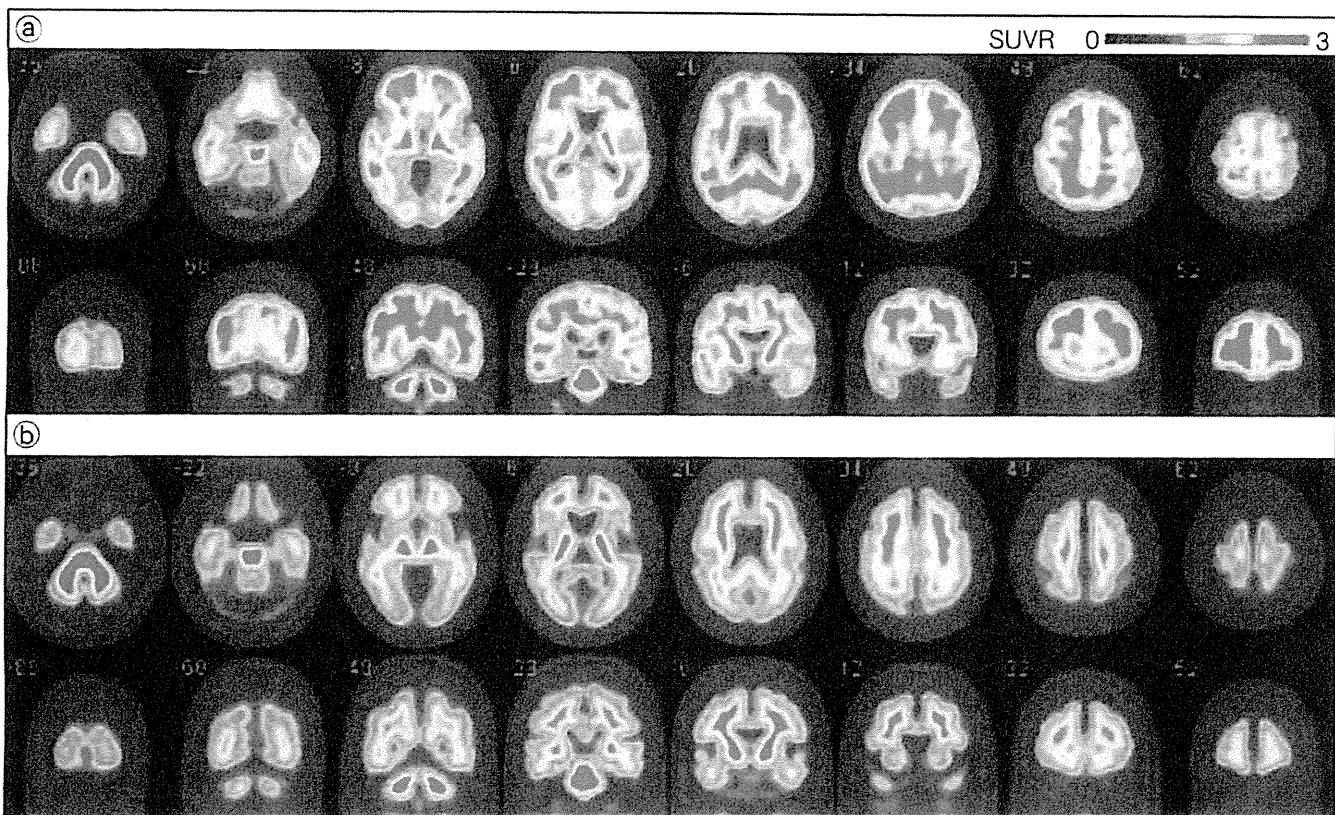
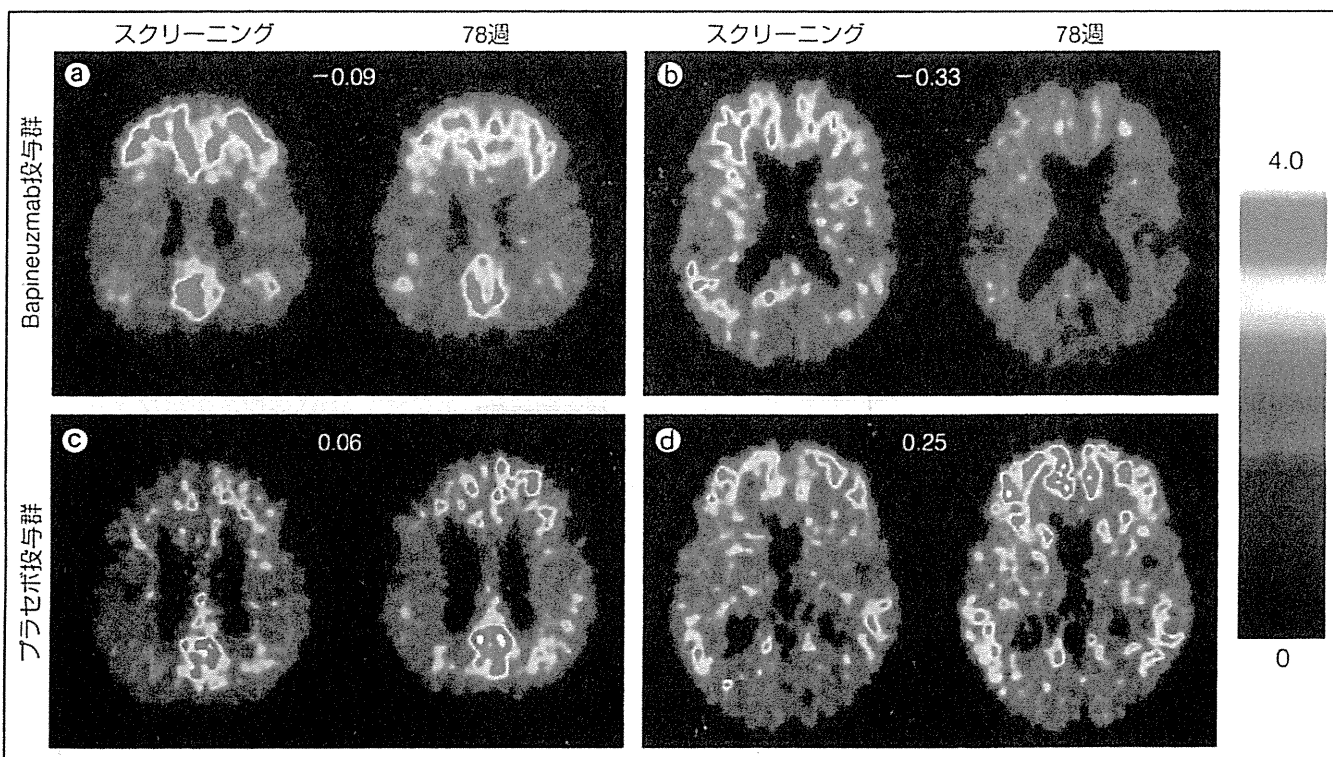


図7 Flutemetamol (商品名Vizamyl™)を用いたアミロイドPET



a: AD患者, b: アミロイド蓄積を認めない健常高齢者 (許可を得て文献8より転載)
 FlutemetamolはPIBの¹⁸F標識体であり, PIBに類似した画像が得られている。

図8 [¹¹C]PETによるAβ抗体療法の治療効果判定



a, b: Aβ抗体療法薬のBapineuzmabの実薬投与群, c, d: プラセボ投与群である(左は治療前, 右は治療後)
 実薬投与群においてはアミロイド蓄積の減少を示唆するPIB集積の低下を認める。 (許可を得て文献10より転載)

表3 タウPETリガンドの特徴比較

	[¹¹ C]PBB 3	[¹⁸ F]THKシリーズ	[¹⁸ F]T807, T808
サイクロン	必須	配送も可	配送も可
同日の検査	¹¹ C, ¹⁸ Fとも可能	¹¹ Cのみ可能	¹¹ Cのみ可能
非AD性タウオパチーの タウ病変への結合	○	×	?
タウトランスジェニック マウスのタウ病変への結合	○	△	×

な知見が得られている。

既述の臨床試験では、Aβ抗体療法を受けたAD患者は、剖検時にAβ病理は消失ないしは軽減していたが、タウの病理は最重症のステージまで進行していた。すなわちAβを抗体療法で除去しても、タウの病理は止まらずに、神経障害を進行させ続けた可能性が想定される。

タウを標的とする治療は、AD発症後に治療介入をしても、神経障害の進行を止める根本治療薬となりうる。さらには、タウはAD以外の複数の認知症においても、神経障害に密接に関与していると考えられており、タウの標的治療薬はこれらの疾患にも有効な可能性がある。

ヒト生体におけるタウ病変の可視化技術は、認知症の診断に寄与するのみならず、タウの標的治療薬開発における律速因子ともなりうる重要な技術である。しかしヒト生体におけるタウの可視化技術に関しては、タウは認知症の原因ごとに異なる複数の構成分子があることなどの要因もあり、今まで確立したものはなく、タウの標的治療薬の開発も進んでいなかった。

最近われわれは、ADならびに非ADにおけるタウ病変をヒト生体で可視化する、新規タウイメージング用PETリガンドを世界に先駆けて開発した。タウイメージングの登場により、認知症の根本治療薬になりうると期待されるタウ病変の標的治療薬開発も促進されるものと期待される。

□ タウイメージング用PET製剤開発の現状 (表3)

現存する実用的なタウイメージング用のPET

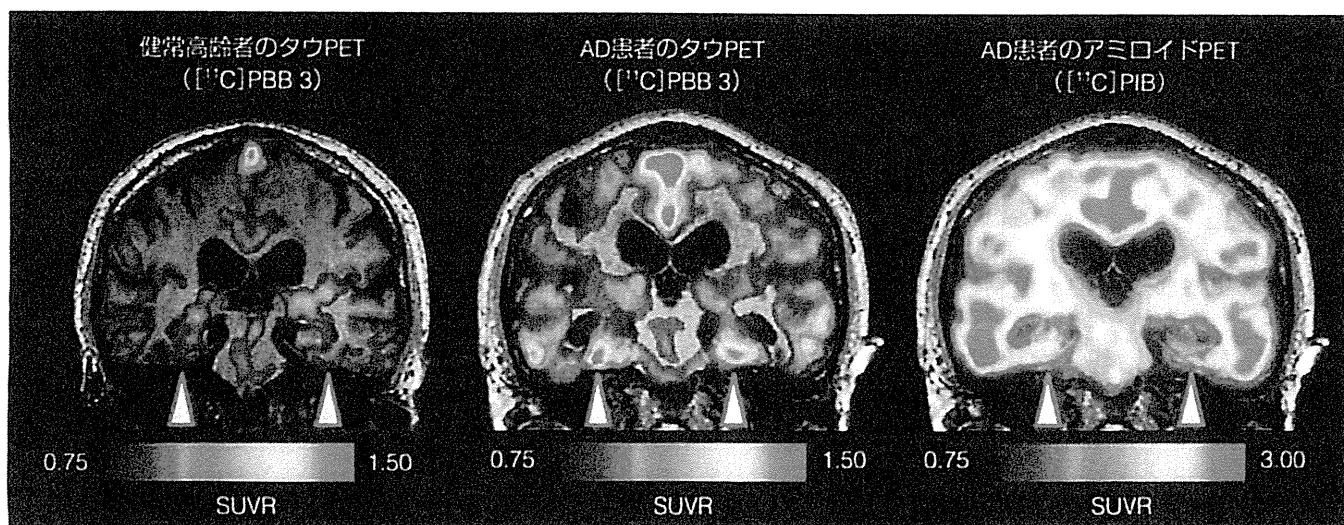
リガンドは、われわれの施設(放射線医学総合研究所)において開発された[¹¹C]PBB 3¹¹⁾、東北大学で開発された[¹⁸F]THKシリーズ(THK-5105, -5117, -523など)¹²⁾、Siemens社が開発し現在Eli Lilly社が権利をもっている[¹⁸F]T807およびT808がある¹³⁾。

¹⁸F標識のリガンドに関しては、将来デリバリーによりサイクロトロンのないPET施設においても検査可能となる可能性を有する反面、同じ

Tips & Tips ADの傍海馬領域

- ・ADの形態学的変化としては、傍海馬領域の萎縮などが有名な所見であるが、脳萎縮の程度と認知機能障害の重症度は、異なる個人間では相関しない。すなわち、脳萎縮が重度の患者が、脳萎縮が軽度の患者よりも認知機能障害が重度とは必ずしもいえない。
- ・ADとして特徴的な脳萎縮を認める場合は、診断を支持する所見の1つとなりうるが、明らかな脳萎縮がなくても、それをもってADの診断を否定することはできない。
- ・傍海馬領域はアミロイド蓄積が乏しく、PIBなどのアミロイドリガンドの集積も乏しい。
- ・ADにおいては、傍海馬領域は病理学的にタウ病変が豊富な部位である。PBB3などのタウイメージングリガンドは、傍海馬領域への集積が特徴的な所見の1つであり、アミロイドイメージングの画像と最も異なる所見である。

図9 健常高齢者とAD患者における $[^{11}\text{C}]$ PBB 3によるタウPET



AD患者では、正常高齢者に比べて海馬を含む領域(Δ)で $[^{11}\text{C}]$ PBB 3の集積が顕著に見られた。一方、AD患者のアミロイドPET $[^{11}\text{C}]$ PIBでは海馬領域への集積はあまり見られず、A β が多量に蓄積する大脳皮質で集積が認められた。

^{18}F 標識のFDGやFlorbetapir, Flutemetamol, NAV4694などのアミロイドイメージングリガンドを用いたPET検査とは同日に施行できないという問題点もある。PBB 3はこれらの ^{18}F 標識のリガンドを用いたPETと同日に検査施行可能であり、さらに現状では*in vivo*でAD以外のタウオパチーやタウトランスジェニックマウスにおけるタウ病変へも結合が確認されている唯一のリガンドである。

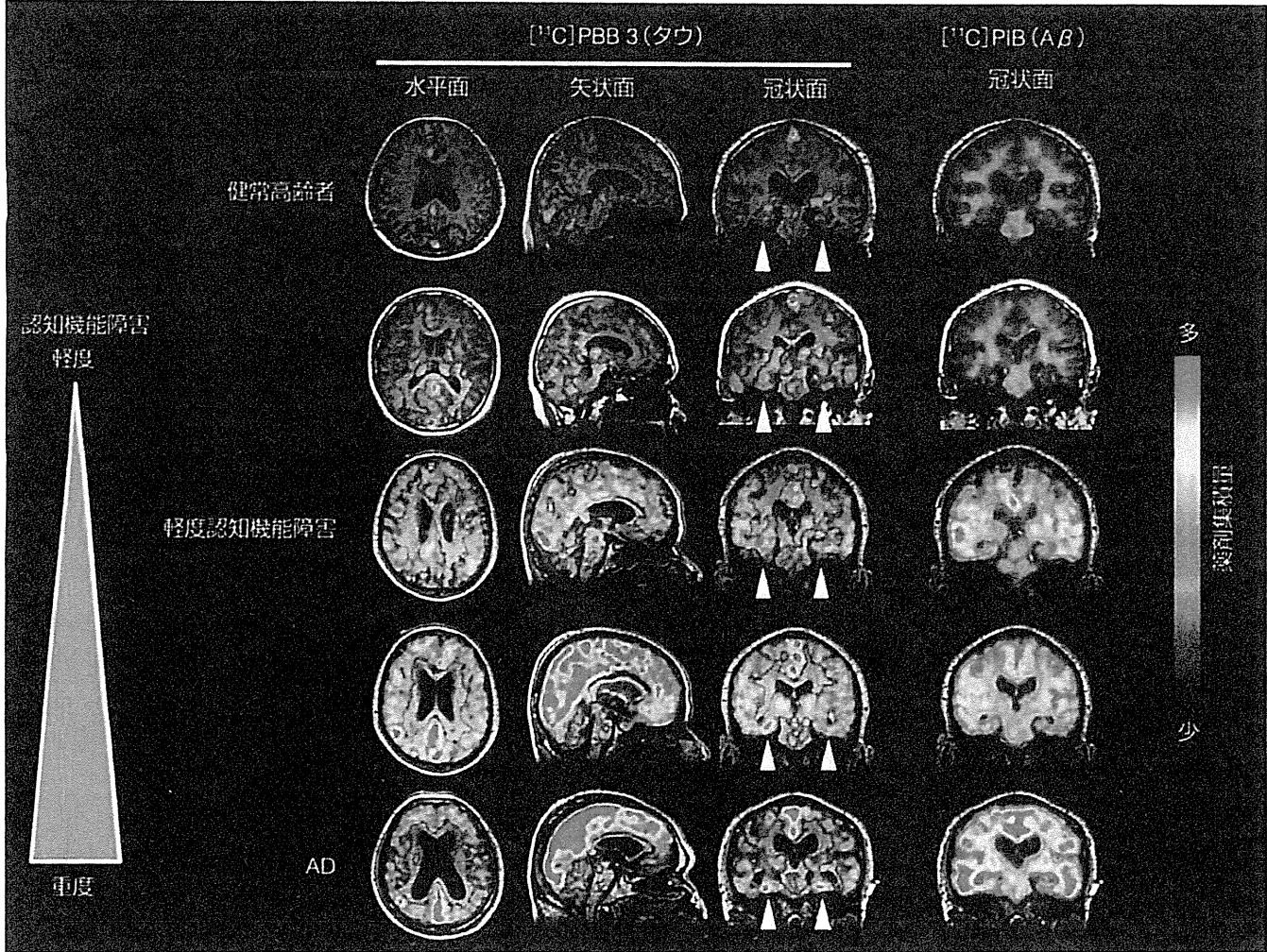
□ $[^{11}\text{C}]$ PBB 3によるタウイメージング

$[^{11}\text{C}]$ PBB 3を用いたPET検査で、ADにおける特徴的なタウ病変の分布が可視化できる(図9)。また、アミロイド蓄積は認知症がより重度になっても、分布や蓄積の程度が変わらないのに対して、タウ病変は脳内の狭い領域から始まって広がっていくことや(図10)、タウが神経障害に関連する非AD病性認知症においても、神経症候と関連が深い脳領域にタウの蓄積を認めること(図11)などが明らかになってきた。

おわりに： 神経病理イメージングに寄せる期待

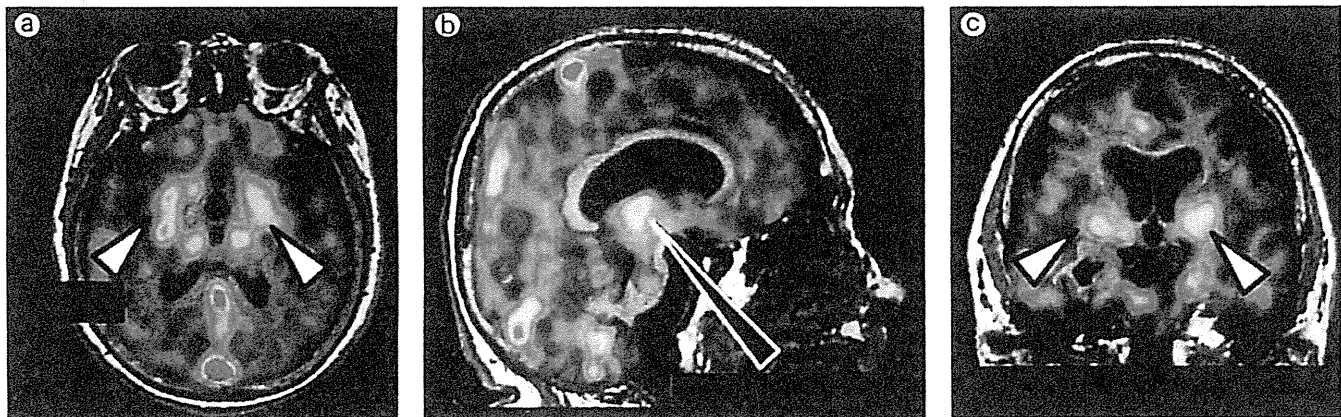
アミロイドイメージングとタウイメージングの認知症診断における役割などについて概説した。神経病理イメージングの活用により、物忘れなどの神経症候の背景にある神経病態の詳細な評価に基づく診断と、それに基づく個別治療の実現が期待される。さらに創薬分野においても、臨床試験に組み入れる対象被験者を適切に選別することで、より信頼性の高い結果を明らかにできる、イメージングバイオマーカーとして客観的な治療効果判定を行える、などの役割を担い、根本治療薬を含めた新規治療薬の開発を促進する可能性が期待される。

図10 認知機能障害の進展とPETの変化



認知機能障害の程度が強くなるに従い、タウPETの集積は辺縁系から新皮質に及んでいる。一方、アミロイドPETの集積は、軽度認知機能障害の時点ですでにADと同程度に広がっており、病期が進展してもその分布や蓄積量はあまり変化がない。△は海馬。

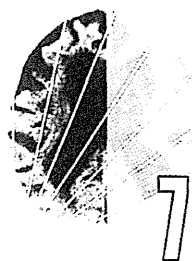
図11 非AD性認知症(大脳皮質基底核症候群)における[11C]PBB 3 PET



a: 水平面, b: 矢状面, c: 冠状面

[11C]PBB 3の脳内集積は、大脳皮質でも軽度上昇を認めたが、大脳基底核(△)や視床・脳幹(▲)での集積増加が顕著であった。本症例は[11C]PIB PET陰性で、Aβは蓄積していないと考えられる。

- 1) Nyberg S, et al : Detection of amyloid in Alzheimer's disease with positron emission tomography using [¹¹C]AZD2184. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36 : 1859-1863, 2009.
- 2) Ito H, et al : Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and [¹⁸F]FACT: comparison with [¹¹C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]
- 3) Shimada H, et al : Clinical course of patients with familial early-onset Alzheimer's disease potentially lacking senile plaques bearing the E693Δ mutation in amyloid precursor protein. *Dement Geriatr Cogn Disord*, 32 : 45-54, 2011.
- 4) Shimada H, et al : β-Amyloid in Lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy. *Mov Disord*, 28 : 169-175, 2013.
- 5) Maetzler W, et al : Cortical PIB binding in Lewy body disease is associated with Alzheimer-like characteristics. *Neurobiol Dis*, 34 : 107-112, 2009.
- 6) Graff-Radford J, et al : Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. *Brain*, 135 : 2470-2477, 2012.
- 7) Wong DF, et al : *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (florbetapir [corrected] F 18). *J Nucl Med*, 51 : 913-920, 2010.
- 8) Vandenberghe R, et al : ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment : a phase 2 trial. *Ann Neurol*, 68 : 319-329, 2010.
- 9) Johnson KA, et al : Appropriate use criteria for amyloid PET : a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement*, 9 : e-1-16, 2013.
- 10) Rinne JO, 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.
- 11) Maruyama M, et al : Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*, 79 : 1094-1108, 2013.
- 12) Okamura N, et al : Novel ¹⁸F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med*, 54 : 1420-1427, 2013.
- 13) Chien DT, et al : Early clinical PET imaging results with the novel PHF-tau radioligand [¹⁸F]-T807. *J Alzheimers Dis*, 34 : 457-468, 2013.



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 ($A\beta$), 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

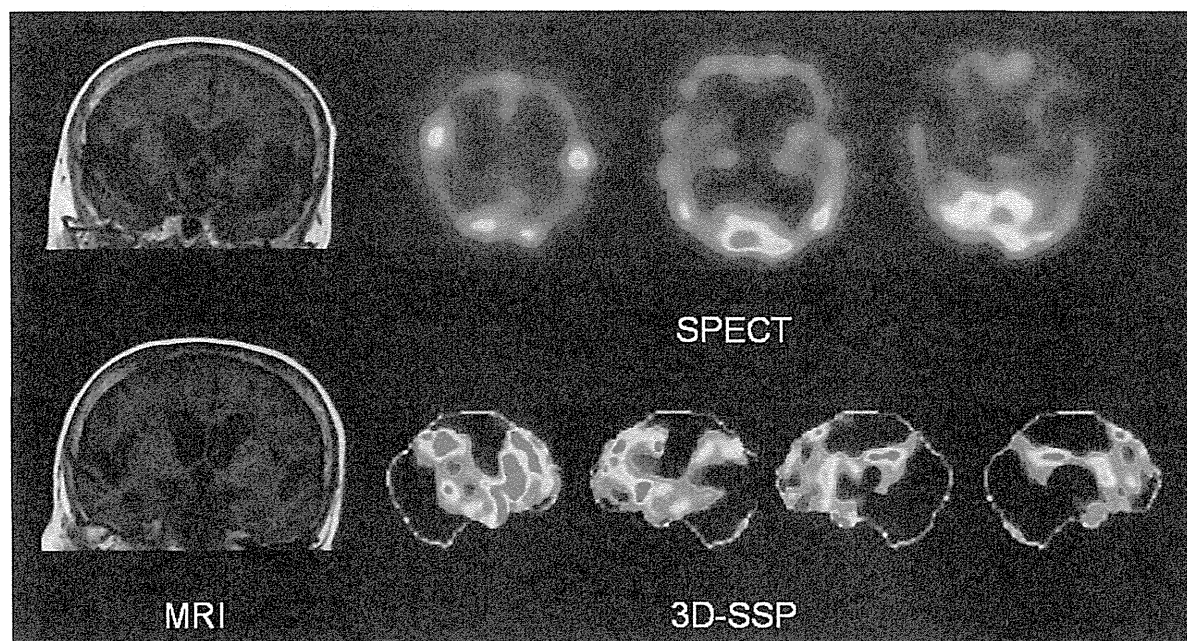
MRIにより、ADとAD以外の認知症（non-AD）を鑑別する場合に、non-ADの特徴的な萎縮を見逃さない必要があるが、ADを検出する感度の観点からは、側頭葉内側部の萎縮の評価が主体となる。最近のレビュー²⁾では、MRIによるADとnon-ADの診断能は、MCI段階の早期を含めても、感度84%、特異度74%と報告されている。しかし、評価に用いられた論文で使用されている萎縮の評価法には、目視での輪郭設定による容積測定など、日常臨床で実施することが困難な

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

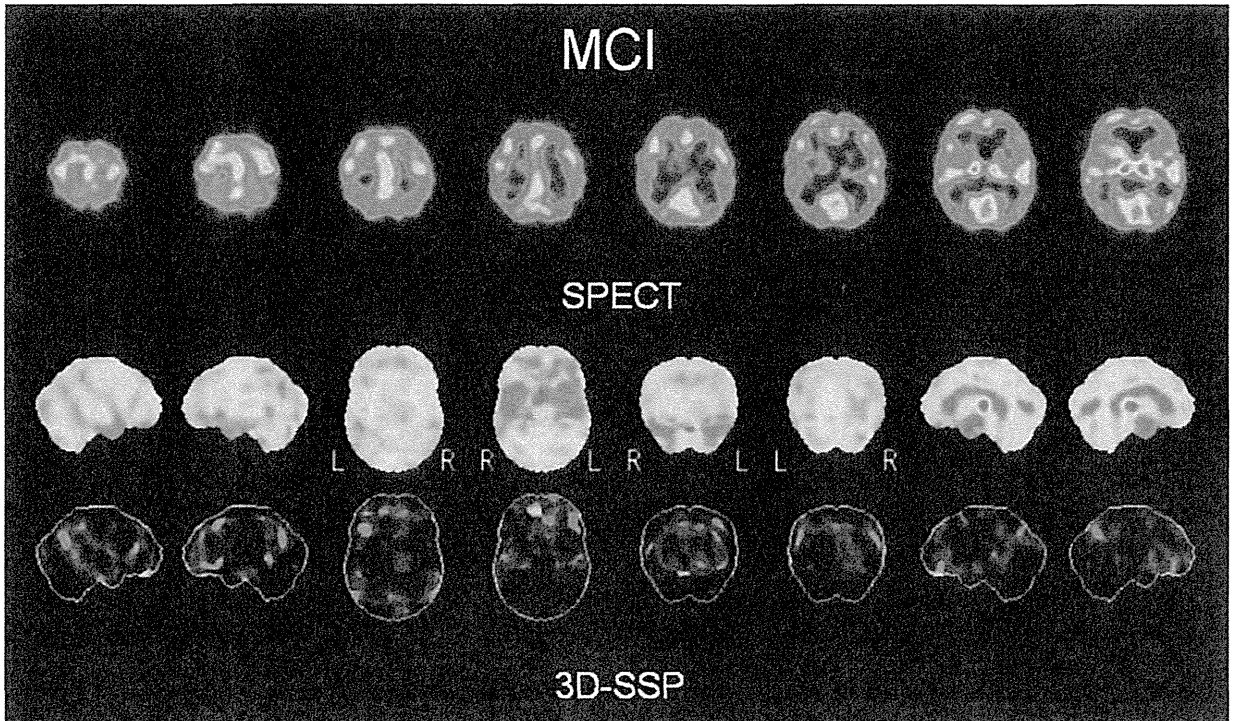
一小体型認知症 (DLB), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) など多くの疾患が含まれ, それらの間での鑑別も必要となる。SPECT で典型的な画像所見を示す症例では鑑別診断における確信度が増加する。それぞれの疾患における SPECT 所見の特徴については成書^{5,12,20)}を参考にされたい。複数の病態が重複する症例が存在することにも注意を払うべきである。図1に示す症例は特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure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

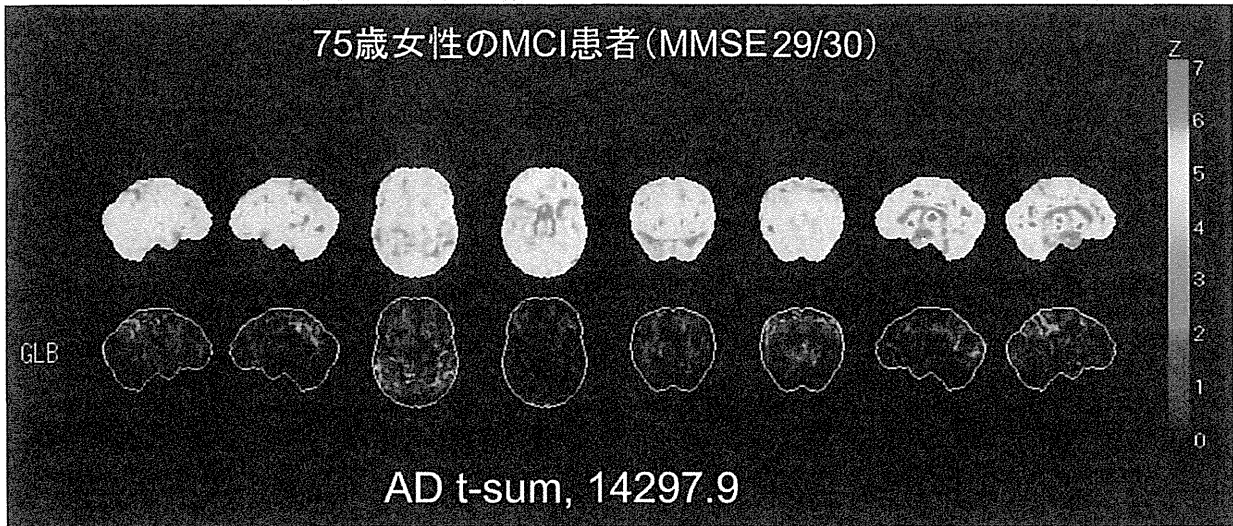
図2 初診後3年目に軽度認知障害(MCI)からアルツハイマー病(AD)へ進行した症例

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⁸⁾。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⁸⁾。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⁸⁾。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。

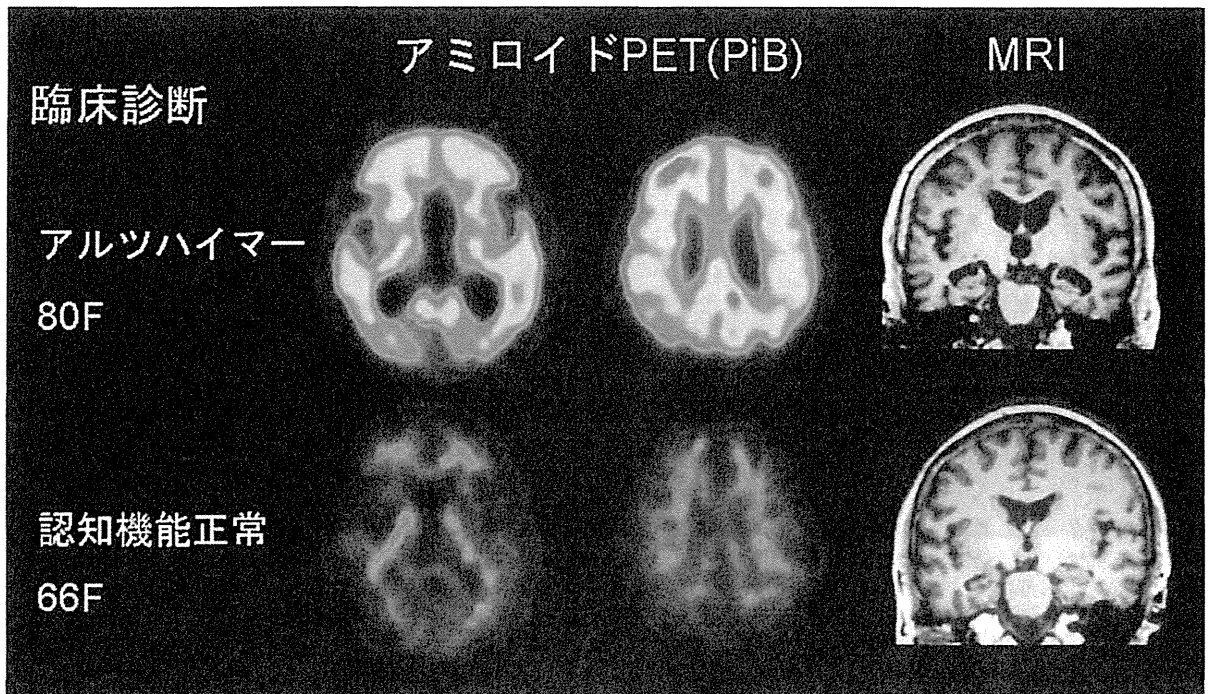
FDG-PET による MCI の段階での早期診断も、MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる。これまでの論文をまとめると感度 79%、特異度 89% である⁹⁾。また、FDG-PET による評価に加えて、アポリポタンパク E (apolipoprotein E ; APOE) 遺伝子型 (genotype) を併用するとさらに精度が上がるという報告がある^{1,10)}。脳血流 SPECT と同様に追跡期間が短いと特異度が低くなる可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。日本で行われた多施設共同研究「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (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⁹⁾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、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

¹⁸F-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 ; FTL) 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¹⁸⁾。

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¹⁵⁾。

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

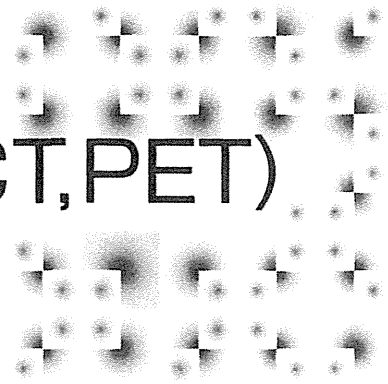
ADの画像診断では、日常診療においてはMRI, 脳血流SPECTを疾患の病態を表現するバイオマーカーと位置づけて、その有用性と限界を理解したうえで、早期診断, 鑑別診断のために、適切な検査の実施とその結果を正しく評価して診療に活かすことが重要である。まだ認知症について保険適用外のFDG-PETと、現在導入されつつあるアミロイドPETは、ADの早期診断とともに鑑別診断にもきわめて有用であるが、画像バイオマーカーとしては相補的な意味合いをもっている。ただし、これらの画像バイオマーカーの診断成績は報告によりばらつきもあるので、大規模臨床研究ADNI, J-ADNIなどの最終結果が期待される。今後、画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

アルツハイマー病の 画像検査(MRI,SPECT,PET)



松成一朗

財団法人先端医学薬学研究センター臨床研究開発部部长

アルツハイマー病をはじめとする認知症は、高齢化社会を迎えるわが国の健康上の最大の心配事の一つです。したがって、世界中でさまざまな治療法（治療薬）の研究開発が行われています。しかし、今後どんなにすぐれた治療法が出現しても、病気が進行して脳細胞が大量に死滅してしまっただけでは治療効果にも限界があると考えられ、早期発見・早期治療が重要となってきます。近年、アルツハイマー病などの認知症をきわめて早期に発見できる診断法としてPET/SPECTやMRIなどの画像バイオマーカーが注目されています。本稿では、アルツハイマー病の画像検査について最新の知見も交えて概説します。

アルツハイマー病と画像診断の関係

一般にアルツハイマー病は、病歴や身体所見、神経所見などの臨床所見を中心に、脳脊髄液検査や画像診断などの補助検査を併用して総合的に診断されます。一方、病理学的にみるとアルツハイマー病では、発症の10年以上前から脳にアミロイドタンパクなどの沈着がおこり、これが進行し神経細胞が障害あるいは死滅することで発症につながるとされています。

MRIやPET/SPECTなどの画像を用いることで、アルツハイマー病の病態にともな

う段階をみることができます。MRIでは神経細胞死滅にともなう脳萎縮をとらえることが可能であり、脳ブドウ糖代謝画像であるFDG-PETや脳血流SPECTでは、神経細胞障害にともなうシナプス活動性の低下をとらえることができます。また最近では、脳に沈着するアミロイドタンパクをみることも可能となり、注目を集めています。とくに2011年に提唱されたNational Institute on Aging - Alzheimer's Association work-groups (NIA-AA) 診断基準では画像バイオマーカーが取り入れられ、アルツハイマー病診断における画像診断の重要性が増しています。

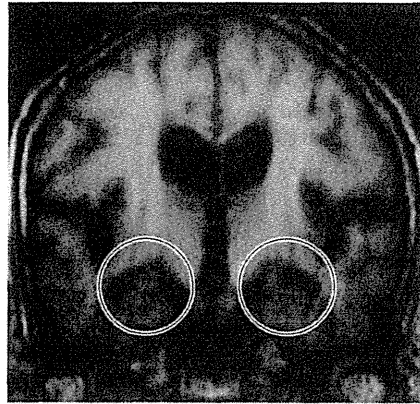
アルツハイマー病のMRIとPET/SPECT

1) 海馬萎縮とブドウ糖代謝

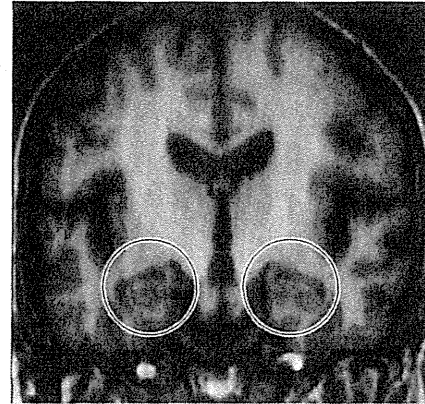
MRIでみたアルツハイマー病は、図1に示すように海馬など側頭葉内側部の萎縮が特徴的であることが知られています。一方、FDG-PETでみたアルツハイマー病は、後部帯状回や頭頂側頭葉の代謝が病気の早い段階で低下していることが特徴です（図2；口絵参照）。脳血流SPECTにおいても、FDG-PETと同様の部位で血流が低下することが知られています。このように、MRIでみた

図1 アルツハイマー病患者と健常者の T1 強調 MRI 画像

A. アルツハイマー病患者



B. 健常者



健常者と比べ、アルツハイマー病患者では海馬（丸で囲った部分）の萎縮を認める

脳萎縮の部位と FDG-PET でみたブドウ糖代謝低下や脳血流 SPECT でみた血流低下部位は異なることに注意する必要があります。

2) 若年発症と老年発症アルツハイマー病

アルツハイマー病は発症年齢によって進行度や初発症状など臨床像が異なることが知られており、一般に65歳未満発症の若年発症型と65歳以上発症の老年発症型に分けることができます。なかでも若年発症アルツハイマー病は、有病率は少ないものの臨床的に進行の早いことが多く、また社会的に重要な立場にある患者が多いため、大きな問題となっています。

両者を画像の観点からみると、図3（口絵参照）に示すように、MRI では若年発症型では老年発症型に比べて海馬領域の脳萎縮が軽度であることが特徴です。逆に、FDG-PET でみたブドウ糖代謝低下は若年発症型のほうが著明であり（図4；口絵参照）、両者は画像的に異なる特徴を有しています。アルツハイマー病の画像による診断という観点では、脳萎縮の軽度な若年発症型ではMRIによる診断は困難な場合があります、FDG-PETのほうがすぐれています。一方、老年発症型ではMRIとFDG-PETは同様の診断精度を示すことが知られています¹⁾。

3) 脳萎縮パターンと代謝低下との関係

前述したように、アルツハイマー病では海馬が萎縮することが知られていますが、実は症例ごとにみていくと脳萎縮のパターンは多様です。筆者らは早期アルツハイマー病患者81例にMRIおよびFDG-PETを施行し、症例ごとの脳萎縮パターンとブドウ糖代謝低下パターンを検討したところ、55例（68%）で海馬の萎縮を認めましたが、10例（12%）では海馬萎縮は明らかでないにもかかわらず後部帯状回に萎縮を認めました²⁾。また、残りの16例（20%）では海馬にも後部帯状回にも明らかな萎縮を認めませんでした。

後部帯状回に萎縮を認める患者は若齢であり、ブドウ糖代謝低下が著明で、髄液中のタウタンパクが高いなど、特徴をもった患者群であることが示唆されました。しかし認知機能など臨床所見から脳萎縮パターンを予測することは困難でした。

このように、アルツハイマー病は脳萎縮のパターン一つとってみても多様であり、予後や治療への反応性も異なることが予想されますが、これについては予後などに関する追跡調査を待ちたいと考えます。

4) 脳微小出血について

近年アルツハイマー病と脳微小出血との関

連が多く報告されています。とくに大脳皮質および皮質下の脳微小出血は脳アミロイドアンギオパチー (CAA) を反映していると考えられています。MRI では T2* (スター) や susceptibility weighted imaging (SWI) などのシーケンスを使うことにより脳微小出血を検出することが可能です。当施設での検討でも、健常者での出現率は 2%であったのに対し、アルツハイマー病患者では 16% と高率に認めました。しかしアルツハイマー病における脳微小出血の臨床的意義については不明な点も多く、今後の検討課題です。

発症前診断へのチャレンジ

脳アミロイドイメージング

.....

1) アルツハイマー病発症の遺伝子リスクを有する健常者

アポリポタンパク $\epsilon 4$ はアルツハイマー病の危険遺伝子として知られており、アルツハイマー病を発症していなくても、FDG-PET での脳ブドウ糖代謝低下や脳萎縮を生じるとする報告もあります。そこで、アポリポタンパク $\epsilon 4$ を保持する健常者での FDG-PET や MRI での異常の出現頻度を検討しました³⁾。

厳密に年齢や性別を一致させた正常データベースを使用するなど、できるかぎり詳細に検討しましたが、アポリポタンパク $\epsilon 4$ を保持する健常者の大多数は FDG-PET での代謝低下や MRI での脳萎縮もなく、これまで

の報告とは異なる結果でした。過去の報告では家族歴などのアルツハイマー病発症危険因子を含む健常者を対象に検討しており、おそらく対象の背景が異なることが結果の違いに反映されているのではと考えられますが、アポリタンパク $\epsilon 4$ 単独で代謝低下など画像上の異常を生じる頻度は少ないと思われます。

2) 脳アミロイドイメージング

アルツハイマー病では、認知機能障害などの症状が出現する10~15年前から脳アミロイドタンパクの蓄積が生じ、その後のタウタンパク蓄積、神経細胞障害・発症にいたるとされています。したがって、脳アミロイドタンパクに結合するトレーサーを用いることで、アルツハイマー病の発症前診断が可能になることが期待されています。

[C-11] PIB はアミロイドタンパクの蛍光染色用試薬であるチオフラビンTの誘導体で、現在世界でもっとも臨床経験の多いアミロイドイメージング用 PET 薬剤です。健常者およびアルツハイマー病患者における [C-11] PIB-PET 画像（投与50~70分後像）を図5（口絵参照）に示します。健常者では白質に [C-11] PIB の非特異的とされる集積を認めますが、灰白質にはほとんど集積を認めません。一方、アルツハイマー病患者では灰白質に著明な集積を認めるのが特徴です。また、健常者でもアルツハイマー病のような著明な [C-11] PIB 集積を認める場合がありますが、これがアルツハイマー病の発症前の状態を反映しているのかについては不明です。したが

って検査結果の説明には慎重を要することはもちろん、検査後のフォロー体制も十分に整えておく必要があると考えられます。

*

アルツハイマー病に代表される認知症は年齢とともに飛躍的に増加し、近い将来には大きな社会問題となることが心配されています。アルツハイマー病では、脳萎縮やブドウ糖代謝低下などさまざまな変化が早期より生じ、これらを MRI や PET を用いてとらえることが可能です。また最近では脳アミロイドイメージングが実用化され、アルツハイマー病の発症前診断が可能になることが期待されていますが、まだ臨床的意義は不明な点も多く、結果の解釈には注意が必要です。

〈文 献〉

- 1) Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Takeda N et al : Comparison of 18F - FDG PET and optimized voxel - based morphometry for detection of Alzheimer's disease: Aging effect on diagnostic performance. J Nucl Med 48 : 1961-1970, 2007
- 2) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D et al : Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease. Neurobiol Aging 33 : 2006-2017, 2012
- 3) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K, Yanase D et al : Glucose metabolism and gray - matter concentration in apolipoprotein E $\epsilon 4$ positive normal subjects. Neurobiol Aging 33 : 2321-2323, 2012

[まつなり・いちろう／核医学]

