

表2 アミロイドPET臨床使用に関する米国のガイドライン(AA-SNM)

適切な使用
<ol style="list-style-type: none"> 1. 持続性または進行性の原因不明のMCI 2. possible ADのcore clinical criteriaを満たす症例(非典型的臨床像、混合型など) 3. 若年発症(65歳未満)の進行性認知症
不適切な使用例
<ol style="list-style-type: none"> 4. probable ADのcore criteriaを満たし発症年齢が典型的な症例 5. 認知症の重症度診断目的 6. 認知症の家族歴やApoE ε4保有というだけの理由の検査 7. 臨床評価で客観的裏付けのない認知機能障害の訴え 8. 遺伝性認知症の遺伝子保有が疑われるものに対して遺伝子検査の代わりに行う場合 9. 無症候者 10. 非医学的利用(法的、保険、雇用時のスクリーニングなどの目的)

(文献9より)

関与している可能性が想定されている。

□アミロイドイメージングの普及に向けた準備状況(表2)

アミロイドイメージング用PET製剤は、米国ではすでにデリバリー可能な¹⁸F標識の製剤としてFlorbetapir (AV-45, Amyvid[®]) (<http://jnm.snmjournals.org/content/51/6/913.long>のFigure 1を参照)⁷⁾とFlutemetamol (VizamylTM) (図7)⁸⁾の2剤が米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けている。日本でも2013年5月にFlorbetapirの合成設備の承認申請がなされている。まだ米国においても保険適応は限定的であり、わが国においても保険診療が直ちに認められるかどうかについては不透明な状況であるが、いずれにせよ近い将来、臨床の現場にアミロイドイメージングが登場すると考えられる。

米国ではすでに、アミロイドイメージングの臨床利用に関する適切な運用に関して、関連学会が合同で作成したガイドラインが発表されている⁹⁾。わが国でも、厚労科研アミロイドイメージング研究班と関連学会合同のガイドライン作成ワーキンググループが組織されており、近日中に日本版のガイドラインが公表される予定であるが、適応対象などについては、米国のガイドラインに近い内容となる見込みである。

タウイメージング

□タウイメージングの重要性

最近、AD患者を対象としたAβ標的抗体療法が、脳内Aβ蓄積は減少させることができた(図8)¹⁰⁾ものの、臨床症状の進行抑制効果を示すことができなかったという第Ⅲ相試験の結果が報告された。

Aβ抗体療法が期待された効果を得られなかった原因の1つとして、AβとならびADの中核病理をなすタウ病変の影響が挙げられる。Aβと異なり、タウはAD発症後も病理学的に進行すること、さらにAβよりもタウのほうが神経障害に密接に関与していることを示唆するさまざま

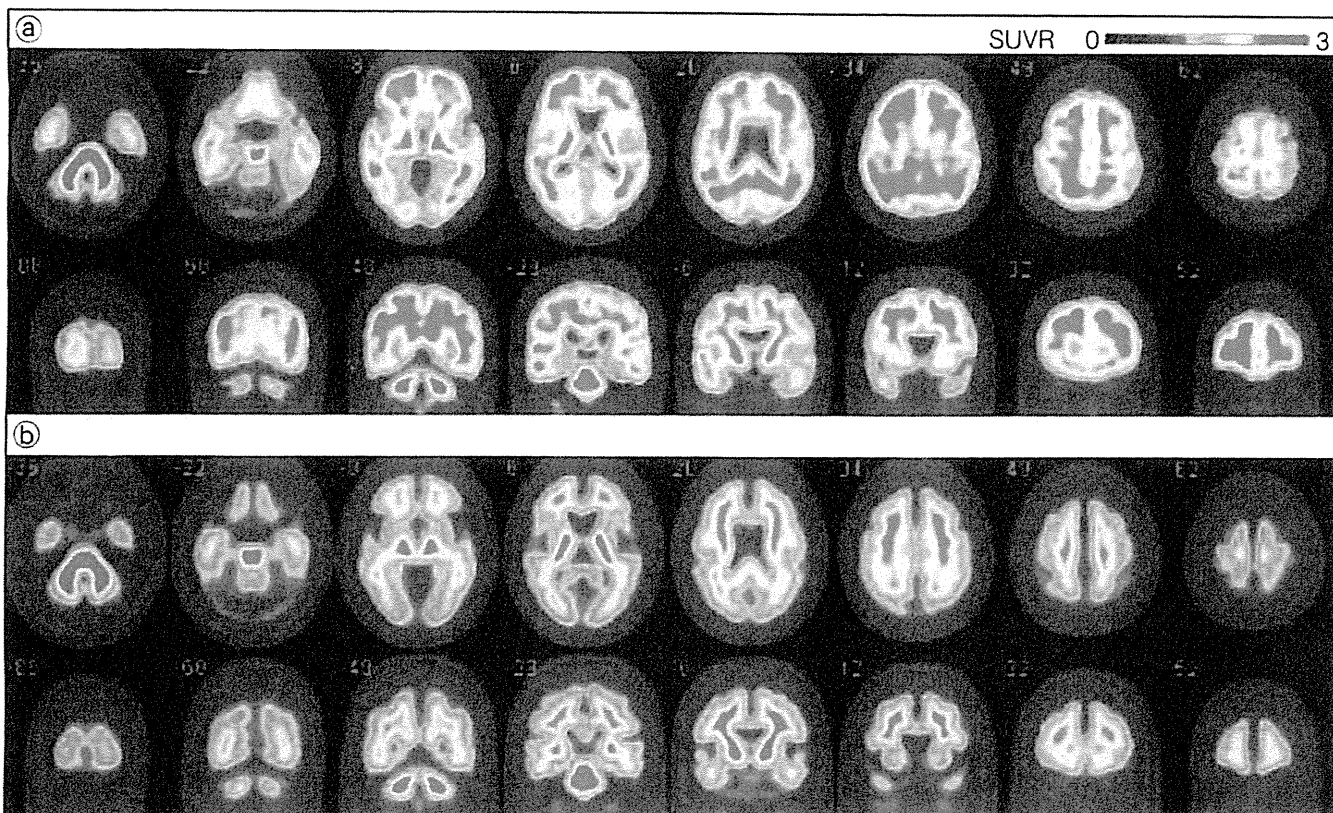
用語アラカルト

*2 cognitive reserve

認知的予備能。脳に病的状態が生じても症状が出ないようにする抵抗力、という概念。Katzmanらが死後脳研究において、AD様病理を認めながら、同年代の健常対照者よりも脳重量と神経細胞数が多く、認知機能が保たれる一群があることを報告したのが始まり¹⁾。近年では、高学歴者はこの予備能のため認知症の発症が遅れるが、発症後は急速に症状が進行すると想定されている。

f)Katzman R, et al: Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol, 23: 138-144, 1988.

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

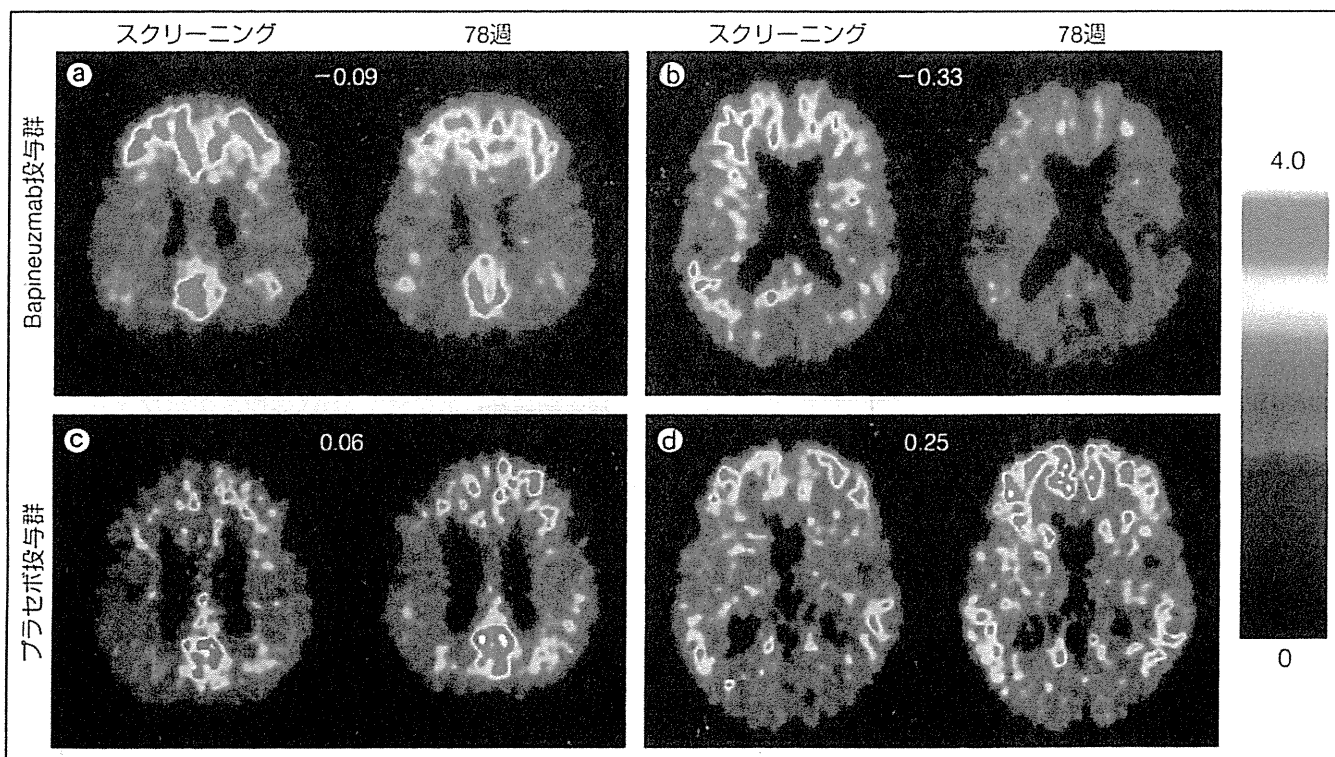


a : AD患者, b : アミロイド蓄積を認めない健常高齢者

(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

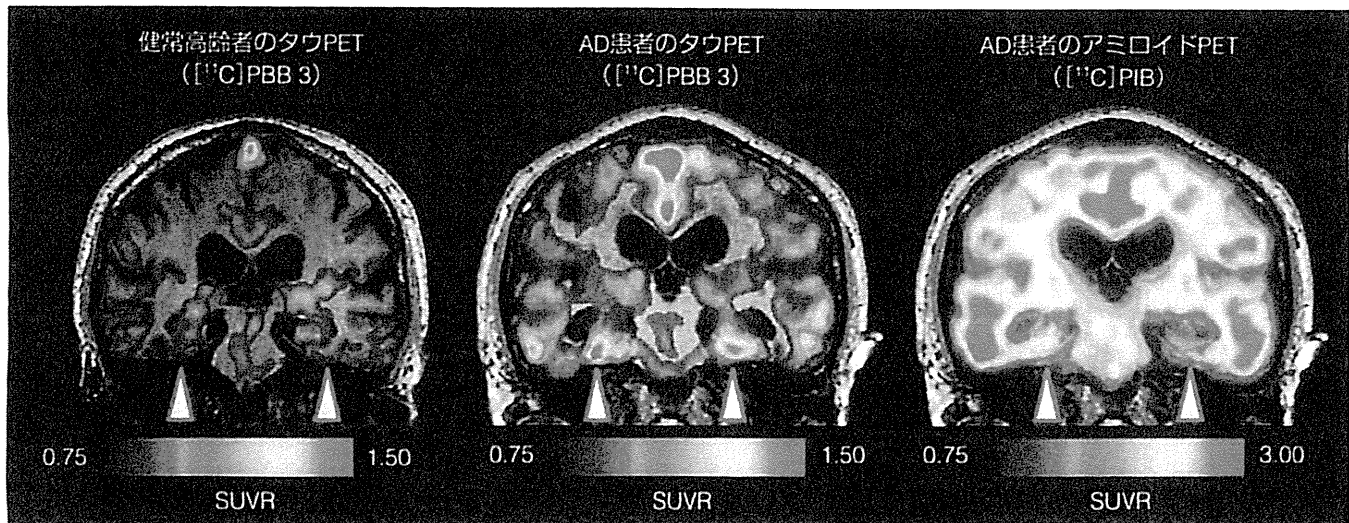
リガンドは、われわれの施設(放射線医学総合研究所)において開発された[¹¹C]PBB 3¹¹⁾、東北大学で開発された[¹⁸F]THKシリーズ(THK-5105, -5117, -523など)¹²⁾、Siemens社が開発し現在Eli Lilly社が権利をもっている[¹⁸F]T807およびT808がある¹³⁾。

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。

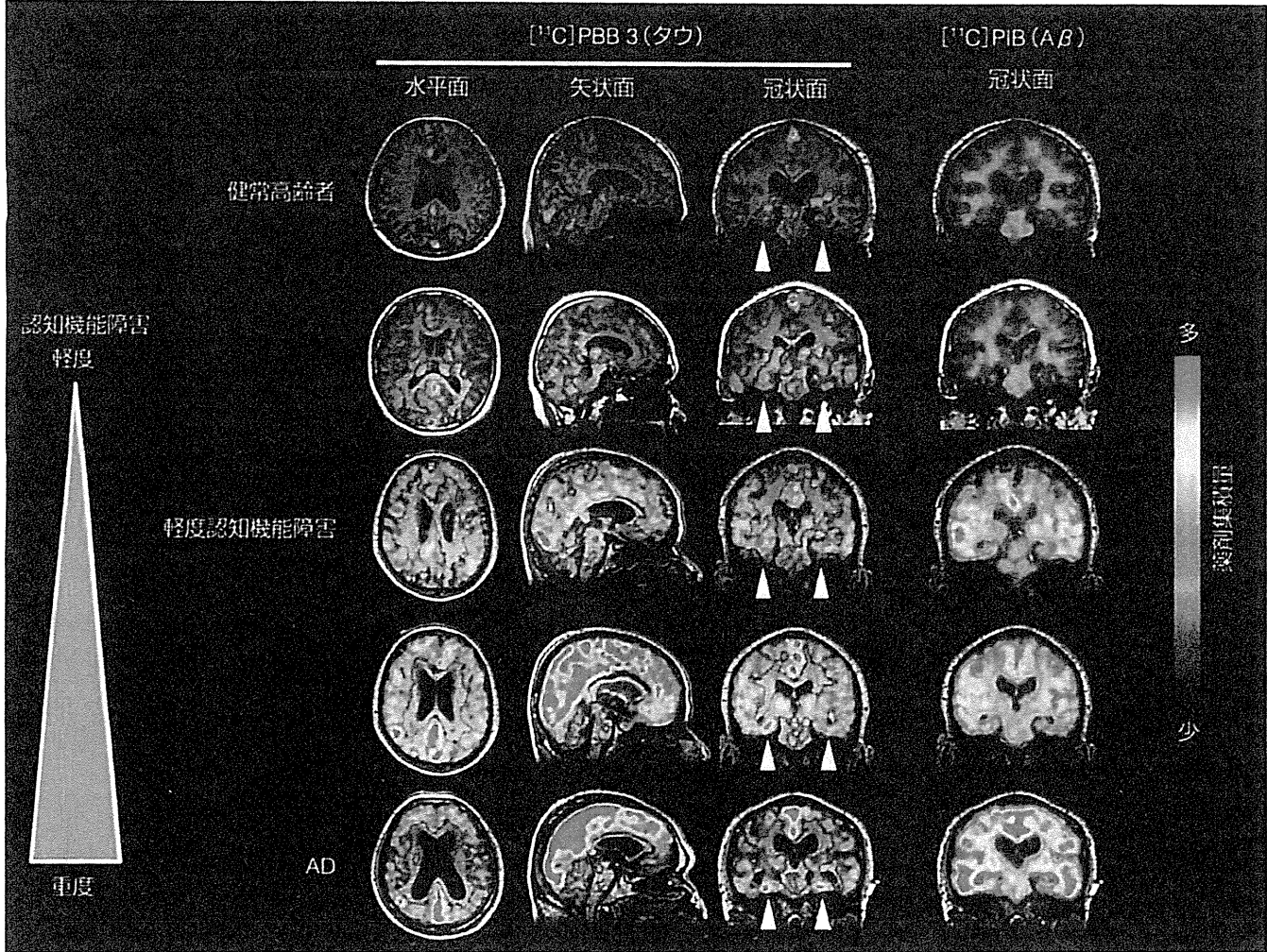
□ $[^{11}\text{C}]$ PBB 3によるタウイメージング

$[^{11}\text{C}]$ 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

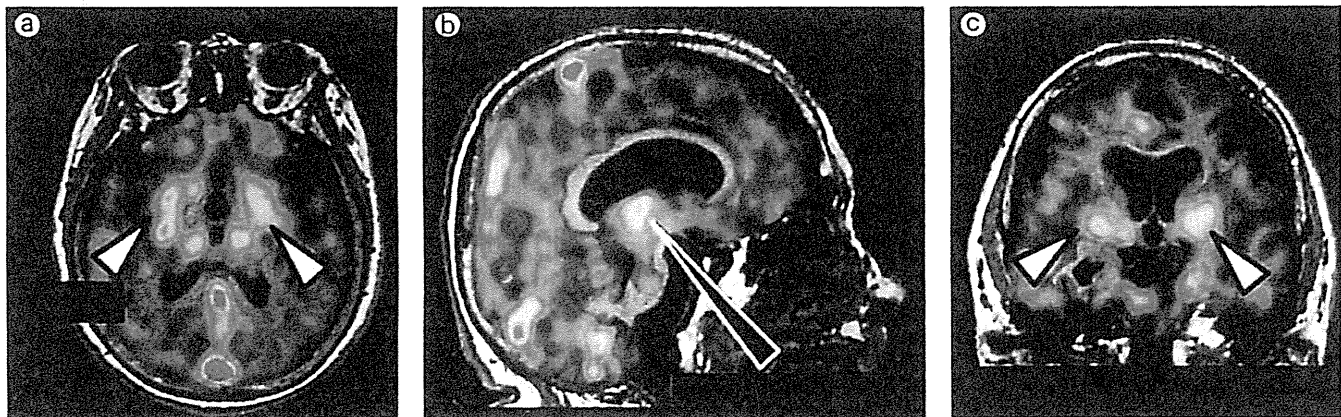
アミロイドイメージングとタウイメージングの認知症診断における役割などについて概説した。神経病理イメージングの活用により、物忘れなどの神経症候の背景にある神経病態の詳細な評価に基づく診断と、それに基づく個別治療の実現が期待される。さらに創薬分野においても、臨床試験に組み入れる対象被験者を適切に選別することで、より信頼性の高い結果を明らかにできる、イメージングバイオマーカーとして客観的な治療効果判定を行える、などの役割を担い、根本治療薬を含めた新規治療薬の開発を促進する可能性が期待される。

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。

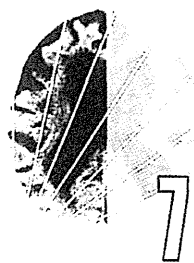
図11 非AD性認知症(大脳皮質基底核症候群)における[11C]PBB 3 PET



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

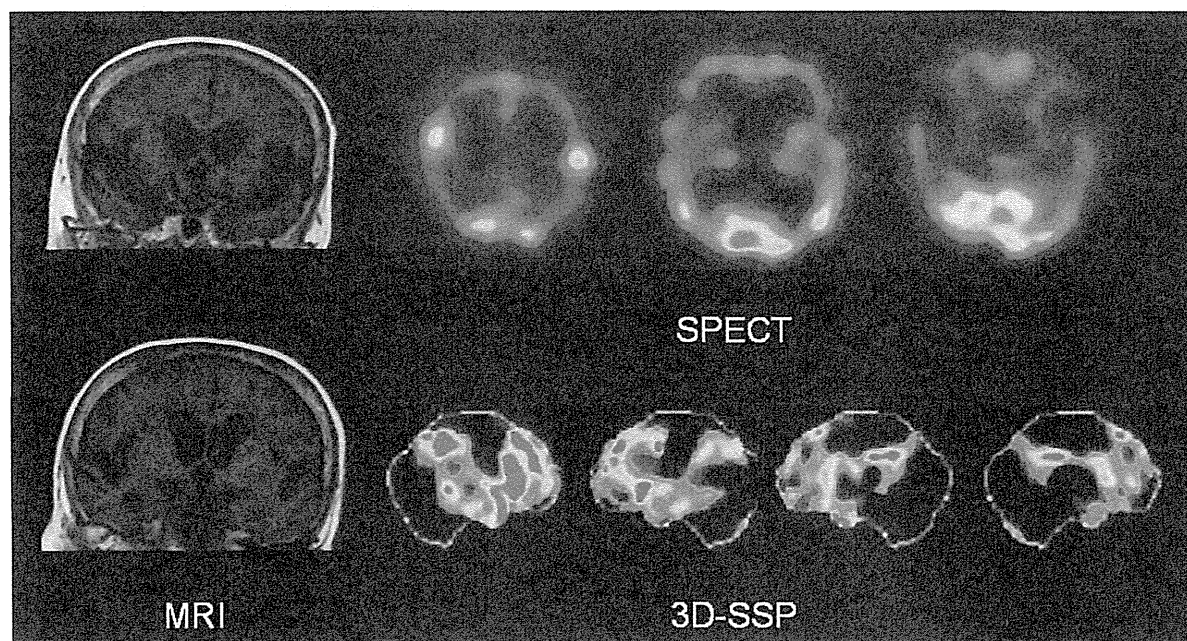
MRIにより、ADとAD以外の認知症（non-AD）を鑑別する場合に、non-ADの特徴的な萎縮を見逃さない必要があるが、ADを検出する感度の観点からは、側頭葉内側部の萎縮の評価が主体となる。最近のレビュー²⁾では、MRIによるADとnon-ADの診断能は、MCI段階の早期を含めても、感度84%、特異度74%と報告されている。しかし、評価に用いられた論文で使用されている萎縮の評価法には、目視での輪郭設定による容積測定など、日常臨床で実施することが困難な

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

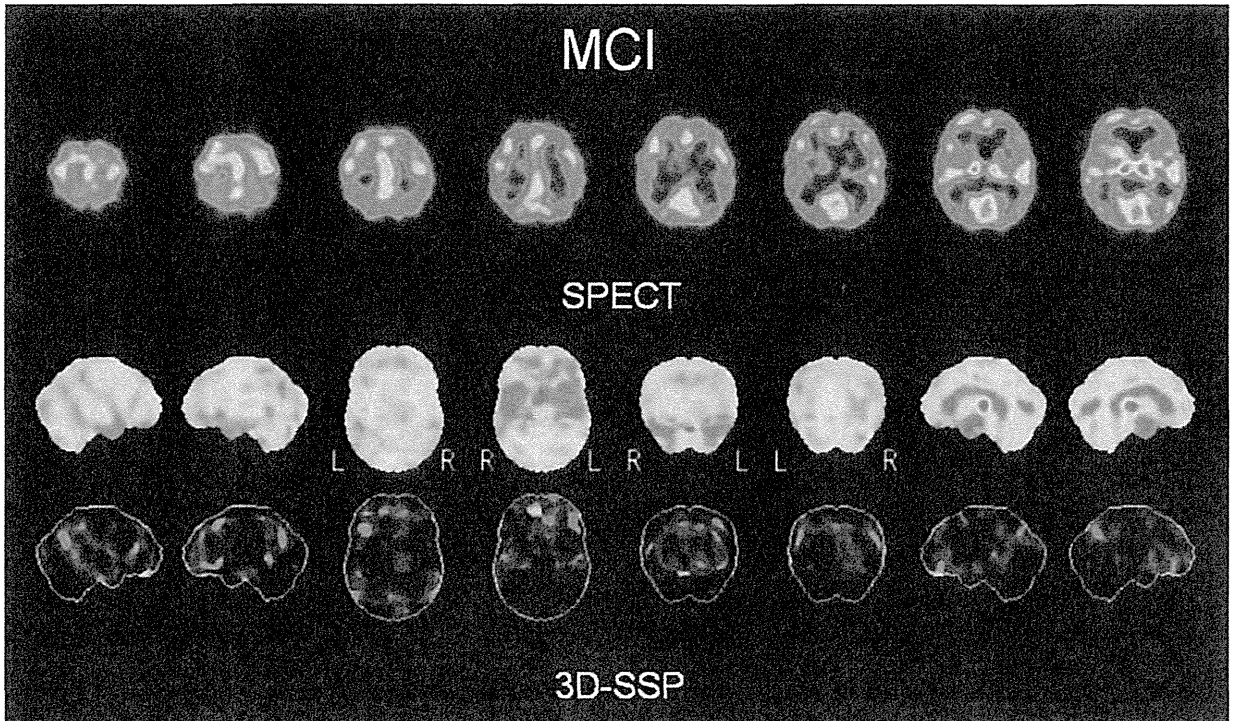
一小体型認知症 (DLB), 進行性核上性麻痺 (progressive supranuclear palsy ; PSP), 大脳皮質基底核変性症 (corticobasal degeneration ; CBD) など多くの疾患が含まれ, それらの間での鑑別も必要となる。SPECTで典型的な画像所見を示す症例では鑑別診断における確信度が増加する。それぞれの疾患における SPECT 所見の特徴については成書^{5,12,20)}を参考にされたい。複数の病態が重複する症例が存在することにも注意を払うべきである。図1に示す症例は特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal pressure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