

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。

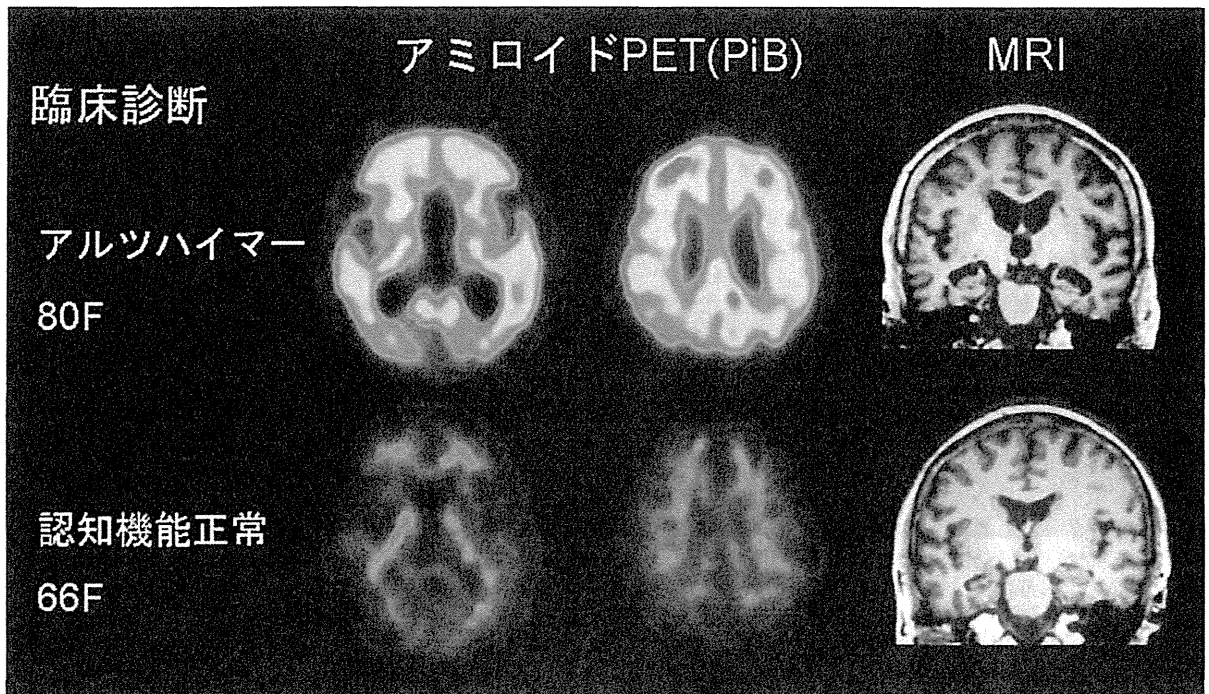
FDG-PET による MCI の段階での早期診断も、MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる。これまでの論文をまとめると感度 79%、特異度 89% である⁹⁾。また、FDG-PET による評価に加えて、アポリポタンパク E (apolipoprotein E ; APOE) 遺伝子型 (genotype) を併用するとさらに精度が上がるという報告がある^{1,10)}。脳血流 SPECT と同様に追跡期間が短いと特異度が低くなる可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。日本で行われた多施設共同研究「MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多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

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 FTL) 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

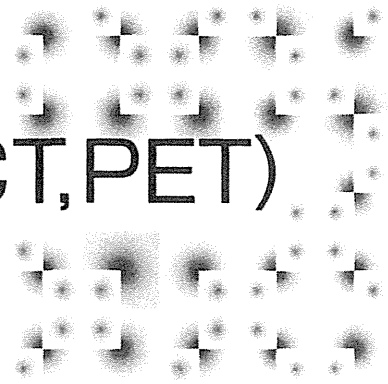
ADの画像診断では、日常診療においてはMRI, 脳血流SPECTを疾患の病態を表現するバイオマーカーと位置づけて、その有用性と限界を理解したうえで、早期診断, 鑑別診断のために、適切な検査の実施とその結果を正しく評価して診療に活かすことが重要である。まだ認知症について保険適用外のFDG-PETと、現在導入されつつあるアミロイドPETは、ADの早期診断とともに鑑別診断にもきわめて有用であるが、画像バイオマーカーとしては相補的な意味合いをもっている。ただし、これらの画像バイオマーカーの診断成績は報告によりばらつきもあるので、大規模臨床研究ADNI, J-ADNIなどの最終結果が期待される。今後、画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

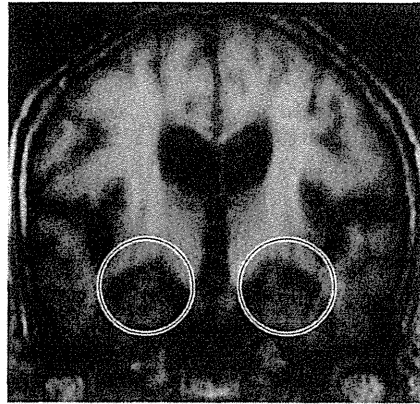
アルツハイマー病のMRIとPET/SPECT

1) 海馬萎縮とブドウ糖代謝

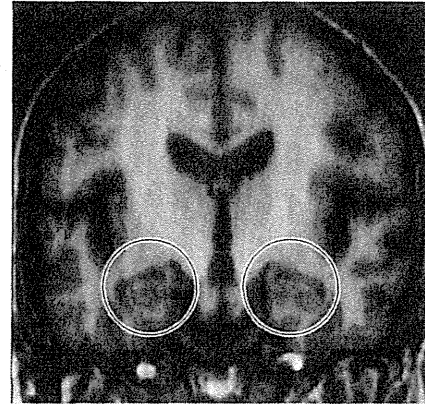
MRIでみたアルツハイマー病は、図1に示すように海馬など側頭葉内側部の萎縮が特徴的であることが知られています。一方、FDG-PETでみたアルツハイマー病は、後部帯状回や頭頂側頭葉の代謝が病気の早い段階で低下していることが特徴です（図2；口絵参照）。脳血流SPECTにおいても、FDG-PETと同様の部位で血流が低下することが知られています。このように、MRIでみた

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 ε4 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 ε4 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 ε4 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、アポリポタンパク $\epsilon 4$ 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]

