

図1 FreeSurferと用手的トレーシングによる容積測定

FreeSurferでは自動的に海馬と嗅内皮質などの構造の容積測定が可能である。

IMAGE PREVIEW P.480参照

はFMRIB's Software LibraryやFreeSurferなど他の画像解析ソフトウェアよりも分割精度に優れていることが報告されている¹⁾。

解剖学的標準化においては、従来のSPMではテンプレートに対して離散コサイン変換が用いられてきたが、最近では、より正確な標準化が可能なdiffeomorphic anatomical registration using exponentiated Lie algebra (DARTEL)と呼ばれる非線形変換がSPMに应用されている²⁾。この非線形変換は、他の画像解析ソフトウェアよりも変換精度に優れており³⁾、灰白質のみならず、白質画像も精度よく標準脳に変換できる。このため、離散コサイン変換では脳溝の開大や脳室の拡大などが存在する場合にテンプレートへの形態変換が不十分なために萎縮と評価されやすい灰白質もDARTELでは正確に容積を評価できるようになった。また、離散コサイン変換では困難であった脳室拡大における白質の解剖学的標準化もDARTELではほぼ正確に行うことができる。このようにDARTELによれば、解剖学的構造の個人差の影響を受けにくく、灰白質や白質容積そのものをより忠実に比較しうる。複雑なDARTEL

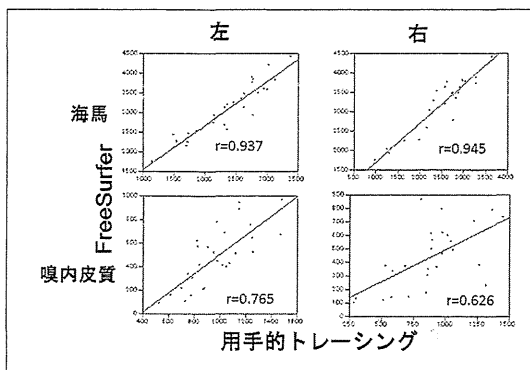


図2 FreeSurferと用手的トレーシングによる容積測定結果の比較

両方による測定結果は海馬で相関係数が0.9以上、嗅内皮質でも0.7前後と良好な有意の正相関を示す。

解析を一連の処理として行うことのできるSPMのtoolboxとして、VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8>)があり、横断のみならず縦断解析にSPM8とDARTELを用いることができる。さらに、われわれは、ロンドン大学の許可のもとに、Matlabを用いずにWindows PC上で単独で動作するVBMソフトウェアとして、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD)を開発した。VSRADは健常高齢者の脳画像データベースと統計学的に比較することにより個々の患者の局所脳容積を評価するためのSPMを応用したフリーソフトウェアである。本邦で2,000近くの施設で用いられており、MRIによる萎縮診断精度の向上が図られている。VSRADの最新バージョンはVSRAD advanceと呼ばれ、SPM8とDARTEL手法を組み合わせたものである⁴⁾。解剖学的標準化の後には、等方性の8mm立方の平滑化を行うことにより、脳機能局在の個人差をより少なくするとともに、信号対雑音比を向上させ、さらに画像の計数率分布を正規分布に近づける。健常者の画像データベースとの統計検定においては、画像

図3
adv
3年

デー
脳局
常者
すZ
設定
り一
準脳
SI
脳灰
(mc
萎縮
こん
まで
とて

認知

ア
変付

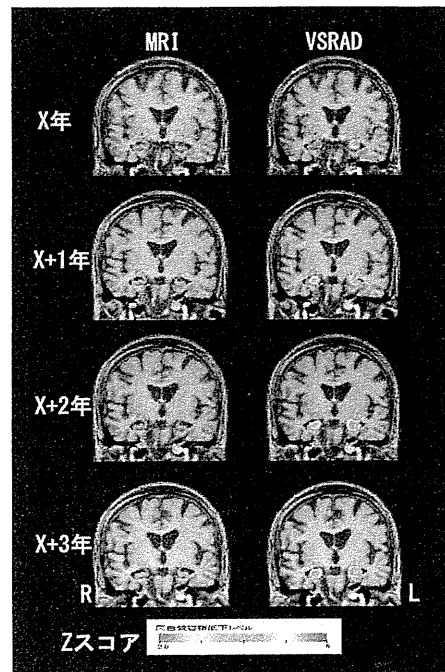


図3 65歳女性、アルツハイマー型認知症でのVSRAD advanceの有用性
3年間での内側側頭部のやや左優位の萎縮の進行の把握が容易である。

IMAGE PREVIEW P.481参照

データベースの平均画像と標準偏差画像を用いて脳局所ごとに個々の患者の灰白質や白質容積が健常者の平均容積から何標準偏差離れているかを示すZスコアを算出する。検定範囲は、あらかじめ設定された灰白質や白質のマスク画像の重畳により一定の灰白質領域となっている。検定結果は標準脳上にカラースケールマップとして表示される。

SPM8とDARTELによるVBM解析では、全脳灰白質や白質容積の総量を維持するモード(modulation)をとることができる。たとえば、萎縮している海馬をテンプレートに完璧に合わせこんだ場合に、テンプレートの海馬と同じ大きさまで大きくなるが、灰白質の総量が維持されることで海馬のボクセル値が低下することになる。

認知症性疾患におけるVBM

アルツハイマー病におけるBraakの神経原線維変化のStage分類では海馬傍回の前方部である移

行嗅内野よりはじまり(ステージI)、嗅内野に及び(ステージII)、海馬に達し(ステージIII)、海馬を充滿し(ステージIV)、新皮質連合野に達し(ステージV)、新皮質連合野に充滿する(ステージVI)とした。ステージI+IIを嗅内野ステージ、ステージIII+IVを辺縁系ステージ、ステージV+VIを新皮質ステージとする。嗅内野ステージでは認知機能正常、辺縁系ステージでは記憶障害を主とする軽度認知障害、新皮質ステージでは認知症がみられるとしている。神経原線維変化が生じている部位では、シナプス脱落および神経細胞脱落がみられる。嗅内野から海馬の神経原線維変化は加齢によってもおこり、アミロイド沈着により加速化し、新皮質にも進展するものと考えられる。構造的MRIは上記の病理変化での嗅内野ステージに相当する段階から異常を検出しようとする検査として大いに期待されている。VSRAD advanceでの脳萎縮指標は、アルツハイマー病のステージ分類とよく相関し³⁾、縦断的観察に適している(図3)。

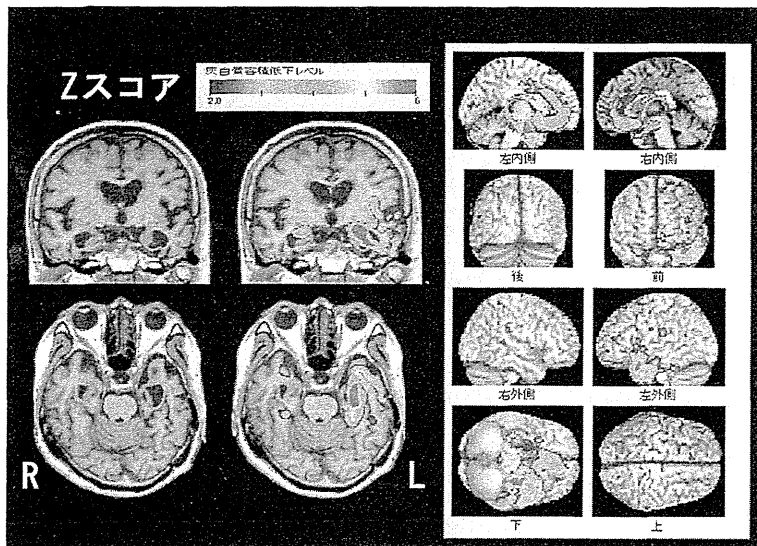


図4 73歳女性、意味性認知症でのVSRAD advanceの有用性
意味性認知症に特徴的な左側頭極の高度の萎縮がみられる。

IMAGE PREVIEW P.481参照

灰白質容積と臨床症状との関連では、内側側頭部の萎縮は記憶力と関連し、頭頂側頭葉皮質の萎縮は実行機能と関連する。神経病理学的に確定したアルツハイマー病患者の生前のMRIのVBM解析では、内側側頭部萎縮と側頭頭頂皮質萎縮の両方がみられる典型グループ、内側側頭部萎縮が乏しいグループ、および内側側頭部萎縮が優位のグループの3群に分類されると報告されている⁹⁾。内側側頭部萎縮が乏しいグループ、典型グループ、内側側頭部萎縮が優位のグループの順に発症年齢が遅くなる。

アルツハイマー病における白質容積変化は灰白質容積変化よりも軽度である。海馬傍回近傍の白質や脳梁後部に萎縮がみられるとする報告が多い。これらの白質萎縮は記憶の神経回路網に近接する。これらの白質萎縮は、近接する灰白質病変にともなう2次的変性とする考えと、1次性の白質変性が隣接する灰白質変性を加速するという考えがある。

アルツハイマー病以外の認知症性疾患の診断に

もVBMが用いられつつある。レビー小体型認知症では、中脳萎縮がみられる例が多いとする報告がある⁷⁾。前頭側頭葉変性症ではVBM解析の有用性が高い(図4)。正常圧水頭症では、内側側頭部やシルビウス裂周囲皮質の萎縮に対し、高位円蓋部の灰白質容積が相対的に増加している。進行性核上性麻痺では、中脳萎縮が白質容積低下として明瞭に検出される(図5)。大脳皮質基底核変性症では、左右差のめだつ前頭頭頂葉萎縮が灰白質と白質の両方でみられる。

おわりに

認知症の日常臨床で用いられる画像診断において、MRIは本邦で広く普及しており、放射線被ばくもなく、安価かつ容易に繰り返し施行可能なため広く用いられている。MRI固有の欠点である幾何学的歪みもファントムを用いた補正法⁸⁾などの応用により容積測定精度向上がみられる。

Fre
エア
アル
果判
られ
.....
参考
1) E
a
r
i
2
2) A
a
3) F
a
f
4) M

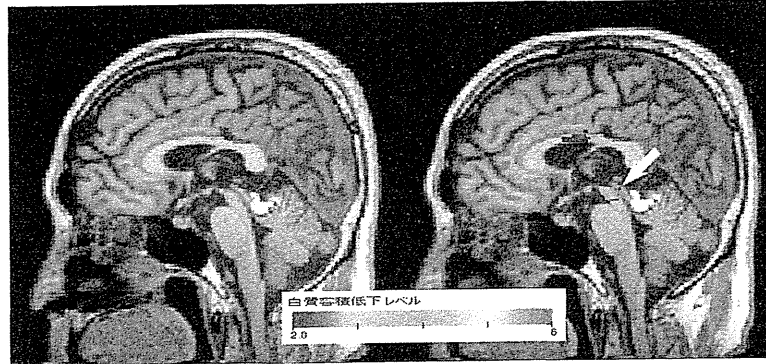


図5 58歳男性、進行性核上性麻痺でのVSRAD advanceの有用性
白質の限局性容積低下が中脳にみられる(矢印)。進行性核上性麻痺の診断が容易になる。

IMAGE PREVIEW P.482参照

FreeSurferやVSRADなどの自動解析ソフトウェアは認知症の早期診断や鑑別診断のみならず、アルツハイマー型認知症に対する根治治療薬の効果判定など、今後ますます有用性が高まると考えられる。

参考文献

- 1) Eggert LD et al: Accuracy and reliability of automated gray matter segmentation pathways on real and simulated structural magnetic resonance images of the human brain. PLoS One 7(9): e45081, 2012
- 2) Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. Neuroimage 38(1): 95-113, 2007
- 3) Klein A et al: Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. Neuroimage 46(3): 786-802, 2009
- 4) Matsuda H et al: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. AJNR Am J Neuroradiol 33(6): 1109-1114, 2012
- 5) Matsuda H: Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. Aging Dis 4(1): 29-37, 2013
- 6) Whitwell JL et al: Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. Lancet Neurol 11(10): 868-877, 2012
- 7) Nakatsuka T et al: Discrimination of dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease using voxel-based morphometry of white matter by statistical parametric mapping 8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated Lie algebra. Neuroradiology (in press)
- 8) Maikusa N et al: Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. Med Phys (in press)

認知症の画像診断における海馬

松田博史

Clinical Neuroscience 別冊

Vol. 31 No. 12 2013年12月1日発行

中外医学社

認知症の画像診断における海馬

松田 博史

はじめに

認知症性疾患の最も多くを占めるアルツハイマー病 (AD) の基本病理は、老人斑と神経原線維変化、および神経細胞脱落である。アミロイドカスケード仮説は、アミロイド β 蛋白 ($A\beta$) の沈着が原因となり神経原線維変化と神経細胞脱落を惹起するというものである。従来、AD の診断は認知症の診断基準を満たして初めて可能となるものであったが、より早期の治療介入を考慮する上では認知症の診断基準を満たす前での診断が望ましい。2011年に米国立老化研究所とアルツハイマー病協会 (NIA-AA) から提唱された新しい AD の診断基準¹⁾では、従来の AD による認知症 (AD dementia) に加え、認知症の未だみられない軽度認知障害 (MCI due to AD)、さらには認知障害のない発症前 (preclinical AD) の段階が新たな診断分類として呈示された。これは、最近、発展の著しい画像診断技術や脳脊髄液検査により、AD に特徴的な病理のバイオマーカーを認知症の発症前から検出できるようになったことによる。ただし、これらのバイオマーカーが検出されても必ずしも認知症に進展するとは限らず、バイオマーカーを含めた診断基準は研究用の位置づけにとどまっている。

Preclinical AD の研究基準は3段階に分けられる。第1段階は、 $A\beta$ 沈着がアミロイド PET 画像でみられ、髄液 $A\beta_{1-42}$ が低下しているものの無症候の時期である。第2段階は、 $A\beta$ 沈着がアミロイド PET 画像でみられ、髄液のタウ・リン酸化タウ蛋白の上昇がみられる。さらに、嗅内皮質の菲薄化と海馬萎縮がみられるとともに糖代謝 PET や機能的 MRI で機能低下が検出されることから、神経変性が始まっていると考えられるものの認知機能は正常に保たれる時期である。第3段階は、神経変性がさらに進行しているものの認知機能は軽度の低下にとどまり、軽度認知障害の診断基準を満たさない時期である。いずれの段階でも $A\beta$ 沈着を示すバイオマーカー陽性が必須条件である。このように、preclinical AD の診断において、本邦で広く普及し放射線被曝もなく安全に繰り返し検査が可能な MRI は、第2段階から嗅内皮質や海馬の萎縮を検出しうる早期診断の画像検査として大いに期待されている。

海馬体積測定法

AD では、内側側頭部構造の中でも海馬傍回の最前部で

まつだ ひろし 国立精神・神経医療研究センター/脳病態統合イ
メージングセンター・センター長

ある嗅内皮質の萎縮が最も早期にみられる。しかし、この嗅内皮質の容積は両側合わせても正常者で 2 mL に満たない。また、この部位の境界を決定する側副溝などの解剖学的ランドマークに変異が多いことから、用手的な関心領域の設定による嗅内皮質容積の絶対値測定は以前より試みられてきたものの、その測定誤差が大きな問題となっている。嗅内皮質に比べて、海馬は両側合わせると正常者で 7 mL 近くあり、境界も嗅内皮質に比べれば明確であるので、数多くの報告がみられる。ただし、AD 以外の疾患でも海馬萎縮は高頻度でみられるため、嗅内皮質萎縮より特異性に乏しい。AD では正常加齢に比べ、内側側頭部の萎縮の進行が数倍早いことが知られており、縦断的に測定することも重要である。しかし、1年における萎縮率は 10% 未満のことが多く、海馬においても 0.5 mL 未満の測定精度が要求されることになる。1 mm 前後の数スライスに関心領域を設定しなければならない用手的測定法は、精度および労力の点から用いられなくなりつつある。

この用手的測定に代わって、最近、コンピュータによる脳体積測定が数多く発表されるようになってきた。最も汎用されているソフトウェアに FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>) がある。このソフトウェアを用いれば自動的に嗅内皮質や海馬体積が算出されるのに加え、全脳領域の詳細な測定値を得ることができる。さらに、皮質厚の測定も可能である。海馬においては用手的な測定結果と 0.8 を超える相関係数が得られている。ただし、1症例の測定結果を得るためには 10 時間以上要すること、脳実質の抽出が不良の場合には測定値の信頼性が落ちるので用手的な修正を加えなければならないことなど、日常臨床で用いられていくためには未だ多くのハードルがある。

認知症の日常臨床における脳萎縮評価法として最も普及している手法に、ロンドン大学の Ashburner らにより開発された MRI を統計学的に解析する Voxel-based morphometry (VBM)²⁾ がある。われわれはロンドン大学の許可のもとに、Windows PC 上で単独で動作する VBM ソフトウェアとして Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD[®])³⁾ を開発した。VSRAD[®] は健常高齢者の脳画像データベースと統計学的に比較することにより個々の患者の相対的な局所脳容積を評価するためのフリーソフトウェアである。VSRAD[®] では全脳領域の画像のボクセル単位での灰白質濃度の統計検定を行うことができる。統計検定においては、健常者の画

0289-0585/13/¥500/論文/JCOPY

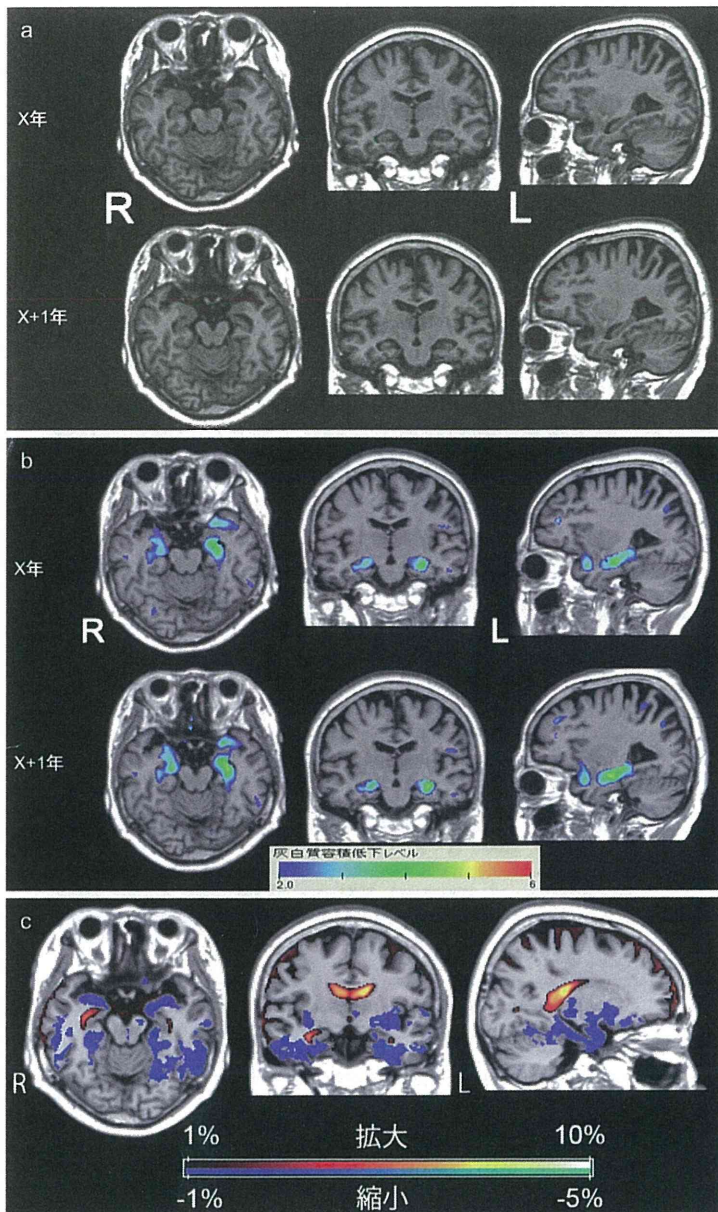


図 1 AD 初期の 70 歳代女性の経年的 MRI と萎縮解析

a) 海馬を中心とする両側内側側頭部の軽度の萎縮がみられるが、1年後の萎縮の進行を視覚で評価することは困難。

b) VSRAD®による萎縮評価にて、左側優位の両側内側側頭部の萎縮を示す Zスコアマップがみられる。内側側頭部の Zスコアは左側で 2.72→3.07、右側で 2.07→2.28 と 1 年間で増加している。FreeSurfer による体積測定では左海馬が 1.83 mL→1.76 mL、右海馬が 2.24 mL→2.07 mL と 1 年間で縮小している。

c) Tensor-based morphometry による経年的評価にて、1 年間の経過で縮小した部位と拡大した部位を分けて % 表示。扁桃、海馬、嗅内皮質を中心とした内側側頭部および側頭葉新皮質において、寒色系スケールで示した縮小部位がみられる。一方、側脳室および脳室も膜下腔において、暖色系スケールで示した拡大部位がみられる。

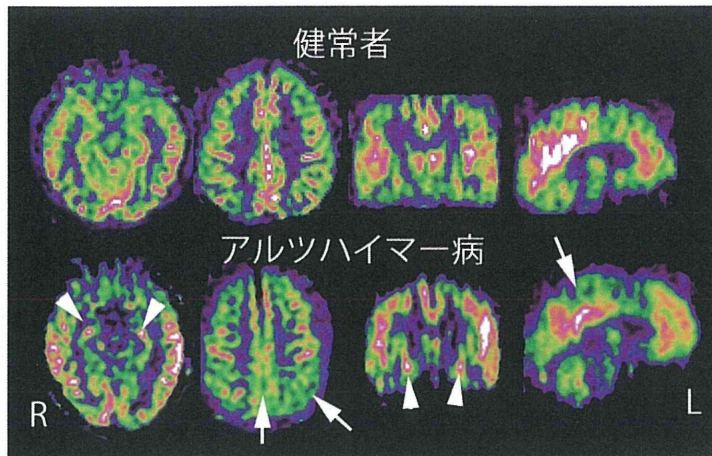


図 2 Arterial spin labeling によるアルツハイマー病 (AD) における脳血流 (帝京大学放射線科 大場 洋先生ご提供)

健常者に比べて、AD 患者では両側海馬の血流が高い (矢頭)。一方、後部帯状回から楔前部および頭頂葉皮質では血流が低い (矢印)。

像データベースの平均画像と標準偏差画像を用いて、脳局所ごとに個々の患者の灰白質濃度が健常者の平均濃度から何標準偏差分、離れているかを示す Z スコアを算出する (図 1 a, b)。

縦断的な萎縮の進行を観察しうる解析手法に Tensor-based morphometry (TBM)⁴⁾がある。ベースライン画像に対して、高次元非線形変換を行い経過観察における萎縮の進行した画像を形態的に完全に合わせこむ。この際に得られる変形場の画像から個々の領域の萎縮率や拡大率を画像化する手法である (図 1 c)。VBM に比べて TBM は普及度が低いものの、ハンドリングに優れたソフトウェアが登場すれば広く普及しうる可能性を秘めている。

AD における海馬体積

Braak のステージ分類では AD における神経原線維変化は、海馬傍回の前部部である移行嗅内皮質より始まり (ステージ I)、嗅内皮質に及び (ステージ II)、海馬に達し (ステージ III)、海馬を充満し (ステージ IV)、新皮質連合野に達し (ステージ V)、新皮質連合野に充満する (ステージ VI) とされている。ステージ I + II を嗅内皮質ステージ、ステージ III + IV を辺縁系ステージ、ステージ V + VI を新皮質ステージとする。嗅内皮質ステージでは認知機能正常、辺縁系ステージでは記憶障害を主とする軽度認知障害、新皮質ステージでは認知症がみられるとされている。嗅内皮質から海馬の神経原線維変化は加齢によってもおこり、アミロイド沈着により加速化し、新皮質にも進展するものと考えられる。神経原線維変化が生じている部位ではシナプス脱落および神経細胞脱落がみられ、MRI は上記の病理変化での嗅内皮質や辺縁系ステージに相当する段階から神経細胞脱落による萎縮を検出しうる検査として大いに期待される。

MCI, AD における海馬体積を健常人と比較したメタ解

析⁵⁾では、MCIにおいて左海馬は正常人に比べて平均12.9%の低下、右海馬は平均11.1%の低下がみられる。また、ADにおいて左海馬は正常人に比べて平均24.2%の低下、右海馬は平均23.2%の低下がみられる。左海馬は右海馬に比べて、MCIでは平均9.1%、ADでは平均6.3%、健常人では平均5.8%と体積が小さい傾向にある。

他の報告でもADおよび健常人、左海馬の体積が右海馬に比べて平均1.7%および1.8%と小さい⁶⁾。また、経過観察における年間萎縮率は、controlでは右海馬1.1%、左海馬1.2%と差異はないが、ADでは右海馬6.3%、左海馬4.6%と右海馬の萎縮率が高い。この結果、ADでは海馬体積の左右差が減少していくことになる。

ADの発症時期と海馬体積に関連がみられる。神経病理学的に確定したAD患者の生前のMRIのVBM解析⁷⁾では、海馬萎縮と側頭頭頂皮質萎縮の両方がみられる典型グループ、海馬萎縮が乏しいグループ、および海馬萎縮が優位のグループの3群に分類される。海馬萎縮が乏しく側頭頭頂皮質萎縮が優位のグループ、典型グループ、側頭頭頂皮質萎縮が乏しく海馬萎縮が優位のグループの順に発症年齢が遅くなる。

MCIからADに移行する予測因子としての海馬体積に関していくつかの報告がみられる。3年間の追跡において、最初の1年間でADに移行した群(progressive MCI; pMCI-early)と、その後の2年間でADに移行した群(progressive MCI; pMCI-late)、および追跡中に移行しなかった群(stable MCI; sMCI)に分類して検討すると、pMCI-earlyとsMCIの鑑別精度は、FreeSurferで測定した初回時の左海馬体積で66%、右海馬体積で61%であったという⁸⁾。この精度は臨床心理データよりも同等以上であった。また、pMCI-earlyとpMCI-lateを合わせるとsMCIとの鑑別精度は左海馬で61%、右海馬で54%と、他の臨床心理データよりも優れていると報告されている。さらに、メタ解析では左海馬および海馬傍回の体積がMCIからADへの移行を最も予測しうるとされている⁹⁾。

MCIからADへの進行予測に関して、FDG-PET、MRI、脳血流SPECT所見の感度、特異度を比較したメタ解析がみられる¹⁰⁾。それによれば、FDG-PETが最も良好であり感度が88.8%、特異度が84.9%である。脳血流SPECTは感度が83.8%、特異度が70.4%、MRIでの海馬萎縮所見は感度が72.8%、特異度が81.0%であり、SPECTとMRIは同程度としている。

ADにおける海馬血流・代謝

ADでは選択的な海馬萎縮がみられるにもかかわらず、海馬の血流や代謝は何らかの代償機転により保たれる傾向にある。PETやSPECTでは空間解像力が乏しいために、部分容積効果により海馬血流や代謝は過小評価される。それにもかかわらず、AD初期では後部帯状回や楔前部の血

流・代謝低下に比べてめだたない。部分容積効果を補正すると、AD初期では海馬血流・代謝は正常からむしろ相対的に増加する傾向を示す¹¹⁾。部分容積効果を受けにくいMRIによるArterial spin labelingによる血流評価では、正常よりも高い海馬血流がADでみられている¹²⁾。

むすび

MRIにより測定される海馬体積は、ADの進行を反映する重要なバイオマーカーである。ADの根治治療薬の臨床試験がpreclinical ADやMCIに対して行われようとしているが、海馬萎縮の抑制効果を評価するためには極めて高精度のMRI測定が必要となる。最近、普及が著しい3テスラのMRIは空間解像力および高い信号対雑音比を有するものの、幾何学的歪みや信号値不均一性が強く、これらの補正が必要となっている。われわれが開発したファントムを用いた補正法¹³⁾は有効な手法と考える。

文献

- 1) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, 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*. 2011; 7: 280-92.
- 2) Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage*. 2000; 11: 805-21.
- 3) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, et al. Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2012; 33: 1109-14.
- 4) Lu PH, Thompson PM, Leow A, et al. Apolipoprotein E genotype is associated with temporal and hippocampal atrophy rates in healthy elderly adults: a tensor-based morphometry study. *J Alzheimers Dis*. 2011; 23: 433-42.
- 5) Shi F, Liu B, Zhou Y, et al. Hippocampal volume and asymmetry in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: meta-analyses of MRI studies. *Hippocampus*. 2009; 19: 1055-64.
- 6) Barnes J, Scahill RI, Schott JM, et al. Does Alzheimer's disease affect hippocampal asymmetry? Evidence from a cross-sectional and longitudinal volumetric MRI study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2005; 19: 338-44.
- 7) Whitwell JL, Dickson DW, Murray ME, et al. Neuroimaging correlates of pathologically defined subtypes of Alzheimer's disease: a case-control study. *Lancet Neurol*. 2012; 11: 868-77.
- 8) Gaser C, Franke K, Klöppel S, et al. *BrainAGE* in mild cognitive impaired patients: predicting the conversion to Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2013; 8: e67346.
- 9) Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, et al. Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging*. 2011; 32: 1733-41.
- 10) 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*. 2009; 30: 404-10.
- 11) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, et al. Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 1658-69.
- 12) Alsop DC, Casement M, de Bazelaire C, et al. Hippocampal hyperperfusion in Alzheimer's disease. *NeuroImage*. 2008; 42: 1267-74.
- 13) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, et al. Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys*. 2013; 40: 062303.

Pharma

The Review of Medicine and Pharmacology

Medica

Volume 32

別刷

メヂカルレビュー社

MRI-VBMの臨床応用

国立精神・神経医療研究センター脳病態統合イメージングセンター

松田 博史

KEY WORDS

- MRI
- voxel-based morphometry (VBM)
- VSRAD[®]
- tensor-based morphometry (TBM)

はじめに

生体脳構造の詳細な体積測定は、認知症の早期診断や鑑別診断、および進行度評価に必須の診断法である。この体積測定法として最もよく用いられている画像は、間隙のない1mmぐらいの薄いスライス厚で撮像された三次元のT1強調のMRIである。この脳体積測定法には、脳解剖を熟知したうえで用手的に行う方法がとられてきた。しかし、測定が比較的容易な海馬でさえ、測定者によって値がかなり異なるため、欧州を中心に測定法の標準化が行われている (<http://www.hippocampal-protocol.net/SOPs/index.html>)。一方、今世紀に入ってからコンピュータによる自動的体積測定法も広く用いられるようになってきた。脳体積の絶対値測定法として最も汎用されているソフトウェアに、米国で開発されたFreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)がある。このソフトウェアを用いれば、

アルツハイマー病で最初に脳萎縮がみられるとされる嗅内皮質や海馬の体積が自動的に算出されるのに加え、全脳領域の詳細な体積測定値を得ることができる。さらに、皮質厚も測定しうる。海馬においては用手的な測定結果と0.8を超える相関係数が得られており、世界的な標準手法として用いられつつある。ただし、1症例の測定結果を得るためには10数時間要すること、脳実質の抽出が不良の場合には測定値の信頼性が落ちるので用手的な修正を加えなければならないこと、FreeSurferのバージョンや使用するコンピュータのoperating systemにより測定結果がやや異なること、Linuxベースのソフトウェアでありgraphic user interfaceも不備なこともありハンドリングが難解なことなど、日常臨床で用いられていくためにはいまだ多くのハードルがある。

Clinical application of voxel-based morphometry using MRI.

Hiroshi Matsuda (センター長)

I. voxel-based morphometry

脳体積の絶対値測定ではなく統計学的な測定手法として広く普及している方法に voxel-based morphometry (VBM) がある。VBMの概念は英国の Ashburnerらにより提唱された¹⁾。米国の MathWorks社が開発している数値解析ソフトウェアである Matlab上で動く Statistical Parametric Mapping (SPM) でVBM処理が可能であり、世界中で広く用いられている。

VBM処理では組織分割と解剖学的標準化が重要である。組織分割とは、MRIを灰白質、白質、脳脊髄液のコンパートメントに自動的に分割することである。この分割においてはT1強調像の信号値分布と、脳の位置ごとに灰白質、白質、脳脊髄液のどの組織に属する可能性が高いかという情報である事前確率マップに基づいて、各ボクセルがそれぞれの組織をどれくらい含むかが算出される。事前確率マップは標準脳画像の上に定義されているため、このマップを被検者画像の形状に合わせる処理が必要となる。この分割精度で問題となるのは、頭蓋骨の板間層や静脈、および白質の低信号領域などの灰白質と似た信号値を呈する組織が灰白質と誤認されうることである。この誤認を防ぐために行われてきた方法に optimized VBMがある。この方法では、まず、MRIの組織分割を被検者脳上で行い、得られた灰白質成分画像を灰白質のテンプレートを用いて解剖学的標準化を行う。この解剖学的標準化に用いられた変形パラメータをMRIの原画像に応用し解剖学的標準化を再度行う。この後、標準脳図譜上で再度、組

織分割を行うことにより、精度の高い組織分割を行う手法である。最近では、この optimized VBMのサイクリックな処理過程を1つの処理としてまとめ、さらに信号値の不均一性補正も強化された unified segmentation手法がSPMで多用されるようになってきている。SPMの unified segmentationはFMRIB's Software LibraryやFreeSurferなど他の画像解析ソフトウェアよりも分割精度に優れることが報告されている²⁾。

解剖学的標準化においては、従来のSPMではテンプレートに対して離散コサイン変換が用いられてきたが、最近では、より正確な標準化が可能な diffeomorphic anatomical registration using exponentiated Lie algebra (DARTEL) と呼ばれる非線形変換がSPMに応用されている³⁾。この非線形変換は、他の画像解析ソフトウェアよりも変換精度に優れており、灰白質のみならず、白質画像も精度よく標準脳に変換できる⁴⁾。このため、離散コサイン変換では脳溝の開大や脳室の拡大などが存在する場合にテンプレートへの形態変換が不十分なために萎縮と評価されやすい灰白質も、DARTELでは正確に体積を評価できるようになった。また、離散コサイン変換では困難であった脳室拡大における白質の解剖学的標準化も、DARTELではほぼ正確に行うことができる。このようにDARTELによれば、解剖学的構造の個人差の影響を受けにくく、灰白質や白質体積そのものをより忠実に比較しうる。複雑なDARTEL解析を一連の処理として行うことのできるSPMの toolboxとして、VBM8 toolbox (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/vbm8>) があり、横断のみならず縦断解析に

SPM8とDARTELを用いることができる。

II. VSRAD[®]

われわれは、ロンドン大学の許可のもとに、Matlabを用いずにWindows PC上で単独で動作する簡便なVBMソフトウェアとして、Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD[®])を開発した(図1)。VSRAD[®]は健常高齢者の脳画像データベースと統計学的に比較することにより個々の患者の局所脳体積を評価するためのSPMを応用したフリーソフトウェアである。わが国で2,000以上の施設で用いられており、MRIによる萎縮診断精度の向上が図られている。VSRAD[®]の最新バージョンはVSRAD[®] advanceと呼ばれ、SPM8とDARTEL手法を組み合わせたものである⁵⁾。解剖学的標準化の後には、等方性の8mm立方の平滑化を行うことにより、脳機能局在の個人差をより少なくするとともに、信号対雑音比を向上させ、さらに画像の計数率分布を正規分布に近づける。健常者の画像データベースとの統計検定においては、画像データベースの平均画像と標準偏差画像を用いて、脳局所ごとに個々の患者の灰白質や白質体積が健常者の平均体積から何標準偏差離れているかを示すZスコアを算出する。検定範囲は、あらかじめ設定された灰白質や白質のマスク画像の重畳により一定の灰白質領域となっている。検定結果は標準脳上にカラースケールマップとして表示される。

Optimized VBMやSPM8とDARTELによるVBM解析では、全脳灰白

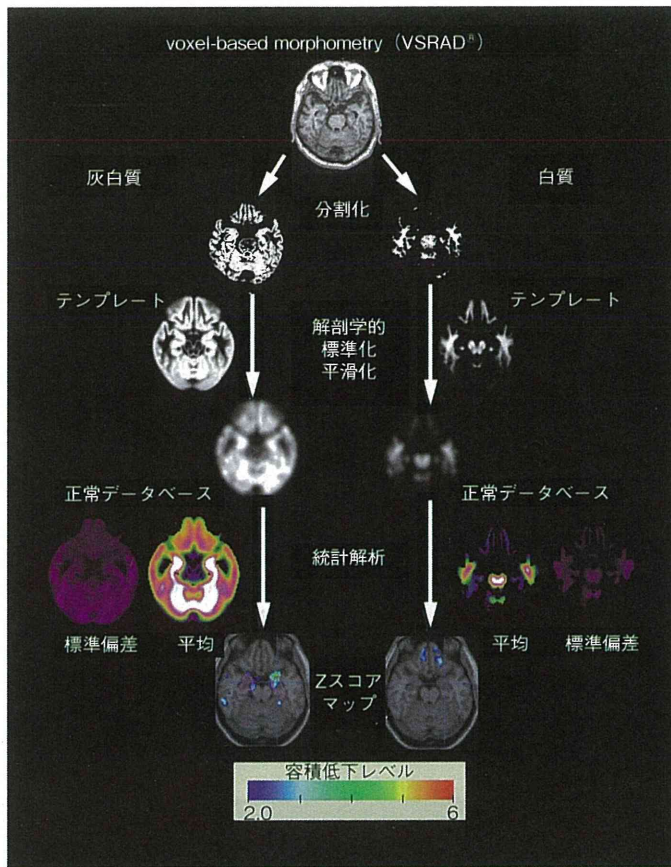


図1. VSRAD®の処理過程

原画像を灰白質と白質に分割し、その後、テンプレートの形に線形変換と非線形変換を用いて合わせこむ(解剖学的標準化)。さらに平滑化を行い、同様に処理された正常データベースの平均および標準偏差画像を用いて、患者画像と正常データベースを統計学的に比較し、Zスコアマップ画像を得る。

質や白質体積の総量を維持するモード(modulation)もとることができる。たとえば、萎縮している海馬をテンプレートに完璧に合わせこんだ場合に、テンプレートの海馬と同じ大きさまで大きくなるが、灰白質の総量が維持されることで海馬のボクセル値が低下することになる。

Ⅲ. tensor-based morphometry

健常者のデータベースを必要とするVBMに対し、データベースなしで

個々の患者において縦断的な萎縮の進行を観察しうる解析手法にtensor-based morphometry (TBM)⁶⁾がある(図2)。ベースライン画像に対して、高次元非線形変換を行い経過観察における萎縮の進行した画像を形態的に完全に合わせこむ。この際に得られる変形場の画像から、個々の領域の萎縮率や拡大率を%表示で画像化する手法である。VBMに比べてTBMは普及度が低いものの、ハンドリングに優れたソフトウェアが登場すれば、広く普及しうる可能性を秘めている。VBMとTBMをアルツハイマー病の縦断的解

析に応用した例を図3に示す。両解析法の組み合わせにより、横断的および縦断的な体積変化の解釈がより容易となる。

おわりに

MRIデータは信号強度不均一性に加え、主として傾斜磁場に起因する幾何学的歪みが存在するため、測定誤差は避けられない。この歪みは今後使用頻度が高まる高磁場MRI装置ほど大きい。現在、このような信号値不均一性や歪み補正の標準化がJapanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiativeで開発された⁷⁾。いまだ検討されねばならない課題は残るものの、MRIによる萎縮定量法は認知症の早期診断や鑑別診断のみならず、アルツハイマー型認知症に対する根治治療薬の効果判定などに、その重要性が今後ますます高まるものと考えられる。

文献

- 1) Ashburner J, Friston KJ : Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 11 (6 Pt 1) : 805-821, 2000
- 2) Eggert LD, Sommer J, Jansen A, et al : Accuracy and reliability of automated gray matter segmentation pathways on real and simulated structural magnetic resonance images of the human brain. *PLoS One* 7 : e45081, 2012
- 3) Ashburner J : A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38 : 95-113, 2007
- 4) Klein A, Andersson J, Ardekani BA, et al : Evaluation of 14 nonlinear deformation algorithms applied to human brain MRI registration. *Neuroimage* 46 : 786-802, 2009
- 5) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, et al : Automatic voxel-based mor-

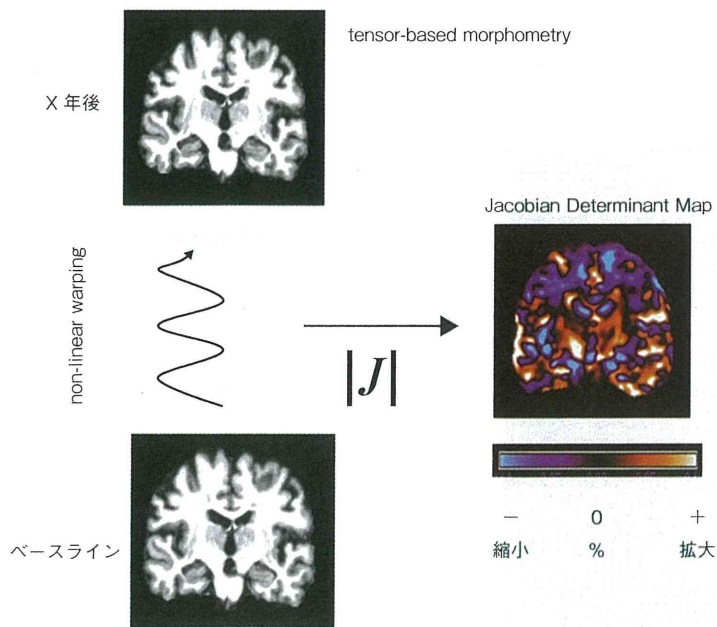


図2. TBMの処理過程

ベースラインのMR画像をX年後の画像に高次元非線形変換により完全に合わせこむ。その際のヤコビアン ($|J|$) から拡大率と縮小率を%でカラー表示する。

phometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 33 : 1109–1114, 2012

- 6) Hua X, Hibar DP, Ching CR, et al : Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Unbiased tensor-based morphometry : improved robustness and sample size estimates for Alzheimer's disease clinical trials. *Neuroimage* 66 : 648–661, 2013
- 7) Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, et al : Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom. *Med Phys* 40 : 062303, 2013

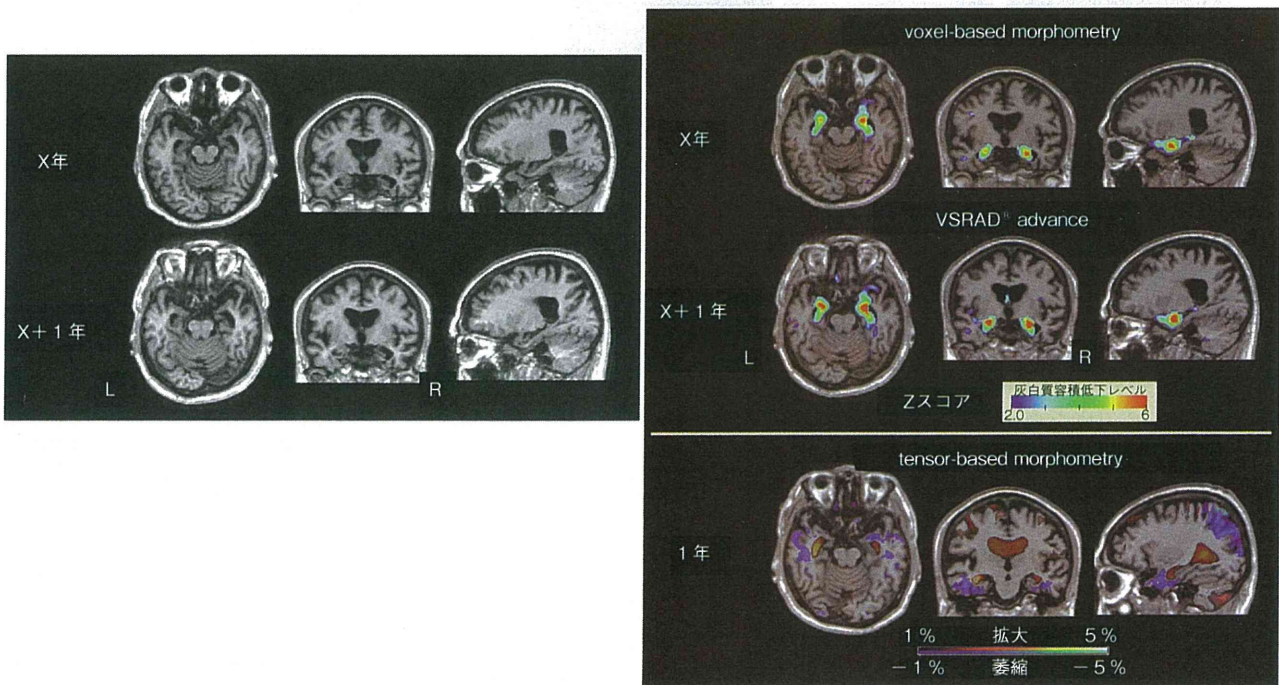


図3. アルツハイマー病患者脳のVBMとTBM

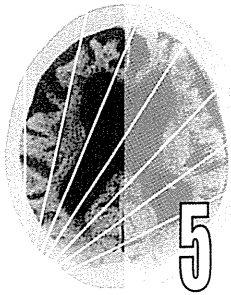
- A : ベースライン (X年) と 1年後 (X+1年) の全脳T1強調MRI画像。内側側頭部の萎縮がみられるが、視覚では1年間での進行評価が困難である。
- B : VBM (VSRAD[®] advance) では、両側内側側頭部の萎縮を示すZスコアが左側優位にみられ、1年後にZスコアが増大している。TBMでは、1年間で側脳室拡大が進行し、両側側頭葉底部から側頭極および頭頂葉皮質の萎縮の進行がみられる。

基礎講座

老年精神医学と Brain Imaging ⑤

アミロイドイメージングの基礎

石井賢二



アミロイドイメージングの基礎

石井賢二 (東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム)

老年精神医学雑誌 24 : 503-512, 2013

はじめに

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイド β (amyloid β ; A β) の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術であり、この技術の実用化が、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の臨床研究にブレークスルーをもたらした。これは、従来は死後脳の病理学的検索から類推されていたA β 脳内沈着とAD発症との関係が、生きた人の経時的観察によって検証できるようになったからである。アミロイドカスケード仮説¹⁾では、A β 脳内沈着がADの最も早期のイベントとして無症候のうちに始まり、それに引き続く神経機能障害、タウ沈着、神経細胞脱落、それらの総和的結果としての認知機能障害の発現、という病態進展の流れが想定されている。現在 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究をはじめとする追跡研究によって細部の病態メカニズムを確認しながら、疾患の早期診断・発症予測法を確立するとともに、どのようなタイミングで、どのような介入を行うことがこの疾患の克服につながるのかが検討されつつある。

アミロイドイメージングが脳における老人斑の密度を推定する診断技術であるならば、その有用性は臨床診断や他の画像診断との対比ではなく、死後ないし生検脳病理所見とPET所見とを対比することによってしか検証することはできない。

世界的標準薬として使われている¹¹C-PiB (Pittsburgh Compound-B) や、現在治験の進められている診断薬では、AD診断に匹敵するレベルの老人斑密度では、PETと病理の相関がきわめて良好にあることが確認されつつあり²⁾、アミロイドイメージングを用いた臨床研究の意義もよりいっそう明確なものとなってきている。

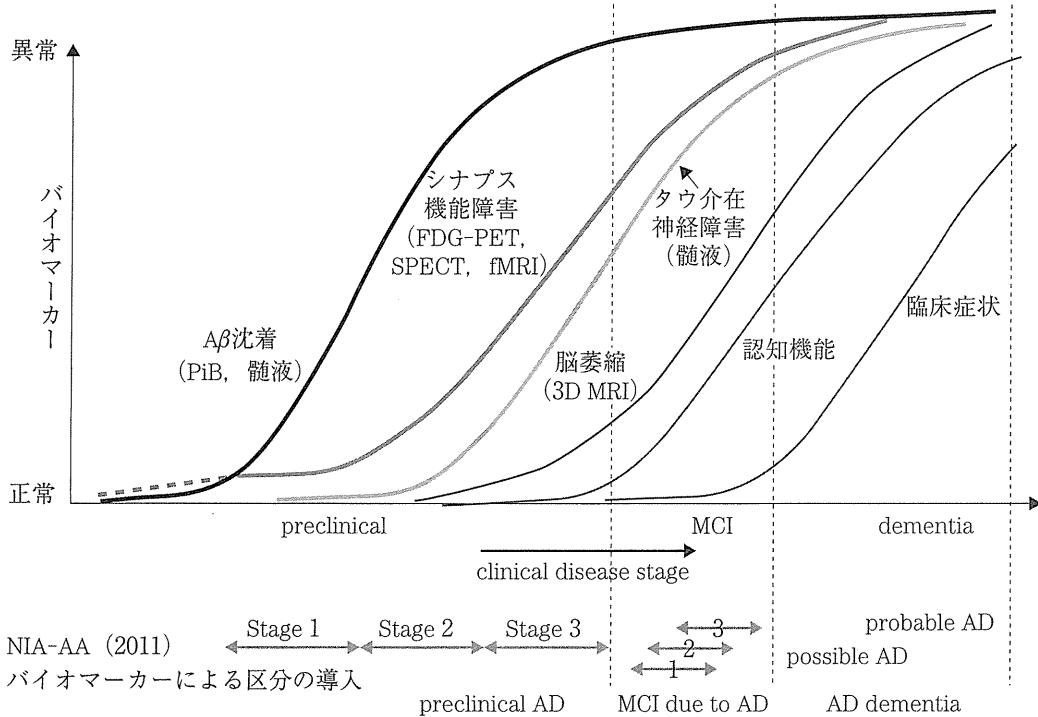
2011年に27年ぶりに改訂されたADの臨床診断基準には、病態進展を客観的に示す指標として、アミロイドイメージングを含むバイオマーカーが組み込まれた(図1)³⁾。こうした流れを背景に、2012年4月、アメリカ食品医薬品局(FDA)はアミロイドイメージング診断薬¹⁸F-florbetapir (AV-45)を新薬として承認し、日常臨床での使用も可能となった。本稿では、アミロイドイメージングについて、これまでの知見を概説するとともに、今後のAD診療や治療薬開発になにをもたらすのかについて考察したい。

I. アミロイドイメージング診断薬開発の現状

これまで提案されたアミロイドイメージング診断薬は、アミロイド組織染色に用いられている色素であるコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物を放射性同位元素で標識したものである(図2)。ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発された¹¹C-PiBはA β に対する結合性の感度と特異性いずれもが高い優れた性質をもち、世界の多数の施設でこれを用いた臨床研究が積み

Kenji Ishii
〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

ADの進展におけるバイオマーカーの変化と新しい診断基準



(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. *Alzheimer's Dement*, 7 : 280-292, 2011 より改変引用)

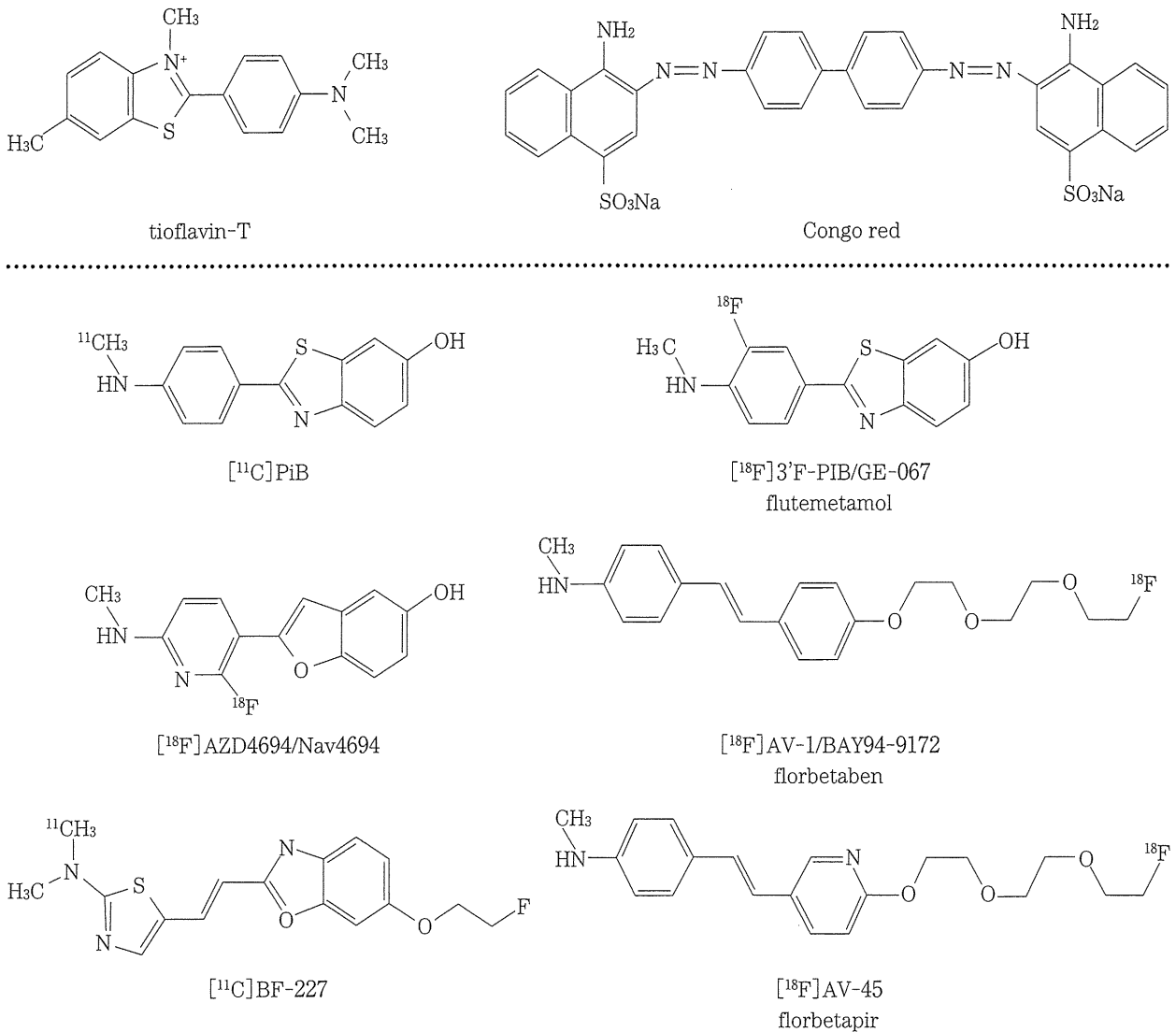
図1 新しいアルツハイマー病診断基準 (NIA-AA 2011) とバイオマーカー

重ねられて¹⁶⁾, ADの初期病態研究に新たな境地を切り開いた。¹¹C-PiBは、半減期約20分の放射性同位元素 [¹¹C] で標識されているため、検査を実施するためには、院内サイクロトロンおよび合成装置のハードと、製造および品質管理のソフトを併せ持つことが必要で、普及には大きな壁がある。現在わが国に約300あるPET施設のうち、¹¹C-PiB検査が実施可能な施設はわずか20施設程度にとどまる。半減期の長い [¹⁸F] で標識したアミロイドイメージング診断薬が開発され、供給体制が整えば、現在腫瘍診断に広く用いられている¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxy glucose)と同様、PET撮影装置さえあれば、アミロイドイメージング検査が実施可能となる。これまで¹⁸F-florbetaben (BAY94-9172), ¹⁸F-flutemetamol (GE-067), ¹⁸F-florbetapir (AV-45)の第Ⅲ相試験が実施された。3薬のうちAV-45は北米のAD観察研究ADNI-2においても採用されるとともに、

2012年4月にはいち早くFDAの承認を受けた。3薬についてはこれまで臨床研究や治験の結果が論文として発表されているが^{26, 32, 33)}, その性質はよく似ており、集積の特性も¹¹C-PiBの結果ともよく相関し、十分な実用性があると期待される。ただし、これら3薬は¹¹C-PiBと比べて白質への非特異的集積が多いので、灰白質における早期の少量の特異集積を検出する感度がやや低いのではないかとされている。最近開発されたAZD4694 (Nav4694)はこの点を改善した特徴をもつアミロイドイメージング診断薬として期待されており⁶⁾, ¹¹C-PiBとほぼ同等の集積特性を有しているといわれる²⁷⁾。

II. アミロイドイメージング臨床研究の進展

ADと臨床診断された患者におけるアミロイドPET所見は、おおむね9割以上の陽性率が報告されている^{13, 16)}。AD患者における陰性所見は、



アミロイド組織染色に用いられている色素であるコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物が多く用いられている。
 図2 代表的なアミロイドPET診断薬

むしろ臨床診断基準による偽陽性（誤診）を検出していると考えられている。アミロイドPET陰性であるが病理学的にはADである症例が存在する可能性は、否定はできないが現実的にはきわめてまれであろうと考えられている。Aβに対する脆弱性の高い個体において、アミロイドPETの検出閾値が病的集積のレベルを上回ってしまう可能性、コンフォメーションの違いにより¹¹C-PiB結合能が低いアミロイドが集積するADが存在する可能性、アミロイド構造を形成しにくい変異型Aβの関与するAD³¹⁾などが想定される。

アミロイドPETでみたAβの脳内集積は、前頭葉、楔前部および後部帯状回でとくに高く、側頭頭頂葉の外側部、線条体がこれに次ぎ、後頭葉や一次運動感覚野では相対的に低い^{13,16)}(図3)。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められるAβの脳内集積の分布⁴⁾とおおむね一致している。Aβの沈着がAD脳でなぜこのような分布をとるのかについてはまだよくわかっていない。脳の部位によるsynaptic reserveの違い、default mode network (DMN) と呼ばれる安静時局所脳活動との関連⁵⁾、脳局所における遺伝子発現の違い、可

溶性 $A\beta$ と線維型 $A\beta$ の分布の違い，老人斑と神経原線維変化の分布の違いなどに基づいた仮説の構築が試みられている。

$A\beta$ 沈着と認知機能の指標，あるいは局所脳糖代謝や脳萎縮との相関は予想されたほど必ずしも明瞭ではない^{13, 16, 25)}。 $A\beta$ 沈着から神経細胞障害そして認知機能障害の発症に至るまでには，複雑な物質のプロセスが介在し長い時間を要するので，上流と下流の現象に同時的な相関が見いだしにくいというのが一つの解釈である。それゆえ，アミロイド PET は臨床症状進展の指標としては適切ではなく，AD 発症前に潜行する $A\beta$ 蓄積のイベントを感度よく検出するマーカーとして考えられるようになった。

軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) における ^{11}C -PiB 検査結果は多数報告されているが，多くが 60~70% 程度の陽性率を報告している^{13, 15, 25)}。MCI 症例の ^{11}C -PiB 集積量は，AD と同等レベルか健常者と同等レベルのおおむね 2 群に別れ，その中間は少ない。このことは， $A\beta$ 沈着が MCI の段階でほぼプラトーに達していることを示唆している。また，アミロイド PET 陽性を呈する MCI は高率に AD に移行することも指摘

されている^{10, 17)}。

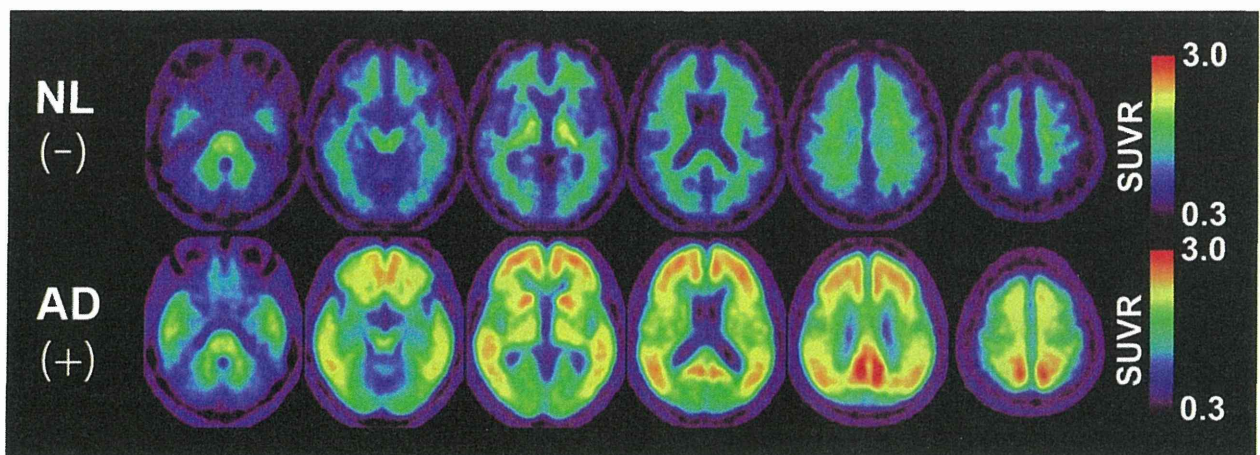
さらに，健常高齢者でも，10~30% の陽性者が存在することが一貫して報告されている^{13, 16, 21, 22)}。これは，従前の死亡時に認知機能正常であった高齢者における病理学的検索において，30% 前後で $A\beta$ 沈着が認められるという報告とよく一致する^{3, 23)}。

アポリポタンパク E (apolipoprotein E ; ApoE) $\epsilon 4$ 型は AD の最も強いリスクとして知られているが，ApoE4 保有者では非保有者に比べてアミロイド PET 陽性率や集積量が高いことも明らかになり²⁴⁾，ApoE4 はアミロイド蓄積を促進することにより AD のリスクとなることが示唆された。

^{11}C -PiB 集積は髄液 $A\beta_{1-42}$ 濃度と逆相関の関係にあることをワシントン大学のグループが報告し⁷⁾，その後多くのデータにより追認され，この両者が脳内 $A\beta$ 沈着のマーカーとしておおむね同等の意義があることもわかった。

Ⅲ. 新しいアルツハイマー病診断基準とアミロイドイメージング

このような臨床研究の成果を基盤として，AD の臨床診断基準として広く用いられてきた



上段：集積のない健常者（陰性画像 10 例の平均），下段：集積のあるアルツハイマー病患者（陽性画像 10 例の平均）。 ^{11}C -PiB 投与後 40~60 分に撮影した画像における集積を，小脳皮質への集積により基準化して表示した。陰性画像では大脳白質，視床，小脳髄質，脳幹部に非特異的な少量の集積がみられるが灰白質への集積は少ない。陽性画像では灰白質とくに前頭葉，楔前部・後部帯状回，側頭葉，頭頂葉，線条体腹側部への集積が白質への非特異的集積を大きく上回る。

図 3 ^{11}C -PiB によるアミロイドイメージング

NINCDS-ADRDA 診断基準 (1984)¹⁹⁾がアメリカ国立老化研究所 (National Institute on Aging ; NIA) とアルツハイマー病協会 (Alzheimer's Association ; AA) により 27 年ぶりに改訂された^{1, 20, 30)}。NIA-AA 2011 基準では、これまでのように AD を認知症に至って初めて発症する臨床疾患としてではなく、 $A\beta$ の脳内沈着に始まり、無症候期から長い複雑なプロセスを経て最終的に神経細胞障害とその結果としての認知症に至る疾患として定義し直された。診断基準を病期により 3 段階に分け、Alzheimer's disease dementia (アルツハイマー病性認知症), mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease (アルツハイマー病による軽度認知障害), preclinical Alzheimer's disease (臨床前期アルツハイマー病) とし、バイオマーカー (髄液 $A\beta_{42}$, タウ τ , p-tau, MRI, FDG-PET,

アミロイドイメージング等) がそのなかに組み込まれたことが大きな特徴である (図 1)。バイオマーカーは、 $A\beta$ の脳内沈着を示すマーカーと、機能変化と形態変化の両者を含有したかたちの細胞障害を示すマーカーの 2 つに区分された (表 1)¹⁾。アミロイドイメージングは髄液 $A\beta_{42}$ と並び、前者のマーカーとして位置づけられている。臨床症状のある AD dementia や MCI due to AD では、中核的な臨床症状に加え、バイオマーカーの検査結果が得られれば、それらに基づいて診断の確信度が加減されるかたちになっている。また、preclinical AD は認知機能正常の健常者に対する評価であり、実際にはバイオマーカーによって定義される。すなわち、 $A\beta$ 沈着のバイオマーカーのみが陽性であれば stage 1, 神経障害のバイオマーカー陽性所見が加われば stage 2, さらに自覚的もの忘れなど、何らかの軽微な認知・行動障害が伴えば stage 3 と分類する (表 2)³⁰⁾。

表 1 アルツハイマー病診断に用いられるバイオマーカー

- A. アミロイド β 沈着のバイオマーカー
 1. 髄液 $A\beta_{42}$
 2. アミロイド PET 画像
- B. 神経障害のバイオマーカー
 1. 髄液タウ / リン酸化タウ
 2. 海馬容積 (体積計測) または側頭葉内側部萎縮 (視覚判定)
 3. 脳萎縮速度
 4. FDG-PET 画像
 5. 脳血流 SPECT 画像

(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)

この臨床診断基準が提案されたことにより、病態仮説に基づいた AD 克服に至る道筋が明確になった。今後 AD の根本治療薬の治験は、神経細胞障害の軽い、より早期の時期にシフトしていくことになる。さらに、健常者をも対象とした発症予防に向けた臨床研究も加速している。

この臨床診断基準の実用上の問題点のひとつは、AD 以外の病態と $A\beta$ との関係がまだ十分わかっていない点である。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) の病理では老人斑を伴うタイプ (common form) と伴わないタイプ

表 2 Preclinical Alzheimer's disease の分類

ステージ	状態の説明	$A\beta$ マーカー (PET/CSF)	神経障害マーカー (タウ, FDG, MRI)	軽微な臨床症状
stage 1	無症候性脳アミロイドーシス	陽性	陰性	なし
stage 2	無症候性脳アミロイドーシス + 神経変性の徴候	陽性	陽性	なし
stage 3	脳アミロイドーシス + 神経障害 + 軽微な認知・行動障害	陽性	陽性	あり

(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)

(pure form) があることが Kosaka ら¹⁸⁾によって報告されたが、アミロイドイメージングでも臨床例でこのことが確認されつつある。前頭側頭型認知症でも、健常者とおおよそ同等の頻度でアミロイド陽性者が存在することが報告されている。高齢者では複合病理の共存はまれではなく、複合病理における A β の存在が、単に無症候陽性者と同様なのか、併存する病理と相加/相乗効果をもった臨床的意義を有するののかの見極めが必要となる。AD 以外の変性型認知症でも preclinical stage が存在するはずであるから、このような視点をもった病態研究の展開とともに、NIA-AA 2011 の実用的な適用方法を検討していく必要がある。

IV. Preclinical AD の臨床研究

A β 沈着を認めるにもかかわらず認知機能が正常な人の脳では一体なにが起こっているのかを確認するために、無症候性アミロイド陽性者を対象とした臨床研究が最近盛んに行われており、AD の発症とその予防をめぐる近年のトピックとなっている。健常者における ¹¹C-PiB 陰/陽性とエピソード記憶や他の認知指標は相関があるという報告とないという報告がある。機能的 MRI (fMRI) で検出した default mode network の機能的相関が ¹¹C-PiB 陽性健常者では ¹¹C-PiB 陰性健常者よりも低下しており、この方法が最も早期の脳機能変化をとらえている可能性が指摘されている²⁹⁾。Mormino ら²²⁾は、健常者における大脳への ¹¹C-PiB 集積量と海馬容積に逆相関があることを報告している。

これらの結果は、健常者における脳 A β 沈着と認知機能低下、脳萎縮が関連することを示唆しているが、いずれも統計学的な相関レベルは低く、やはり両者の間には介在する複数のプロセスと時間が存在することを示唆している。こうした見失われている病態プロセスの詳細を盛り込んだモデルの構築と検証が必要とされる。

V. アミロイドイメージングと発症予防介入研究

AD は不可逆的なプロセスをたどり、患者や家族の社会生活に深刻な影響を及ぼすので、疾患克服の究極的な目標は発症予防であることはいうまでもない。ここ数年 AD 発症者を対象としたアミロイド制御薬の治験がことごとく期待はずれの結果に終わり、神経細胞障害プロセス (タウカスケード) がひとたび回り始めると、それは自立的に進展し、その時点で A β を取り除いても病態の進行を阻止できないのではないかと考えられるようになった。この点からも、AD 発症者に対して効果がなかったアミロイド制御薬を、より早期の段階で、望むらくは発症前のリスク保有者に適用し、発症遅延あるいは阻止ができるかどうかを検討する臨床研究の必要が検討されるようになった。

健常者を対象とした介入研究は、多数の被験者をエントリーする必要があること、介入による健康被害の可能性があること、追跡が長期に及ぶことなど、多くの困難な問題を抱えている。こうしたなかで、常染色体優性遺伝型の家族性アルツハイマー病を対象とした追跡介入研究のプロジェクトが立ち上げられ、未発症キャリアに対する薬物介入により、発症遅延が可能かを検証しようとしている。そのひとつはワシントン大学 (セントルイス) を中心とする Dominant Inherited Alzheimer Network (DIAN) 研究で、対象となる常染色体優性型の AD はアミロイド前駆体タンパク (APP)、プレセニリン-1 (PS1)、PS-2 変異例で、保因者は平均 43 歳で AD を発症し、浸透率は 8 割とされており、未発症者への薬物介入による発症遅延を試みる十分な倫理的基盤があると考えられている。アリゾナ大学の Reiman らは、コロンビアの優性遺伝アルツハイマー病家系 (presenilin-1 E280A) に属する約 300 人を対象とした観察および介入研究 Alzheimer's Disease Prevention Initiative (API) 研究をスタートさせた。

これらの常染色体優性遺伝型 AD は、高齢者に