

おける孤発性ADと臨床経過や画像所見がよく似ており、孤発性ADのよいモデルになると期待されている。DIANとAPIはベースラインでの解析結果を最近相次いで発表した。DIANでは、128例の対象者（家系に属する遺伝子非保有者、未発症保有者、発症保有者）の横断的解析から、認知症発症の時点を基準にすると、その25年前から髄液 $A\beta_{42}$ が低下しはじめ、15年前からアミロイドPETが陽性となるとともに、髄液タウの上昇、脳萎縮が始まり、5年前からFDG-PETで代謝低下が検出されるようになり、同時期からClinical Dementia Rating (CDR) や Mini-Mental State Examination (MMSE) の評価も変化が認められるようになる、と報告している²⁾。また、APIはコロンビア家系に属する50例のアミロイドPET結果の分析から、 $A\beta$ 沈着は認知症発症の約21年前から始まり、その後の9.4年間で急激に増加し、認知症発症の11年前にはすでにプラトーに近づくと推定している³⁾。この家系の平均発症年齢は48歳であり、MCIの発現から認知症発症までは平均5年である。これらの所見は、孤発性ADのpreclinical stageやprodromal stageにおけるバイオマーカーの変化を推定するうえでおいに参考となる。

カリフォルニア大学サンディエゴ校のAisenとハーバード大学のSperlingらは、一歩踏み込んで、遺伝性背景のない健常者のなかからアミロイド陽性者1,000人をPETによりスクリーニング抽出し、アミロイド制御薬により発症予防を試みる臨床研究Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer Disease (A4)を開始した²⁸⁾。これらの介入予防研究が、どのような薬剤を用いて発症予防を試みるのか、また、どのような評価指標により介入の有効性を検証するのかが、その成否とともに注目される。DIANではsolanezumab, gantenerumabとBEACH inhibitorの計3薬を用いることが決まっており、APIではcrenezumab, A4はsolanezumabを用いる。これらの研究の成否により、高血圧や高脂血症と同じように、アミ

ロイド陽性所見 (cerebral amyloidosis) を認知症発症のリスクとして検出し発症予防のために介入するかたちでの疾患克服へと進めるかどうか、見通しがつくであろう。

VI. 日常診療におけるアミロイドイメージングの適用

ADの根本治療薬が実用化されていない現状で、アミロイドイメージングは日常診療でどのように使われていくのだろうか。まず、FDAで承認されたアミロイドイメージング診断薬AV-45の添付文書に記載された適用(indication)が参考となる⁸⁾(表3)。

まずその基本適用は、この診断薬の第Ⅲ相試験が病理所見(老人斑密度)をstandard of truthとして行われ、アミロイドPET診断薬の集積度と老人斑の密度が相関していることが示されたことと関連する。次に、陰性所見の意義については、これにより事実上ADを否定できるという意味で臨床的インパクトがきわめて強い所見である。一方、陽性所見の意義については、それ単独でADの診断はできず、基本的にはNIA-AA 2011臨床診断基準に沿った項目による評価が想定されている。また、使用の制限として、陽性所見の判定に慎重な対応を求めるとともに、発症予測や治療薬の効果判定へ用いることは容認していない。

アルツハイマー病協会とアメリカ核医学分子イメージング学会は、共同のタスクフォースを立ち上げ、アミロイドイメージングの臨床使用ガイドラインを発表した¹⁴⁾。その骨子を表4にまとめている。このなかで取り上げられている、適切な使用の3項目は、ここ数年関連の学会で議論が重ねられてきており、国際的なコンセンサスが得られていると考えられる。とくに若年性アルツハイマー病の診断の支持あるいは除外については、現時点でも十分に意義のある適応といえる。一方、MCI due to ADの診断の支持にアミロイドイメージングを用いるのが適当かどうかについては、議論がある。根本治療薬が実現していない現時点でも、

表3 アメリカ食品医薬品局 (FDA) で承認された AV-45 (¹⁸F-florbetapir, 商品名 Amyvid) の適用

<p><検査の意義> この診断薬は、認知機能障害があり、その原因としてアルツハイマー病やその他の原因が疑われている成人患者において、老人斑の密度を推定する。</p> <p><陰性所見の意義> 陰性所見は、老人斑がきわめてわずかであるか、あるいはまったく存在しないことを意味し、撮影時における神経病理学的診断がアルツハイマー病であることと折り合わない、すなわち、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が低いことを意味する。</p> <p><陽性所見の意義> 陽性所見は、老人斑が中等度ないし多量に存在することを意味する。神経病理学的診断がアルツハイマー病の患者において、このような密度の老人斑が観察されることが確認されている。しかし、その他の神経疾患や認知機能正常の老年者で観察されることも知られている。したがって、この所見は他の診断モダリティの結果と合わせて評価されるべきものである。</p> <p><適用の制限> アミロイドPET陽性所見は、それ自体アルツハイマー病や他の認知機能障害をきたす疾患の診断を確定するものではない。さらにこの診断薬は、認知症や他の神経疾患への将来的進展を十分予測できるかどうか、あるいは治療の有効性評価に用いることができるかどうかについても、まだ確立されていない。</p>
--

(Amyvid 添付文書⁸⁾より抜粋, 筆者訳・再構成)

表4 アミロイドイメージング臨床利用に関するアルツハイマー病協会とアメリカ核医学分子イメージング学会 (AA-SNMMI) ガイドライン要点

<p>・適切な使用</p> <p>前提：客観的に確認された認知機能の問題があり、アルツハイマー病の可能性があるが認知症専門医の精査でも診断が不確かであり、アミロイド病理の存在の有無が確認された場合に診断の確信度が高まり、それによって診療方針に変更がありうる場合</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 持続性あるいは進行性の原因不明の MCI 2. Possible AD の core clinical criteria を満たす症例 (非定型的臨床像, 混合型など) 3. 若年発症の進行性認知症 <p>・不適切な使用</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Probable AD の core criteria を満たし発症年齢が典型的な症例 2. 認知症の重症度診断目的 3. 認知症の家族歴や ApoE4 保有のみを根拠とする検査 4. 臨床評価で客観的裏づけのない認知機能障害の訴え 5. 遺伝性認知症の遺伝子保有が疑われる者に対して遺伝子検査の代わりに行う場合 6. 無症候者 7. 非医学的利用 (法的, 保険, 雇用などの目的)
--

(AA-SNMMI ガイドライン¹⁴⁾より抜粋, 筆者訳)

早期診断・早期介入は薬剤の治療効果だけではなく、患者や家族にとっての生活の質の向上につながる事が報告されており、MCI due to AD を病的状態・治療対象として考えるかどうか、エビデンスの構築とともに、われわれの疾患概念の再構築が求められている。2013年1月末にアメリカのCenters for Medicare and medical Services (CMS)において、アミロイドイメージングの保険償還に関する議論が行われたが、結論としては、この診断技術の医学的意義を認めつつも、保険償還は見

送られることになった。議論は、この診断技術の導入により、ADの予後を改善できるかどうかという点に絞ってなされたが、根本治療薬が実用化していない現時点においては、この検査を行ったとしても、予後を改善できる証拠は確立していない、という意見が大勢を占め、知ることの権利や、早期診断が有益なケースがあることは認めつつも、保険償還に関しては医療経済的バランスが重視されたかたちとなったが、今後の議論の進展が注目されるとともに、根本治療薬の1日も早い実用化

が待たれる。

おわりに

アミロイドイメージングの現状と展望について述べた。アミロイドイメージングはAD臨床診断基準にも採用され、医薬品としての承認も始まり、いよいよ実用診断技術としての普及が始まった。また、アミロイドイメージングを活用して、AD克服に向けた健常アミロイド陽性者に対する発症予防研究がいよいよ開始された。認知症の克服に向けた今後の展開として、AD根本治療薬の実用化と、タウや α -シヌクレインを可視化する画像診断技術の実用化が、おおいに期待される。

文 献

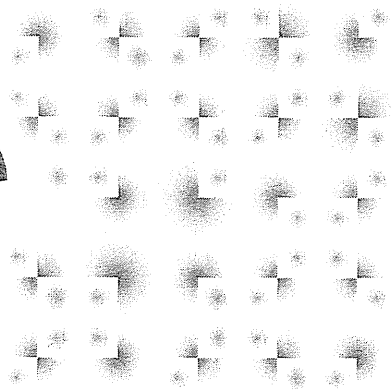
- 1) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 270-279 (2011).
- 2) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, et al.: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **367** : 795-804 (2012).
- 3) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, et al.: Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, **66** : 1837-1844 (2006).
- 4) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, **82** : 239-259 (1991).
- 5) Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, et al.: Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity ; Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, **29** : 1860-1873 (2009).
- 6) Cselenyi Z, Jonhagen ME, Forsberg A, Halldin C, et al.: Clinical validation of ^{18}F -AZD4694, an amyloid-beta-specific PET radioligand. *J Nucl Med*, **53** : 415-424 (2012).
- 7) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, et al.: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*, **59** : 512-519 (2006).
- 8) Food and Drug Administration : Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drug/satfda/index.cfm>.
- 9) Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, et al.: Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred ; A cross-sectional study. *Lancet Neurol*, **11** : 1057-1065 (2012).
- 10) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, et al.: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, **29** : 1456-1465 (2008).
- 11) Hardy J : Alzheimer's disease ; The amyloid cascade hypothesis - An update and reappraisal. *J Alzheimers Dis*, **9** : 151-153 (2006).
- 12) Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, et al.: Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, **131** : 1630-1645 (2008).
- 13) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, et al.: ^{14}C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, **131** : 665-680 (2008).
- 14) Johnson KA, Sperling RA, Gidicsin CM, Carmasin JS, et al.: Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement*, 2013 Jan 30. pii : S1552-5260(12) 02517-4. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.007. [Epub ahead of print]
- 15) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nagren K, et al.: PET amyloid ligand [^{14}C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*, **68** : 1603-1606 (2007).
- 16) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, **55** : 306-319 (2004).
- 17) Koivunen J, Pirttila T, Kemppainen N, Aalto S, et al.: PET amyloid ligand [^{14}C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **26** : 378-383 (2008).
- 18) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H : Dif-

- fuse type of Lewy body disease ; Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree – A new disease? *Clin Neuropathol*, **3** : 185-192 (1984).
- 19) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease ; Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, **34** : 939-944 (1984).
 - 20) 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).
 - 21) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, et al.: [¹¹C]PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452 (2006).
 - 22) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, et al.: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, **132** : 1310-1323 (2009).
 - 23) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **45** : 358-368 (1999).
 - 24) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, et al.: Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **106** : 6820-6825 (2009).
 - 25) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
 - 26) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, et al.: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer ; Proof of mechanism. *Lancet Neurol*, **7** : 129-135 (2008).
 - 27) Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, Jones G, et al.: Head-to-Head Comparison of ¹¹C-PiB and ¹⁸F-AZD4694 (NAV4694) for β -Amyloid Imaging in Aging and Dementia. *J Nucl Med*, 2013 Apr 10. [Epub ahead of print]
 - 28) Selkoe DJ : Preventing Alzheimer's disease. *Science*, **337** : 1488-1492 (2012).
 - 29) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, et al.: Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, **63** : 178-188 (2009).
 - 30) 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).
 - 31) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, et al.: A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*, **63** : 377-387 (2008).
 - 32) Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, et al.: ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment ; A phase 2 trial. *Ann Neurol*, **68** : 319-329 (2010).
 - 33) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, et al.: In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (flobetapir F 18). *J Nucl Med*, **51** : 913-920 (2010).

発症前に 診断することは可能か

石井賢二

地方独立行政法人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



アルツハイマー病という病名は、従来は認知症を発症してはじめて診断することができる病名でした。しかし、アルツハイマー病による認知症は、脳梗塞のような突発性の病気と違い、ある日突然発症するわけではありません。アルツハイマー病では脳を構成する神経細胞が徐々に機能と形態を失い、やがて認知症と判断される状態にいたることが想定されるわけですから、その過程はゆっくりとした、かなり長いプロセスであるはずですが、認知症状態に到達する前には、より症状の軽い状態を経過するはずですし、さらには、認知機能が正常な状態から徐々に低下してゆく過程があるはずですが、このような観点から、アルツハイマー病の認知症発症にいたる前段階、すなわち「発症前期」がまず注目されるようになり、その特徴は記憶障害であることが明らかになりました。軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) と呼ばれる状態です。

この状態は、日常生活に大きな支障はなく、それゆえ認知症と判断される状態ではありませんが、持続的で客観的に裏づけのできる記憶障害が存在しており、記憶の検査をすれば、はっきりとその徴候を認めることができます。記憶障害がはっきりとする前の段階では、もっと軽微な症状、あるいは自覚症状のみで、記憶やその他の心理検査をしても、正常と区

別がつけがたく、さらには、何ら症状がないが、病気がすでに潜在的にはじまっている状態、すなわち「無症候期」という時期が想定されます。症状がないわけですから、この状態を診断しようとするれば、病態を示す何らかのマーカーが必要となります。

ここで少し用語について整理しておきます。「発症」という言葉が、認知症と判断される状況に達したことを意味する場合と、軽微であっても何らかの症状がはじまった時点を意味する場合とがあります。本症^①で取り扱う「発症前の診断」とは、「診断」であるのか、発症の「予測」であるのかは定義の問題ですが、混乱のないように、ここでは、客観的な症状がない段階、つまり「無症候期」あるいは「認知機能が正常な状態」においてアルツハイマー病による認知症にいたる病態プロセスがはじまったことを判定する、という意味に用いることをあらかじめお断りしておきます。

発症前診断と疾患概念の変遷

.....

わざわざ先のような断りからはじめた背景には、アルツハイマー病の疾患概念の変化があります。従来は、アルツハイマー病という診断名がつくのは、認知症の状態になってからでしたが、最近の研究で病気の分子メカニ

ズムがしだいに明らかになるにつれ、正常な状態からはじまり、徐々に進行し、やがて認知症にいたるその過程全体をアルツハイマー病と呼ぶことが妥当と考えられるようになってきました。病気の分子メカニズムがわかれば、病気の進行を制御したり、発症を予防する手だてを講じることも可能になります。

アルツハイマー病の進行を抑制したり、発症を予防するには、「発症前期」や「無症候期」の状態にいる人たちを見つけ出し、何らかの治療や介入を行う必要があるのです。がん検診が行われている理由は、早期に診断し早期に治療することにより、よりよい予後を期待できるからです。また、最近、生活習慣病やメタボリック症候群が話題になっているのは、肥満や高血圧や脂質異常症を放置すると、やがてより深刻な心臓や脳の病気などを発症する可能性があるため、「危険因子」を見つけ、早めにコントロールすることによって、深刻な病気の発症の芽を摘むことができるからです。健康診断で高血圧や脂質異常症が見つかり、本人がとくに困っていませんが、通知が来て生活指導や治療の対象とされるのは、読者の方がたも経験しているかもしれません。こうした考え方を先制医療と呼びます。

アルツハイマー病もいずれは、認知症になってからではなく、発症前期の段階で診断して進行を抑制したり、究極的には、無症候期に将来発症する可能性のある人を見出して、投薬や生活指導をすることで、発症を予防する病気になるだろうと期待されています。そのためには、有効な治療予防手段を確立する必要があります。発症前診断法の確立は、治療予防法の確立とつねにセットで考えられるべきことです。治療予防法のない病気を発症前診断することは、知る権利の問題は残りますが、公衆を対象とした医療としては成り立ちません。

アミロイド仮説と アミロイドイメージング

.....

前おきが長くなりましたが、アルツハイマー病の無症候期がどのような状態であり、実際にどのようにすれば診断が可能になるかを述べてみます。

アルツハイマー病の分子メカニズムとして、アミロイド仮説という考え方が有力です。詳細は他稿にゆずりますが、アミロイド仮説は、アルツハイマー病の原因あるいはいちばん最初のできごとがアミロイドの沈着であるという説で、アミロイドの沈着にひきつづいて神経のはたらきが悪くなり、神経細胞が壊れて脳が萎縮し、病気が進行してゆくと考えます。

アミロイドとは、ある種のタンパク質が凝集して処理されない状態で組織に蓄積したものを呼びますが、実際にはさまざまな種類のアミロイドがあることが知られています。アルツハイマー病で脳にたまるアミロイドは、アミロイド β という短いタンパク質からできています。これが凝集して生じたのが老人斑とよばれる構造で、アルツハイマー病の特徴とされる病理所見の一つです。もう一つのアルツハイマー病に特徴的な構造は、神経原線維変化と呼ばれるもので、こちらは神経細胞が死んで、その中にタウというタンパク質が凝集している状態です。

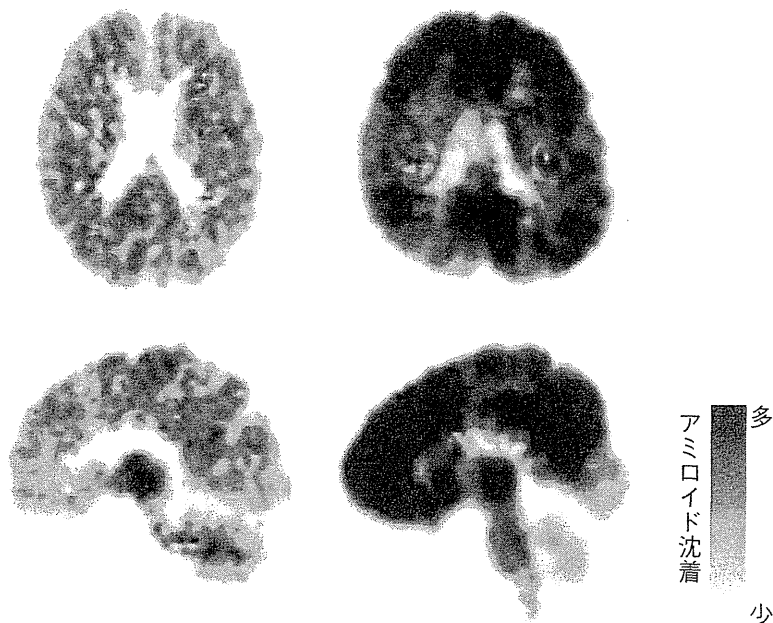
老人斑も神経原線維変化も、いわば処理しきれなくなったゴミが脳にたまった状態と考えられますが、老人斑が先か神経原線維変化が先か、アミロイド β が先かタウが先か、という議論が長年なされてきました。しかし、アミロイド β の沈着あるいは老人斑の形成がより上流にあることが、さまざまな証拠によって確かめられ、アミロイド仮説が支持されるようになりました。

老人斑にはアミロイド β が沈着しており、アミロイドによく集まる性質をもったコンゴレッドやチオフラビンTという色素でよく

図1 アミロイドイメージングによる老人斑の可視化

A. 健常者

B. アルツハイマー病患者



[C-11] PIB と PET で評価したアミロイド β 沈着 (老人斑密度)。A は健常者の陰性所見, B はアルツハイマー病患者の陽性所見。灰色の部分正常で, 脳の表面に黒くなった部分に老人斑が存在すると推定される

染まります。これをアミロイド染色と呼びます。従来は死後に解剖して脳を取り出し、この染色法などで脳の組織をくわしく調べることが、老人斑の存在を確認する唯一の方法でした。10年ほど前に、アミロイド染色を行う色素に放射性同位元素の印を付けて、生きたヒトに投与し、その分布を撮影することで、老人斑の有無を生きたまま判定することのできる診断法が開発されました。この診断法は PET という装置を用いて撮影しますが、PET でがんの診断を行うのと同様に、がんによく集まる性質をもった薬に放射性同位元素で印を付けて PET で撮影すればがんの所在やその大きさがわかるのと同様に、老人斑 (アミロイド β) によく集まる診断薬を使えば、老人斑が脳に存在するか否か、その密度や分布がわかるのです。この診断技術をアミロイドイメージングと呼び、図1に典型的な画像を示します。

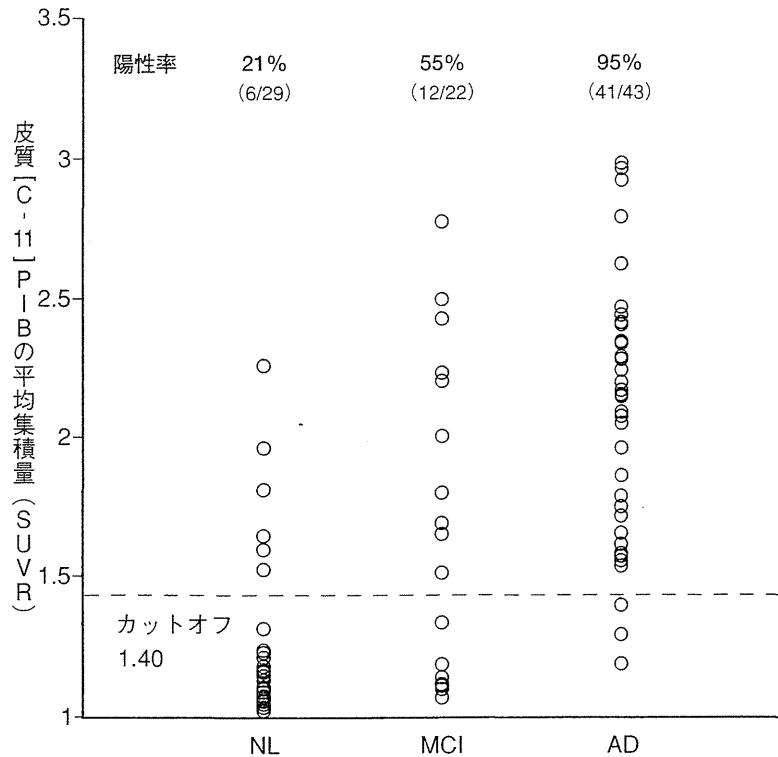
アミロイド仮説の検証

.....

アミロイドイメージングが登場して、多くの研究が発表されましたが、われわれの施設の結果を図2に示します。

健常老年者、軽度認知障害、アルツハイマー病のそれぞれの群で、各個人の脳にたまったアミロイドの量をアミロイドイメージングにより測定した結果を提示しています。アミロイドイメージングの所見が陽性、すなわち老人斑が存在すると見なされることは、アルツハイマー病の病理プロセスが進展していると推定されます。アルツハイマー病の診断がなされた群で、ほとんどが陽性所見を示すことは予想されたとおりです。アルツハイマー病と診断されているのに陰性所見を呈する症例が少数存在していますが、これらは臨床診断が誤っている可能性が高いと考えられます。軽度認知障害で陽性所見を呈する症例は、比較的短期間に症状が進行して、認知症の状態

図2 健常者、軽度認知障害、アルツハイマー病患者の各区分における [C-11] PIB と PET で評価したアミロイドβ集積量



東京都健康長寿医療センターにおけるデータ。NL (n=29, 37~84歳) では21%、MCI (n=22, 60~88歳) では55%、AD (n=43, 52~87歳) では95%でアミロイドβの沈着が陽性であった
 NL：健常者、MCI：軽度認知障害、AD：アルツハイマー病患者

に移行することが多くの追跡研究で確認されています。一方アミロイド陰性の軽度認知症の多くは進行がみられないか緩徐です。このため、アミロイド陽性の軽度認知障害は、アルツハイマー病による軽度認知障害の可能性が高い、あるいは、認知症に移行するリスクが高いと判断できます。

多くの研究結果から、アミロイドイメージングを用いると、軽度認知障害の段階で認知症の発症を予測することがほぼ可能と考えられるようになりました。

アミロイド陽性健常者は無症候期のアルツハイマー病か

健常者におけるアミロイド陽性所見が、アルツハイマー病の「発症前診断」を意味しているのかどうかについて、実際にはまだ十分

な証拠が積み重ねられているとはいえません。アミロイドβのたまった健常者のなかから、将来アルツハイマー病に進展する者が出てくることはまちがいないと考えられます。しかし、アミロイドβがたまったままで、記憶障害や認知症を発症する前に亡くなる場合もあると考えられます。

実際に、アミロイドイメージングで追跡すると、アミロイドβの沈着は非常にゆっくりで、たまりはじめてから発症にいたるまで20年近い時間を要するという推定がなされていますし、実際に病理学的にも、生前認知機能障害がなかったにもかかわらず、老人斑が多数認められる人が存在することが報告されています。あるいは、単に時間の問題ではなく、アミロイドがたまっても、そもそも脳機能の低下や脳萎縮に進展しないような、保護因子をもった人もいるかもしれません。これ

らのことについては、アミロイド陽性者を対象に詳細な追跡観察を行うことにより、明らかにしてゆくことができるでしょう。

現在わが国でJ-ADNI, J-ADNI2という大規模な追跡観察研究が行われていますが、このような研究によって、アミロイド陽性健常者のうち、どのくらいの割合がどのくらいの期間でアルツハイマー病に進行するか、あるいは発症の促進因子や抵抗因子などを確認してゆくことにより、リスクとしての算定が可能になり、本稿でいうところの「発症前診断」(発症予測)が実用化したといえる状況になるでしょう。

*

アルツハイマー病の発症前診断の可能性について述べました。アルツハイマー病を発症前に診断することは、近い将来十分可能になると考えられます。現在はその基礎となるデータを蓄積している段階です。一方、発症前診断を積極的に行う意味があるかどうかは、有効な予防治療法が確立するかどうかにかかっているといえます。診断法と治療法の開発

は表裏一体のものだからです。米国ではすでにアミロイド陽性健常者に対して、薬剤を投与して発症遅延をはかる治験が行われようとしています。

われわれが思い描く認知症克服の将来像は、アミロイドイメージングやそのほかの検査法を組み合わせることで、アルツハイマー病発症のリスクの高い人を抽出し、生活指導や薬物投与を行って、発症を未然に防ぐという先制医療の実現です。このための臨床研究がよりいっそう進展することが望まれます。

<参考文献>

- 1) 石井賢二：アミロイドイメージングの現状と有用性. 神経内科 77(6)：597-605, 2012
- 2) 石井賢二：アミロイドイメージングとアルツハイマー病の発症予測・予防研究. Medical Science Digest 38(10)：432-435, 2012
- 3) 石井賢二：アミロイドPET. 臨床精神医学 41(7)：863-869, 2012
- 4) 石井賢二：Preclinical stageのアミロイドイメージングから期待されるもの. 老年精神医学雑誌 23(6)：693-700, 2012

[いしい・けんじ/脳画像診断, 神経内科学]

からだの科学 243

●特別企画

前立腺の病気

北村唯一／編

前立腺の病気は増えているか 富田京一
前立腺の病気にはどんなものがあるか

北村唯一

前立腺の病気になりやすい人はいるか

鈴木和浩・松井 博・大竹伸明

前立腺の症状チェックと検査には

どんなものがあるか 伊藤貴章

前立腺肥大症の治療

吉田正貴・前田善寛・里地 葉

前立腺炎の治療 伊藤直樹・国島康晴

前立腺がんの内分泌療法 川上 理

前立腺がんの放射線治療

石川 晃・白石憲史郎

前立腺がんの手術治療

近藤幸尋・鈴木康友・西村泰司

前立腺がんの遺伝子治療 福原 浩

前立腺がんの予後とQOL 赤倉功一郎

前立腺の病気を予防する 野々村祝夫

好評発売中!
定価●1250円

脳疾患への応用（認知症）

加藤隆司*¹ / 新畑 豊*² / 伊藤健吾*¹

国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部*¹ / 神経内科*²

はじめに

脳領域において、がん診療以外でFDG-PETの普及が期待されているのは、現在保険適応外であるが、変性性認知症であろう。患者数が多く、FDG-PETにより撮像された安静時の脳糖代謝画像は、変性性認知症の診断に役立つことが、数多くのデータによって示されてきた。

本稿では、認知症診断で求められるFDG-PET検査の質的管理、変性性認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) を中心に、FDG-PETによる画像診断に関して述べる。

脳FDG-PETの撮像方法

安静時脳FDG-PET画像の撮像は、次の手順で行われる。

被検者は、5分以上の臥位安静の後、FDGを静注する。視覚遮断は、アイマスクあるいは部屋の明かりを落とすことで行う。静注後は、そのままの待機条件で30~60分待機し、その後にエミッションスキャンと減弱補正用のトランスミッションスキャンまたはX線CTスキャンを行う。

J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)¹⁾ プロトコルでは、暗所開眼臥位の状態で148~222 MBqのFDGを静注する。静注後20分間安静にさせた後にトイレに行かせる。静注30分後から30分間のダイナミック収集(5分×6フレーム)またはリストモード収集を行う。収集された画像は、フレーム間のmo-

tion correctionを行い、30~60分間のスタティック画像を作成する。

脳FDG-PET検査の質的管理(がん診療におけるPETとの方法の違い)

1) 投与と待機の条件

変性性認知症の診断のための脳FDG-PETの方法は、がん診療のためのPET検査とは異なる部分がある。

がん診療のPET検査では、明所座位でFDGの静注を行い、投与室から待機室まで自力歩行で移動させる。その後の待機中も特段に厳格な制限を課すことはしない。しかし、変性性認知症のFDG-PET診断に関するエビデンスは、すべて視覚制限、臥位安静で得られてきたものである。がん診療のFDG-PET検査を行ってきた施設が、認知症診断のためのPET検査を行う場合は、臥位安静かつ視覚制限でのFDG投与・待機という条件を実現するために、施設を改修するか、運用方法を変える必要がある。

2) 脳FDG-PETの質的管理の必要性

がん診療のFDG-PETとは異なる脳FDG-PET検査の特殊性は、次の2つであると考えられる。1つ目は、統計学的画像解析を前提として施設を越えてデータを共有することが珍しくない。統計学的画像解析では、画素ごとに統計学的検定を行い、統計量を画素値とする画像を結果として得る。そのため、視覚的には差異が感じられない画像(たとえば、値の差異が5%以下)でも、統計学には差異が検出される可能性がある。2つ目は、アルツハイマー病の臨床治験において、バイオマー

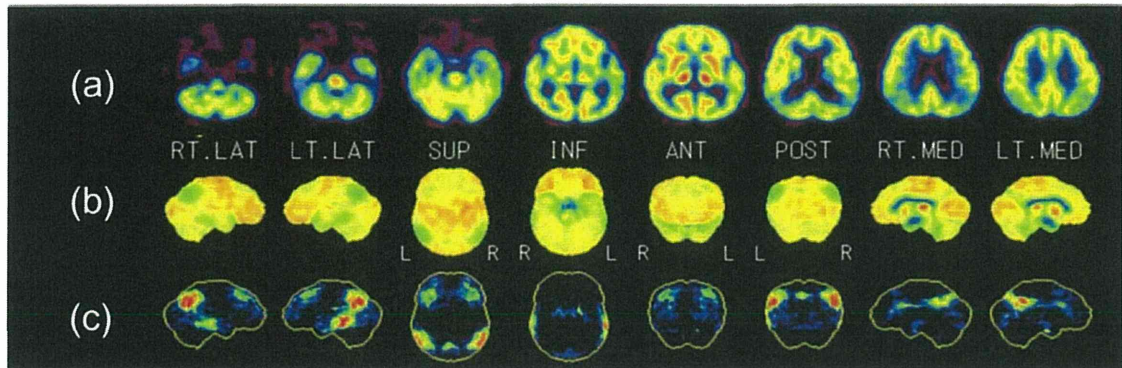


図1 AD患者の脳糖代謝画像
 (a)断層像、(b)3D-SSP画像、(c)3D-SSP Zスコア画像。頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部で糖代謝が低下している。

カとして利用することを想定していることである。たとえば、画像を診断上のバイオマーカーとして使う、治療薬の効果評価のためのバイオマーカーとして使用するなどである。

以上のようなレベルでの利用に耐えるようなFDG-PET検査を実施していくことを、今後は求められる場面が出てくると予想される。そのためには、PETカメラの機種、投与量と待機条件、撮像時間、画像再構成などの諸条件を、きちんと評価・管理することが必要である。

3) J-ADNIにおける施設認定プログラム

日本核医学会分子イメージング戦略会議は、PET臨床研究におけるPETイメージングの品質管理に関する指針として、ガイドラインを作成している²⁾。また、多施設共同研究J-ADNIでは、PET QCコア・チームが、FDG-PETとPiB PETに関する方法の標準化と質的管理に関する研究に取り組み、施設認定プログラムを開発・提供している。

同プログラムの中では、PETカメラ、ドーズキャリブレーション、自動投与装置クロスキャリブレーション、PET撮像プロトコル、画像再構成条件、撮像画像データの再現性、ホフマンファントム等の事前のファントム撮像、FDG投与および待機の部屋の条件、FDGの品質管理基準等、多岐にわたるチェックを受けることになる。

4) 統計学的画像解析

FDG-PET画像を使った認知症画像診断では、断層像だけで行われることは少ない。多くの現場では、統計学的画像解析の結果をあわせて参照することが行われている。その代表が3D-SSP (three dimensional stereotactic surface projection)³⁾やeZIS (easy Z-score imaging system)⁴⁾である。

3D-SSPでは、まず各個人FDG脳PET画像の解剖学的標準化を行った後に、標準脳表面上の各点にその垂線方向のある深さ範囲のFDG-PET値を最大投影(MIP: maximum intensity projection)して、脳表面糖代謝画像を作成する。それを元に、上下前後左右の各方向から脳を見た画像を作成する。同様に3D-SSP処理を行った健常対照群被験者の平均と標準偏差を用いて、各患者の標準脳表面画像との間で、画素毎にZスコアを計算し、Zスコアの脳表面画像を作る(図1~3)。

5) アルツハイマー病

ADのFDG-PETは頭頂側頭連合野、後部帯状回~楔前部といった脳後部の糖代謝低下が、その特徴的な所見とされている(図1)。脳糖代謝PETは、ADの病気進行度の指標として見なされるが、個々の症例における実際の変化の進行はさまざまである。また、老年期発症のADでは、初老期発症のADと比較して、頭頂側頭連合野ならびに後部帯状回・楔前部の糖代謝低下が、弱い傾向がある。2011年に、National Institute on Aging (NIA)

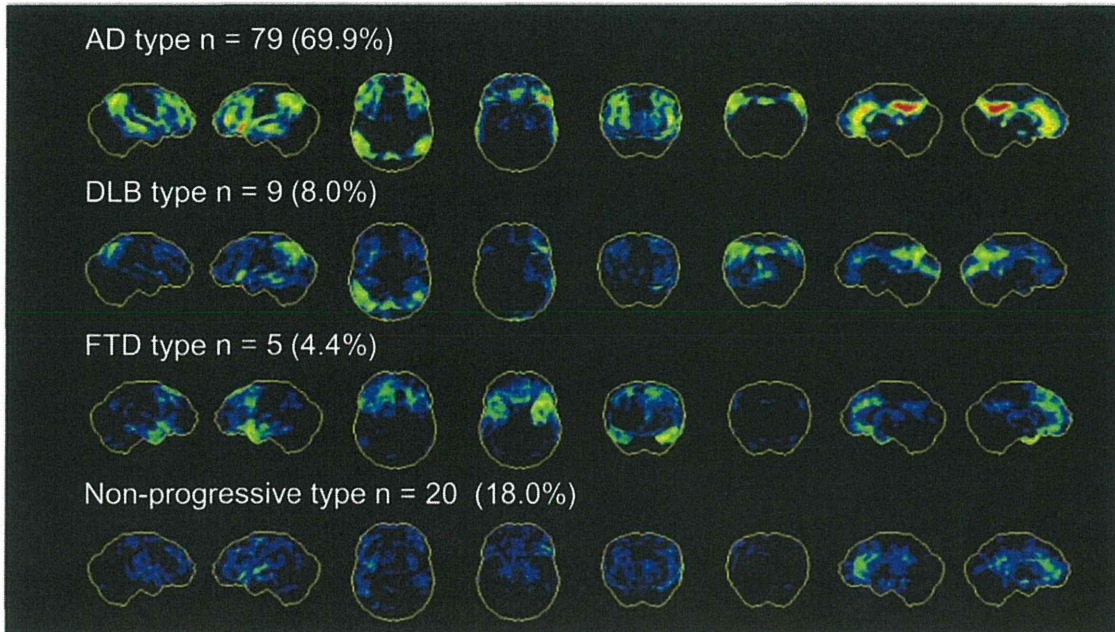


図2 SEAD-JにおけるMCIの脳糖代謝パターン(Zスコア画像)
MCI患者が示す脳代謝変化タイプ。中央読影で判定結果から群毎にまとめ、健常群と比較した低下側のZスコア画像。Non-progressive typeは、非進行性の非変性性疾患が疑われたもの。N数と頻度は、多施設共同研究 SEAD-Jにおける登録時のものである。タイプ名が、そのままその病因を示すものでは必ずしもない。

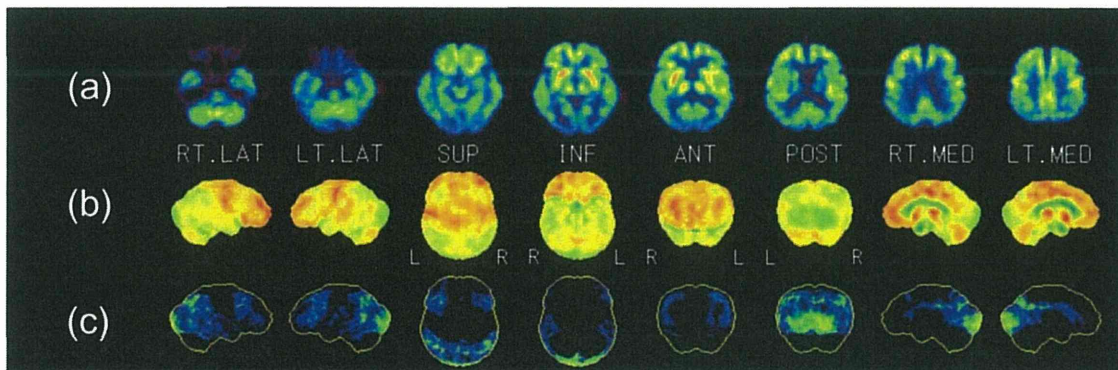


図3 DLB患者の脳糖代謝画像
(a)断層像、(b)3D-SSP画像、(c)3D-SSP Zスコア画像。後頭葉に加えて頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部で糖代謝が低下している。本例では、線条体の糖代謝が、大脳皮質と比較して相対的に高い。

ならびに Alzheimer's Association (AA) によるワーキンググループから、ADの新しい臨床診断基準が刊行され、FDG-PET画像がバイオマーカーの1つとして研究クライテリアの中に組み入れら

れた(表1)⁵⁾。

AD病因を示すバイオマーカーは、AD病態生理の上流側であるアミロイドβタンパクの沈着を示す指標(アミロイドPET、脳脊髄液(CSF)-Aβ)

表1 バイオマーカを組み入れたAD クライテリア (NIA-AA 2011)

診断区分	AD 病因のバイオマーカ確率	A β (PET or CSF)	神経傷害 (tau, FDG, sMRI)
Probable AD dementia Core clinical criteria に基づく	Uninformative	結果相反 / 判定保留 / 未検査	結果相反 / 判定保留 / 未検査
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate Intermediate High	判定保留 / 未検査 陽性 陽性	陽性 判定保留 / 未検査 陽性
Possible AD dementia (atypical clinical presentation) Core clinical criteria に基づく	Uninformative	結果相反 / 判定保留 / 未検査	結果相反 / 判定保留 / 未検査
With evidence of AD Pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	陽性	陽性
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	陰性	陰性

AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging. (McKhann GM, Alzheimers Dement. 7:263-9. 2011 を改変引用)

と下流側の神経変性ないし傷害を示す指標 (CSF-tau, FDG-PET, MRI) に2段階に設定されている (表1)。

軽度認知障害

MCI (mild cognitive impairment: 軽度認知障害) は、正常と認知症の境界領域 (CDR: clinical dementia rating で0.5相当) を表す認知機能の状態の概念として、Petersenら⁶⁻⁸⁾により提唱・改訂されてきた。サブタイプとして、健忘型 (amnesic type) と非健忘型 (non-amnesic type)、単一の高次脳機能領域だけの障害が生じる単領域型 (single domain type) と複数の領域の障害が生じる多領域型 (multi-domain type) がある。

MCIの病因はheterogeneousであり、その臨床診断基準を満たす疾患として、AD以外に、抑うつ、血管性認知障害、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症などを挙げることができる。図2は日本における多施設共同研究 SEAD-J で登録されたMCIで認められた脳糖代謝低下タイプである。このようにADタイプ、DLBタイプ、FTDタイプなど変性性認知症類似の低下パターン⁹⁾のほか、正常や、脳血管障害など、さまざまな所見を呈する可能性がある

このうちAD型を示す場合は、ADの病態をもちADへ移行する可能性が高い¹⁰⁻¹³⁾といえる、AD以外の糖代謝変化の各タイプが、それぞれの種類の病因をもつことを示すか否かは、十分に確かめられたとはいえない。

2011年のNIA-AAの研究クライテリア¹⁴⁾では、CSF A β 、tauやPET、MRIなどの画像を含めたバイオマーカが診断基準に含まれている (表2)。アミロイド β タンパクの沈着を示す指標と下流側の神経変性ないし傷害を示す指標の二段階に設定されているのは、ADの場合と同じである。

レビー小体型認知症

レビー小体型認知症 (DLB: Dementia with Lewy body)¹⁵⁾は、レビー小体が沈着する変性性認知症である。パーキンソン症候群、幻視、認知機能の変動が代表的症状である。

DLBの脳糖代謝低下の特徴は、頭頂側頭連合野と後部帯状回・楔前部の低下に加えて、後頭葉特に一次視覚野が低下することである (図3)¹⁶⁾。ADと比較して、同一レベルの認知機能なら、より広い範囲で糖代謝の低下が認められる傾向がある。なお、DLBでは線条体や視床の脳血流が、大脳皮質と比較して相対的に高くなる傾向が知ら

表2 バイオマーカを組み入れたMCI クライテリア (NIA-AA 2011)

診断区分	AD 病因のバイオマーカ確率	Aβ (PET or CSF)	神経傷害 (tau, FDG, sMRI)
MCI-core clinical criteria	Uninformative	結果相反/判定保留/未検査	相反/判定保留/未検査
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	陽性 未検査	未検査 陽性
MCI due to AD—high likelihood	Highest	陽性	陽性
MCI—unlikely due to AD	Lowest	陰性	陰性

AD, Alzheimer's disease; Aβ, amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging. (Albert MS, *Alzheimers Dement*. 7:270-9, 2011 を引用改変)

れており¹⁷⁾、FDG-PETでも補助的所見として組み合わせることで診断能を上げることが期待できる。

DLBで後頭葉の糖代謝が低下する機序は、十分わかっているとはいえない。後頭葉の低下は、当初認められなくても、経過観察の中で出現することもある。後頭葉の糖代謝は、FDG投与時および待機時の被検者の状態(視覚刺激遮断の程度)により変動が生じやすいことから、信頼性にやや欠けるといわれている¹⁸⁾。

アルツハイマー病の多施設共同研究

ADの根本治療薬(disease modifying drug)が開発段階にある。その治験の評価用のバイオマーカとして、MRIやFDG-PETなど画像を用いることが期待されている。ADの早期診断と進行評価における指標を確立することを1つの目的として、米国では、ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)が2005年に始まった¹⁹⁾。現在は、ADNI2が進行中である。日本においても、全国共同臨床研究J-ADNIが2008年から始まった。国内36施設が参加し、AD133例、MCI246例、健常者152例の登録を行った。2013年からは、J-ADNI2が開始される予定である。

参考文献

1) J-ADNI. <http://www.j-adni.org/>

- 2) 日本核医学会分子イメージング戦略会議. <http://www.jsnm.org/guideline/molecule>
- 3) Minoshima S et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36(7): 1238-1248, 1995
- 4) Matsuda H et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* 28(4): 731-736, 2007
- 5) McKhann GM 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(3): 263-269, 2011
- 6) Petersen RC et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56(3): 303-308, 1999
- 7) Petersen RC et al: Current concepts in mild cognitive impairment. *Arch Neurol* 58(12): 1985-1992, 2001
- 8) Petersen RC et al: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. *Arch Neurol* 62(7): 1160-1163, 2005
- 9) Mosconi L et al: Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 49(3): 390-398, 2008
- 10) Chetelat G et al: Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? *Neurology* 60(8): 1374-1377, 2003
- 11) Drzezga A 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* 30(8): 1104-1113, 2003
- 12) Anchisi D et al: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*

- 62(11): 1728-1733, 2005
- 13) Hirao K et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. Neuroimage 28(4): 1014-1021, 2005
- 14) Albert MS 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(3): 270-279, 2011
- 15) McKeith IG et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. Neurology. 65(12): 1863-1872, 2005
- 16) Minoshima S et al: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. Ann Neurol 50(3): 358-365, 2010
- 17) Sato T et al: Deep gray matter hyperperfusion with occipital hypoperfusion in dementia with Lewy bodies. Eur J Neurol. 14(11): 1299-1301, 2007
- 18) Herholz K et al: Positron emission tomography imaging in dementia. Br J Radiol 80(Spec No 2): S160-167, 2007
- 19) ADNI. <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>

Multislice

CT

2012 BOOK

マルチスライス CT 2012 BOOK

【企画】片田 和広(藤田保健衛生大学)

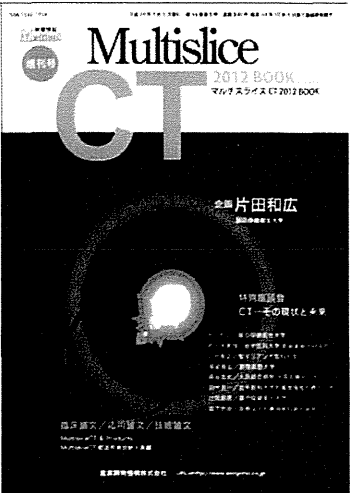
特別座談会

CT~その現状と未来

片田和広/佐々木真理/小林泰之/陣崎雅弘
森谷浩史/田中良一/辻岡勝美/宮下宗治

■臨床論文
■技術論文

■MultisliceCT都道府県別設置台数一覧



定価 4,500円

ウェブサイトよりご購入いただけます

映像情報

検索

映像情報メディカル編集部 [発行:産業開発機構株式会社]
〒111-0053 東京都台東区浅草橋2-2-10 カナレビル
TEL:03-3861-7051(代) FAX:03-5687-7744 E-mail:sales@eizojo.co.jp

インターネットによるお求めは...

www.eizojo.co.jp

特 集

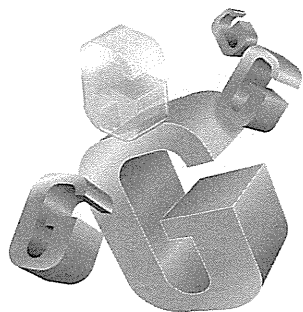
アルツハイマー病診断のバイオマーカー；最近の進歩

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 (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。

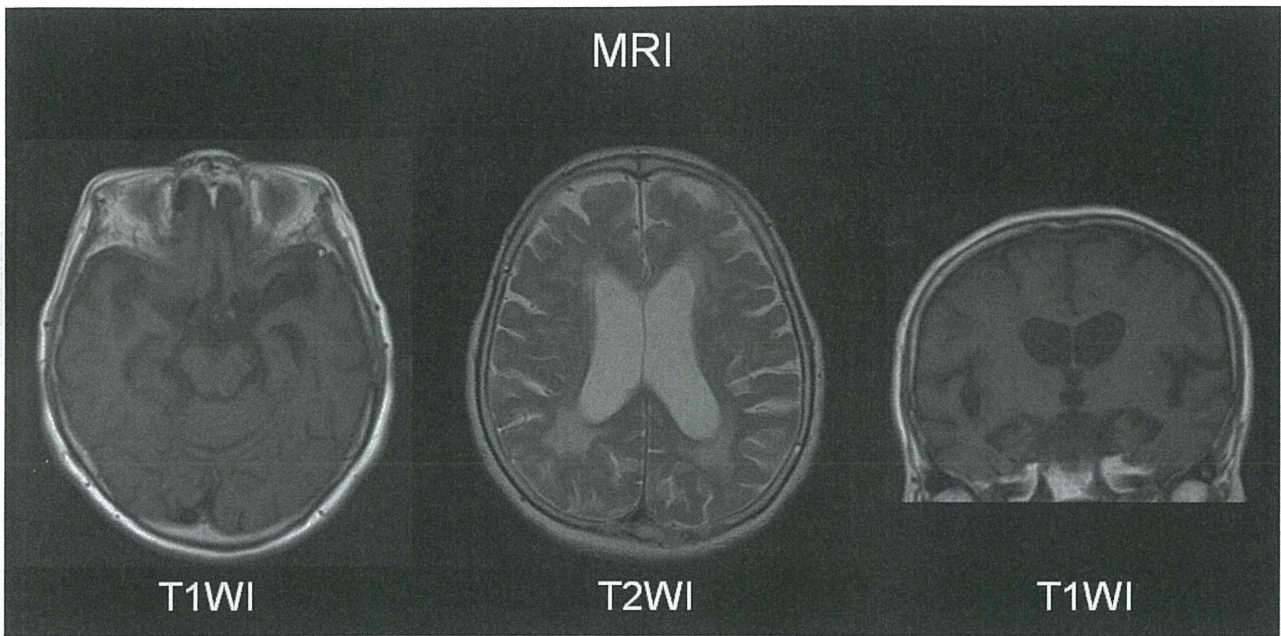
2 脳血流SPECTによるアルツハイマー病の早期診断

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

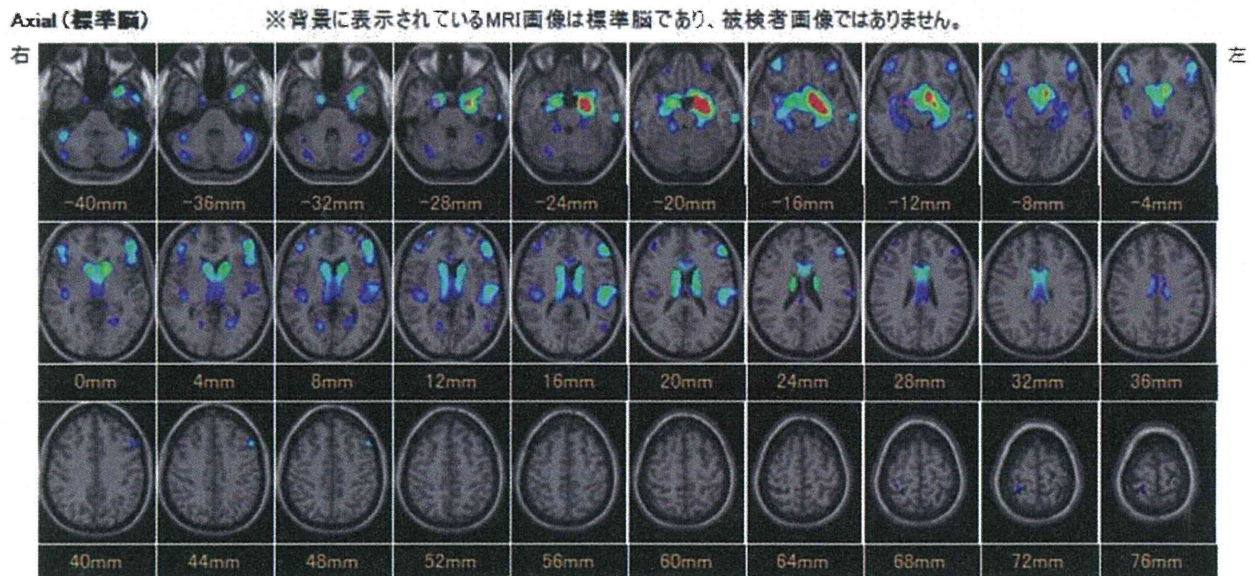
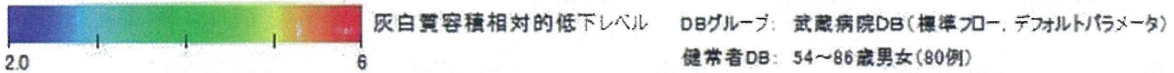
□特集



Zスコア解析結果(自動算出)

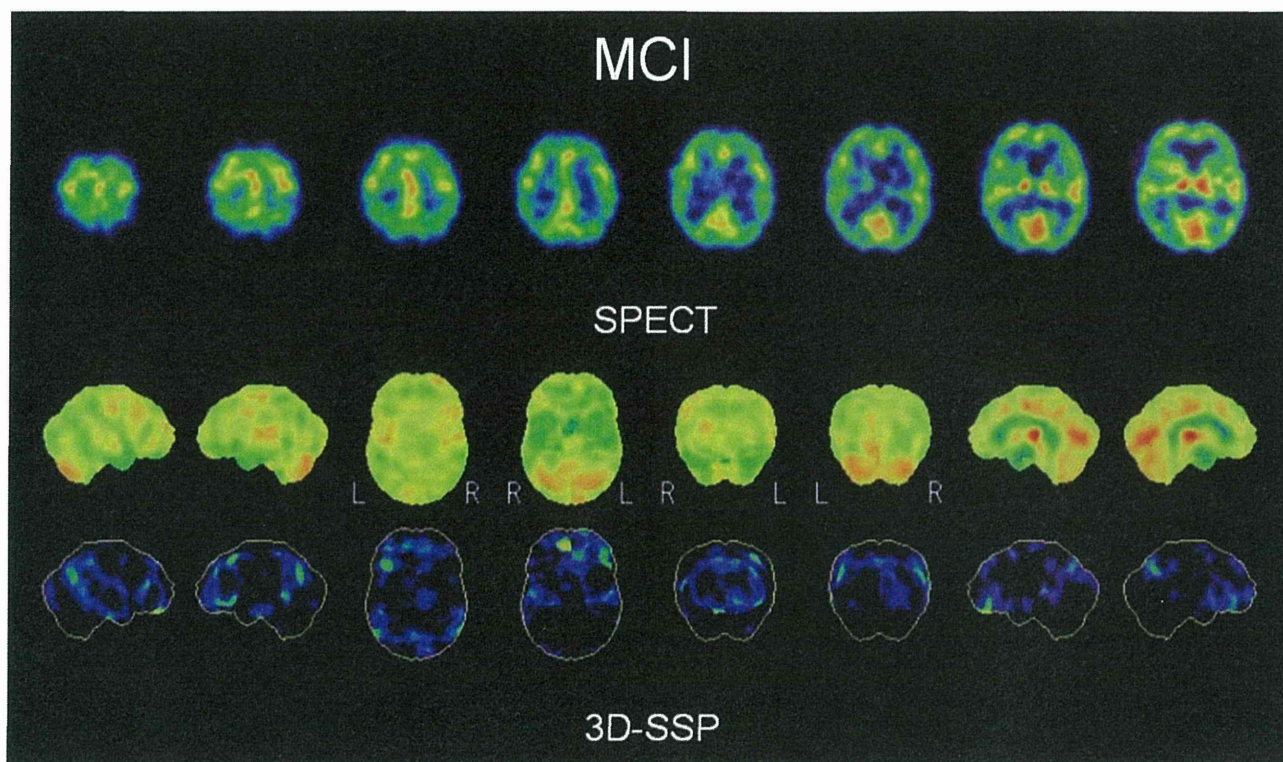
<p>(1) 関心領域内の萎縮の程度 5.03</p> <p>【解説】関心領域内の萎縮の強さを表す指標です。 (参考) 0~1...関心領域内の萎縮はほとんど見られない 1~2...関心領域内の萎縮がやや見られる 2~3...関心領域内の萎縮がかなり見られる 3~...関心領域内の萎縮が強い</p>	<p>(3) 関心領域の中で萎縮している領域の割合 99.50%</p> <p>(Zスコア2.0を超えるボクセルの割合)</p> <p>【解説】関心領域内の萎縮の広がりやすさを表す指標です。 (参考) 0~30...萎縮している面積が狭い 30~50...萎縮している面積がやや広い 50~...萎縮している面積が広い</p>
<p>(2) 脳全体の中で萎縮している領域の割合 11.41%</p> <p>(Zスコア2.0を超えるボクセルの割合)</p> <p>【解説】脳全体の状態を表す指標です。 (参考) 10~...脳全体の萎縮が強い</p>	<p>(4) 関心領域の萎縮と脳全体の萎縮との比較 8.72倍</p> <p>(脳全体の萎縮を1とした割合)</p> <p>【解説】関心領域内の選択的な萎縮を表す指標です。 (参考) 0~4...選択性があるとはいえない 4~8...選択性が見られる 8~...選択性が強い</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。)



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)



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

Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function ; J-COSMIC)」（主任研究者：米倉義晴）が、2003年10月より長寿科学振興財団の指定研究として実施された。

J-COSMIC は多施設共同の前向きコホート研究で全国41施設が参加し、脳血流 SPECT 検査が実施された316例の健忘型 MCI を対象として、3年間の追跡調査を行った。3年間で AD にコンバートした症例（AD converter）とコンバートしなかった症例（non-converter）を確定し、登録時の SPECT 所見（AD を疑う血流低下の有無）、神経心理検査成績などと臨床経過との関連を検討した。

3年間の追跡結果が得られた216人（3年間の AD へのコンバート率は46%であった）の解析では、これまでの報告と異なり、SPECT の画像所見単独での AD への進行予測は感度に比べて特異

度が低く、視察では感度76%、特異度39%、正診率56%、関心領域（ROI）ベースの自動解析による判定では感度81%、特異度37%、正診率58%であった⁹⁾。Non-converter であっても AD を疑う血流低下を示す偽陽性が多い原因としてこのような症例のなかに4年目以降の AD converter が相当数含まれている可能性が考えられた。

一方、多重ロジスティック回帰分析では ROI 解析による SPECT 画像所見は性、MMSE（Mini-Mental State Examination）とともに有意な予測因子と判定された⁹⁾。以上の結果からは脳血流 SPECT は MCI から AD への進行の有意な予測因子であるが、3年間の観察期間を前提とするならば、SPECT 単独ではなく神経心理検査など他検査との組合せが必要であることを示している。