

Alzheimer 病を中心とした認知症の画像診断

松田 博史

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

Neuroimaging of Dementia Focused on Alzheimer's Disease

Hiroshi Matsuda

Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry

Abstract

Remarkable progress has been recently achieved in neuroimaging of Alzheimer's disease prominently in MRI and amyloid PET imaging. We reviewed current morphological and functional MRI and amyloid PET imaging with attention to Pittsburgh compound-B (PiB), the most extensively investigated and validated tracer. Automated voxel-based morphometry of brain MRI has been prevailed in Japan using voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) for the sensitive detection of selective atrophy in medial temporal structures. Arterial spin labeling technique for the evaluation of brain perfusion without any contrast material may replace FDG-PET or brain perfusion SPECT. PiB specifically binds to fibrillar beta-amyloid deposits in such as those found in the cerebral cortex and striatum. PiB-PET imaging is a sensitive and specific biological marker for underlying amyloid deposition that is an early event on the path to dementia. Amyloid imaging in healthy controls and mild cognitive impairment patients may offer the possibility detecting those at high risk of future AD, as so candidates for early preventive measures if and when they become available.

(日本医科大学医学会雑誌 2012; 8: 280-284)

Key words: Alzheimer's disease, MRI, PET, Amyloid, VSRAD

はじめに

従来, Alzheimer 病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年に提唱された Alzheimer 病の診断基準では, 従来の認知症に加え,

軽度認知障害, さらには認知障害のない前臨床の段階が新たな診断分類として呈示された¹。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, Alzheimer 病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。しかし, 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。本

Correspondence to Hiroshi Matsuda, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry, 4-1-1 Ogawa-Higashi, Kodaira, Tokyo 187-8551, Japan

E-mail: matsudah@ncnp.go.jp

Journal Website (<http://www.nms.ac.jp/jmanms/>)

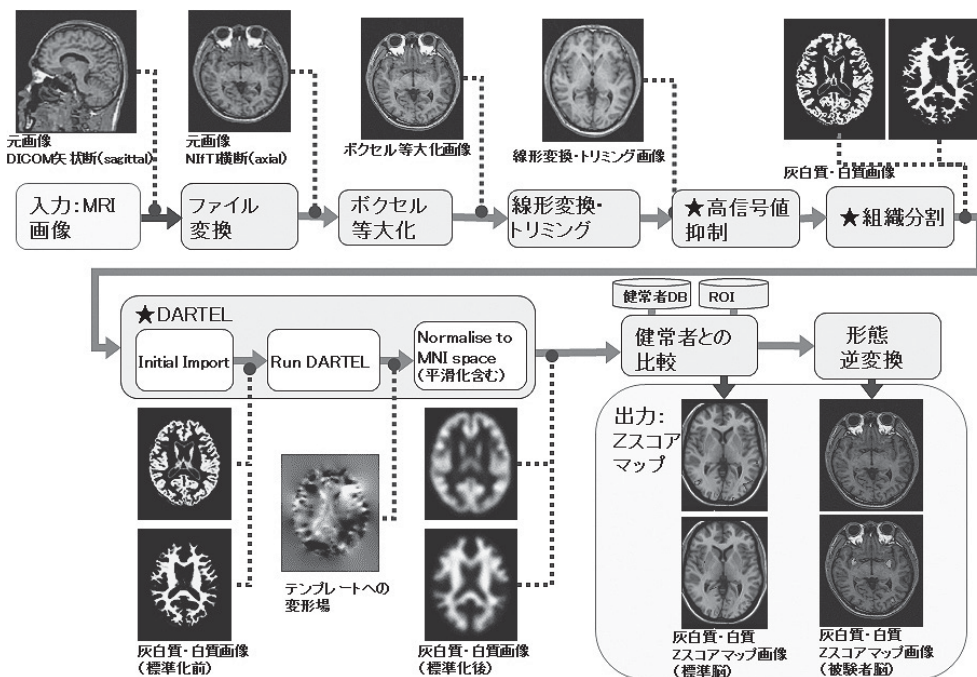


図1 VSRAD[®] 解析の手順

3次元収集された1mmスライス厚のT1強調のMRIを灰白質、白質、脳脊髄液に分割する（組織分割）。その後、灰白質と白質画像をDARTEL手法により、標準脳のテンプレートに精度良く形態変換する。灰白質、白質それぞれにおいて、健常者データベースと比較し、ボクセル単位において、健常者データベースの平均からの偏位をZスコアマップで表示する。

稿では、認知症の画像診断の進歩について述べる。

構造的MRIによる診断

Alzheimer病においては、正常加齢では見られない内側側頭部の選択的萎縮が早期に起こることが知られている。萎縮には軽度の左右差が通常見られる。この中でも最も早く神経細胞脱落が起こり萎縮の見られる部位である嗅内皮質は海馬傍回の最前部である。ただし、その容積は正常でも2mLに満たず萎縮の視覚評価は困難である。また、嗅内皮質の容積測定のマーカーとなる側副溝には変異が多く、用手による領域設定で容積を測定したとしても誤差が大きい。一方、海馬の容積は正常では両側で6mLを超え、測定誤差も少ないものの、海馬の萎縮は嗅内皮質の萎縮に比べ、特異性が乏しいとされる。これらの構造的容積測定の自動化が長年、研究されてきており、最近、多用されるフリーソフトウェアとして、米国で開発されたFreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)がある。しかし、1症例の処理に10時間以上かかり、画質が悪い場合には、測定誤差も大きい。

脳の絶対的な容積測定ではなく、正常データベースと比較することにより、統計学的解析値から脳萎縮を

評価する方法が実用的レベルに達している。最も多用されている方法として、voxel-based morphometry (VBM) があげられる。この方法は、3DのT1強調の全脳MRIを灰白質、白質、脳脊髄液に自動的に分離し、標準脳のテンプレートに形態変換してから、個々の患者の灰白質濃度や容積絶対値をボクセルごとに正常データベースと統計学的に比較するものである。VBMの簡便な解析プログラムとして、われわれは2005年にVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD[®])を開発した²。このソフトウェアは高齢者の正常データベースを有し、個々の症例の灰白質容積低下部位に関して、正常データベースの平均からの偏位をZスコアマップとして表示するものである。フリーソフトウェアとしてリリースして以来、全国2,000を超える施設で用いられるにいたった。2012年2月には大幅な改訂を行い、VSRAD[®] advanceとしてリリースした³ (図1)。今回の改訂の大きな項目として、①灰白質、白質、脳脊髄液の分離の精度が向上した。このことにより、従来のバージョンでは、分離が失敗した症例でも解析が可能となった。②標準脳の形態への解剖学的標準化にDARTELとよばれる高精度の手法を採用することにより、解剖学的位置精度を著明に向上させる

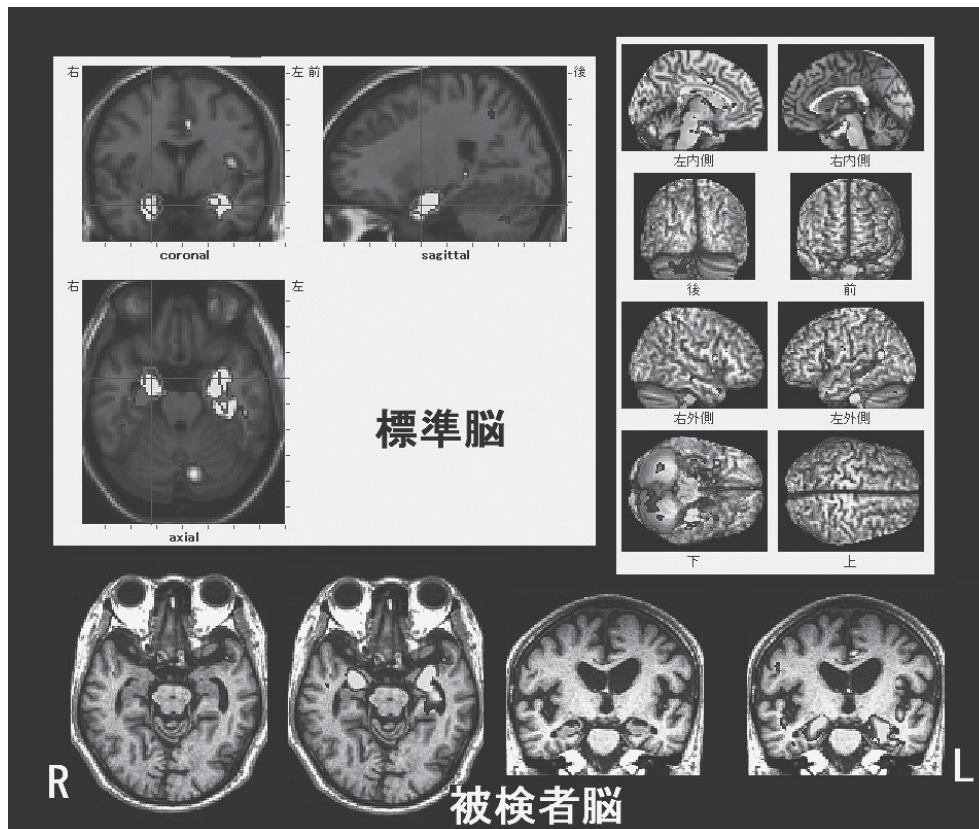


図2 70代前半 Alzheimer 病男性の脳 MRI の VSRAD[®] 解析

Mini-mental state examination スコアは 24 点と正常域であり内側側頭部の萎縮の評価は視覚上困難である。VSRAD[®] では正常データベースと比較した場合の有意の萎縮部位が両側内側側頭部に Z スコアマップのグレイスケール表示で示されている。この Z スコアマップは標準脳の断層上または脳表上、さらには被検者脳上に表示される。

ことが可能になった (図 2)。この結果、灰白質のみならず、白質の容積評価も可能となった。この新しいバージョンの VSRAD[®] により、Alzheimer 病の前臨床段階での早期診断および縦断的観察の精度の向上が期待される。

VBM のほかには、縦断的検討に優れるとされる tensor-based morphometry (TBM) を用いての検討が見られる⁴。TBM では、高次元の非線形変換によりベースライン画像に経過観察の画像を完全に形態学的に合わせこむことにより、変形時に求められたヤコビアンから萎縮率を算出することができる。健常者での年間の皮質萎縮率は 0.5% 以下であり、側頭葉から前頭前野、下頭頂小葉、楔前部などの広範囲に萎縮が見られるが、後頭葉皮質、上頭頂小葉、上前頭回、舌状回と中心溝周囲皮質では萎縮が見られない。一方、Alzheimer 病では年間の萎縮率は 1% 以上であり、特に側頭葉外側皮質、後部帯状回、楔前部、脳梁膨大部後皮質で 2.5% を超える高い萎縮が見られたという。

機能的 MRI による診断

MRI では血流イメージングにより脳機能を見ることができ、血流イメージングは磁化率変化を見ることができ、①常磁性造影剤の急速投与による方法、②Blood Oxygen Level Dependent (BOLD) 法、③Arterial Spin Labeling (ASL) 法に分類される。①は外因性の非拡散物質を用い、②は内因性の oxyhemoglobin と deoxyhemoglobin の存在比率の変化をとらえ、③は血液のプロトン内因性造影剤として用いる方法である。これらの中で ASL 法は高い信号対雑音比が得られる 3 テスラの MRI 装置の普及に伴い注目されるようになってきている。その理由としては、ASL 法では造影剤を用いる必要はなく、全く無侵襲である。また、賦活領域を検出する BOLD とは異なり脳血流情報を直接画像化することが可能である。さらに、核医学的手法である¹⁵O 標識水を用いる PET や脳血流製剤を用いる SPECT とは異なり、放

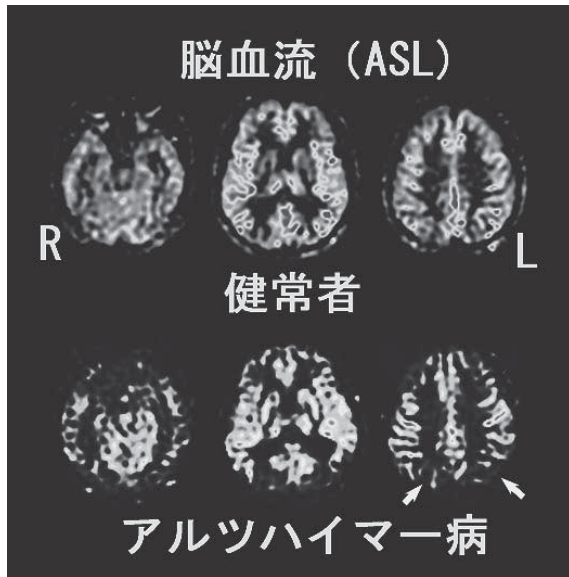


図3 MRIによる脳血流測定 (Arterial Spin Labeling: ASL)
 健常者に比べ、Alzheimer 病では、両側頭頂葉皮質に血流低下が見られる (矢印)。造影剤も放射性トレーサも用いない MRI を用いた脳血流測定は認知症診断に今後、多用されていく可能性がある。

射線被ばくがない。安全かつ数分で脳血流測定が可能であり、繰り返し測定も容易である。ASL法は動脈血中のプロトンを変換パルスでラベルし、そのラベルされた動脈血が動脈から毛細血管に移行し、脳実質のプロトンと交換されることにより脳組織の血流イメージングを可能とする。ラベルされた動脈血が多ければ多いほど血流量は高いことになる。ASLは数分で撮像が可能のためMRIのルーチン撮像に組み込むことが可能である。Alzheimer 病においても頭頂葉を中心とする特異的な血流低下パターンが得られており、FDG-PETと同等の機能画像が得られている⁵⁾(図3)。これらの報告では、脳血流SPECTやPETのごとく、ASLによる脳血流画像の解剖学的標準化を行った上で健常者のデータベースと統計学的に比較することにより後部帯状回から楔前部などAlzheimer型認知症に特異的な部位の血流低下が報告されている。

アミロイドPET

Alzheimer 病の病理学上の特質として、βシート構造を取ったアミロイドβペプチドからなる老人斑の沈着と、過剰にリン酸化されたタウタンパクからなる神経原線維変化の出現が知られている。これらの病変の中でも、老人斑の沈着は、Alzheimer 病発症過程の

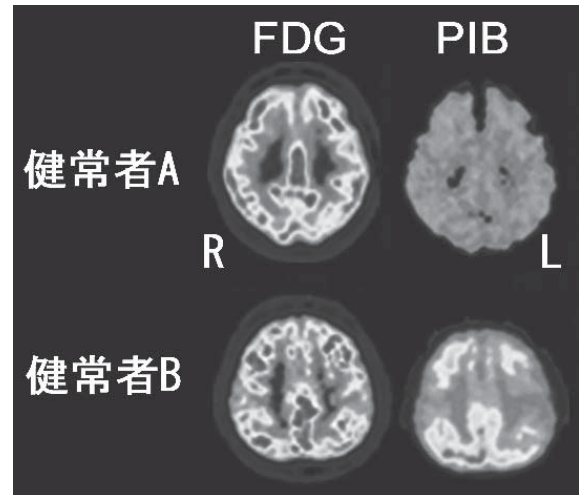


図4 健常者における¹¹C-PIBによるアミロイドPET
 認知機能正常の健常者Aでは、βアミロイド沈着は見られないが、同じく認知機能正常の健常者Bでは、βアミロイド沈着が大脳皮質に見られる。糖代謝PET (FDG) は両者とも正常である。

最も初期段階から生じる病理学的変化と考えられ、臨床症状が現れる十数年前から始まることが明らかとなっている。老人斑は、新皮質の基底部から蓄積し始め、その後、大脳皮質の全領域に進展する。体外からの老人斑の検出は、Alzheimer 病の早期診断につながると考えられることから、アミロイドイメージングプローブを利用した老人斑の生体内での画像診断が広く行われるようになった。現在最も世界で広く用いられているイメージング剤はMathisらによって開発された¹¹C標識Pittsburg Compound B (¹¹C-PIB)⁶⁾である。

正常脳における¹¹C-PIBは白質を主体に非特異的集積を示し、大脳皮質や線条体に有意の集積は見られない。一方、Alzheimer 病脳では、前頭前野、後部帯状回から楔前部などの大脳皮質、および線条体に¹¹C-PIBの高い集積が見られる⁷⁾。病理学上、老人斑が少ないとされる内側側頭部での集積は低い。Alzheimer 病脳における¹¹C-PIB集積と剖検脳における病理学的な老人斑の分布はほぼ一致することが証明されている。¹¹C-PIB集積の定量的評価のためには非特異的集積しか見られない小脳を参照部位とすることにより、採血操作を伴わない非侵襲的方法が用いられる。投与直後から70分ぐらいまでの脳内動態を用いるLoganプロット法と、投与1時間後ぐらいの画像において対小脳比を求める方法がある。両方の結果は良好な相関を示すものの、解析データの信頼性は高計数率データを扱うLoganプロット法が高い。Loganプロット法では、定量値として小脳に対する分布容積比が用いら

れ、大脳皮質における病的集積を示す閾値としては、小脳に対して1.5倍の値が一般的に用いられる。アミロイド沈着は認知機能障害が出現する前に急激に増加し、認知機能障害が出現した時点ではほぼプラトーに達し、その沈着速度が弱まる可能性が示唆されている。¹¹C-PIBの大脳皮質における病的集積は、認知機能障害の見られない健常高齢者においても20%以上に見られ、その率は加齢とともに増加する(図4)。このアミロイド沈着はAlzheimer病発症の高い危険因子であると推定されている。また、軽度認知障害において、大脳皮質における¹¹C-PIB集積例と非集積例が見られ、集積例は高率にAlzheimer病に移行すること、また非集積例では移行は見られず認知機能が正常化する例もあることが報告されている⁸。最近では、デリバリーが可能な¹⁸F標識のアミロイドPET製剤が開発され⁹、すでに米国では医用サイクロトロンを有さないPET施設でもアミロイドPETが施行可能となっている。

おわりに

PET用分子イメージングプローブの開発とともに、PET装置自体にもハードウェアおよびソフトウェアで進歩が見られ、高解像度の装置が市販されるようになってきた。最近では高磁場MR装置内にPET検出器を組み込み、PETとMRIデータを同時に収集できる装置が開発され、すでに欧米のみならずアジアでも導入されている。このように、認知症の画像師団においては今後ますます、PETとMRIを相補的に用いる傾向が強まると考えられる。

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: 280-292.
2. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 2005; 382: 269-274.
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: 1109-1114.
4. Fjell AM, Walhovd KB, Fennema-Notestine C et al: One-year brain atrophy evident in healthy aging. *J Neurosci* 2009; 29: 15223-15231.
5. Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M et al: Direct comparison of fluorodeoxyglucose positron emission tomography and arterial spin labeling magnetic resonance imaging in Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2012; 8: 51-59.
6. Mathis CA, Wang Y, Holt DP et al: Synthesis and evaluation of ¹¹C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* 2003; 46: 2740-2754.
7. Matsuda H, Imabayashi E: Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2012; 22: 57-65.
8. Wolk DA, Price JC, Saxton JA et al: Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009; 65: 557-568.
9. Rowe CC, Villemagne VL: Brain amyloid imaging. *J Nucl Med* 2011; 52: 1733-1740.

(受付：2012年7月4日)

(受理：2012年8月3日)