

---

---

# 認知症の画像診断の進歩

## Progress in neuroimaging in dementia

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

松田博史\*

---

---

### はじめに

従来、アルツハイマー病 (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<sup>1)</sup>。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、アルツハイマー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。

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 でみられ、髄液 A $\beta$ <sub>1-42</sub> 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、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。

このように発症前でのアルツハイマー病診断において、アミロイド PET は第 1 段階から、また、放射線被ばくもなく安全に繰り返し検査が可能な MRI は第 2 段階から異常を検出する画像検査として大いに期待される。

### アミロイド PET

AD におけるアミロイド PET の有用性は <sup>11</sup>C-PiB (図 1) に加え、<sup>18</sup>F 標識トレーサの開発により、世界中で研究が進んでおり、そのガイドラインが Alzheimer's Association と Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging から発表されている<sup>2)</sup>。アミロイド PET の良い適応として、以下の 3 項目が挙げら

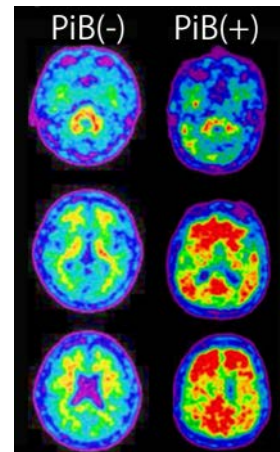


図 1 <sup>11</sup>C-PiB によるアミロイド PET

<sup>11</sup>C-PiB 投与 50~70 分後の画像において、陰性例 (PiB(-)) では白質の非特異的集積がみられる。AD での陽性例 (PiB(+)) では、前頭・側頭・頭頂葉皮質、線条体、後部帯状回に集積が高い。

---

Hiroshi Matsuda\*: Director General, Integrative Brain Imaging Center, National Center of Neurology and Psychiatry

れている。

- ① 軽度認知障害が持続している、または進行しているものの日常生活に支障がない軽症例において原疾患がADかどうかの確認
- ② 臨床経過が非典型的で混合型の病因が推察される疑わしいADにおけるA $\beta$ 病理の確認
- ③ 早期発症の認知症におけるA $\beta$ 病理の確認  
逆に、アミロイドPETの適応が乏しいとして、以下の7項目が挙げられている。
- ① 臨床診断基準からADがほぼ確実な症例における使用
- ② 認知症の重症度判定目的での使用
- ③ 認知症の家族歴がある、またはアポリポ蛋白E $\epsilon$ 4を保因するだけの理由での使用
- ④ 客観的に認知機能低下は証明できないが主観的に認知機能低下を訴える患者への使用
- ⑤ 常染色体優性遺伝形式の家族性ADが疑われる場合に遺伝子型判定の代わりとして使用
- ⑥ 認知機能正常者における使用
- ⑦ 医学目的以外での使用（生命保険、雇用、運転免許、財産問題など）

ADに対する根本治療薬がない現時点でのアミロイドPETの臨床的意義としては、アミロイドPET陽性例での積極的かつ適正な対症療法薬の投与やアミロイドPET陰性例での抗うつ薬など他の薬物療法への変更など薬物療法への貢献、アミロイドPET陽性例での他の診断目的の画像検査の回避、アミロイドPET陰性例でのアミロイド陰性認知症性疾患の鑑別に有用な検査依頼、アミロイドPET陽性例での不要な診断目的の神経心理検査の回避など他の検査依頼における貢献が述べられている。

### MRIによる萎縮評価

アルツハイマー病では、内側側頭部構造の中でも海馬傍回の最前部である嗅内皮質の萎縮が最も早期にみられることがわかっている。しかし、この嗅内皮質の容積は両側合わせても正常で2cc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、手動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7cc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、アルツハイマー病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

りも特異性に乏しい。アルツハイマー病では、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0.5cc未満の測定精度が要求されることになる。

手動的測定に代わって、最近、コンピュータによる脳領域容積の絶対値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容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。海馬においては手動的な測定結果と0.8を超える相関係数が得られており、手動的な測定に代わりつつある。ただし、問題は1症例の測定結果を得るためには通常のコンピュータでは20時間ぐらい要することなど、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)<sup>3)</sup>がある。この解析には、画像数値演算ソフトウェアであるMatlab上で動作し、[www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)からダウンロードできるフリーソフトウェアであるStatistical Parametric Mapping (SPM)が用いられる。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)<sup>4)</sup>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SPMを応用したフリーソフトウェアである(図2)。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得られている。

### おわりに

ADの根本治療薬の開発に貢献しうるバイオマーカーとして画像診断は大いに期待されている。米国に続いて本邦で行われている全国多施設共同研究であるJapanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI)では、画像診断として、糖代謝PET、アミロイドPETおよびMRIが用いられており、撮像法および解析法の標準化が進められている。今後は、

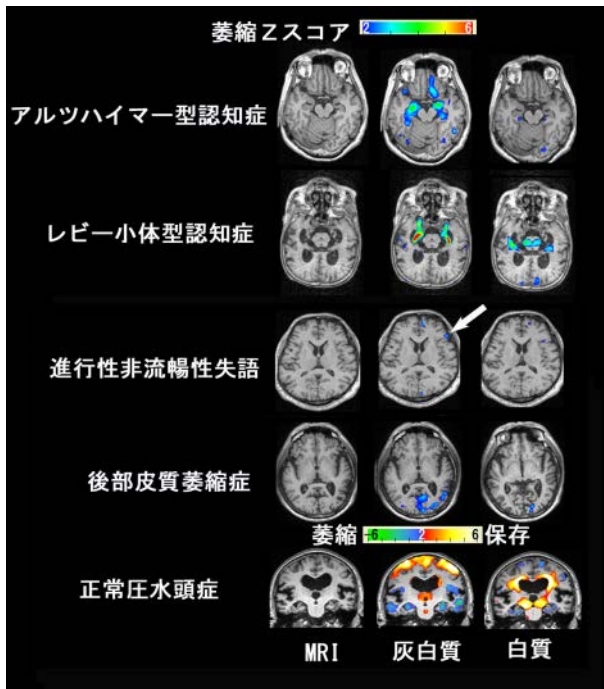


図2 VSRAD® advance による種々の認知症での萎縮パターン

アルツハイマー型認知症では内側側頭部の萎縮が灰白質画像でみられ、白質画像での変化は乏しい。レビー小体型認知症では、白質画像で中脳に萎縮がみられる例が多い。進行性非流暢性失語では、Broca領域(矢印)を中心に萎縮がみられる。後部皮質萎縮症では後頭頭頂葉に萎縮がみられる。正常圧水頭症では内側側頭部やシルビウス裂周囲皮質で萎縮がみられるが、高位円蓋部での灰白質容積保存がみられる。白質においては、脳室周囲の白質容積の保存がみられる。

根本治療薬の治験の効果判定に画像診断が必須の評価項目となっていくものと期待される。

文献

- 1) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement* 7(3):257-262,2011
- 2) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, 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. *Alzheimer's Dement* 9(1):e-1-16,2013
- 3) Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38(1):95-113,2007
- 4) 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* 33(6):1109-1114, 2012

この論文は、平成 25 年 7 月 27 日 (土) 第 27 回老年期認知症研究会で発表された内容です。