

認知症の診療における核医学診断の現状と展望

伊藤 健吾^{1)2)3)*} 乾 好貴¹⁾ 木澤 剛¹⁾
木村 泰之¹⁾²⁾ 加藤 隆司¹⁾²⁾

要旨：アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の画像診断では、脳血流 SPECT など核医学検査をその有用性と限界を理解した上で、早期診断、鑑別診断のため診療に活かすことが重要である。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極めて有用であるが、画像バイオマーカーとしては、認知症に保険適用外の FDG-PET と相補的な意味合いも持っている。また、開発中のタウ PET は AD のより高い精度の評価を実現するのみでなく、AD 以外の認知症における応用が期待されている。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欠かせない。

(臨床神経 2017;57:479-484)

Key words：アルツハイマー病, SPECT, PET, アミロイド, タウ

はじめに

認知症の診断では、CT あるいは MRI が脳血管障害の評価と硬膜下血腫、水頭症や腫瘍などの器質的疾患の除外を目的として必須の診断法として位置づけられる一方で、脳血流 SPECT と糖代謝 FDG-PET (以下、FDG-PET) などの核医学診断法は、補助診断法と位置付けられてきた。しかし、患者数が飛躍的に増加する中で、より精度の高い診断が求められるとともに、アミロイド PET など核医学診断技術の進歩により、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) など認知症の診断における位置付けは大きく変化した。

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 (preclinical) 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 PET が髄液の Aβ, タウ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)~4)}。

改訂された AD の診断基準においても、画像バイオマーカーの情報なしでの臨床診断は可能であるが、より確信度の高い診断を必要とする場合には、これまでの脳血流 SPECT, ¹²³I-MIBG 心筋シンチグラフィ, ドパミントランスポーターシンチグラフィ ¹²³I-FP-CIT SPECT だけでなく、FDG-PET, アミロイド PET を活用していくことになる。

物忘れセンターにおける画像診断

筆者らの所属する施設は認知症疾患医療センターに認定されているが、その中核として「もの忘れセンター」が設置されている。「もの忘れセンター」では月曜日から金曜日までの連日午前と午後に来来診療が行われ、年間 1,000 例以上の初診患者に対して数多くの画像診断が実施されている。

MRI が禁忌の場合を除き、全例で MRI が実施され、側頭葉内側部の萎縮を含めて脳の形態学的な評価が行われる。海馬および海馬近傍の萎縮の客観的評価のためには、VSRAD[®] (Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease) による画像統計解析が全例で実施されている。

AD が疑われた場合、進行した AD で検査を追加する臨床的意義が乏しい場合や、検査の実施が困難な場合を除き、脳血流 SPECT が実施される。脳血流 SPECT よりも FDG-PET の方が、診断能が高いことは証明されているが、日本では FDG-PET は認知症を対象とした場合には保険適用外となるため、原則的に脳血流 SPECT が選択される。FDG-PET およびアミロイド PET は、主に臨床研究の枠内で実施されている。

高齢者では、AD を示唆する脳血流 SPECT の所見が、若年者に比べて出にくいことに留意すべきだが、脳血流 SPECT で AD に典型的な所見が得られれば、AD の確信度は高くなる。もし、レビイ小体型認知症 (dementia with Lewy body; DLB) を示唆する後頭葉内側部の血流低下のように他の認知症を示

*Corresponding author: 国立長寿医療研究センター放射線診療部 [〒 474-8511 愛知県大府市森岡町 7 丁目 430 番地]

¹⁾ 国立長寿医療研究センター放射線診療部

²⁾ 国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部

³⁾ 国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター

(Received February 10, 2017; Accepted June 1, 2017; Published online in J-STAGE on August 11, 2017)

doi: 10.5692/clinicalneuroi.cn-001016

唆する所見が得られた場合には、あらためて病歴、臨床所見、神経心理検査、MRIを再検討するとともに必要に応じて¹²³I-MIBG心筋シンチあるいは¹²³I-FP-CIT SPECTなどの検査を追加することになる。

FDG-PET による診断

FDG-PETは脳血流SPECTより、全般的に診断能が高いとされている⁵⁾。すでに以前述べたように、臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似しているADとDLBの鑑別では、臨床診断基準により診断された症例を対象とし、後頭葉視覚野での集積低下を鑑別の指標として評価した論文をまとめると感度96%、特異度77%となり、ADとしての特異度がやや低いが感度は高い⁶⁾。また、米国ではアルツハイマー病と前頭側頭型認知症(frontotempora dementia; FTD)の鑑別が臨床診断で鑑別が困難な症例という条件付ながら、Medicareで保険収載となっている⁷⁾。ADとFTDの鑑別について公表された論文のまとめでは感度99%、特異度66%となり、やはり特異度が低い⁶⁾。これらの論文では統計画像によるパターン分類で評価している。

FDG-PETによるMCIの段階での早期診断は、MCIからADへのコンバート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⁶⁾。また、FDG-PETによる評価に加えて、ApoE genotypeを併用するとさらに精度が上がると報告がある⁸⁾⁹⁾。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、視覚評価では感度98%、特異度41%、正診率68%で感度は高かったが、特異度が低い傾向であった。このため、数値評価法としてPET score¹⁰⁾を適用して、定量評価を試みた(Fig. 1)。ロジスティック回帰分析ではPET scoreは最強の予測因子であり、PET score = 1.03以上の場合をADと判定した場合、2年間での診断能が最も高く、感度70%、特異度90%、正診率83%¹¹⁾であった。

FDG-PETの結果からは、PETは感度が高いので視覚評価でADを疑う脳糖代謝の低下がなければMCIからADへコンバートする可能性は小さいと言える。また、数値評価法としてPET score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れば、2年目までの早期のconverterを同定することが可能になる。視覚評価でADを疑うが、数値評価法で閾値以下の場合、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と考える。

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が代表的であるが、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、半減期が110分の¹⁸F標識の薬剤が望まれ、

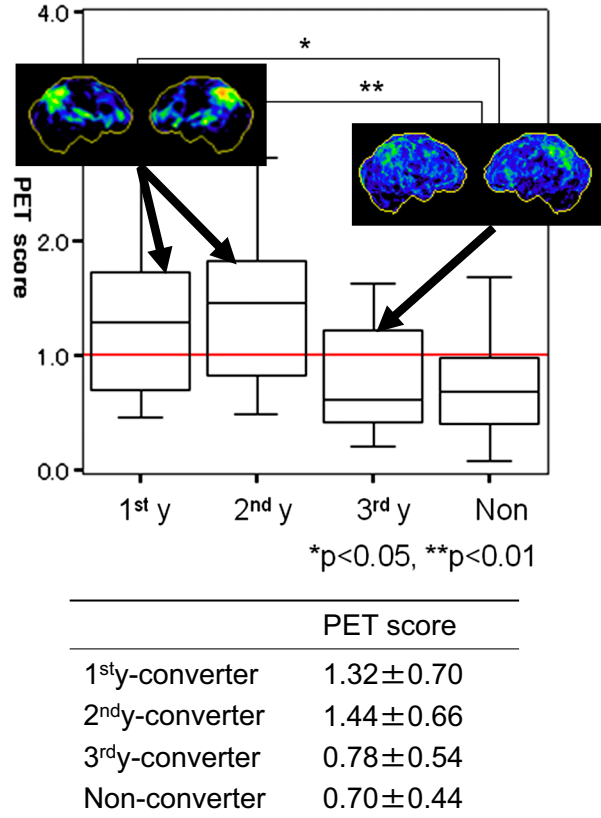


Fig. 1 PET scores and conversion time.

Box plot of baseline PET scores (interquartile and full range) for converters according to conversion time. Mild cognitive impairment (MCI) patients progressing to Alzheimer's disease (AD) in the 1st and 2nd year have significantly higher scores than non-converters ($P < 0.05$ and $P < 0.01$ in Tukey multiple comparisons). The images show a decline in representative glucose metabolism corresponding to early converter in the first or second year and converter in the third year. Since the decline in glucose metabolism in the converter in the third year is small the PET score does not exceed the threshold value. 1st y = converter in the first year, 2nd y = converter in the second year, 3rd y = converter in the third year, Non = non-converter.

¹⁸F-AV-45, ¹⁸F-AV-1, ¹⁸F-PiBなどの¹⁸F標識の薬剤の開発が行われた。これら3種類の薬剤は米国で医薬品としてFDAの承認を得ており、日本でも3剤を院内製造するための自動合成装置が医療機器として承認を取得した。また、2016年12月には¹⁸F-AV-45が医薬品としての製造販売承認を取得している。現在アミロイドPETの保険償還はEUの一部のみで認められているが、米国、日本においても今後の保険収載が期待されている。

¹⁸F標識の薬剤の開発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持ち、多数の検査が各国で実施された。Fig. 2にPiB陽性と陰性の典型像を示す。現在までに集積されたアミロイドPETの知見の大半は、PiB-PET検査によるものである。

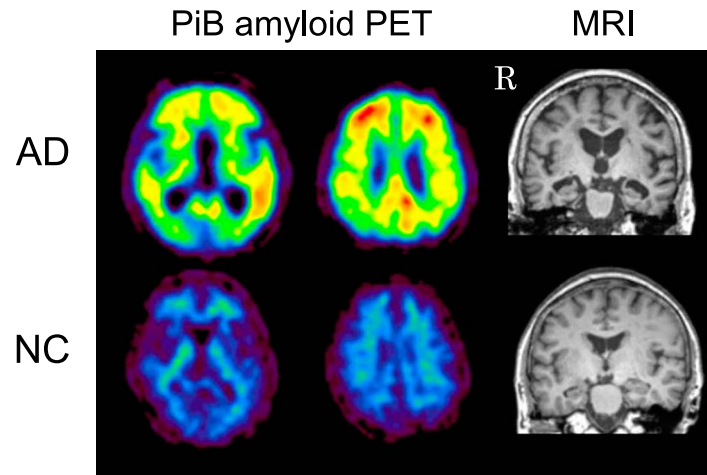


Fig. 2 Positive and negative PiB-PET images.

Typical images of PiB-PET are shown. The upper row is image in an Alzheimer's disease (AD) case, and high accumulation in the frontal lobes, temporal lobes and so on is obvious. On the other hand, in a healthy elderly case in the lower row, mild nonspecific accumulation to white matter is only observed. For the image of PiB-PET, it is usually easy to distinguish between positive and negative.

ADは、最初の症状が記憶障害であるとは限らずFTDを含む前頭側頭型変性症 (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¹²⁾。ADとFTLDの鑑別に関するFDGとPiBの診断成績の比較研究¹³⁾¹⁴⁾によると、両者はほぼ同等の高い鑑別診断能を持つが、ADを検出する感度は、PiBの方が高く、特異度に関しては、同等ないし、FDGの方が高い。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の方が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、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、レビイ小体病のそれぞれ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出来る。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以外の様々な病因を含む可能性がある。Zhangらのmeta analysis¹⁵⁾によると、AD移行予測のプールされた感度と特異度は、それぞれPiB-PETが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。

タウPETによる診断

アミロイドPETが陽性であっても、ADの診断には不十分であり、もう一つの必須病理、神経原線維性変化の構成要素

であるタウ蛋白のイメージングが、診断精度の向上に有用と考えられる。アミロイドとタウ蛋白は相互に影響をしながら神経細胞障害をきたすと考えられているが、凝集したβアミロイドの量に比較して、凝集したタウ蛋白の量は、より神経細胞障害や認知機能低下と関連し、ADの重症度を反映するバイオマーカーとして有用と考えられている。

初めての選択的タウイメージング用PET放射性薬剤として、放射線医学総合研究所より¹¹C-PBB3が報告された¹⁶⁾。¹¹C-PBB3はタウ蛋白への親和性が高く、βアミロイドに対して約50倍の選択性を有する。¹¹C-PBB3は幅広いアイソフォームおよび形状のタウ病変に結合することが明らかになっており、後述する他のPETリガンドに比べてより多くのタウオパチーで利用できる可能性がある。

現在臨床で最も用いられているPET薬剤は¹⁸F-AV-1451である¹⁷⁾。¹⁸F-AV-1451は、βアミロイドに対して約30倍の選択性を有し、そのPETイメージはADにおける既知のタウ蛋白病変の分布とよく一致し、疾患の重症度とよく相関する¹⁸⁾。¹⁸F-AV-1451に次いで臨床で用いられているPETプローブは、¹⁸F-THK5351である。¹⁸F-THK5351は、ADに認められる3リピートタウと4リピートタウの混合病理だけでなく、進行性核上性麻痺や皮質基底核変性症といった疾患に見られる4リピートタウ単独の病変にも結合することが報告されている¹⁹⁾ (Fig. 3)。

タウイメージングによって、ADおよびMCIの患者において、健常高齢者と比較して¹⁸F-AV-1451の集積が高値であることが明らかになっている¹⁸⁾。¹⁸F-AV-1451の集積は病期の進行とともに、Braakらが剖検脳で明らかにした神経原線維性変化の分布パターンに近い分布の変化を示す事が報告されている²⁰⁾。

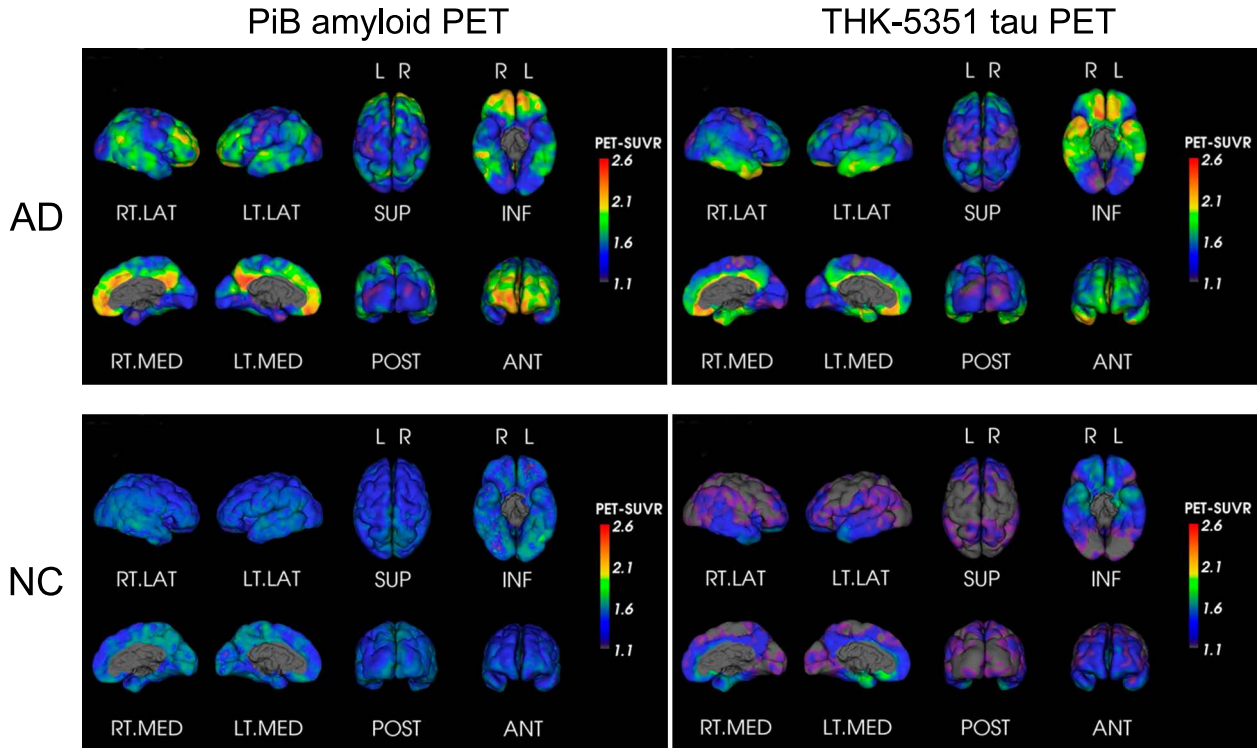


Fig. 3 Amyloid and tau PET images in AD patient and normal subject.

Examples of brain surface projection images of amyloid PET and tau PET imaged at our facility. In an Alzheimer's disease (AD) patient, a marked accumulation in amyloid PET was found in the frontal lobe, cingulate gyrus, and anterior wedge. In tau PET, a high degree of accumulation in the medial temporal lobes and lower frontal lobes, and a mild accumulation in the cingulate gyrus and the anterior portion of the wedge were observed (upper row). In a normal subject, accumulation in amyloid PET was not observed, and in tau PET only a mild accumulation was observed inside the temporal lobes (lower row).

多施設共同研究

バイオマーカーとしてのFDG-PETとアミロイドPETは、ADの鑑別診断に加えて、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、MCIあるいはそれ以前の段階での症例選択（早期診断）および介入による治療効果の判定のための代替指標（サロゲートマーカー）としての役割が期待される。しかし、新しい診断基準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検討に不十分な点があり、臨床研究による検討が引き続き行われるべきであるとされている^{1)~4)}。

国内のADの画像診断に関連した代表的な多施設共同研究としては、「SEAD-Japan」, 「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究 (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; J-ADNI)」, 「FDG-PETによるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究 (Study on Diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET; SDAF-PET)」, 「プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断・評価法の確立を目指す臨床研究 (AMED preclinical)」などがある。臨床評価、神経心理検査以外の主な評価対象は研究によって違いがあるが、J-ADNIとAMED preclinicalでは、

画像 (MRI, FDG-PET, アミロイドPET), 髄液バイオマーカー、遺伝子など多種類のバイオマーカーが対象となっている。これらの研究で確立されたADの発症と進行の標準的な評価法は、今後の治療薬の開発に大きな貢献をすると予想される。

この10年間でADの画像診断に関連した世界の多施設共同研究の内容は大きく変化している。おおまかにいえば、①単一モダリティから画像以外も含めた複数のモダリティの評価へ、②画像診断という視点からバイオマーカーという視点へ、③早期診断から超早期診断へ、④観察研究から介入研究における応用へといった方向性がはっきりしてきた。

まとめ

日常診療における認知症の画像診断では、MRI、脳血流SPECTなど核医学検査を疾患の病態を表現する画像バイオマーカーとしてその有用性と限界を理解した上で、早期診断、鑑別診断のために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。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極めて有用であるが、画像バイオマ

カーとしては相補的な意味合いを持っている。また、開発中のタウPETはADのより高い精度の評価を実現するのみでなく、AD以外の認知症における応用が期待されている。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欠かせない。

※本論文に関連し、開示すべきCOI状態にある企業、組織、団体はいずれも有りません。

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. *Alzheimers Dement* 2011;7:257-262.
- 2) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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* 2011;7:263-269.
- 3) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, 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* 2011;7:270-279.
- 4) 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.
- 5) Herholz K, Schopphoff H, Schmidt M, et al. Direct comparison of spatially normalized PET and SPECT scans in Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2002;43:21-26.
- 6) 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* 2010;47:1-8.
- 7) National Coverage Determinations (NCD) from the website for the Centers for Medicare & Medicaid Services (CMS). National Coverage Determination (NCD) for FDG PET for Dementia and Neurodegenerative Diseases (220.6.13) [Internet]. Baltimore: Centers for Medicare & Medicaid Services; 2009 Apr 3. [cited 2017 May 20]. Available from: [http://www.cms.gov/medicare-coverage-](http://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/ncd-details.aspx?NCDId=288&ver=3)
- 8) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, et al. MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004;63:2332-2340.
- 9) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al. Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005;46:1625-1632.
- 10) Herholz K, Westwood S, Haense C, et al. Evaluation of a calibrated (18)F-FDG PET score as a biomarker for progression in Alzheimer disease and mild cognitive impairment. *J Nucl Med* 2011;52:1218-1226.
- 11) Ito K, Fukuyama H, Senda M, et al. Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using ¹⁸F-FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis* 2015;45:543-552.
- 12) Rowe C, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007;68:1718-1725.
- 13) Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTLD. *Neurology* 2011;77:2034-2042.
- 14) Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, et al. Early ¹¹C-PIB frames and ¹⁸F-FDG PET measures are comparable: a study validated in a cohort of AD and FTLD patients. *J Nucl Med* 2011;52:173-179.
- 15) Zhang S, Han D, Tan X, 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* 2012;66:185-198.
- 16) Maruyama, M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-1108.
- 17) Xia CF, Arteaga J, Chen G, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013;9:666-676.
- 18) Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2016;79:110-119.
- 19) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology* 2016;87:2309-2316.
- 20) Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand ¹⁸F-AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain* 2016;139:1539-1550.

Abstract**Current and future prospects of nuclear medicine in dementia**

Kengo Ito, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾³⁾, Yoshiki Inui, M.D., Ph.D.¹⁾, Tsuyoshi Kizawa, M.D., Ph.D.¹⁾,
Yasuyuki Kimura, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾ and Takashi Kato, M.D., Ph.D.¹⁾²⁾

¹⁾Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology

²⁾Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, National Center for Geriatrics and Gerontology

³⁾Innovation Center for Clinical Research, National Center for Geriatrics and Gerontology

In clinical diagnostic imaging of Alzheimer's disease (AD), MRI and nuclear medicine studies such as cerebral blood flow SPECT are positioned as biomarkers expressing pathological conditions. With understanding its usefulness and limitations, it is important to conduct appropriate application and to utilize the correct evaluation of the result in clinical practice. Although FDG-PET and amyloid PET are still not covered for dementia by health insurance, they are extremely useful for differential diagnosis as well as early diagnosis of AD. As image biomarkers, they may have complementary implications. In addition, tau PET under development not only realizes more accurate evaluation of AD but also is expected to be applied in dementia other than AD. In the future, image biomarkers are indispensable for patient selection (early diagnosis) in mild cognitive impairment (MCI) or earlier stages and for judging the therapeutic effect of interventions in cases when early intervention for AD.

(Rinsho Shinkeigaku (Clin Neurol) 2017;57:479-484)

Key words: Alzheimer's disease, SPECT, PET, amyloid, tau
