

認知症診療 この10年とこれから

## 画像診断

### この10年とこれから

松田博史

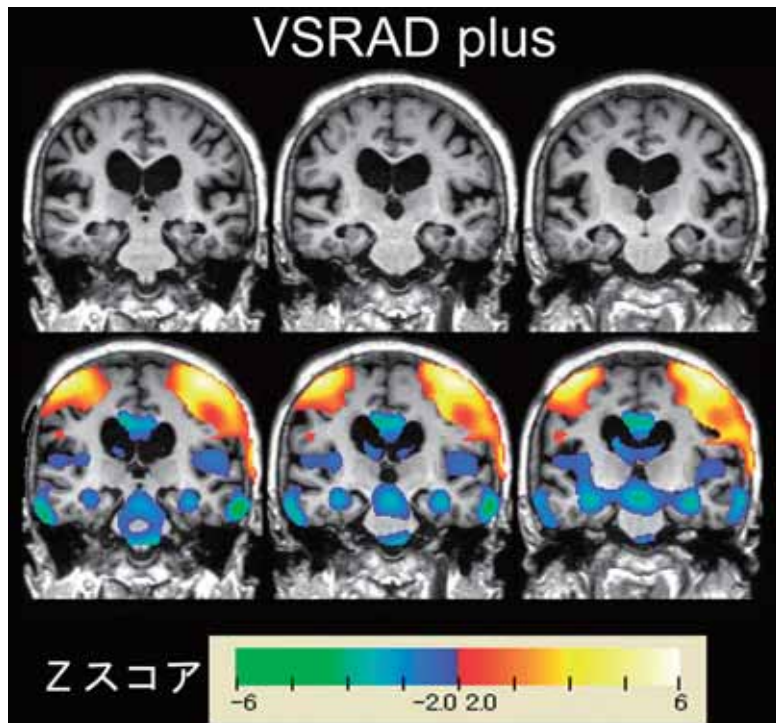
#### 1) 10年の画像診断

この10年で認知症におけるMRIによる形態診断、ならびにPETやSPECTによる機能診断は大きく進歩した<sup>1)</sup>。その最大の原因の一つは、画像統計解析手法の開発と普及であろう。認知症早期での画像診断は視覚評価では軽度の異常はとらえがたく、さらに正常加齢による変化との識別は困難であった。このため、煩雑で時間のかかる手動での関心領域の設定に頼らざるを得なかった。また、その結果も恣意性がなるとはいえないものであった。

画像統計解析手法は、標準脳への形態変換を

コンピュータで自動的に行うことができ、さらに正常画像データベースとの比較により統計学的に形態や機能の異常を客観的にとらえることを可能とした。本邦においては、このためのソフトウェアプログラム「ブイエスラド<sup>®</sup>」が開発され、無償で各施設に配付されたことも画像統計解析手法の普及に大きく貢献した(図)。最近では、Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) のような、アルツハイマー型認知症に対する大規模多施設共同研究が進行中であり、画像検査およびデータ解析の標準化により認知症に対する代理マーカーとしての

## ①正常圧水頭症での MRI の画像統計解析



MRI から灰白質を抽出し、正常データベースと統計学的に比較することを簡便に可能としたソフトウェアである Voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) の改良版である VSRAD plus (ブイエスラドプラス) での解析結果。正常データベースよりも相対的に灰白質濃度が低いか高いかをそれぞれ、標準偏差を示す Z スコアの寒色系と暖色系のカラースケールで表示している。VSRAD plus (ブイエスラドプラス) では、画像統計解析結果を被検者脳上に表示することが可能である。側頭葉や帯状回、シルビウス裂周囲皮質で灰白質濃度が低く、高位円蓋部で灰白質濃度が高いことが正常圧水頭症に特徴的である。

画像診断の役割がますます高まっている。

## これからの画像診断

### アミロイドイメージング

認知症の画像診断として現在、最も注目されているものは、PETによるアミロイドイメージングである。アルツハイマー型認知症における老人斑は、アミロイドβペプチドからなり、アミロイド前駆体蛋白から蛋白質分解酵素により切り出される。このアミロイド斑を描出できるPETトレーサが開発されており、臨床研究が進んでいる。その中で、<sup>11</sup>C-PIBは現在最も研究されているトレーサである。アルツハイマー

型認知症では、帯状回後部から楔前部、頭頂葉から側頭葉外側皮質および前頭前野などの大脳皮質に高い<sup>11</sup>C-PIB集積が見られるのに対し、正常例では白質に集積が見られるものの大脳皮質に有意の集積は見られない<sup>2)</sup>。この<sup>11</sup>C-PIB集積と、死後脳または生検脳組織における病理学

的なアミロイドの沈着部位には密接な関連があることも示されている。認知機能正常例においても、大脳皮質に有意の集積が見られる例があり、アルツハイマー型認知症の極めて早期の病態を見ている可能性がある。ただし、アミロイドアンギオパチーや正常圧水頭症でも大脳皮質に高い<sup>11</sup>C-PIB集積が報告されている。このため、大脳皮質での高い集積は必ずしもアルツハイマー型認知症を示唆するとはいえないものの、本イメージングはアルツハイマー型認知症の発症前診断と根本的治療薬の臨床研究に今後、積極的に用いられていくものと思われる。

アミロイドイメージングが今後、広く普及するためには半減期が20分しかない<sup>11</sup>Cで標識された<sup>11</sup>C-PIBよりも半減期が110分と長い<sup>18</sup>Fで標識されたトレーサのほうが、医薬品メーカからの供給も考えると有利である。すでに、<sup>18</sup>F-BAY94-9172などのトレーサが開発されており、アルツハイマー型認知症では大脳皮質で高い集

積が見られるのに対し、前頭側頭葉変性症では正常例と同程度の低い集積しか見られないことが報告されている。<sup>3</sup>

病理学的変化としてアミロイド斑と同様にアルツハイマー型認知症に特徴的な神経原線維変化のみを画像化するトレーサは未だ開発されていない。ただし、<sup>18</sup>F-FDDNPは、アミロイド斑のみならず神経原線維変化にも集積することが知られている。アルツハイマー型認知症において<sup>11</sup>C-PIB集積は、アミロイド斑よりも神経原線維変化が優位な内側側頭部構造には集積は乏しいのに対し、<sup>18</sup>F-FDDNPは同部にも高い集積が見られる。神経原線維変化に対する治療薬の開発への貢献が期待される。

さらに有望なPETトレーサとしてセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体に対する選択的リガンドである<sup>18</sup>F-MPPFが挙げられる。海馬における錐体神経細胞は、高密度のセロトニン5-HT<sub>1A</sub>受容体を有し、その受容体数は錐体神経細胞数と密

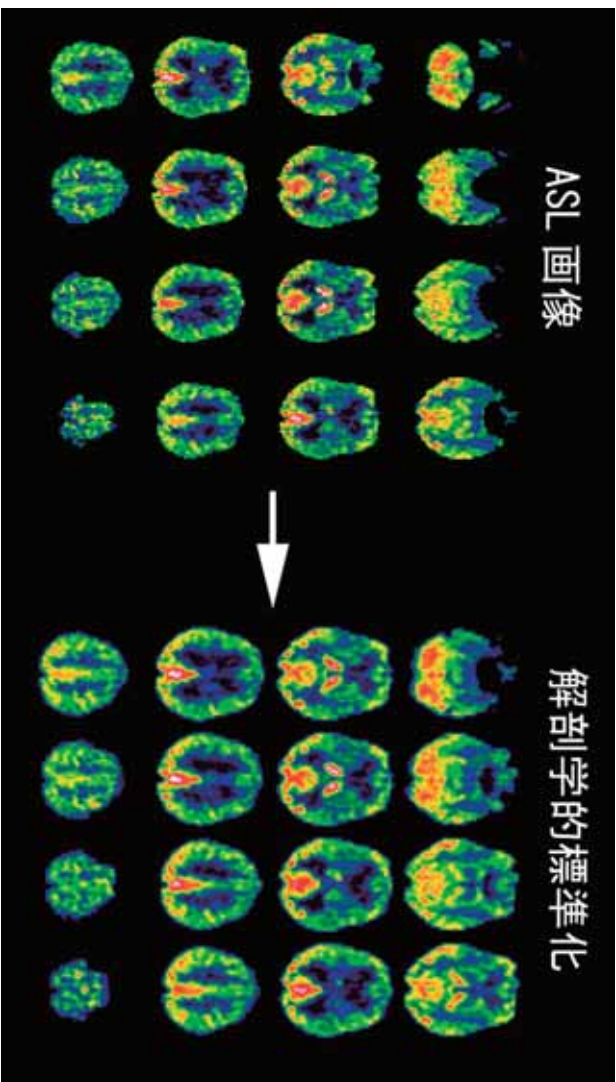
接に相関する。認知機能正常者では、このトレーサ集積が海馬において特異的に高いのに対し、軽度認知障害の段階で海馬での集積が低下するとされており、アルツハイマー型認知症の超早期診断に役立つ可能性がある。

### MRIによる脳血流イメージング

認知症において臨床応用が今後期待される画像診断法として高磁場MRIでのarterial spin labeling (ASL) による脳血流測定が挙げられる。<sup>5</sup>本法は、動脈血中のプロトンを電磁的にラベルし、その組織内への流入を観察することで脳血流像を得るMRI撮像法であり、核医学検査と比べ放射線被曝がなく、造影剤投与も不要である。動脈血のラベルは反転パルスを用いて行われる。このパルスによつて磁化が反転したプロトンが脳組織中に流入すると、その部位で得られる信号強度が反転分減少する。動脈血をラベルしないコントロール像から動脈血をラ

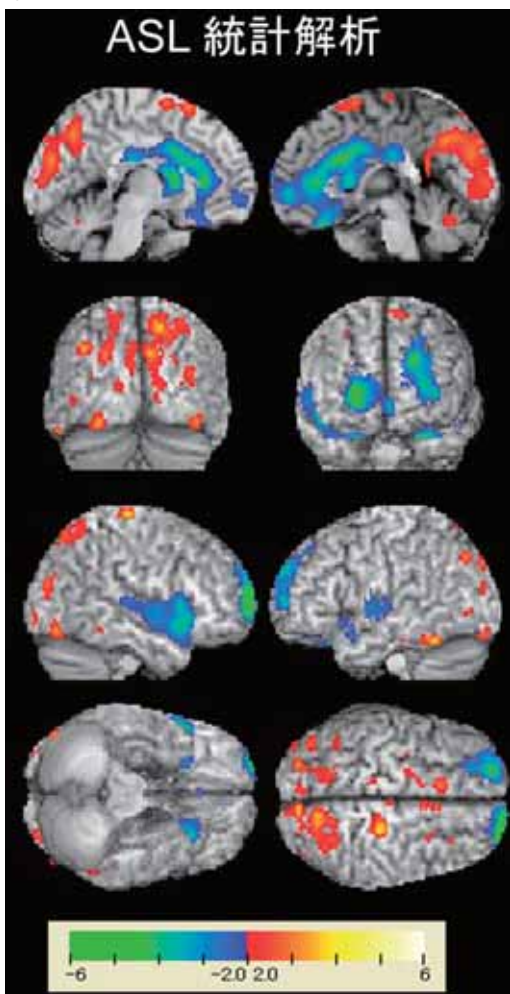
②正常圧水頭症での3テスラ MRI の arterial spin labeling (ASL) による脳血流像 (図 と同一例、  
上白根病院、伊藤邦泰先生ご提供)

a



造影剤を用いることなく、4分の短時間で全脳領域の脳血流像を得ることができ、さらに解剖学的標準化も可能である。

②b



ベルしたラベル像を差し引くことにより灌流像を得ることが出来る。ただし、この信号強度差は1%前後と少ないため、コントロール像とラベル像を交互にそれぞれ40~50回程度繰り返し撮像し、加算平均画像として灌流像を得る。こ

の灌流像からラベルされた血液が脳組織に流入する時間や血液のラベルから撮像までの時間などのパラメータ値を設定または実測することにより脳血流量も測定するこ

正常のASLによる脳血流正常画像データベースとVSRAD plusを用いて統計学的に比較すると、シルビウス裂周囲皮質、前頭極、前帯状回で血流が相対的に低く、頭頂後頭葉皮質で血流が相対的に高いことがわかる。高磁場MRIによれば、1回の検査で形態と機能の両方を評価しうる。

とができる。

この、撮像理論は以前より存在したが、最近の高磁場MRI装置の普及とともに、日常臨床への応用が現実化しつつある。高い静磁場による磁化の増加に加え、血液のT1の延長により信号対雑音比が向上するためである。最近では11スライスでほぼ全脳領域を4分前後で撮像可能なシーケンスが発表されている。全脳領域のASL画像を用いれば、核医学画像のごとく、解剖学的標準化により画像統計解析が可能となり(図)MRIの1回の検査で形態と機能を同時に評価可能な時代が到来しつつある。

## おわりに

以上のごとく、認知症の画像診断は急速に進歩しており、より簡便、客観的であるとともに、PETにより分子レベルまで画像化することが可能になってきた。認知症に対する代理マーカーとしての神経画像と予防治療がともに進歩すべ

ば、高脂血症や高血圧における血液コレステロール測定や血圧測定のごとく、認知症の発症を予防する治療薬の投与開始とモニタリングに神経画像が用いられていくものと期待される。

(埼玉医科大学国際医療センター)

教授 核医学科)

## 文献

- 1) Matsuda, H.: The role of neuroimaging in Alzheimer's disease with emphasis on brain perfusion SPECT. J. Nucl. Med. 48,1289~1300(2007)
- 2) Jack, C.R. Jr., et al.: <sup>11</sup>C PIB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. Brain, 131, 665~680(2008)
- 3) Rowe, C.C., et al.: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with <sup>18</sup>F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. Lancet. Neurol., 7, 129~135(2008)
- 4) Kepe, V., et al.: Serotonin1A receptors in the living brain of Alzheimer's disease patients. Proc. Natl. Acad.

次号予告 578号 (2009年4月号)

(敬称略)

特集：頭痛診療の新たな展開 - 満足度を高めるために

患者満足度の高い頭痛診療とは 横浜市立大学 黒岩義之  
 頭痛診療における専門医の役割、かかりつけ医の役割

日本頭痛学会 坂井文彦

患者さんから症状を聞きだすコツ 温知会間中病院 間中信也

頭痛外来の現状 ながしま脳神経頭痛クリニック 長島 正

頭痛における医療連携 日本医科大学 喜多村孝幸

他科との連携の実際 獨協医科大学 平田幸一

患者指導のポイント 立岡神経内科 立岡良久

再診率を高めるために ながみつクリニック 長光 勉

セロトニン欠乏 東邦大学 有田秀穂

片頭痛のメカニズム 慶應義塾大学 鈴木則宏

トリプタンの処方意義 鳥取大学 竹島多賀夫

片頭痛の増悪因子 東京女子医科大学 清水俊彦

片頭痛予防薬の実際 静岡赤十字病院 今井 昇

NSAIDs の処方の実際 寺本神経内科クリニック 寺本 純

二次性頭痛を見逃さないために 北里大学 濱田潤一

見逃してはいけない頭痛の画像診断 帝京大学 大場 洋

難治性の頭痛

緊張型頭痛との合併 東海大学医学部附属八王子病院 北川泰久

薬物乱用頭痛 埼玉医科大学 荒木信夫

女性の片頭痛

神奈川歯科大学附属横浜研修センター・横浜クリニック

五十嵐久佳

うつとの合併 ながせき頭痛クリニック 永関慶重

身体表現性障害 東京女子医科大学東医療センター 山田和男