

## 2. アルツハイマー病の画像診断

松田 博史

**要 約** アルツハイマー病の画像診断としては、MRI、脳血流 SPECT、FDG-PET、アミロイド PET が挙げられる。早期診断において、MRI では内側側頭部の萎縮、脳血流 SPECT および FDG-PET では後部帯状回から楔前部および頭頂葉皮質の代謝・血流低下の検出が重要である。この検出には、標準脳に形態変換後の統計解析手法が役立つ。アミロイド PET は軽度認知障害の予後予測、前頭側頭葉変性症との鑑別などに役立つ。

**Key words** : アルツハイマー病, MRI, 脳血流 SPECT, FDG-PET, アミロイド PET

(日老医誌 2012 ; 49 : 425-430)

## はじめに

アルツハイマー病を主体とする認知症の診療において補助的な役割を果たす画像診断の必要性は日に日に増している。画像診断の役割には、①認知症において最も頻度の高いアルツハイマー病の前駆期とされている健忘型の軽度認知障害の段階での早期診断、またはそれ以前での診断、②軽度認知障害の段階での予後予測、③アルツハイマー病と他の認知症性疾患との鑑別、④アルツハイマー病の進行度評価と治療効果の判定などが挙げられる。新しいアルツハイマー病の診断基準が提唱されており、その中で研究目的ではあるがアルツハイマー病の生物学的指標となりうる画像診断として、MRI、糖代謝をみる<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET、脳のアミロイド PET イメージングが主として挙げられている。また、本邦では、保険収載されていない FDG-PET の代わりに脳血流 SPECT が多く用いられている。本稿では、これらの画像診断の現状について述べる。

## M R I

MRI は放射線被ばくもなく、繰り返し安全に撮像することができ、認知症の画像診断の中では最も多用されている。MRI を用いた加齢研究において灰白質は中年からびまん性に減少しはじめ、特に中心溝周囲皮質、島、

および前部帯状回での低下がめだつ。一方、正常加齢では内側側頭部構造である扁桃、海馬、嗅内皮質の容積は他の大脳皮質に比べ相対的に保たれる。白質は 40 歳ごろまで脳の成熟がみられるため全体的に増加し、以後低下するため、U 字型の非直線性変化を示す。白質において外包や内包、視床放線、大脳脚などでは加齢に伴い直線的に減少する一方で、放線冠や上縦束では U 字型の変化を示す。

アルツハイマー病においては、正常加齢とは対照的に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みられる。この中でも最も早く神経細胞脱落が起こり萎縮のみ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 2 ml 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ためのランドマーク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 6 ml 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。これらの構造の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 16 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

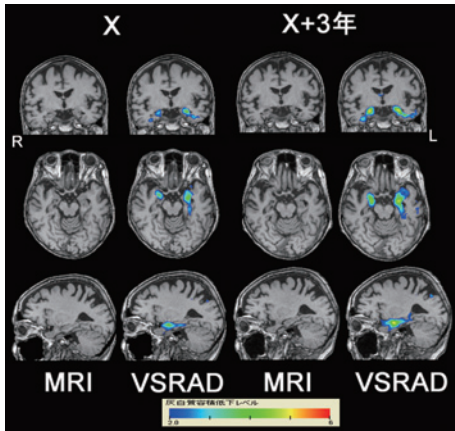


図1 アルツハイマー病のMRIのVSRAD®による統計解析

76歳女性の健忘型の軽度認知障害の段階 (X年, MMSEは24点) と3年後にアルツハイマー病に移行した時点 (X+3, MMSEは16点) でのT1強調のMRI画像とVSRAD®による解析。視覚評価では内側側頭部の萎縮とその進行を捉えることは困難である。VSRAD®による正常データベースとの比較では、X年の時点で既に海馬を中心に2標準偏差を超える有意の萎縮がカラー表示で示されている。3年後には、内側側頭部の萎縮が進行していることがカラー表示で明らかである。

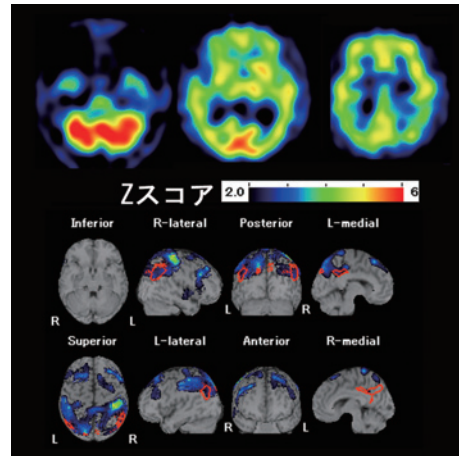


図3 アルツハイマー病における脳血流SPECTと統計解析

76歳女性, MMSEでは20点。SPECT原画像では両側頭頂葉皮質での血流低下がみられる。easy Z-score Imaging System (eZIS)を用いた統計解析では、アルツハイマー病の初期で特徴的に血流低下を示す後部帯状回から楔前部および下部頭頂葉皮質領域が赤線で示されている。この領域を中心に正常データベースと比べて2標準偏差以上の相対的血流低下を示すZスコアがカラーマップとして表示されている。

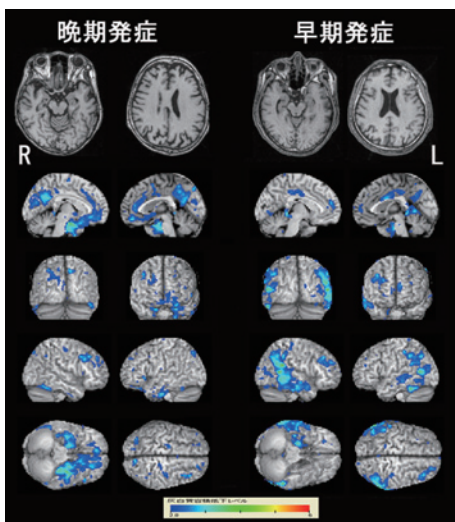


図2 アルツハイマー病の発症時期と大脳皮質萎縮  
アルツハイマー病の63歳男性と78歳男性のMRIをVSRAD®により解析すると晩期発症例に比べ早期発症例では頭頂側頭葉皮質での萎縮が強いことが脳表表示でわかる。

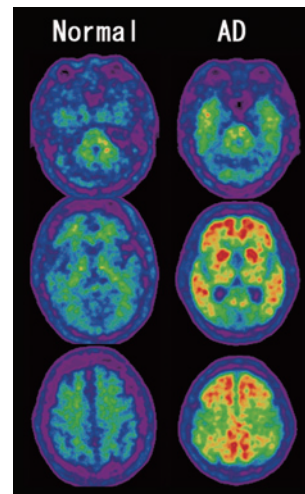


図4 脳アミロイドPET

<sup>11</sup>C-PiB投与50分から70分後に撮像されたPET。健康高齢者 (Normal) では非特異的集積が白質全域にみられる。アルツハイマー病 (AD) では、前頭葉、後部帯状回から楔前部、側頭頭頂連合野皮質、および線条体に高い集積がみられる。中心溝周囲、後頭葉、内側側頭部の集積は低い。また、小脳皮質はアミロイド沈着がみられず、参照部位として用いられる。

いる方法として、voxel-based morphometry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-

トに形態変換してから、個々の患者の濃度や容積絶対値をボクセル毎に正常データベースと統計学的に比較する

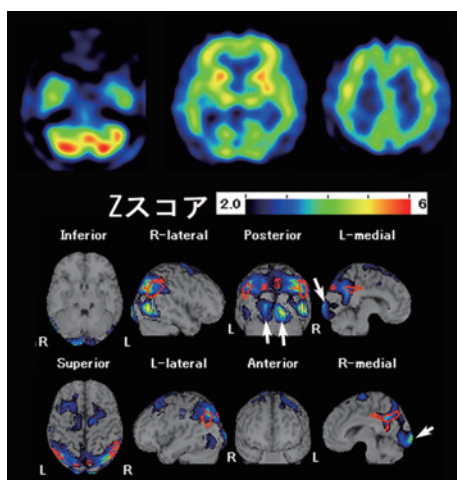


図5 レビー小体型認知症における脳血流 SPECT と統計解析

71歳男性、MMSEでは23点。幻視、パーキンソニズムもみられる。SPECT原画像では両側頭頂側頭葉皮質に加え後頭葉皮質での血流低下がみられる。eZISを用いた統計解析では、後部帯状回から楔前部および下部頭頂葉皮質領域に加え両側後頭葉皮質(矢印)の有意の相対的血流低下を示すZスコアがカラーマップとして表示されている。

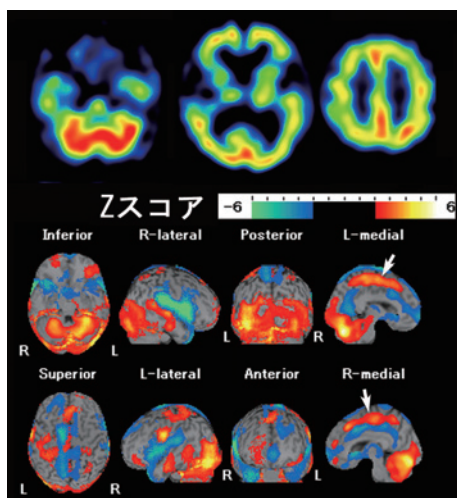


図6 正常圧水頭症における脳血流 SPECT と統計解析  
80歳女性、軽度の記憶力障害、歩行障害、尿失禁がみられる。SPECT原画像では両側シルビウス裂周囲皮質での血流低下がみられる。eZISを用いた統計解析では、内側面にて帯状回全域に有意の相対的血流低下、その上方に帯状の有意の相対的血流増加を示すZスコアがカラーマップとして表示されている(矢印)。この相対的血流低下と相対的血流増加を示す帯域が上下に並んでいる所見が正常圧水頭症に特徴的とされる。

ものである。解析結果は正常データベースの平均値からの偏位を標準偏差で示すZスコアマップとして表示される。われわれが開発したVoxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease (VSRAD<sup>®</sup>)は、2005年フリーソフトウェアとしてリリースして以来、全国2,000施設で用いられるにいたった。今回、大幅な改訂を行い、VSRAD<sup>®</sup> advanceとして、本年2月にリリースした<sup>1)</sup>。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ことが可能になった(図1)。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<sup>®</sup>により、アルツハイマー病の早期診断および縦断的観察の精度の向上が期待されている。縦断的観察では正常例における内側側頭部の年間の萎縮率は1%未満であるが、アルツハイマー病では5%前後の萎縮率がみられ、縦断的観察により診断の確定に役立つ。また、軽度認知障害の段階においてアルツハイマー病への進行を予測する所見として内側側頭部の萎縮が重要であるとの報告<sup>2)</sup>からもVSRAD<sup>®</sup>の臨床的有用性が期待される。

早期発症のアルツハイマー病では、晩期発症例に比べ内側側頭部萎縮よりも側頭頭頂葉皮質萎縮がめだつ傾向にあることに留意しなければならない。この大脳皮質萎縮評価に関しても視察よりもVSRAD<sup>®</sup>の脳表表示が有用である(図2)。

### 脳血流 SPECT および FDG-PET

多くのPETやSPECTを用いた正常な加齢研究において共通した脳血流所見は、前頭葉の背外側から内側皮質、前部帯状回、シルビウス裂周囲皮質、および島などでの脳血流の低下である。一方、糖代謝の研究では、部分容積効果を補正すると加齢による前頭葉を中心とする代謝低下はほとんどみられなくなるという。

アルツハイマー病では、脳の糖代謝・血流の特異的な低下パターンが得られ、統計解析手法によりその特徴が明らかとなる(図3)。また、病期の進行に伴いパターンが変化していく。アルツハイマー病で最初に代謝・血流が低下する部位は後部帯状回から楔前部である。視覚評価ではこの部位の代謝・血流低下の判断は困難であり、画像の統計解析手法が最も役立つ領域である<sup>3)</sup>。エピソード情報の想起に関係しており、健忘を主体とする軽度認知障害の段階でも低下がみられる。また、覚醒安

静時に最も代謝・血流が高い大脳皮質であり、default mode network と呼ばれ自己に関する思考を行う場として注目されている<sup>4)</sup>。目標志向活動や課題達成活動の際には逆に代謝・血流は低下する。嗅内皮質での神経細胞脱落が、帯状束で連絡した遠隔部位である後部帯状回に機能低下を及ぼすとする説が、この部位で代謝・血流低下がみられる主な理由に挙げられている。この部位における代謝・血流低下の程度は萎縮の程度より高度である<sup>5)</sup>ことも、この遠隔効果説を支持するものである。

アルツハイマー病初期に代謝・血流低下がみられる大脳皮質連合野は頭頂連合野である縁上回、角回からなる下頭頂小葉である。軽度の左右差が必ずといっていいほどみられ、どちらが優位とはいえない。この部位の代謝・血流の左右差は、内側側頭部の萎縮の左右差と側性が一致する。進行しても、左右差の側性は保たれるとともに、頭頂連合野から側頭連合野、さらには前頭連合野に進展していく。軽度認知障害の段階においてアルツハイマー病への進行を予測する所見として、後部帯状回から楔前部の代謝・血流低下よりも頭頂連合野の低下が重要との報告がある<sup>6)</sup>。

アルツハイマー病で代謝・血流が晩期まで相対的に保たれる領域は、中心溝周囲皮質、後頭葉、基底核、小脳などである。早期発症のアルツハイマー病では、晩期発症例に比べ頭頂側頭連合野皮質の血流低下や左右差がよりめだつ傾向にある。またアルツハイマー病初期では、内側側頭部の萎縮に比べ血流低下はめだたない。

### アミロイド PET

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。アルツハイマー型病における老人斑は、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。アミロイド斑はアルツハイマー病において認知症が発症する15年ぐらい前から大脳皮質に集積するとされている。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り、本邦でも20近くの施設で施行されている。アルツハイマー病では、後部帯状回から楔前部、頭頂葉、前頭前野などの大脳皮質および線条体に高い<sup>11</sup>C-PiB集積がみられる<sup>7)</sup>(図4)。一方で、後頭葉、内側側頭部、中心溝周囲皮質、小脳皮質では集積が低く、その中でも小脳皮質は特異的集積が見られない部位として定量解析において参照部位として用いられる。軽度認知障害の段階で既に大脳皮質の<sup>11</sup>C-PiB集積はほぼピー

クに達している。軽度認知障害患者においてアミロイド沈着は6割程度にみられ、沈着例は高率にアルツハイマー病に移行するとされる。臨床的にアルツハイマー病と診断された症例でもアミロイド沈着がみられない症例があり、他の認知症性疾患との鑑別に役立つ。また、認知機能正常例においても、大脳皮質に有意の集積が60代で約12%、70代で約30%、80代で約50%以上みられ、アルツハイマー病発症の危険因子と考えられている。本イメージングは、アルツハイマー病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。

### 認知症を呈する他の疾患との鑑別診断

レビー小体型認知症では内側側頭部萎縮が比較的軽度とされるものの、MRIによるアルツハイマー病との鑑別は困難である。脳代謝・血流はアルツハイマー病と同様に後部帯状回から楔前部および頭頂葉皮質で低下するが、さらに後頭葉の代謝・血流の低下がみられることが特徴である(図5)。後頭葉の低下は特に内側にみられた場合に診断的価値が高いものの、この部位に低下がみられる例は6割程度とする報告が多い<sup>8)</sup>。後頭葉の代謝・血流が正常の場合には、欧米ではドーパミントランスポータSPECTにより、線条体集積低下の有無をみることになる。しかし、本邦では施行できず、代わりに<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)による心筋の交感神経イメージングが頻繁に用いられている。レビー小体型認知症では心筋描出が高度に低下していることから鑑別診断が90%以上の正診率で可能であるとされる<sup>9)</sup>。なおパーキンソニズムがみられるが基底核の代謝・血流は保たれる。前頭側頭葉変性症では、前頭葉と側頭葉を中心に萎縮と代謝・血流の低下がみられる。血管性認知症では、MRIで多発梗塞がみられ前頭葉や皮質下核を中心に非対称性に代謝・血流低下がみられる。皮質基底核変性症では前頭頭頂葉皮質に左右差の強い代謝・血流低下がみられ、低加側では中心溝周囲の代謝・血流も低下する。正常圧水頭症では、シルビウス裂周囲皮質や内側側頭部の血流低下に比べ高位円蓋部での相対的な血流増加がみられ<sup>10)</sup>、アルツハイマー病との鑑別に役立つ(図6)。

### おわりに

認知症においてMRIとPETの重要性はますます増している。ただし、PETに関しては、FDGですら保険収載されていないことが大きな問題である。また、MRI所見のみでは、その非特異性から認知症を診断すること

は困難な場合が多く、核医学診断の併用が望ましい。ただし、最近、3テスラMRIを用いて造影剤を全く使わずラジオ波で標識された自己動脈血を用いて脳血流像を得ることのできるArterial Spin Labeling法のアルツハイマー病に応用されつつあり<sup>11)</sup>、今後の普及が期待される。アミロイドPETに関しては、<sup>18</sup>F標識薬剤が開発され、医用サイクロトロンを有しない施設でもデリバリーで施行が可能になる展望が開けている。さらに最近、MR/PET装置が本邦でも市販されるようになり、MRIとPETの完全な同時撮像が可能となった。この装置を用いれば、認知症患者の画像診断のスループットを著しく向上できるものと期待される。

## 文 献

- 1) Matsuda H, Mizumura S, Nemoto K, Yamashita F, Imabayashi E, Sato N, et al: Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus DARTEL improves the diagnosis of probable Alzheimer's disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 2012; 33: 1109-1114.
- 2) Ferreira LK, Diniz BS, Forlenza OV, Busatto GF, Zanetti MV: Neurostructural predictors of Alzheimer's disease: a meta-analysis of VBM studies. *Neurobiol Aging* 2011; 32: 1733-1741.
- 3) Minoshima S, Foster NL, Kuhl DE: Posterior cingulate cortex in Alzheimer's disease. *Lancet* 1994; 344: 895.
- 4) Hafkemeijer A, van der Grond J, Rombouts SA: Imaging the default mode network in aging and dementia. *Biochim Biophys Acta* 2012; 1822: 431-441.
- 5) Matsuda H: Role of neuroimaging in Alzheimer's disease, with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 2007; 48: 1289-1300.
- 6) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, Yamashita F, Mori T, Moriguchi Y, et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 2005; 28: 1014-1021.
- 7) Matsuda H, Imabayashi E: Molecular neuroimaging in Alzheimer's disease. *Neuroimaging Clin N Am* 2012; 22: 57-65.
- 8) Inui Y, Toyama H, Manabe Y, Sato T, Sarai M, Kosaka K, et al: Evaluation of probable or possible dementia with Lewy bodies using <sup>123</sup>I-IMP brain perfusion SPECT, <sup>123</sup>I-MIBG, and <sup>99m</sup>Tc-MIBI myocardial SPECT. *J Nucl Med* 2007; 48: 1641-1650.
- 9) King AE, Mintz J, Royall DR: Meta-analysis of <sup>123</sup>I-MIBG cardiac scintigraphy for the diagnosis of Lewy body-related disorders. *Mov Disord* 2011; 26: 1218-1224.
- 10) Kobayashi S, Tateno M, Utsumi K, Takahashi A, Morii H, Saito T: Two-layer appearance on brain perfusion SPECT in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a qualitative analysis by using easy Z-score imaging system, eZIS. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2009; 28: 330-337.
- 11) Musiek ES, Chen Y, Korczykowski M, Saboury B, Martinez PM, Reddin JS, 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.

## 理解を深める問題

問題 1. 正常な加齢において正しいのはどれか。

- a 加齢とともに前部帯状回、中心溝周囲皮質、島皮質において萎縮がみられる。
- b 加齢とともに側頭葉から後頭葉皮質において血流低下がみられる。
- c 加齢に伴う萎縮は脳皮質に比べて内側側頭部で進行が遅い。
- d 加齢とともに頭頂葉の糖代謝低下がみられる。
- e 加齢とともに白質容積は20代から直線的に低下する。

問題 2. アルツハイマー病の代謝・血流所見で誤っているのはどれか。

- a 早期に後部帯状回から楔前部で低下がめだつ。
- b 晩期に前頭葉皮質で低下がみられる。
- c 中心溝周囲皮質は晩期まで保たれる。
- d 脳皮質で左右差はみられない。
- e 中期から後頭葉皮質で低下がみられる。

問題 3. アルツハイマー病のMRI所見で誤っているのはどれか。

- a 晩期発症では頭頂側頭葉皮質の萎縮がめだつ。
- b 早期から内側側頭部の萎縮がめだつ。
- c 内側側頭部の中で最も早く萎縮がみられる部位は嗅内皮質である。
- d 内側側頭部萎縮がめだつ軽度認知障害例はアルツハイマー病に移行しやすい。
- e 正常例に比べ内側側頭部の萎縮の進行が早い。

問題4. 認知症性疾患の画像所見について正しいのはどれか.

- a レビー小体型認知症では交感神経機能イメージングが診断に有用である.
- b レビー小体型認知症では基底核の代謝・血流低下がみられる.
- c 正常圧水頭症では高位円蓋部の代謝・血流低下がみられる.
- d 皮質基底核変性症では前頭頭頂葉皮質に左右対称の低下がみられる.
- e 血管性認知症では前頭葉を中心に左右非対称の代謝・血流低下がみられる.

問題5. アミロイドPET所見について正しいのはどれか.

- a 認知機能正常例でアミロイド沈着はみられない.
- b アミロイド沈着がみられる軽度認知障害例はアルツハイマー病に移行しやすい.
- c アルツハイマー病において中心溝周囲皮質はアミロイド沈着が多い.
- d アルツハイマー病において後頭葉はアミロイド沈着が少ない.
- e アルツハイマー病において線条体はアミロイド沈着が少ない.