

第3章 各論 1 認知症の診断

2. 画像診断

国立長寿医療研究センター 病院 放射線診療部長
認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部長
治験・臨床研究推進センター長

伊藤 健吾¹⁾

国立長寿医療研究センター
認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部
分子探素子開発室長

木村 泰之²⁾

国立長寿医療研究センター 病院 放射線診療部医長

加藤 隆司³⁾



1

2

3

I. はじめに

認知症の診断では、CTとMRIが脳血管障害の評価と正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断において必須とされる一方で、脳血流SPECT、糖代謝FDG-PET (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など画像診断技術の進歩により、

認知症の診断における画像診断の位置付けは大きく変化した。

2011年、27年ぶりにアルツハイマー病 (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A β 、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

プロフィール

Kengo Ito

最終学歴 1980年 東北大学医学部卒 主な職歴 1986年 名古屋大学医学部放射線医学講座助手 1989年 同・講師 1994年 英国ハマスミス病院MRCサイクロトロユニット留学 (文部省在外研究員) 1995年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部長 2010年 国立長寿医療研究センター 認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部長兼病院放射線診療部長 2014年 国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター長を併任 現在に至る 専門分野 核医学、放射線医学。研究ではPET核医学を中心とした認知症の画像診断

Yasuyuki Kimura

最終学歴 2006年大阪大学大学院医学系研究科生体統合医学専攻博士課程修了 主な職歴 2007年 米国国立精神衛生研究所客員研究員 2010年 放射線医学総合研究所研究員 2014年 同・主任研究員、2016年 国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター 脳機能画像診断開発部分子探素子開発室長 現在に至る 専門分野 新規PET薬剤の開発、前臨床・臨床評価、臨床応用

Takashi Kato

最終学歴 1988年 名古屋大学医学部卒 1992年 名古屋大学大学院医学研究科修了 主な職歴 1992年 名古屋大学医学部放射線科助手 1995年 国立療養所中部病院・生体機能研究部室長 2014年 国立長寿医療研究センター・放射線診療部医長 現在に至る 専門分野 画像診断、特に核医学およびMRI画像による認知症の画像診断

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、MRI、脳血流SPECT、FDG-PET、アミロイドPETを積極的に活用していくことになる。ただし、診断基準に新た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まだ検討の余地があることも事実である。

本稿では、認知症の中で最も患者数の多いADの診断を中心に画像バイオマーカーとしてのMRI、脳血流SPECT、FDG-PET、アミロイドPETおよび最近注目されているタウPETについて認知症の診断におけるこれらの画像バイオマーカーの有用性と期待される役割について述べる。

II. 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、初診患者は年間1,000例以上を超え、数多くの画像診断が実施されている。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[®]による画像統計解析が全例で実施されている。MRIにより、認知症の診断に関する多くの情報が得られるが、形態評価による鑑別診断においてADを疑う場合には、側頭葉内側部の萎縮が他部位の萎縮に比べて目立つこと、65歳未満の若年発症であれば側頭葉内側部の萎縮が比較的目立たないこと、重複する病態(脳血管障害、特発性正常圧水頭症など)

の存在などを考慮しながら診断を進める。

MRIでADなど認知症が疑われた場合、進行した症例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は認知症について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、脳血流SPECTのADを示唆する所見が、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。レビー小体型認知症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。

III. MRIによる診断

MRIにより、ADとAD以外の認知症(non-AD)を鑑別する場合に、non-ADの特徴的な萎縮を見逃さない必要があるが、ADを検出する感度の観点からは、側頭葉内側部の萎縮の評価が主体となる。これまでのレビュー⁵⁾では、MRIによるADとnon-ADの診断能は、MCI段階の早期を含めても、感度84%、特異度74%と報告されている。しかし、評価に用いられた論文で使用されている萎縮の評価法には、目視での輪郭設定による容積測定など、日常臨床で実施するのが困難なものが含まれている。また、側頭葉内側部の萎縮が、ADに特

異的なものではないことを常に考慮する必要がある。VSRAD[®]を使用すると、内側側頭部（海馬・扁桃・嗅内野の大部分）の萎縮の程度が、z-scoreという数値で示されるのみでなく、脳全体の萎縮の程度、内側側頭部の萎縮の特異性などを評価できる。VSRAD[®]は早期ADにおいて健常高齢者との比較では80%以上の識別率（正診率）となることが確認されているが⁶⁾、その使用にあたっては、かならず視覚評価と比較するとともに、VSRAD[®]の処理過程でエラーを生じる可能性もゼロではないことを十分に注意して使用する必要がある。

IV. 脳血流SPECTによる診断

ADとnon-ADの鑑別は実際の臨床では困難である場合も多い。また、non-ADには、前

頭側頭型認知症 (FTD)、レビー小体型認知症 (DLB)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD) など多くの疾患が含まれ、それらの間での鑑別も必要となる。SPECTで典型的な画像所見を示す症例では鑑別診断における確診度が増加する。それぞれの疾患におけるSPECT所見の特徴は成書を参考にされたい^{7,8,9)}。また、複数の病態が重複する症例が存在することにも注意を払うべきである。図1に示す症例は特発性正常圧水頭症 (iNPH) にADを合併していると考えられた症例である。このような場合も脳血流SPECTの有用性は高い。

メタ解析によると、ADとFTDの鑑別では感度71.5%、特異度78.2%である。また、ADと血管性認知症の鑑別では、感度71.3%、特異度73%と報告されている¹⁰⁾。

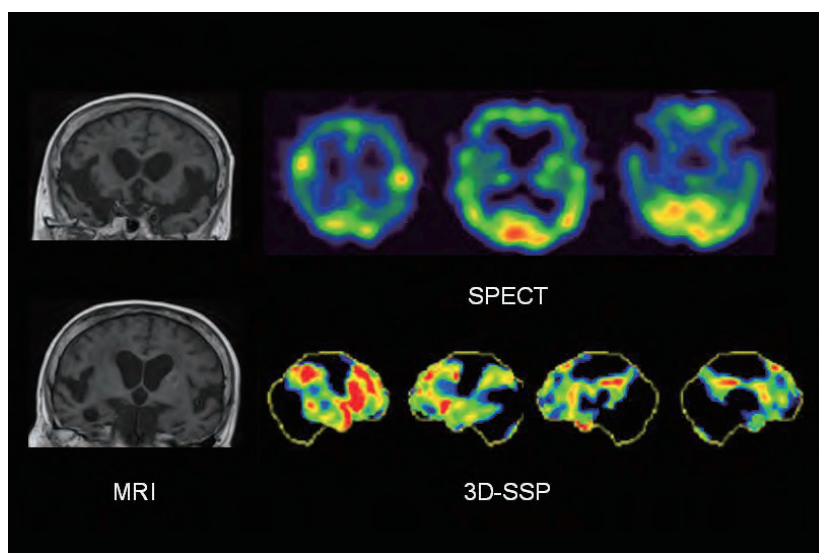


図1

MRIでは側脳室の拡大が目立ち (Evans index: 0.33)、シルビウス裂・脳底槽の拡大を認める。一方、高位円蓋部脳溝・クモ膜下腔は相対的に狭い。脳血流SPECTでは両側側頭・頭頂連合野、楔前部～後部帯状回、前頭葉外側と内側で血流低下を認める。本症例はタップテストも行われ、特発性正常圧水頭症と診断された。ただし、脳血流SPECTではADパターンの血流低下も明らかであり、両疾患の合併症例と考えられた。腰椎腹腔シャント手術を施行したが、認知機能の改善効果は限定的であった。

MCIの段階は今後病態修飾薬が開発された場合には治療を開始するのにより適切なタイミングと考えられるのでMCIの段階で早期診断をする必要性はとくに高い。

脳血流SPECTによるMCIの段階での早期診断は、MCIからADへの進行を確実に予測できるかどうかということになる。図2はMCIからADへの進行例を示す。Yuanらのレビューによれば、脳血流SPECTによるMCIからADへの進行予測について、これまでの論文をまとめた結果では、感度84%、特異度70%と報告されている¹¹⁾。ところが、日本で行われた多施設共同研究では、感度76%、特異度39%と報告されており、これまでの成績に比べて特異度がかなり低く、乖離がある。評価法の違いなどを考慮する必要があるが、MCIを対象とする場合には、疑陽性の存在を常に念頭に置く必要があると思われる¹²⁾。

V. 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。変性性認知症として頻度が高く、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、臨床診断基準に則って診断された症例を対象とした論文をまとめると感度96%、特異度77%となり、特異度がやや低い感度は高い¹³⁾。また、ADとFTDの鑑別について論文をまとめると感度99%、特異度66%となり、やはり特異度が低い⁵⁾。実際の臨床により則していると判断されるADと脳血管性認知症(VaD)、DLB、FTD、その他の種々の認知機能障害を生じる疾患が混在した患者群での検討において、論文をまとめると感度93%、特異度65%である¹³⁾。種々の認知症が混在する状

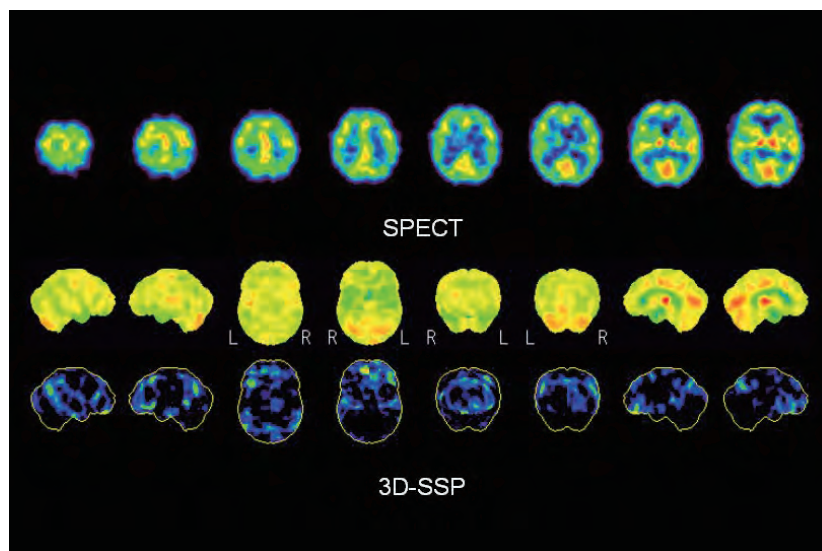


図2

初診後3年目にMCIからADへ進行した症例。本症例はMCIと診断された時点で、両側側頭・頭頂連合野、楔前部・後部帯状回に血流低下が認められたが、その程度は軽度である。脳血流SPECTの3D-SSP上でも全体としてはAD的な血流低下であるが個々の領域での変化はわずかである。

態でも感度は高いが、やはり疑陽性としてADと診断される場合が稀ではないことに注意する必要がある。

FDG-PETによるMCIの段階での早期診断も、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¹³⁾。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いう報告がある^{14,15)}。日本で行われた多施設共同研究の結果からは、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。さらに数値評価法を併用すれば、2年目までの早期にADへ移行する症例を同定することが可能と報告されている¹⁶⁾。

VI. アミロイドPETによる診断

脳内のアミロイド沈着、すなわち老人斑を画像化するアミロイド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、半減期が20分の¹¹C標識薬剤は院内製造のみで使用可能である。このため、半減期が110分の¹⁸F標識の薬剤が望まれ、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、合成装置に続いて¹⁸F-AV-45と¹⁸F-PiB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、臨床使用のガイドラインが関係学会によって公表されている¹⁷⁾。

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。図3の左側にPiB陽性と陰性の典型像を示す。

ADは、最初の症状が記憶障害であるとは限らずFTD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¹⁸⁾。

MCIは、AD以外の様々な病因を含む可能性がある。Zhangらのmeta analysis¹⁹⁾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。

VII. タウPETによる診断

アミロイドPETのみでは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、診断精度の向上に必要と考えられる。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²⁰⁾。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²¹⁾。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²²⁾。¹⁸F-THK5351は東北大学で開発されたPET薬剤である(図3右側)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、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が²³⁾、タウ以上にMAO-Bに結合していることが最近明らかになった。

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¹¹⁾。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²⁴⁾。

Ⅳ. 認知症治療薬の開発とPET検査

画像バイオマーカーとしてのPET検査は、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

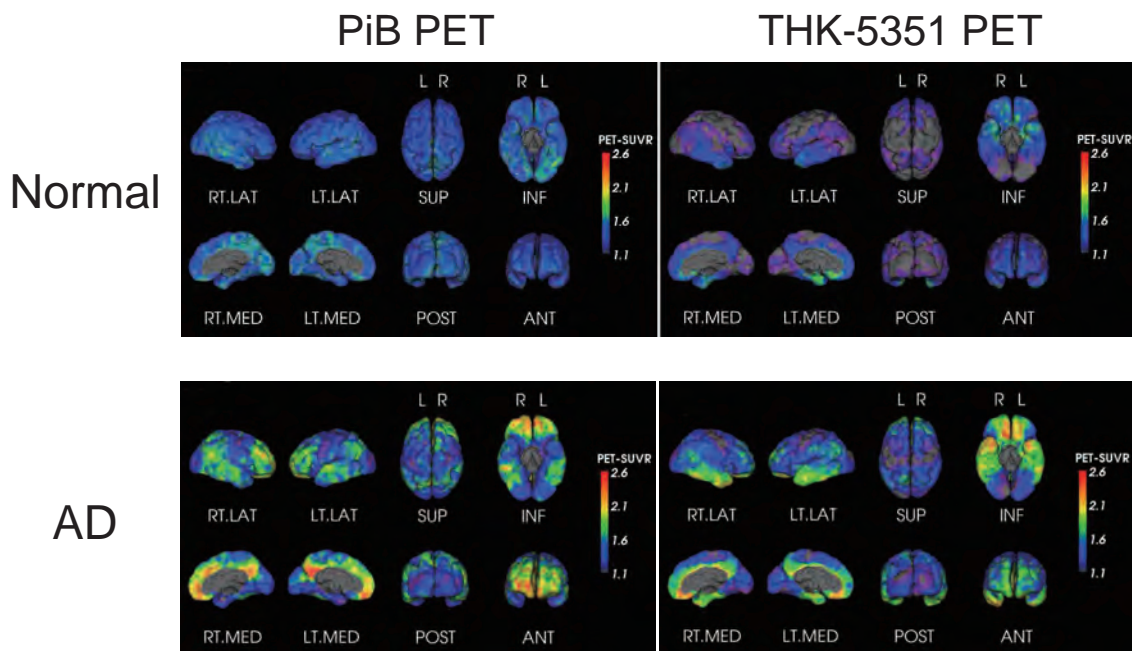


図3

当施設で撮像した認知機能正常者とアルツハイマー病患者における β アミロイドPETおよびタウPETの脳表面プロジェクション画像例。認知機能正常者では、 β アミロイドPETの集積を認めず、タウPETでは側頭葉内側にごく軽度の集積を認めた(上段)。アルツハイマー病患者では、前頭葉、帯状回、楔前部に β アミロイドPETの高い集積を認め、側頭葉内側、前頭葉下面にタウPETの高い集積、帯状回と楔前部に軽度の集積を認めた(下段)。

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。現在行われている病態修飾薬の開発においては、被験者の組み入にアミロイドPETによる脳内アミロイド沈着の確認が必須となっているし、薬剤の作用機序にもとづいてアミロイドPETやタウPETが治療効果判定のサロゲートマーカーとして使用されている。

IX. 今後の展開

PETを含むバイオマーカー研究の進展により、バイオマーカーをベースにしてアルツハイマー病の病態を精細に規定する提案が最近発表されている²⁵⁾。アミロイド、タウ、神経変性の3因子の組み合わせで、プレクリニカルADから臨床的AD、さらにはnon-ADまで病態別に分類しようとする試みである。研究用の分類であり、ただちに実臨床に応用できる訳ではないが、病態修飾薬が現実のものとなれば臨床の現場でも求められるものである。

PET検査は高額な検査であるため、実臨床では限られた条件下での使用が現実的と思われ、より安価で導入が容易な血液バイオマーカーとの組み合わせが望まれる。筆者らの所属するグループでは、現在脳内アミロイドの沈着を予測する高精度の血液バイオマーカーを開発中であり²⁶⁾、PET検査との組み合わせにより、ADの実用的な評価体系の確立を目指している。

X. まとめ

ADの画像診断では、日常診療においてはMRI、脳血流SPECTを疾患の病態を表現する画像バイオマーカーと位置付けて、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、適切な検査の実施と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。まだ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、画像バイオマーカーとしては相補的な意味合いを持っている。

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も大きな役割が期待される。

文 献

- 1) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, 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; 7:257-62.
- 2) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, 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: 263-9.
- 3) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, 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: 270-9.
- 4) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, 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: 280-92.
- 5) Bloudek LM, Spackman DE, Blankenburg M, Sullivan SD: Review and meta-analysis of biomarkers and diagnostic imaging in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2011; 26: 627-45.
- 6) 松田博史: 早期アルツハイマー型認知症診断支援システムVSRADについて. *日本放射線技術学会雑誌*, 2005; 62: 1066-72.
- 7) 高橋美和子, 百瀬敏光: SPECT—主に血流評価による早期診断と鑑別診断を中心に(心交感神経シンチグラフィを含む). *INNERVISION* 2011; 26: 21-24.
- 8) 松田博史, 浅田隆編: 見て診て学ぶ認知症の画像診断. 改訂第2版, 永井書店, 2010.
- 9) 橋本順: 脳血流SPECTによる認知症の鑑別診断. *臨床放射線* 2010; 55: 1386-1407.
- 10) Dougall NJ, Bruggink S, Ebmeier KP: Systematic review of the diagnostic accuracy of ^{99m}Tc -HMPAO-SPECT in dementia. *Am J Geriatr Psychiatry* 2004; 12: 554-70.
- 11) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS: Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment: a meta-analysis. *Am J Neuroradiol.* 2009; 30: 404-10.
- 12) Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, et al.: Prediction of outcomes in MCI with ^{123}I -IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med.* 2013; 2: 898-906.
- 13) 伊藤健吾, 加藤隆司, 鳥塚莞爾: 公表された文献による ^{18}F -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.
- 14) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, et al.: MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology.* 2004; 63: 2332-40.
- 15) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (^{18}F -FDG PET. *J Nucl Med.* 2005; 46: 1625-32.
- 16) Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, et al.: Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using ^{18}F -FDG-PET: A Multicenter Study. *J Alzheimers Dis.* 2015; 45: 543-52.
- 17) 日本核医学会, 日本認知症学会, 日本神経学会(編): アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン. [http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/ theme_jsnm/doc/amyloid_pet_imaging_gl_2.pdf](http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/amyloid_pet_imaging_gl_2.pdf).
- 18) Rowe C, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* 2007; 68: 1718-1725.
- 19) Zhang S, Han D, Tan X, Feng J, Guo

- Y, 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.
- 20) Maruyama M, Shimada H, Suhara T, Shinotoh H, et al.: Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013; 79: 1094-108.
- 21) Xia CF, Arteaga J, Chen G, Gangadharmath U, et al.: 18F-T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013; 9: 666-76.
- 22) Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, Becker JA, et al.: Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol.* 2016; 79: 110-9.
- 23) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, Harada R, et al.: In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome by 18F-THK5351 PET. *Neurology* 2016; 87: 2309-2316.
- 24) Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, Shcherbinin S, 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.
- 25) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, et al.: NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2018; 14: 535-562.
- 26) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, Kato T, et al.: High performance plasma amyloid- β biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature.* 2018; 554: 249-254.