

【研究紹介】

アルツハイマー病の神経画像

Neuroimaging in Alzheimer's disease

埼玉医科大学国際医療センター核医学科
松 田 博 史

はじめに

認知症の中で最も頻度の高いアルツハイマー病患者は現在150万人存在し、今世紀中盤には500万人に達するといわれている。アルツハイマー病の基礎研究の進歩によりその病態が解明されるにつれ、アミロイドカスケード仮説に基づいたワクチン療法やセクレターゼ阻害剤などの根本的治療薬の開発が国際製薬企業により進んでいることから、アルツハイマー病の前駆段階といわれる認知症状がまだ現れていない軽度認知障害の時期での正確な診断の必要性が高まってきた。生存する人間についてアルツハイマー病の「疑いあり」、または「ほぼ確実」のいずれであるか診断する場合、「精神疾患の診断・統計マニュアル」および米国国立神経障害卒中研究所による診断基準のような標準化された臨床基準の感度はかなり高いものの、その特異度は低い。この特異度の低さは、アルツハイマー病がその他の認知症と共通する臨床特性を多く有するという事実を反映するものである。このように、臨床および神経心理学的診断には限界があるため、補足情報を提供すると思われる新たなサロゲートマーカーとして、神経画像診断が期待されている。本稿では、われわれがアルツハイマー病に対して行ってきたMRIとPETやSPECTの画像統計解析手法を中心に述べる。

MRI

MRIは、灰白質と白質のコントラストが良好であり、任意の断面も得られ、CTで問題となる骨からのアーチファクトもないため、認知症の診断には必須の検査法となっている。最近では、全脳領域に対して3次元の1mm前後の高解像度画像が数分で撮像できるようになったため、詳細な萎縮評価が可能となった。しかし、視覚評価では、定量的な萎縮評価は困難である。このため、アルツハイマー病において特徴的に萎縮がみられる内側側頭葉構造に手動で関心領域を設定することにより、海馬や海馬傍回、扁桃などの体積測定が、行われてきた。しかし、この方法を用いたとしても、数十スライスにおける関心領域設定に熟練を要し、1症例につき2時間ほどかかるため日常臨床でのルーチン検査にはなり得なかった。最近では、MRIから灰白質、白質、脳脊髄液成分を自動的に分けることがStatistical Parametric Mapping (SPM)などを用いてできるようになった。このように分けられた灰白質成分の画像に対して線形変換と非線形変換によりTalairachの標準脳に形態変換(解剖学的標準化)した上で平滑化を行い、画像統計解析をおこなうvoxel-based morphometry (VBM)が提唱され、その臨床的有用性が報告されてきた¹⁾。このVBMを個々の症例に対して簡便に行うことができるソフトウェア (Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Disease; VSRAD) がわれわれにより開発され、本邦で日常臨床に広く用いられている²⁾。このVBMによる解析法の最大の利点は、コンピュータにより自動的、かつ客

観的に全脳領域の萎縮を定量的に評価することが可能なことである。さらに、縦断的な萎縮の評価にも極めて有用である。画像統計解析の評価法としては、SPMにより同様に処理された健常高齢者から得られた灰白質画像から平均値と標準偏差の画像を作成し、各領域において健常者の平均値から何標準偏差分偏位しているかを示すZスコアマップを用いる方法が一般的である。VBMを開発したAshburnerは、最近、VBMの解剖学的標準化精度を飛躍的に向上させることにより画像統計解析能力を高めることを可能としたDARTEL法³⁾を発表しており、われわれは今後の日常臨床への応用に向けてソフトウェアの開発を進めている。

アルツハイマー病では形態画像上の萎縮は神経原線維変化の病態進行を反映することから早期に側頭葉内側部が萎縮し、その後、側頭葉や頭頂葉などの大脳皮質に萎縮が進展することが病理学的研究で明らかとなっている。側頭葉内側部の構造物の中でも、アルツハイマー病で特に重要な嗅内野皮質は海馬傍回前方の主要部分をなしており、両側で0.5cc前後の容積を持つ。嗅内野皮質は移行型の6層構造を示し、第Ⅱ層はアルツハイマー病では最も早期に障害され、軽度認知障害の段階において既に40%程度の神経細胞数の減少がみられる。MRIによるVBMでは、この部位の萎縮が軽度認知障害の段階で既に検出されている⁴⁾(図1)。

SPECT/PET

脳血流SPECTの診断においても、従来は視覚評価や恣意性の高い関心領域の設定法に頼っていたが、現在では、MRIにおけるがごとく画像統計解析手法によるコンピュータ診断法が普及

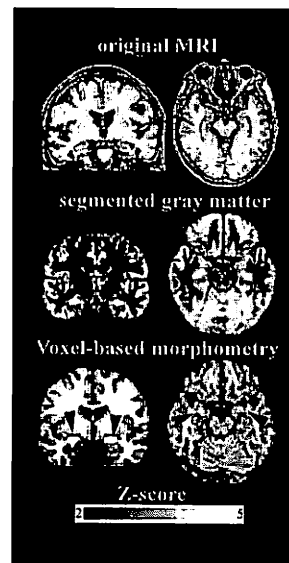


図1. アルツハイマー病患者の軽度認知障害の段階でのMRIの画像統計解析
Mini-mental State Examination (MMSE) スコアが30点満点中24点と正常下限の60歳男性の軽度認知障害患者におけるMRI画像 (original MRI; 上段) では、異常は指摘し難い。SPMを用いた脳MRIの最新の画像統計解析手法であるDARTEL³⁾を用いて抽出した灰白質画像 (segmented gray matter; 中段) を、健常高齢者のそれと統計的に比較することにより灰白質容積が2標準偏差以上 (Zスコア2以上) と有意に減少している部位が、コンピュータ自動解析により両側海馬から海馬傍回領域に示されている (Voxel-based morphometry, 下段, 矢頭)。

している⁹⁾。画像統計解析手法としては、統計結果を脳表に投影するthree-dimensional stereotactic surface projectionや、われわれが開発したeasy Z-score Imaging System (eZIS)⁹⁾があげられる。eZISでは、脳3次元ファントムの画像を各SPECT装置で得ることにより、装置間の画像の違いを補正するプログラムを有している。このことにより、正常画像データベースを施設間で共有することが可能となっている。

アルツハイマー病において、Papezの回路として、嗅内野皮質と解剖学的に密接な線維連絡を持つとされている帯状回後部や楔前部での糖代謝や血流の低下が軽度認知障害の段階からみられることが、PETやSPECTの画像統計解析手法により発見された¹⁰⁾。これらの部位における線維連絡を介した機能障害に関しては、特にアルツハイマー病の早期段階では構造的変化より広範に及ぶものと思われ、画像統計解析において発見を容易にしている。

軽度認知障害を有する患者のアルツハイマー病への移行に関してPETやSPECTを用いた検討では、帯状回後部の血流や代謝の低下は予後予測には役立たず、頭頂葉皮質の低下が役立つとする報告が多くみられる¹¹⁾。すなわち、軽度認知障害の段階で頭頂葉皮質の血流や代謝の低下がある場合は、アルツハイマー病への2～3年以内での移行が考えられる。

アミロイドイメージング

アルツハイマー病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。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、¹¹C-PIBは現在最も研究されているトレーサであり、アルツハイマー病では、帯状回後部～楔前部、頭頂葉皮質および前頭前野などの大脳皮質に高い¹¹C-PIB集積がみられるのに対し、正常例では白質には集積がみられるものの大脳皮質の集積は乏しい(図2)⁹⁾。アルツハイマー病において内側側頭部での¹¹C-PIB集積は低いことから、神経原線維変化によるタウ蛋白には集積が乏しくアミロイド斑に特異的に集積することが病理組織学的にも確認されている。認知機能正常例においても、大脳皮質に有意の集積がみられる例があり、アルツハイマー病の極めて早期の病態を見ている可能性がある。軽度認知障害の大脳皮質においても、集積例と非集積例がみら

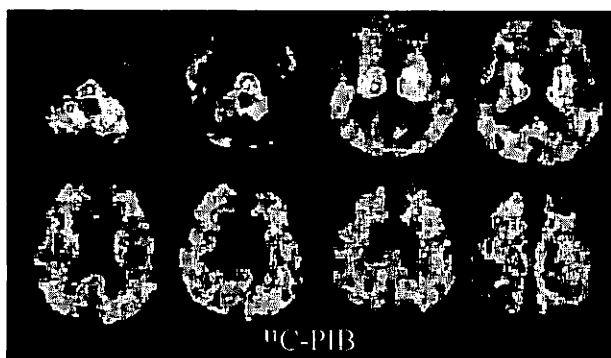


図2. 健常者の¹¹C-PIB PET画像

53歳男性健常者において、¹¹C-PIB投与60分後のアミロイド斑への結合を示す画像では、大脳皮質での結合は低く、白質に結合が強いことがわかる。アルツハイマー病患者では、大脳皮質に集積が強いと報告されている。

れる。集積例はアルツハイマー病に移行することが予想されるのに対し、非集積例はアルツハイマー病以外の認知症が考えられる。本イメージングは、本邦ではわれわれの施設を含め、まだ数施設でしか施行されていないが、アルツハイマー病の早期および鑑別診断に多大の貢献をなすものと期待されている。

おわりに

神経画像診断のアルツハイマー病におけるサロゲートマーカーとしての役割を検討する大規模縦断の臨床観察研究であるAlzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)が米国で進行中である。日本でもJapanese ADNI(J-ADNI)として全国30数施設で始まりつつある。同様の動きのあるヨーロッパおよびオーストラリアとともに世界4極において、統一された撮像プロトコルを用いて、MRIを用いた脳容積測定およびPETによるグルコース代謝イメージングやアミロイドイメージングが縦断的に主に軽度認知障害の患者に対して施行される。これによりMRIやPETデータの縦断的变化に関する一定の基準値を作るための方法論が確立され、根本治療薬の臨床治験に大きく貢献するものと期待されている。

文 献

- 1) Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, et al: Longitudinal evaluation of both morphological and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 43: 304-311, 2002.
- 2) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 82: 269-274, 2005.
- 3) Ashburner J: A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38: 95-113, 2007.
- 4) Matsuda H: The role of neuroimaging in Alzheimer's disease with emphasis on brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 48: 1289-1300, 2007.
- 5) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* 28: 731-736, 2007.
- 6) Kogure D, Matsuda H, Onishi T, et al: Longitudinal evaluation of early Alzheimer's disease using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 41: 1155-1162, 2000.
- 7) Imabayashi E, Matsuda H, Asada T, et al: Superiority of three-dimensional stereotactic surface projection analysis over visual inspection in discrimination of very early Alzheimer's disease from controls using brain perfusion SPECT. *J Nucl Med* 45: 1450-1457, 2004.
- 8) Hirao K, Ohnishi T, Hirata Y, et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 28: 1014-1021, 2005.
- 9) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al: ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain* 131: 665-680, 2008.