

MRI/PET で見る脳老化と認知症

先端医学薬学研究センター

松成一朗

石川ブレインイメージング研究について

アルツハイマー病をはじめとする認知症は、高齢化社会を迎える我が国の健康上の最大の心配事の一つである。したがって、世界中で様々な治療法（治療薬）の研究開発が行われている。しかし、今後どんなに優れた治療法が出現しても、病気が進行して脳細胞が大量に死滅し待つてからでは治療効果にも限界があると考えられる。したがって、早期発見・早期治療が重要となってくることは容易に推察できる。近年、アルツハイマー病などの認知症を極めて早期に発見できる診断法として PET や MRI などの画像バイオマーカーが注目されている。我々の施設では金沢大学脳老化・神経病態学講座との共同研究で 2002 年より認知症などの脳変性疾患の早期診断法の確立を目指して「石川ブレインイメージング研究」を開始しており、これまで 1000 例以上の健常ボランティアと 300 例以上の認知症（疑い含む）患者の FDG PET, MRI などを施行してきた。これらの経験を踏まえ、MRI/PET など画像で見る脳老化と認知症について概説する。

撮像方法および画像データ解析手法

当施設での撮像プロトコルを図 1 に示す。FDG PET については、まず血管確保・

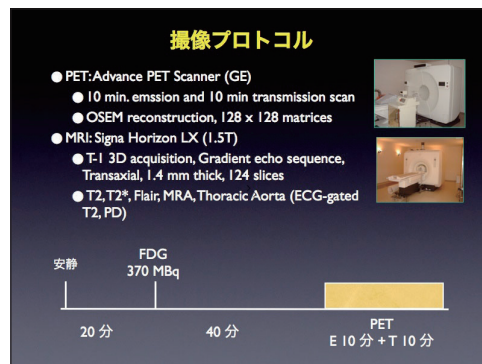


図 1

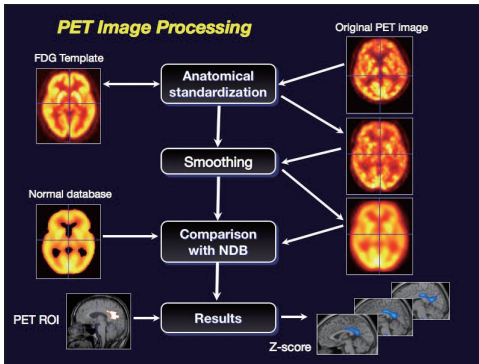


図 2

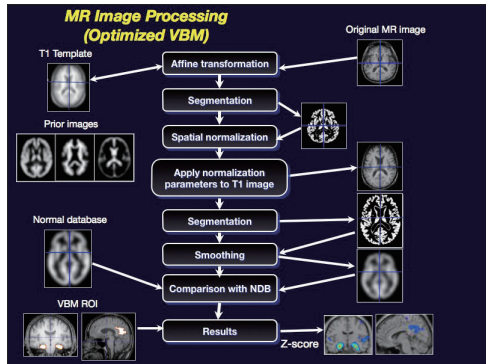


図 3

採血を施行し、安静閉眼で 20 分間経過した後、FDG を約 10 mCi 投与している。投与後 40 分から頭部 PET を撮像した後、全身像を撮像する。頭部 MRI については、voxel-based morphometry (VBM) など定量解析を行うため 1.4 mm スライスでの T1 強調画像を撮影した後、Flair など他のシーケンスを撮影している。

これらの画像データの解析ソフトには、視覚的評価には DICOM ビューワーである OSIRIX を用い、定量解析の場合は SPM や VSRAD などを中心に、必要に応じて 3D-SSP、eZIS などを用いている。FDG PET のデータ解析法としては、解剖学的標準化を行い、平滑化によりノイズを取り除いて正常データベースと比較し、最終的に Z スコア画像を作成し診断に用いている (図 2)。一方 MRI については、灰白質萎縮を客観的に評価するため VBM の手法を用いている (図 3)。これによりアルツハイマー病に伴う海馬の萎縮などを容易に捉えることが可能である。正常データベースを作成する際にしばしば問題になるのが、例数である。我々の検討では¹⁾例数が増えるに伴いデータベースの平均・標準偏差画像はスムーズになっていった (図 4)。しかし、診断精度は 20 例を超えるとほぼ一定となり、したがって 20 例あればデータベースとしては十分に機能するものと考えられ、この結果を指標として正常データベースを構築している。

MRI/PET で見た正常加齢

異常を診断するためには、まず正常を知ることが必要である。特に認知症は老化に伴い増加する疾患であるため、正常な脳老化を知ることは重要である。脳は加齢に伴い萎縮することが知られているが、PET は空間分解能に限界があるため、萎縮の影響 (部分容積効果) を受けやすい。我々は、Matsuda らの方法²⁾により萎縮による影響を取り除いた脳ブドウ糖代謝の加齢変化について検討した³⁾。この結果、加齢に伴う FDG PET 変化のかなりの部分は、脳萎縮に伴う部分容積効果を反映し

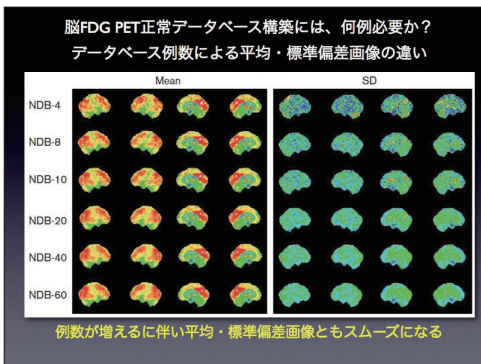


図 4

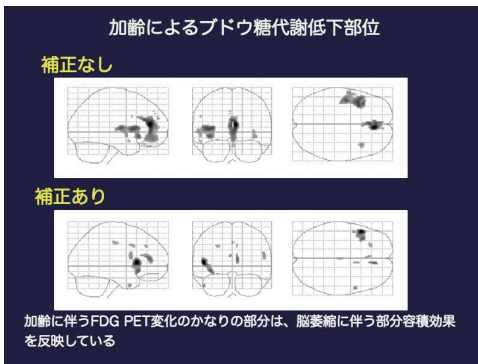


図 5

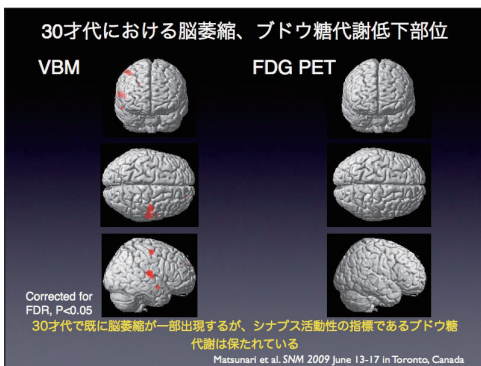


図 6

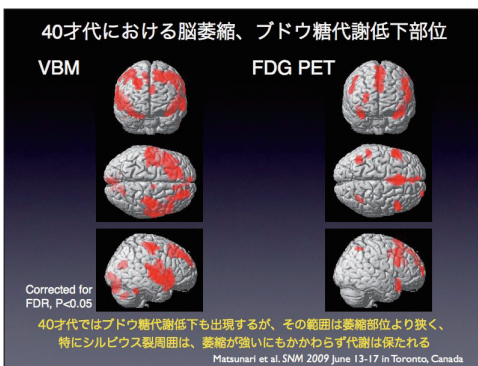


図 7

ていることが明らかになった (図 5)。しかし、部分容積効果補正後も加齢に伴う FDG PET 変化は残存しており、また本研究は 25-81 歳と幅広い年齢での変化を検討したものであるため、加齢による成人脳変化が何歳頃から生じるのかについては不明であった。そこで 20 歳代から 50 歳代までの FDG PET および MRI を対象として、若年・中年層における脳加齢変化を検討した。その結果、30 歳代で既に脳萎縮が出現するが、この時点ではシナプス活性の指標であるブドウ糖代謝は保たれており (図 6)、この傾向は 40 歳代でも同様であった (図 7)。特にシルビウス裂周囲は萎縮が強いにもかかわらずブドウ糖代謝は保たれており、加齢による脳変化は複雑なプロセスであることが示唆された。

MRI/PET で見た認知症 (アルツハイマー病)

MRI で見たアルツハイマー病は、海馬など側頭葉内側部の萎縮が特徴的である。一方、FDG PET では後部帯状回から頭頂側頭葉のブドウ糖代謝低下が特徴であり、

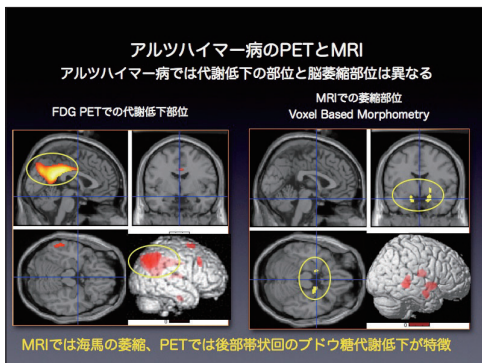


図 8

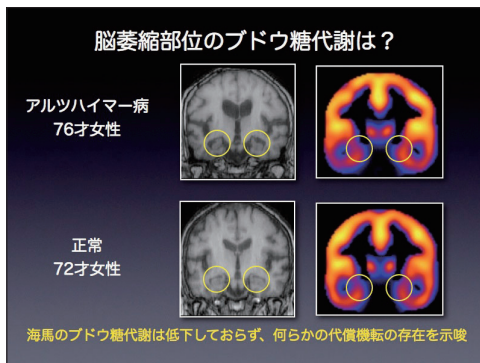


図 9

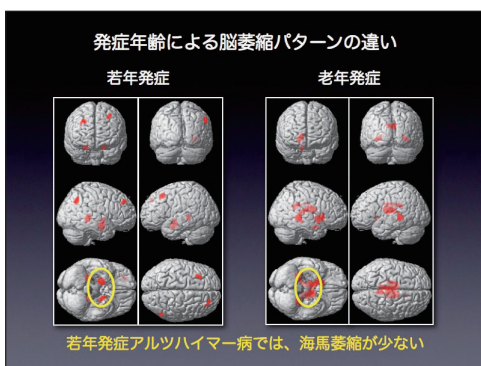


図 10

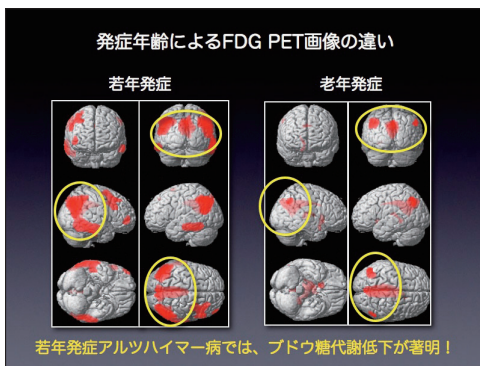


図 11

脳萎縮と代謝低下の部位は明らかに異なっている（図 8）。海馬のブドウ糖代謝はどうなっているかについては、低下しているとする報告もあるが、逆に保たれているとする報告もあり、意見の一致を見ていない。海馬の FDG PET は萎縮の影響が強い部位であるので、前述した萎縮補正の手法を用いて検討したところ、海馬のブドウ糖代謝は強い萎縮にもかかわらずともたれており（図 9）、何らかの代償機転が働いていることが示唆された⁴⁾。

アルツハイマー病は発症年齢によって進行度や初発症状など臨床像が異なることが知られており、65 歳未満発症の若年発症型と 65 歳以上発症の老年発症型がある。両者を画像の観点から見てみると、MRI では若年発症型では老年発症型に比べて海馬領域の脳萎縮が軽度であることが特徴である（図 10）。しかし FDG PET で見たブドウ糖代謝低下は若年発症型の方が著明であり（図 11）、両者は画像的に異なる特徴を有する。アルツハイマー病の画像による診断という観点では、脳萎縮の軽度な若年発症型では MRI による診断は困難な場合があり、FDG PET の方が優れて

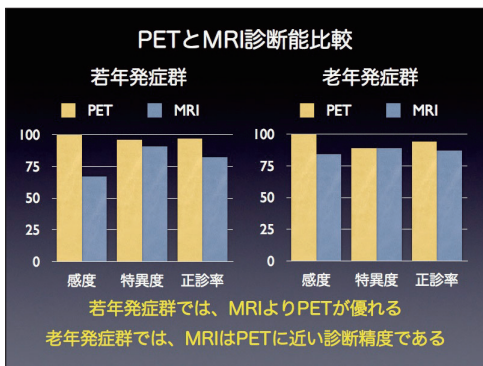


図 12

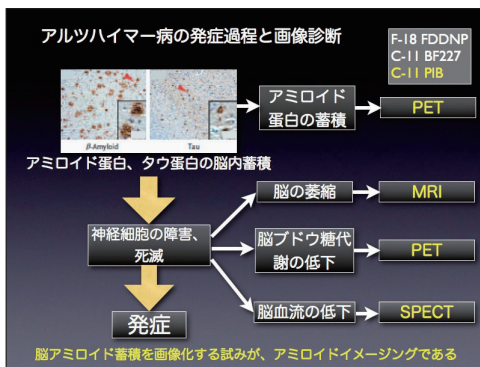


図 13

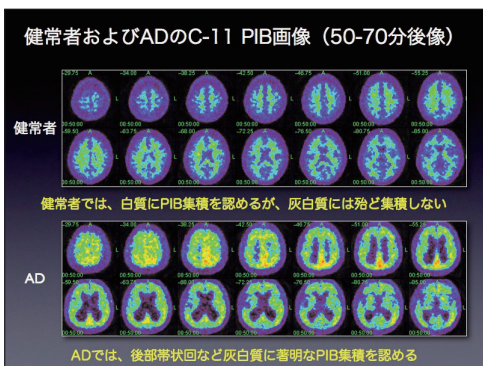


図 14

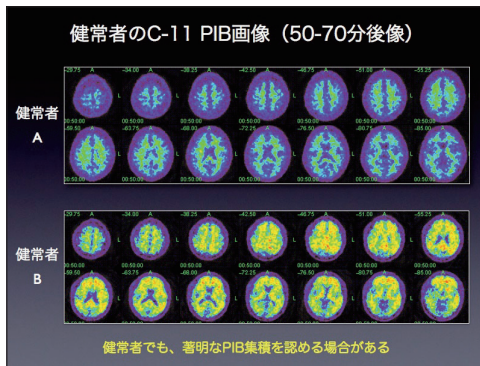


図 15

いる⁵⁾(図 12)。一方、老年発症型ではMRIはFDG PETに近い診断精度が得られる。また、海馬ではなく後部帯状回に萎縮が見られる例も存在し、アルツハイマー病の画像から見た病態は多彩であることに注意する必要がある。

脳アミロイドイメージング

アルツハイマー病では、認知機能障害などの症状が出現する10-15年前から脳アミロイド蛋白の蓄積が生じ、その後のタウ蛋白蓄積、神経細胞障害・発症に至るとされている(図 13)。したがって、脳アミロイド蛋白に結合するトレーサーを用いることで、アルツハイマー病の発症前診断が可能になることが期待されている。C-11 PIBはアミロイド蛋白の蛍光染色用試薬であるチオフラビンTの誘導体で、現在世界で最も臨床経験の多いアミロイドイメージング用PET薬剤である。我々の施設で経験した健常者およびアルツハイマー病患者におけるC-11 PIB PET画像(投与50-70分後像)を図 14に示す。健常者では白質にC-11 PIBの非特異的とき

れる集積を認めるが、灰白質にはほとんど集積を認めず、典型的な正常像を呈している。一方、アルツハイマー病患者では灰白質に著明な集積を認めるのが特徴である。また、**図 15** に示すように健常者でもアルツハイマー病のような著明な C-11 PIB 集積を認める場合があるが、これがアルツハイマー病の発症前の状態を反映しているのかについては不明な点が多い。したがって検査結果の説明には慎重を要することはもちろん、検査後のフォロー体制も十分に整えておく必要があると考えられる。

まとめ

アルツハイマー病に代表される認知症は年齢とともに飛躍的に増加し、近い将来には大きな社会問題となることが心配されている。正常加齢による脳変化は、脳萎縮が代謝変化より先行するが、脳萎縮とブドウ糖代謝の変化部位は必ずしも一致せず、脳加齢変化は複雑なプロセスであることが推察される。アルツハイマー病では、MRI で見た脳萎縮部位と PET で見たブドウ糖代謝低下部位は明らかに異なる。また FDG PET は若年発症型アルツハイマー病診断は MRI よりも優れている。アミロイド蛋白 PET で、将来的にはさらに早く異常を捉えることが出来るかも知れないが、まだ臨床的意義は不確定であり、今後の長期的研究が必要である。

参考文献

- 1) Chen WP, Samuraki M, Yanase D, et al. Effect of sample size for normal database on diagnostic performance of brain FDG PET for the detection of Alzheimer's disease using automated image analysis. *Nuclear medicine communications*. **29**: 270-276, 2008.
- 2) Matsuda H, Ohnishi T, Asada T, et al. Correction for partial-volume effects on brain perfusion SPECT in healthy men. *J Nucl Med*. **44**: 1243-1252, 2003.
- 3) Yanase D, Matsunari I, Yajima K, et al. Brain FDG PET study of normal aging in Japanese: effect of atrophy correction. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **32**: 794-805, 2005.
- 4) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, et al. Partial volume effect-corrected FDG PET and grey matter volume loss in patients with mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. **34**: 1658-1669, 2007.
- 5) Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, et al. Comparison of 18F-FDG PET and Optimized Voxel-Based Morphometry for Detection of Alzheimer's Disease: Aging Effect on Diagnostic Performance. *J Nucl Med*. **48**: 1961-1970, 2007.