

I プロローグ

2. 認知症診療における 画像診断の役割と可能性 ——放射線科医の立場から

百瀬 敏光 東京大学大学院医学系研究科放射線医学講座核医学分野

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) 発症機構の分子レベルの解明と治療法の進歩により、早期診断の重要性が強調されている。ADの最も初期に現れる病理変化は、老人斑と考えられ、その主成分である β アミロイド ($A\beta$) 凝集体の画像化は、 β シート構造に親和性のある thioflavin 誘導体などの放射性標識化合物により可能となってきた。このアミロイドイメージングは、発症前の変化を最も早期にとらえることのできる検査法として注目を集めている。老人斑の蓄積とその後の神経原線維変化の進展に伴い、シナプス活動性の低下、続いて、神経細胞の脱落による脳萎縮が進行すると考えられ、その時点で、糖代謝を測定する FDG-PET や脳血流 SPECT、さらに MRI を用いた容積測定法が、病態の推移を評価する上で重要性を持つと考えられる。

はじめに

高齢化社会を迎える中、65歳以上の高齢者人口は2640万人、総人口の20.7% (平成18年度総務省統計局 人口動態統計) を占め、その約10%が認知症に罹患していると推測されている。2020年の予想人口ピラミッドのピークは、70歳前後になると推定されており、認知症は、がん同様、予防、早期診断、治療、介護など社会全体で取り組むべき大きな問題として認識されつつある。

認知症の原因はさまざまであり、的確にその原因疾患を診断していくことが重要である。診療現場では、問診、診察、各種心理検査などが行われるが、認知

症と言える状態かを判断し、ある程度の疾患カテゴリーに分類するところまでは到達できるものの、原因疾患の診断を行うには、さらなるバイオマーカーとなる情報を引き出す必要がある。血液・脳脊髄液検査と画像検査がその主な担い手であるが、認知症診療においてCT、MRI、SPECT、PETによる画像診断の果たす役割は大きい。なかでも、治療可能な疾患 (treatable dementia) と治療が難しい疾患の区別を早急に行い、必要な治療をできるだけ早期に開始するという観点で、画像検査は必要不可欠と言える。

従来からのCT検査は、最初に行うべき画像検査である。CTは、最も普及している装置であり、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、粗大な梗塞などの血管障害を診断・除外する上で重要である。MRIは、さまざまな撮像法があるが、特発性正常圧水頭症、辺縁系脳炎、多発小梗塞、慢性脳虚血、クロイツフェルト・ヤコブ病などの鑑別診断に特に有用であり、近年は、1mm前後の薄いスライス厚で撮像されたデータを、統計画像解析手法を用い皮質容積を解析する脳萎縮評価法 (voxel-based morphometry : VBM) が開発され、海馬をはじめAD初期の萎縮病変の診断法として注目されている。

脳血流 SPECT、FDG-PET は、脳内の血流低下、糖代謝低下の部位および低下程度を評価できることから、ADの早期診断、変性疾患における鑑別診断、ADの重症度評価、治療効果判定などに活用されている。PETでは近年、PiB

をはじめとするアミロイドイメージング法が開発され、ADの早期診断、発症前診断法として大きな注目を集めているだけでなく、開発中のAD根本治療薬 (disease-modifying drugs) の客観的治療評価を行うためのサロゲートマーカーとしても期待されている。さらに、アミロイドと並ぶADの二大病理変化の1つであるタウタンパクの画像プローブも開発されつつあり、その他の変性疾患におけるキータンパクに対するプローブ開発とともに、*in vivo*での病理診断という最も根本的な診断領域へと入りつつある。

本特集では、特に、ADの早期診断に焦点を当て、各種画像から得られる情報を疾患の一つの生物学的な指標としてとらえ、ADを中心とした診断・評価にどのように活用すべきか、その方法論を踏まえ詳述されている。

アルツハイマー病の 診断プロセス

ADは、記憶力障害・記憶障害を中核とし、失語、失見当識、構成障害、抽象概念の障害、判断力障害、性格変化などを伴い、高次脳機能が進行性に低下する疾患である。病理学的には、老人斑、神経原線維変化、神経細胞脱落を認め、進行とともに脳萎縮を認める。

ADの診断は、臨床症状、知能・心理学的検査、家族や周囲の人たちからの詳細な病歴の聴取、さらに画像検査、血液生化学的検査などを参考にして総合的になされる。ある程度経過を観察し、進行した段階でのADの診断は、比較

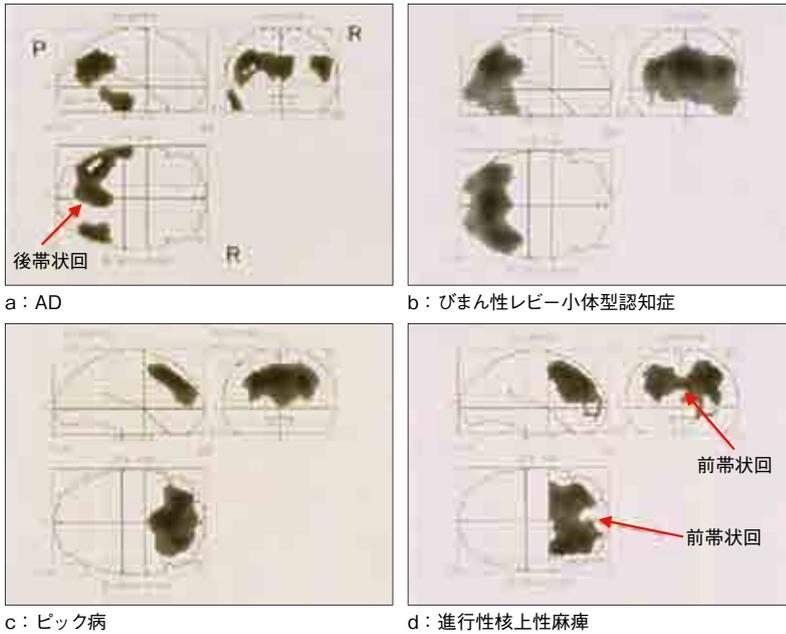


図1 標準脳座標系を用いた認知症の脳血流分布

図は、SPMを用いて解析した軽度AD例の脳血流低下域を示したものである。頭頂側頭連合野と後帯状回に、有意な血流低下域を認める。レビー小体型認知症では、頭頂側頭連合野に加え、後頭葉まで血流低下が及んでいる。ピック病、進行性核上性麻痺では、前頭葉を中心とした血流低下である。

的容易ではあるが、発症初期段階での診断は必ずしも容易ではない。ADは、記憶力障害やうつ状態などで発症することが多く、こうした症状は、AD以外の疾患や、正常な加齢性変化としても現れることがある。現時点で、ADを確実に診断できる検査法はなく、最終的診断は病理像によってなされる。ADに限らず、変性疾患による認知症の早期診断においては、慢性硬膜下血腫、脳腫瘍、脳梗塞、正常圧水頭症など、外科手術や生活習慣の改善、内科的治療により治癒または症状の改善が可能な器質的病変を、通常の頭部CTまたはMRI検査により除外しておく必要がある。ただし、これらの疾患があっても、その部位や程度に見合わない高次脳機能障害が存在すれば、変性疾患の可能性について考慮し、さらに精査する必要がある。

ADの最終診断はあくまで病理診断であるが、より客観的に診断していくために画像診断の果たす役割は大きい。その背景には、コンピュータの進歩による新しい画像診断技術の開発、普及がある。MRIによる萎縮評価、SPECT、PETによる機能画像は、ADの直接的な診断に大きく寄与する画像技術である。以下に、これらの技術について紹介し、その位置づけ、今後の展開について述べる。

脳形態・脳容積変化の 画像化 ——VBM

加齢とともに脳容積は徐々に減少し、萎縮として表現される。MRIの高速三次元収集法の開発により、短時間で、灰白質と白質の良好なコントラストを有する脳全体の容積画像を得ることができるようになった。これにより、灰白質、白質、脳脊髄液を自動的に抽出することが可能となり、分割抽出された灰白質成分の画像を標準脳に形態変換した上で平滑化し、灰白質濃度を用いて統計画像解析を行うことで、局所の容積変化を定量的に評価し、萎縮の部位および程度を自動的に評価できるようになった。

こうした一連のプロセスをコンピュータを用いて自動的に行うシステムの1つが、英国ハマスミス病院で、当初 H_2^{15} -O-PETの脳賦活試験(activation study)解析用に開発されたSPM(Statistical Parametric Mapping)である。このような脳容積変化の解析法をvoxel-based morphometry(VBM)と呼ぶ。正常の加齢では、シルビウス裂周辺領域と中心溝周辺域での萎縮が目立ってくるが、扁桃や海馬などの側頭葉内側域は、相対的

に容積減少が小さい。一方、AD患者では、初期から扁桃および海馬、海馬傍回など側頭葉内側域での容積減少が見られ、側頭葉内側部から萎縮が始まることわかってきた。進行例では、側頭葉皮質、頭頂葉皮質、帯状回後部から楔前部の容積減少が目立ってくる。軽度認知障害(mild cognitive impairment:MCI)例では、すでに海馬と帯状回および側頭葉皮質に萎縮が及んでいるとの報告もある。

脳血流SPECT

現在、脳血流SPECTには 123 I-IMP、 99m Tc-ECD、 99m Tc-HMPAOの3種類の脳血流測定用放射性トレーサーが使われている。いずれのトレーサーを用いても、軽～中等度のAD例において、頭頂葉、側頭葉連合野の血流低下をとらえることができる。進行例ではさらに、前頭葉連合野および側頭葉内側部の血流低下を認める。一方、中心溝周辺領域にある第一次運動感覚中枢、後頭葉内側域の第一次視覚領、側頭葉平面にある第一次聴覚中枢など、いずれも第一中枢の血流は病期がかなり進行しても相対的に保たれる。また、線条体、視床、小脳、脳幹の血流も比較的保たれる。

近年、脳血流SPECT画像を標準脳に画像変換し、脳形態を標準化した上で、局所の脳血流分布の変化を統計的に解析するシステムが臨床現場に導入されている。その代表が、SPMや3D-SSPなどであるが、これらの手法を用いることにより、早期の軽度血流低下や、視覚的には評価しづらい部位の血流変化を安定して鋭敏にとらえることができるようになった(図1)。これにより、発症早期に、脳後方内側面にある後帯状回から楔前部において、血流低下が起こることも判明した。脳血流SPECT上、側頭葉連合野、頭頂葉連合野、後帯状回の血流低下は、ADの脳血流SPECTで最も早期に検出できる変化である。脳機能には、正常でもかなりの個人差があるため、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)やMini-Mental State Examination(MMSE)において27点以上であっても、上記部位に血流低下が検出されることがある。こうしたレベルの脳機能低下は、