

認知症 -入口から出口まで-  
画像から見る認知症  
PET 画像を中心にして

### 1. 脳の画像診断

脳の画像診断としては、CT、MRIなどが一般的です。CTではX線の透過による違いを画像化し、MRIは磁場によって生体内の成分を画像化しています。方法は違いますがいずれも脳を形態評価しています。対してPETは生体内で代謝される物質に放射性同位元素で標識し、体外から計測したものを画像化します。このためPET画像は機能画像といわれています。(なおSPECT装置も機能画像ですが、今回はSPECTについては省かせていただきます。)

CT画像の特徴として短時間の検査が可能で、しかも分解能が優れているために形態的評価には最適な画像診断装置です。短時間での検査が可能のため、救急現場ではなくてはならない検査機器です。しかも最も普及している装置で、誰でもが良く知っている検査機器です。しかしX線の透過による画像のため、機能評価は向かない検査です。

MRI検査は放射線を用いずに、強力な磁場によって生体を構成する元素を画像化しています。そのためCTよりもコントラストが高く、放射線被曝もありません。しかも、造影剤を用いなくとも血管画像が撮影でき(MRA)、脳梗塞超急性期では拡散強調画像が有用で、CTより早期に病変を描出することができます。MRIは生体内の組成物質を画像化するので、将来的にも大いに期待される装置です。ただしMRI検査は種々の制限があります。検査時間が長く救急領域ではやや使いづらいです。装置の発する騒音が大きくかつ装置内が狭いため、閉所恐怖症患者や小児に強い恐怖心を抱かせます。磁場を用いるため、心臓ペースメーカー装着者、磁気に反応する金属が体内にあると検査が出来ません。MRIは組成を画像化する装置ですので基本的には形態評価になりますが、精度はPETより劣りますが機能画像も限定的ですが可能です。

PET検査については後に詳しく述べますが、もともと生体内に在る物質に放射性同位元素を標識して、生体内に投与し、体外の検出器によって測定して画像化するものです。今回の話しの中心となるFDGはブドウ糖に $^{18}\text{F}$ という放射性同位元素を標識したものです。脳の代謝は糖代謝のみですので、“脳の働き=脳の代謝”として脳の働きを画像化するわけです。その他、神経の伝達物質や受容体に放射性同位元素を標識することにより神経の働きも画像化することが出来ます。そのためPET検査は使う薬によって検査内容は変わりますし、得られる結果も異なってきます。

	感度	空間分解能	時間分解能	定量性	測定深度	導入コスト
<b>PET</b> 	◎	○	△	◎	◎	△
<b>MRI</b> 	△	◎	○	○	◎	○
<b>近赤外光</b> 	○	△	○	△	△	◎

Fig.1 分子イメージングの臨床応用は PET が中心(◎：きわめて良好 ○：良好 △：やや不良)

Fig.1 は脳の機能画像に用いられる機器の特徴を表にしたものです。この表を見ても PET が機能画像に適しているのがよくわかります。ただし今までは、導入に至るコストがかかりすぎて研究施設にしかありませんでした。しかし FDG-PET が癌診断に有効であることから一般の医療施設に導入されるようになりましたが、その台数はまだ限られたものです。

## 2. PET とは？

PET とは **Positron Emission Tomography** の頭文字をとった略語で、日本語に約すと陽電子放出断層撮影装置となります。PET で使われる放射性同位元素は、陽電子を放出する核種を用い、半減期（放射性同位元素の寿命）が数分から長くても 110 分( $^{18}\text{F}$ )ぐらいまでの放射性同位元素を用います。その為、被験者の放射線による被曝は大変少なく、 $^{18}\text{F}$ -FDG（最も一般的な PET 製剤）の一回投与(185MBq)で 1.9mGy（FDG スキャン注添付文書より）と大変少ないです。

PET で用いる陽電子は、自然界に存在しないプラスの電荷を持った電子（普通の電子はマイナスの電荷を持っていて、陰電子とも言います）で、この陽電子はすぐに陰電子と結合し消滅します。この時に光子を 180 度反対方向に放出します。この光子を検出器で捉えて画像化したのが PET 装置です。この特性から、PET 装置は他の核医学装置に比べ感度、分解能および定量性にすぐれており、脳研究には欠かせない装置に発展してきたのです。

## 3. PET 画像の特徴

Fig.2 は PET 検査に用いられる神経伝達系の薬剤で、これらの薬剤を組み合わせることで病気の原因を突き止めることができます。

ドーパミン代謝	F-18-DOPA, C-11-DOPA
トランスポータ	C-11- $\beta$ -CIT, C-11- $\beta$ -CFT, C-11-nomifensine, F-18-FPCIT
小胞トランスポータ	C-11-dihydratetrabenazine
D1 受容体	C-11-SCH23390, C-11SCH-39166
D2 受容体	C-11-N-methylspiperone, C-11-raclopride, C-11-YM09152

Fig.2 ドーパミン系の評価に用いられる主な PET 標識薬剤

## くじの期待感、ドーパミンが関与 = 依存症治療に貢献も—放医研など

2010年12月8日 08時6分

印刷

くじの低い当選確率を高く見積もってわくわくしてしまう傾向に、脳内のドーパミンが関与していることを、独立行政法人放射線医学総合研究所、早稲田大などの共同研究グループが初めて明らかにした。ギャンブル依存症などの治療に役立つ可能性がある」と期待される。論文は8日、米神経科学会誌オンライン版に掲載された。

ドーパミンは、快感や意欲などの情動に関わる神経伝達物質。研究グループは、健康な男性36人に、さまざまな当選確率と当選金額を組み合わせた宝くじをいくらなら買うか答えてもらうテストを実施。その後、ポジトロン断層撮影(PET)で、脳の線条体という部位でドーパミンを受け取る2種類の「受容体」の量を調べた。

低い当選確率を高く見積もり、高い当選確率を低く見積もる傾向は、多くの被験者に共通に見られた。実際の金額・確率と期待とのずれの程度を数値化し、ドーパミンとの関連を見たところ、D1という受容体の量が少ない人ほど、低い確率なのに過度に期待したり、確率が高いにはらはらしたりする傾向が強かった。もう一つのD2では、こうした関連はなかった。

[時事通信社]

たとえばこのドーパミンを使った研究の一例が Fig.3 の記事です。

Fig.3

神経伝達系の薬剤を用いなくても一般的な FDG を用いた研究で、性格の違いによる脳の働きの違いを我々も行っていて、2009年 Psychiatry Research Neuroimaging に発表しています(Fig.4)。

このように、PET を用いた脳機能画像は様々なことを私たちに示し、認知症診断においても現在の状態のみならず、将来起こるであろうことも示唆することが出来ます。



Contents lists available at ScienceDirect

Psychiatry Research: Neuroimaging

journal homepage: www.elsevier.com/locate/psychres



Gender difference in relationship between anxiety-related personality traits and cerebral brain glucose metabolism

Yuko Hakamata<sup>a,1</sup>, Mikio Iwase<sup>b,2</sup>, Hiroshi Iwata<sup>b</sup>, Toshiki Kobayashi<sup>b</sup>, Tsuneo Tamaki<sup>b</sup>, Masami Nishio<sup>b</sup>, Hiroshi Matsuda<sup>c</sup>, Norio Ozaki<sup>d</sup>, Toshiya Inada<sup>e,\*</sup>

<sup>a</sup>Department of Clinical Psychology, The University of Tokyo, Graduate School of Education, Tokyo, Japan

<sup>b</sup>Nagoya Kyoritsu Hospital and Nagoya PET Imaging Center, Nagoya, Japan

<sup>c</sup>Department of Nuclear Medicine, Saitama Medical School, Iruma, Japan

<sup>d</sup>Department of Psychiatry, Nagoya University, Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

<sup>e</sup>Seiwa Hospital, Institute of Neuropsychiatry, Tokyo, Japan

ARTICLE INFO

Article history:  
Received 8 October 2007  
Received in revised form 23 July 2008  
Accepted 2 October 2008

Keywords:  
TCI  
Temperament  
Anxiety  
FDG-PET  
Healthy subjects  
Sex specificity

ABSTRACT

Recent functional neuroimaging studies have suggested that specific brain regions might be associated with the formation of anxiety-related personality traits, which are well known to be influenced by gender. Such anxiety-related personality traits are one of the representative predisposing factors for mood and anxiety disorders, whose incidence is also known to be much influenced by gender. However, little is known about the gender differences in brain function related to anxiety-related personality traits. The aim of the present study was to examine gender-related differences in the pattern of the relationships between an anxiety-related personality trait and cerebral brain glucose metabolism. Regional brain glucose metabolism was measured using [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography in 102 healthy subjects (65 males and 37 females). An anxiety-related trait was assessed using the Temperament and Character Inventory dimension Harm Avoidance (HA). HA was negatively correlated with glucose metabolism in the anterior portion of the ventromedial prefrontal cortex (vmPFC) in females but not in males. The anterior vmPFC may be a possible neural target for the prevention or therapy of emotional disorders, especially in females.

© 2008 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Fig.4

4. 認知症の種類

血管性認知症	多発梗塞性認知症広範虚血型
	多発脳梗塞型
	限局性脳梗塞型
	遺伝性血管性認知症
変性性認知症	アルツハイマー型認知症(AD)
	パーキンソン病(PD)
	前頭側頭型認知症(FTD)
	レビー小体病(DLBD)
	.....
感染	クロイツフェルト・ヤコブ病
	HIV
治療可能なもの	慢性硬膜下血腫
	正常圧水頭症
	甲状腺機能低下症

Fig.5 認知症の種類

認知症といわれる病態には、様々な原因によって引き起こされ決して一つの病気ではありません。Fig.5 にその病気の種類を示し、Fig.6 にその割合を示します。

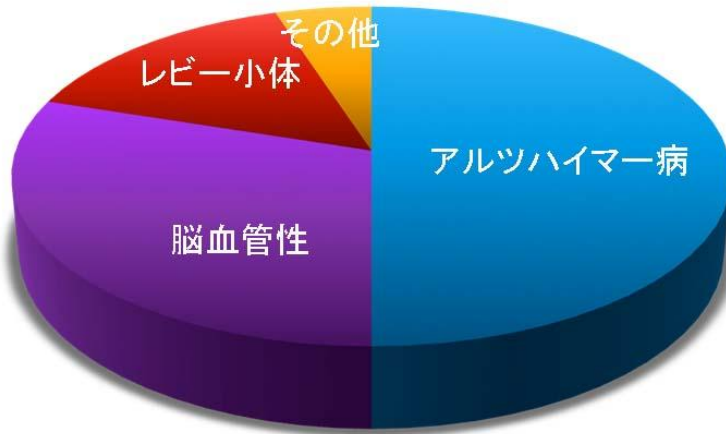


Fig.6 認知症の割合

全ての認知症について詳しく述べると紙面が足りませんので、代表的な認知症：アルツハイマー病(以下 AD とします)については詳しく述べます。Fig.6 に示すように認知症の半数は AD、1/3 が脳血管性認知症です。しかも Fig.7 に示すように AD と脳血管障害は重なっている部分が多く、しかも脳血管性認知症の場合は脳の障害を受ける部分が一定ではなく、臨床的判断では脳血管性認知症でも AD と同じ症状を示すこともあり、両者を鑑別することをさらに困難にさせています。従来からの MRI、CT を用いた画像診断では脳梗塞、脳出血などの形態的評価は出来ても果たして脳機能にそれらがどのように影響を及ぼしているかは診断できませんでした。この機能部分に役に立つのが PET を使用した脳機能画像になります。

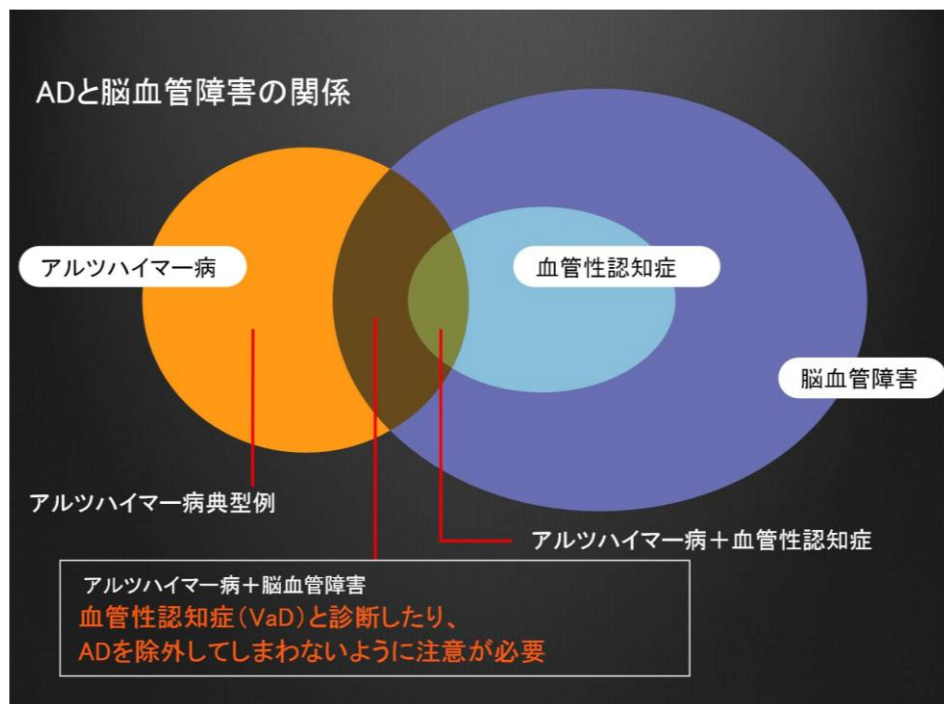


Fig.7(違いのわかる SPECT 診断シリーズ ④日本医科大学武蔵小杉病院 内科 北村伸先生)

## 5. PET の脳画像

Fig.8 に健常者と脳梗塞例の MRI と PET の画像を示します。健常者の MRI では脳室の拡大、脳萎縮や脳梗塞は認めません。また PET 画像では灰白質全体に均一に FDG が集積し集積低下部位は認めません。脳梗塞（認知症なし）では、MRI では（→）で示すように梗塞は認めるものの、PET では低集積部位は認めません。ただし側頭葉については脳萎縮による集積低下は認めるものの、認知症は認めません。脳梗塞（認知症あり）の MRI だけは多発脳梗塞を認め（→）、PET においては前頭葉を中心に集積低下を認め、認知症テスト（MMSE）では 22 点（30 点満点）で軽度認知症でした。これらの症例のように、脳梗塞は MRI にて診断する方が速く正確ですが、認知症が始まっているかどうかについては PET による診断の方が優れています。

Fig.9 は各認知症の MRI と PET 画像です。アルツハイマー型認知症の方は PET にて楔前部（→）に著明な集積低下を認め、MMSE は 21 点でした。レビー小体型認知症の PET 画像は、楔前部と後部帯状回の集積低下（→）を認め、MMSE は 24 点で一般的には認知症と判断しない点数ですが、レビー小体型認知症と診断された方です。前頭側頭型認知症の PET 画像では前頭葉と側頭葉の集積低下を認め、MMSE は 26 点でした。これら認知症の MRI 画像では PET で見られた集積低下部位には著変を認めず、まして認知症の種類を診断することは出来ません。しかし PET 画像では認知症であることの診断から、疾患特有の集積低下部位によって原因となる疾患名を特定できます。しかもレビー小体型認知症の方の MRI 画像では多発脳梗塞を認めますが、この梗塞巣は認知症には何ら影響を与えていません。

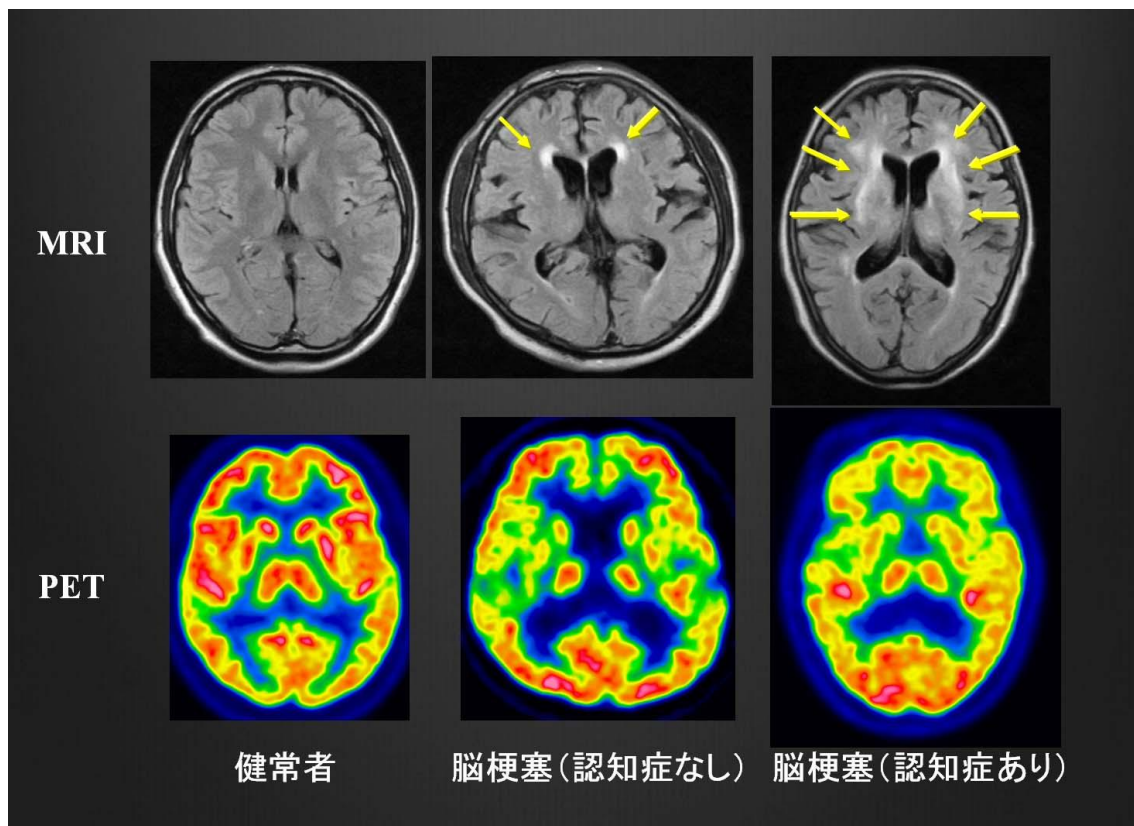


Fig.8 健常者と脳梗塞例の MRI と PET

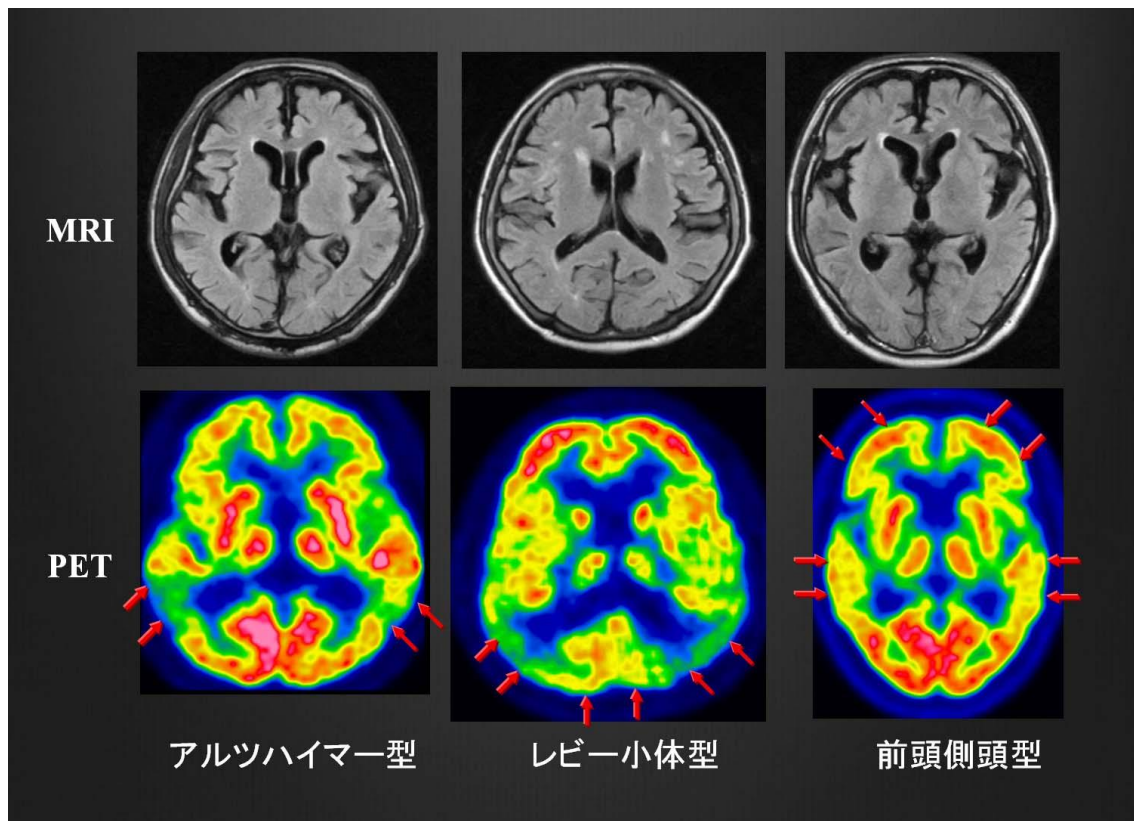


Fig.9 各認知症のMRIとPET

#### 6. アルツハイマー型認知症

全ての認知症についてお話しするのは今回の講演時間では不可能ですので、認知症の中で最も多いアルツハイマー型認知症についてお話しします。

アルツハイマー型認知症については、1907年ドイツの医師アルツハイマーが、ある女性患者について診察し経過観察を行った結果、51歳から記憶障害、末期には高度の認知症を呈し、56歳で死亡しました。死後の剖検により脳が著しく萎縮、神経細胞が脱落、神経原線維変化を認めたことを報告しています。1984年に脳アミロイドの構成成分としてアミロイド $\beta$  ( $A\beta$ )が同定され、老人斑はアミロイド $\beta$ というたんぱく質が蓄積したものであることが発見され、1986年から88年に神経原線維変化の正体がタウ ( $\tau$ ) タンパク質であることが発見されました。1992年にはアミロイド $\beta$ がアルツハイマー病の原因とするアミロイド仮説が発表されています。

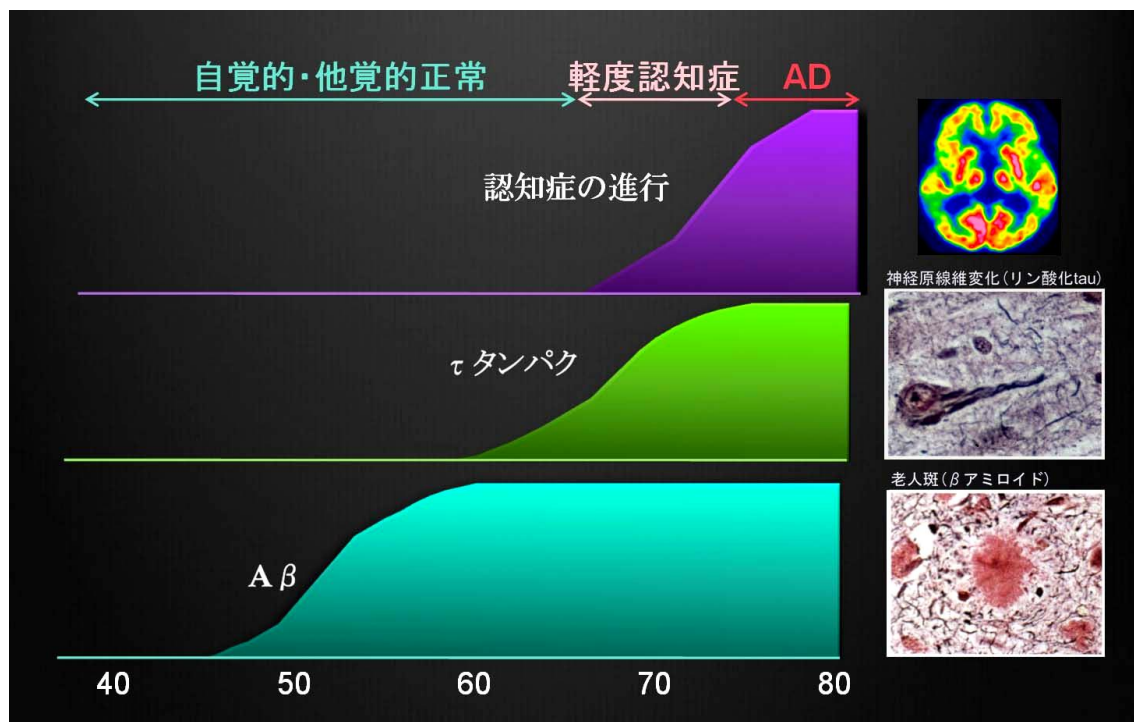


Fig.10 アミロイド仮説

アミロイド仮説(Fig.10)とは、Ingelsson らが提唱するアルツハイマー病の生化学的・神経病理学的経過を示すモデル(仮説)です。側頭葉でのAD病変の経時的変化を示しますが、軽度認知症というのは一般的にpre AD(アルツハイマー前)と言われますが、実は軽度認知症の前にすでにアミロイドβの沈着(老人斑)は進行しており、軽度認知症では神経原線維変化、神経細胞脱落(τタンパク)が生じています。そして軽度認知症がある程度進行すると脳萎縮を伴うアルツハイマー病になります。

アミロイド仮説より軽度認知症が発症する以前、既にアミロイドβは沈着していることからアミロイドβを画像化することが出来れば、アルツハイマー病が発症する以前に将来の発症の可能性を知ることが出来ます。そこでPETを用いた薬剤を開発し画像化したのがFig.11のPIBを用いたPETの脳画像です。この製剤は米国ピッツバーグ大学のKlunkらによって開発された<sup>11</sup>C標識6-OH-BTA-1で、通称<sup>11</sup>C-PIBとされています。2001年にアメリカの学会で発表されたときには学会内に驚きをもって迎えられました。その後、様々な研究機関で、同様の製剤が開発され、現在3種類のアミロイドイメージング剤がworld wideに第三相治験が行われていますので、この製剤を用いてアルツハイマー型認知症であることがはっきり診断でき、かつ将来アルツハイマーに罹患する可能性を知ることにも可能となります。

## 7. 脳の未来 (ADの解明と治療)

アルツハイマーの病態変化を述べてきましたが、実はアルツハイマーの真の病因はまだ解明中です。現在までにわかっていることをFig.11にまとめてあらわします。アルツハイマー病を引き起こす原因は遺伝因子、加齢、環境因子とされています。これらの作用により脳内にアミロイド前駆体蛋白(APP)そしてアミロイドβがつくられます。このアミロイ

ドβが凝集・沈着して老人班を形成し、 $\tau$ タンパクの蓄積から神経原繊維変化を起こし、アセチルコリンの減少から神経細胞死をへてアルツハイマー病を発症します。ただし最近の多くの研究により老人班があってもアルツハイマー病を発症せずに生涯を全うした方が存在し、老人班がなくてもアルツハイマー病の方も発見されています。

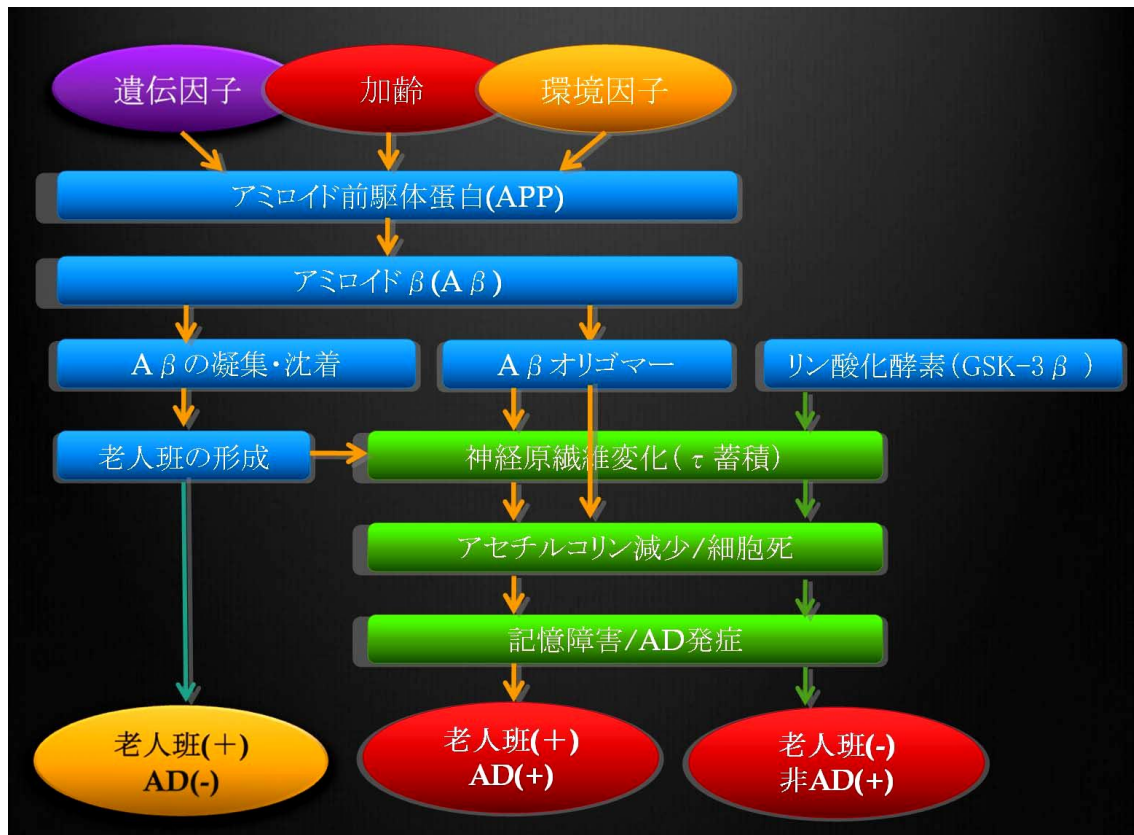
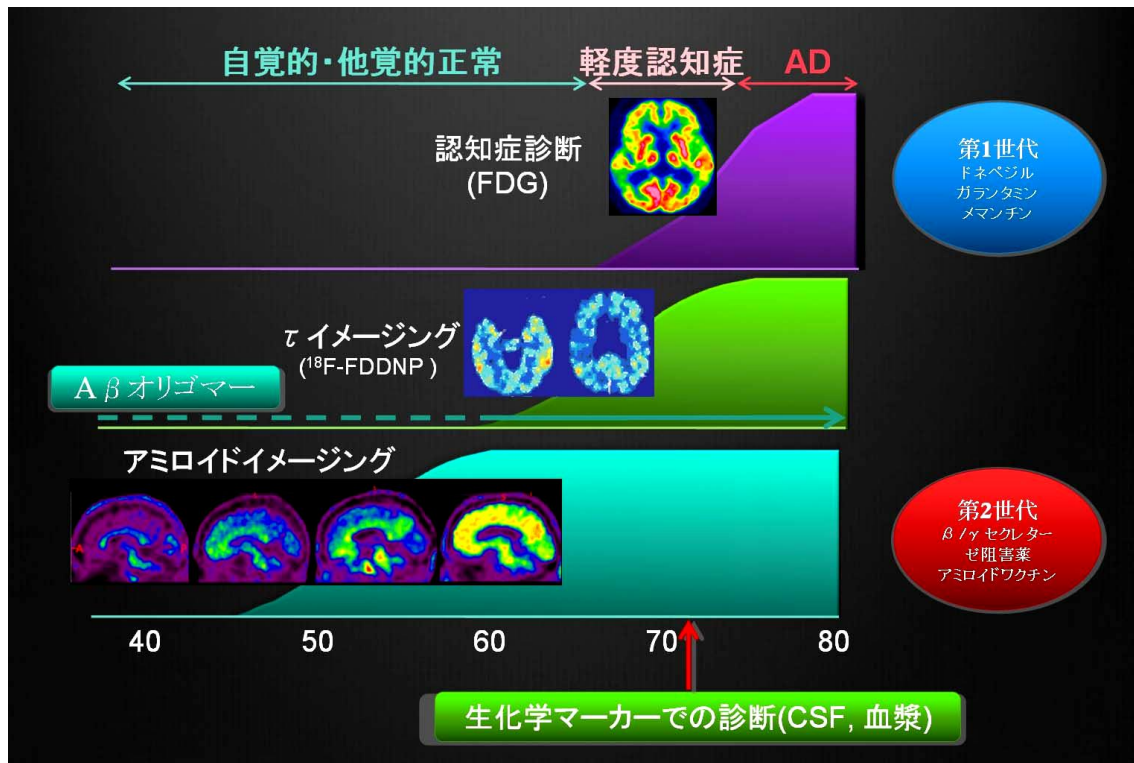


Fig.11 アルツハイマーの真の病因は解明中

このように従来のアミロイド仮説では説明できない症例も認められ、アミロイド仮説が見直され、 $\tau$ タンパクが認知症を引き起こす根本原因として $\tau$ イメージング製剤の開発や、新たにオリゴマー仮説が提唱されています。

これらをまとめたものがFig. 12の図になります。現在はFDGを使用したPET画像により、MRI等の画像診断では診断できない軽度認知症の段階から診断が可能になっています。また、治療薬としては第1世代の症候改善薬としてドネペジル、ガランタミン、メマンチンが発売されています。これらは症状を軽減する薬ですので、根本治療薬ではありません。当然、根本治療薬である第2世代の $\beta/\gamma$ セクレターゼ阻害薬とアミロイドワクチンが開発されていますが、市販にはまだ時間がかかりそうです。しかし将来アルツハイマーになる可能性がある、アミロイド $\beta$ の沈着度合いを画像化するアミロイドイメージングは第三相治験に入っていて近い将来可能になると思います。また、現在は神経原繊維変化の原因となる $\tau$ タンパクを画像化する $\tau$ イメージングも研究されています。これらのイメージングは全てPETで行われ、認知症のみならず種々の脳疾患の解明にPETが大いに役立っています。



F.12 アルツハイマー病進行の解明と、治療

認知症の診断は、この PET による画像診断ばかりでなく脳脊髄液や血液中のアミロイド  $\beta$  や  $\tau$  タンパクなどを調べる生化学的な方法も研究されています。このように近い将来において認知症の解明はさら進み、根本治療薬も開発される可能性があります。しかしそれまでは私たち自身で認知症予防を試みることは無駄ではないと思います。

米ラッシュ大医療センターの論文(2007.10.)によると、平均年齢 75 歳の健康な 997 人を 12 年間の追跡調査した結果で、調査参加時に認知症テスト、性格テストを実施し健康な方を対象とし、また死後は解剖を行い脳内に老人斑 (アミロイド  $\beta$ ) の有無の確認を行っています。その結果、研究対象のうち 176 人がアルツハイマー病を発症しました。ただし性格テストで「勤勉、実直」を示す項目で高得点のグループは、89%も発症リスクが低く、さらに勤勉な人では、死後脳を調べた結果アルツハイマー病の病巣があったにもかかわらず、認知症が現れなかったケースもあったとの報告です。

このことから認知症は自己によりある程度はコントロールできるものと思われます。そこで以下のことを心がけていただけたらと思います。

遺伝因子：若年生アルツハイマーは遺伝する

加齢：加齢は避けられない

環境因子：バランスの良い食事 (野菜・青魚を中心、減塩)

果物・野菜ジュース、コーヒー・緑茶、

ポリフェノールも良い (ただし、過度の飲酒は危険)

運動と、30分以下の昼寝は予防に効果あり

肥満と、喫煙は危険

脳活性化：脳を使って活性化させる (運動や好奇心・観察力・創造力)

精神的な作用も大きい（生き甲斐や恋も大事）

遺伝因子と加齢については、どのように努力しても変えられないものですが、環境因子と脳活性化についてはいくらかでも変えることが出来ると思います。少しの変化で最後まで聡明に生きたいものです。Fig.13 を最後にこの講演を終えます。

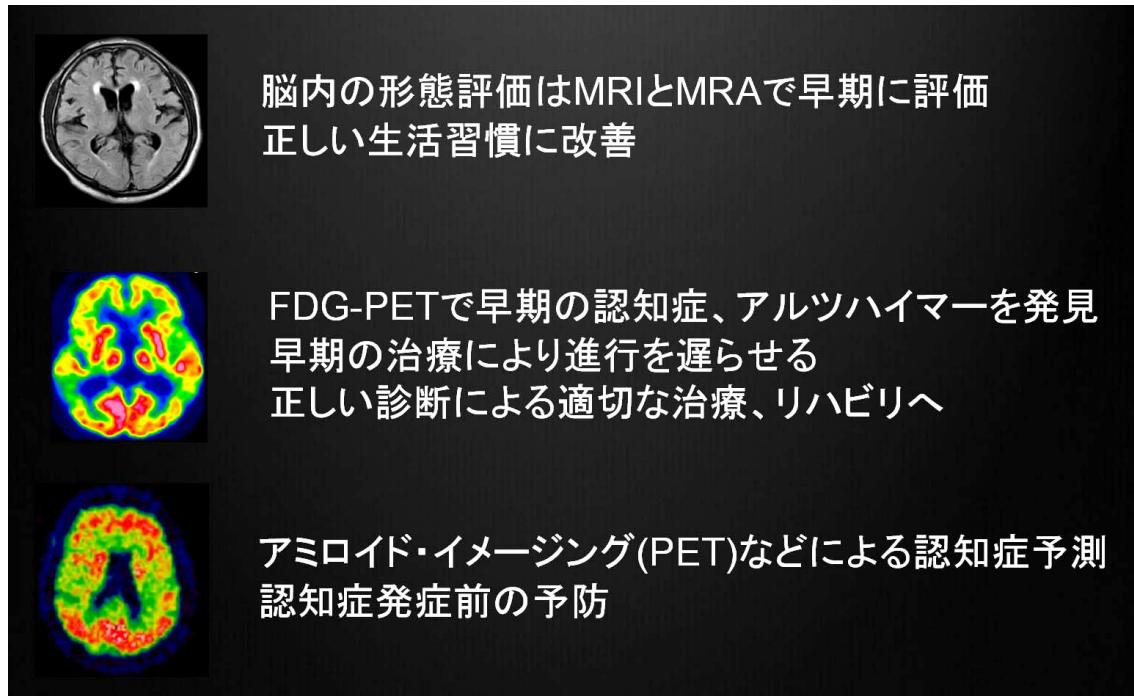


Fig.13 早期発見と予防で怖くない認知症