

## 7. アルツハイマー病の画像診断

(老年病科)

○羽生 春夫、清水聡一郎、田中由利子、  
櫻井 博文、高崎 優

### はじめに

アルツハイマー病 (AD) は、病理組織学的に老人斑と神経原線維変化の出現および神経細胞脱落によって特徴づけられるが、このような変性は海馬を含む側頭葉内側部と側頭頭頂連合野に高度に出現する<sup>1)</sup>。したがって、この特徴的な変性分布を画像的に検出することが診断に役立つ<sup>2)</sup>。そこで本稿では、海馬病変や側頭頭頂葉病変がどのように描出されるか、次いで治療との関連で画像診断の果たす役割について当科で得られた成績を中心に述べることにする。

## 1. 海馬病変

海馬病変の検出にはMRIが有用で、海馬長軸に直交するT1強調冠状断像で海馬、海馬傍回、扁桃体が明瞭に識別される。Fig. 1に示すようにADでは健常老年者に比べて萎縮を視覚的に確認することができる。Thin-sliceによる体積測定 (volumetry) によればADの海馬領域は健常老年者と比べて30%以上の体積減少がみられており、早期診断に有用である<sup>3)</sup>。しかし、海馬領域の萎縮は、脳血管性痴呆やその他の変性型痴呆でも種々の程度に認められることから、ADの特異的な所見とはならない<sup>4)</sup>。そのため、特徴的な海馬病変を検出できる方法が望まれている。この中にはいくつかの方法があるが、拡散強調画像による見かけ上の拡散係数の測定から、微細構築学的変化を評価する方法<sup>5)</sup>や、高分子結合プロトンと自由プロトンの磁化移動の差を利用した magnetization transfer 法から分子構造的変化を評価する方法<sup>4,6)</sup>などがある。特に、magnetization transfer 法は高分子結合プロトンの主要な構成成分である髄鞘や神経細胞の脱落を鋭敏に検出でき、さまざまな頭蓋内疾患の白質病変<sup>7-9)</sup>や灰白質病変<sup>10)</sup>の特性評価として期待されている。老年期痴呆患者について海馬領域の magnetization transfer ratio (MTR、高分子プロトンと自由プロトンの総和に対する高分子プロトンの割合を反映する) を測定すると、AD患者で有意に低下し、その他の痴呆患者では海馬領域の萎縮がみられても有意なMTRの低下を示さなかった<sup>4)</sup> (Fig. 2)。この成績は、有意な神経細胞脱落を伴うADの海馬病変の検出に有用であり、海馬領域の萎縮

を示しても有意な神経細胞脱落を伴わないその他の痴呆性疾患との鑑別に役立つことを示している。さらに、本法を用いると病初期 (CDR 0.5の痴呆疑い) から異常を検出することができ、早期診断としての有用性も高いことが明らかとなった<sup>6)</sup>。

## 2. 大脳後方連合野病変

側頭頭頂葉病変は、PETやSPECTなどの機能画像から血流や代謝の低下として観察され、これはADの特異的な所見とされている。SPECTの横断断層像による側頭頭頂葉の血流低下所見から、およそ80%前後のAD患者の診断が可能である<sup>11)</sup>。しかし、軽症例での検出率は50~60%前後と低く、早期診断法としては限界があった。最近、3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) やSPM (statistical parametric mapping) などの統計学的画像解析法が登場し、診断精度の向上が得られている。Fig. 3に、SPECT像を3D-SSPで解析した結果を示すが、側頭頭頂葉の高度な血流低下がobserver-independentに検出される。さらに、この解析から、内側面の後部帯状回や楔前部の血流低下もみられ、この所見が病初期から出現することも明らかとなった<sup>12)</sup>。従来の横断断層像と3D-SSPのz-score画像から診断精度を比較すると、検出率は83%から93%にまで向上した。痴呆の重症度別に比較すると、CDR 0.5 (痴呆疑い) で54%から85%に、CDR 1 (軽度痴呆) で87%から94%まで診断感度が向上し、特に早期例または軽症例の診断に有用であることが確認された<sup>13)</sup>。

ADの病理学的多様性を反映して、SPECTによる

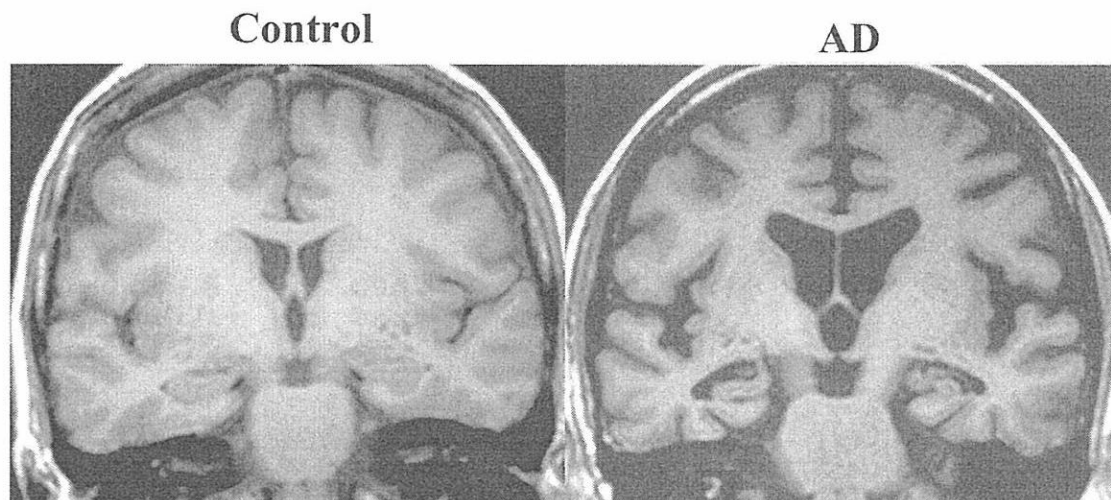


Fig. 1 健常老年者とアルツハイマー病のT1強調冠状断像  
アルツハイマー病では海馬および海馬傍回の萎縮が視覚的にも明らかである。

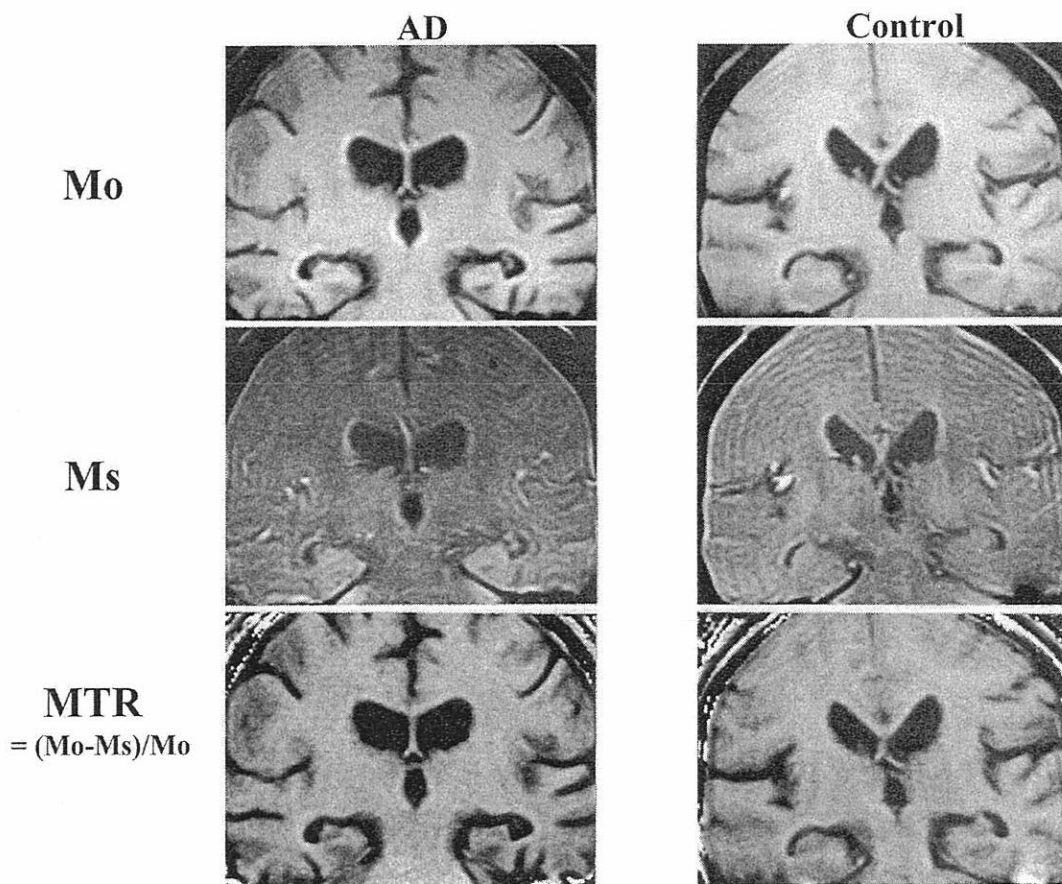


Fig. 2 アルツハイマー病と健常老年者の Mo、Ms、MTR 計算画像。Off-resonance パルスを照射しない Mo 画像 (T1 強調画像) では、海馬領域の軽度の萎縮がみられ、off-resonance パルスを照射した Ms 計算画像で海馬領域はやや高信号となる。その結果、MTR 計算画像でやや低信号となり、MTR の低下、すなわち高分子結合プロトンの低下が推測される。

脳血流低下パターンは個々の患者で多様である。例えば、早期発症例と晩期発症例とで比較すると、前者は大脳後方連合野に限局した血流低下所見を示すのに対して、後者は大脳後方連合野の変化はより軽度で、さらに側頭葉内側や前頭葉連合野にも血流低下所見がみられ非定型的なパターンを示すことが多い<sup>14)</sup>。このように、画像診断の解釈にあたっては臨床病理学的な多様性を考慮する必要がある。

### 3. 治療との関連

認知機能や全般機能を改善する薬剤として、アセチルコリンエステラーゼ阻害薬 (塩酸ドネペジル) が広く用いられている。しかし、その臨床効果はまちまちで、著効例から無効例まで多様である。我々は、画像検査から治療効果が予測可能か否かを検討した。前脳基底部にあるマイネルト核は広範な大脳皮質領域にコリン作動系ニューロンを投射する起始核として知られているが、最近の高磁場 MRI によりマイネルト

核を含む無名質が描出される。MRI により無名質を形態学的に観察すると、従来のマイネルト核の細胞計測学的研究とほぼ一致した成績が得られたことから、この形態学的評価はコリン作動系ニューロンの障害の指標となりうる<sup>15)</sup> (Fig. 4)。そこで、AD 患者について、塩酸ドネペジル投与後の治療効果を responder と non-responder に分けて比較すると、responder 群では non-responder 群と比べて無名質の有意な狭小化がみられた<sup>16)</sup>。無名質の萎縮は、コリン作動系ニューロンの高度な障害を反映し、コリン賦活療法が有効となることが示された。無名質の形態評価が短期および長期治療効果の予測に有用となり、約 70% 前後の患者で治療効果の予測が可能となった<sup>17)</sup>。さらに、治療前の SPECT による脳血流分布パターンを 3D-SSP で解析すると、non-responder 群は responder 群と比べて外側および内側前頭葉の有意な血流低下がみられ、前頭葉の機能低下の有無が治療効果に影響を及ぼす一要因であると考えられた<sup>18)</sup> (Fig. 5)。以上から、前脳基底部

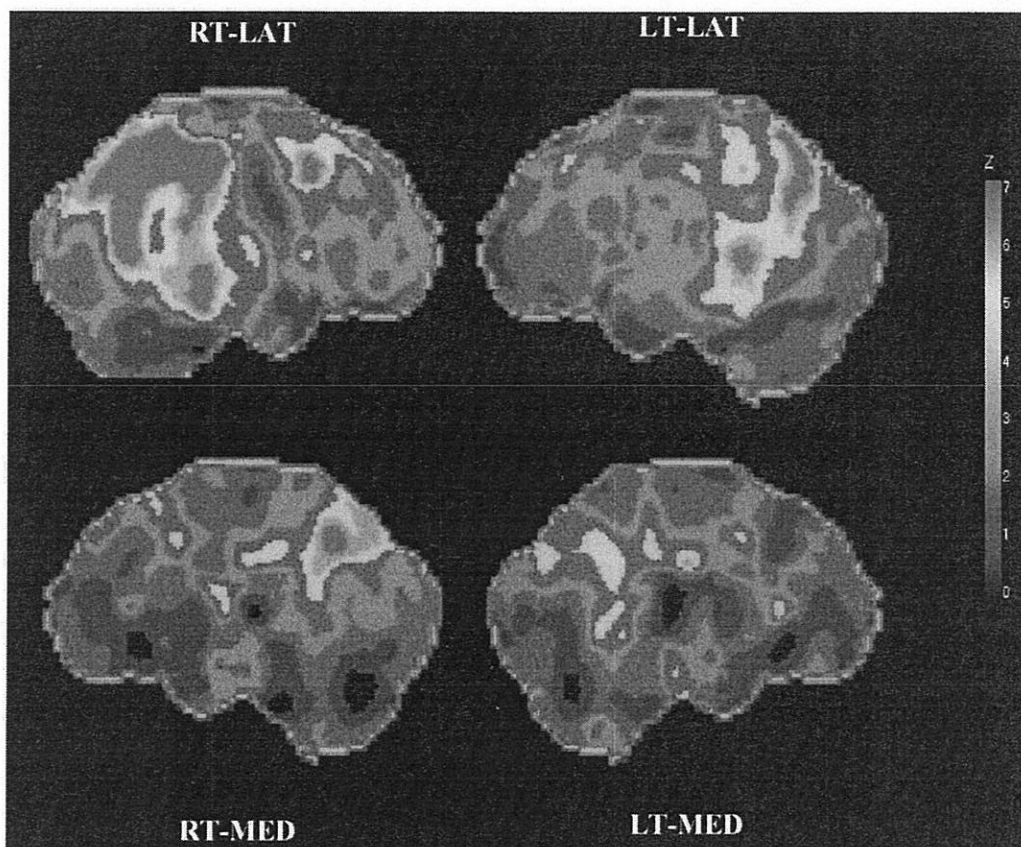


Fig. 3 アルツハイマー病の3D-SSPで解析したSPECT像。側頭頭頂葉に加えて、後部帯状回や楔前部の血流低下が明らかである。

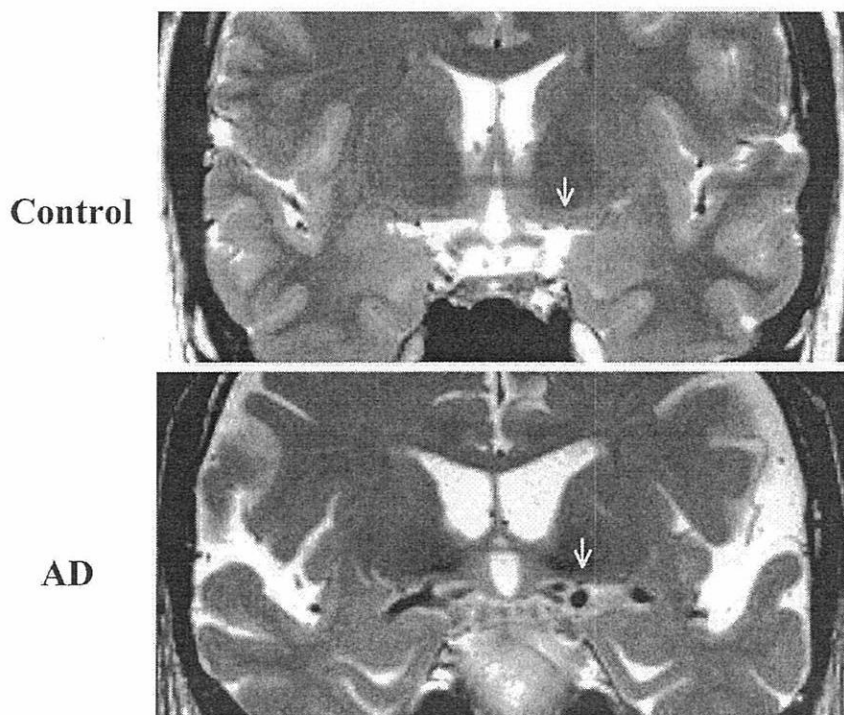


Fig. 4 健常者とアルツハイマー病の無名質(矢印)のT2強調冠状断像。アルツハイマー病で無名質の著しい萎縮がみられる。



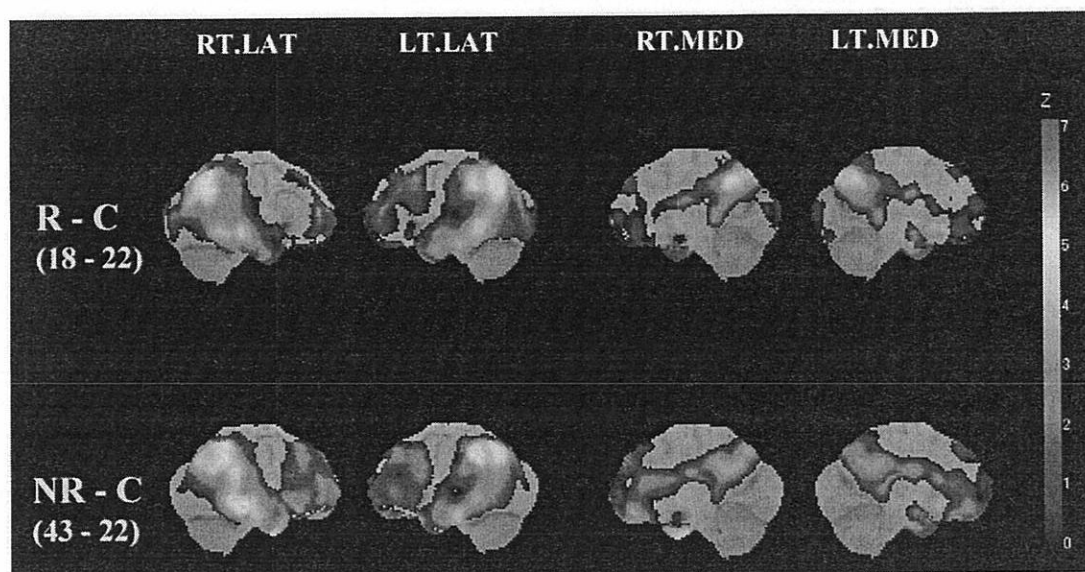


Fig. 5 3D-SSP で解析した Responder と Non-responder の比較。上段は健常老年者 (22 例) と比べて Responder 群 (18 例) で血流低下がみられた領域を示し、下段は健常老年者 (22 例) と比べて Non-responder 群 (43 例) で血流低下がみられた領域を示す。Non-responder 群では前頭葉内側および外側面の血流低下がみられる。

におけるコリン作動系ニューロンにある程度の障害が存在し、前頭葉の機能が保たれている場合に、塩酸ドネペジルの効果が期待されると結論された。将来的に、患者ごとに最適となるような治療法、すなわち“テーラーメイド医療”を導入する際にも、画像診断の果たす役割は大きいと思われる。

#### おわりに

MRI と SPECT 検査の併用によっておよそ 90% 以上の AD 患者が診断可能と推察される。ただし、これまでの画像診断は、ある程度完成した病理像に対応した変化を、萎縮や血流の低下として間接的に検出しているにすぎず、厳密な意味での特異診断ではない。最近の molecular imaging により AD の本質的な変化とされる  $A\beta$  アミロイドの検出が可能となりつつある。これによれば、痴呆発症前に特異的に診断することができ、将来  $A\beta$  アミロイドを除去できるような根本的な治療法が確立した場合には、治療のモニタリングとしても有用な画像診断になるものと期待される。

#### 文 献

- 1) Brun A, and Englund E: Regional pattern of degeneration in Alzheimer's disease: neuronal loss and histopathological grading. *Histopathology* **5**: 549-564, 1981
- 2) Hanyu H, Nakano S, Abe S, Arai H, Iwamoto T, and Takasaki M: Neuroimaging in the diagnosis of Alzheimer's disease. *HK J Gerontol* **10**: 212-214, 1996
- 3) Jack CR Jr, Petersen RC, Xu YC, Waring SC, O'Brien PC, Tangalos EG, Smith GE, Ivnik RJ, and Kokmen E: Medial temporal atrophy on MRI in normal aging and very mild Alzheimer's disease. *Neurology* **49**: 786-794, 1997
- 4) Hanyu H, Asano T, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, and Abe K: Magnetization transfer measurements of hippocampus in Alzheimer's disease, vascular dementia, and other types of dementia. *Am J Neuroradiol* **21**: 1235-1242, 2000
- 5) Hanyu H, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, and Abe K: Diffusion-weighted MR imaging of the hippocampus and temporal white matter in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **156**: 195-200, 1998
- 6) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Takasaki M, Shindo H, and Abe K: Magnetization transfer measurements of the hippocampus in the early diagnosis of Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **188**: 79-84, 2001
- 7) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, and Abe K: Magnetization transfer ratio in cerebral white matter lesions of Binswanger's disease. *J Neurol Sci* **166**: 85-90, 1999
- 8) Hanyu H, Imon Y, Sakurai H, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, Abe K: Diffusion-weighted magnetic resonance and magnetization transfer imaging in the assessment of ischemic human stroke. *Intern Med* **37**: 360-365, 1998.
- 9) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Imon Y, Iwamoto T, Takasaki M, Shindo H, and Abe K: Diffusion-weighted and magnetization transfer imaging of the

- corpus callosum in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* **167**: 37-44, 1999
- 10) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Takasaki M, Shindo H, and Abe K: Magnetization transfer measurements of the subcortical grey and white matter in Parkinson's disease with and without dementia and in progressive supranuclear palsy. *Neuroradiology* **43**: 542-546, 2001
  - 11) Hanyu H, Abe S, Arai H, Asano T, Iwamoto T, Takasaki M: Diagnostic accuracy of single photon emission computed tomography in Alzheimer's disease. *Gerontology* **39**: 260-266, 1993
  - 12) Minoshima S, Giordani B, Berent S, Frey KA, Foster NI, Kuhl DE: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **42**: 85-94, 1997
  - 13) 羽生春夫, 浅野哲一, 木暮大嗣, 阿部晋衛, 岩本俊彦, 高崎 優: 3D-SSP (three-dimensional stereotactic surface projection) をもちいた脳血流 SPECT によるアルツハイマー病の診断。臨床神経 **41**: 582-587, 2001.
  - 14) Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, and Abe K: Effect of age on regional cerebral blood flow patterns in Alzheimer's disease. *J Neurol Sci* (in press)
  - 15) Hanyu H, Asano T, Sakurai H, Tanaka Y, Takasaki M, and Abe K: MR analysis of the substantia innominata in normal aging, Alzheimer's disease, and other types of dementia. *Am J Neuroradiol* **23**: 27-32, 2002
  - 16) Hanyu H, et al: Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging and response to donepezil treatment in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* **319**: 33-36, 2002.
  - 17) Tanaka Y, Hanyu H, Sakurai H, Takasaki M, Abe K: Atrophy of the substantia innominata on magnetic resonance imaging predicts response to donepezil treatment in Alzheimer's disease patients. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press)
  - 18) Hanyu H, Shimizu T, Tanaka Y, Takasaki M, Koizumi K, and Abe K: Regional cerebral blood flow patterns and response to donepezil treatment in patients with Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord* (in press)

## 8. 当科における最近の内視鏡診断の動向

(外科学第一)

○本多 英俊、池田 徳彦、坪井 正博、  
林 和、永田 真一、菅 泰博、  
土田 敬明、奥仲 哲弥、加藤 治文

### はじめに

肺癌による死亡率の増加は世界的な傾向であり、その対策として禁煙などによる1次予防、治療の進歩、そして特に早期診断に大きな関心が払われている。

しかしながら通常の白色光を用いた気管支鏡検査では、Carcinoma in situ 症例の40~50%でほんの僅かな気管支粘膜の変化が見られるのみで、Dysplasia には多くの症例で異常を認めない。そこで我々は蛍光気管支鏡を用い、中心型早期肺癌の早期診断を念頭においた有用性を検討している。蛍光診断とは特定の光を照射した場合、正常部位と病変部とは自家蛍光の差があることを用いた診断法である。

### LIFE system

蛍光気管支鏡で最初に市販された LIFE system (Lung Imaging Fluorescence Endoscopy) の原理とは、自家蛍光の励起光源に442 nmの青色波長のヘリウムカドミウムレーザーを用いて、気管支に照射すると、正常部位では緑色の自家蛍光を発するが、病変部位では緑色の蛍光が減弱もしくは欠失し、いわゆる Cold Spot として観察される。これにより病変部位を特定するのである。当院で LIFE system を用いた症例は、治療前肺癌193例、喀痰細胞診異常症例102例、肺癌術後経過観察30例、呼吸器症状を有する重喫煙者61例の計386症例で、通常の気管支鏡もしくは蛍光気管支鏡にて、どちらか一方でも異常を認めた部位を生検対象とした。対象600部位の診断結果は、肺癌症例で通常の気管支鏡との間に差を認めなかったが、癌の浸潤範囲は蛍光診断で客観的に観察可能であった。また化生病変に関しては蛍光のみで診断し得た部位が67部位、42%にみられた。以上より算出した生検レベルでの診断率を示す (Table 1)。特に化生病変に対する感度は白色光単独で56%、LIFEでは83%となっており、従来の内視鏡では診断不可能な病巣も同定可能であった。