

アルツハイマー病診断におけるアミロイド PET の有用性

松田 博史[✉]

多施設共同研究により、アミロイド PET 検査なしではアルツハイマー病の早期診断は容易でないことが判明した。アルツハイマー病に対する抗アミロイド β 抗体薬治療の保険収載に伴い、アミロイド PET 用の 3 薬剤も保険収載されたことから、数多くのアミロイド PET が施行されている。アミロイド PET は陽性、陰性を視覚的に判定する。陰性では、白質に非特異的な集積が認められる。陽性判定で注目する部位としては、灰白質である後部帯状回から楔前部、内側前頭前野、側頭葉皮質、頭頂葉皮質、線条体などである。ただし、少量のアミロイド蓄積の判定は迷うことも多く、視覚判定を補う目的で定量測定も行われている。用いる薬剤の違いによらない定量値として、アミロイド蓄積を 100 段階で表すセンチロイドスケールが用いられている。センチロイドスケール算出の標準的な手法は、アミロイド PET と同時期に撮像された 3 次元 T1 強調画像を用いて解剖学的標準化を行う方法であり、そのための解析ソフトウェアが開発されている。一方で、アルツハイマー病のステージングにはタウ PET が有用であり、実臨床への応用が期待されている。

索引用語

アルツハイマー病, アミロイド PET, センチロイドスケール, タウ PET

はじめに

認知症の原因疾患として最も多くみられるアルツハイマー病とは、老人斑と神経原線維変化という 2 つの病態生理が神経細胞死を引き起こすことで脳が萎縮する疾患である。家族性アルツハイマー病では老人斑の主要構成成分であるアミロイド β 蛋白の産生が増加する。一方、アルツハイマー病の約 99% を占める孤発性アルツハイマー病ではアミロイド β 蛋白の産生は増加しないものの、そのクリアランス機構が破綻する。その結果、脳内のアミロイド β 蛋

白濃度が徐々に増加することでタウ蛋白のリン酸化を惹起し神経細胞が脱落することにより認知症をきたすと考えられている⁴⁾。

アルツハイマー病の診断は、本人や家族からの問診、神経心理学的検査、血液生化学検査、ならびに神経学的診察などを行い、CT や MRI、脳血流 SPECT といった補助的な画像診断を行うことが一般的である。ただし、早期診断は必ずしも容易ではない。脳血流 SPECT や MRI でアルツハイマー病に特徴的といわれている所見は他疾患でもみられることがある一方で、早期にはこのような特徴的所見がみられないことも多い (図 1a, b)¹⁴⁾。そこで近年、臨床症

著者所属：福島県立医科大学学生体機能イメージング講座

編 注：本特集は第 120 回日本精神神経学会学術総会シンポジウムをもとに曾根大地（東京慈恵会医科大学精神医学講座）を代表として企画された。

✉ E mail：mhiroshilab@gmail.com

受付日：2025 年 2 月 18 日

受理日：2025 年 6 月 12 日

doi：10.57369/pnj.26-041

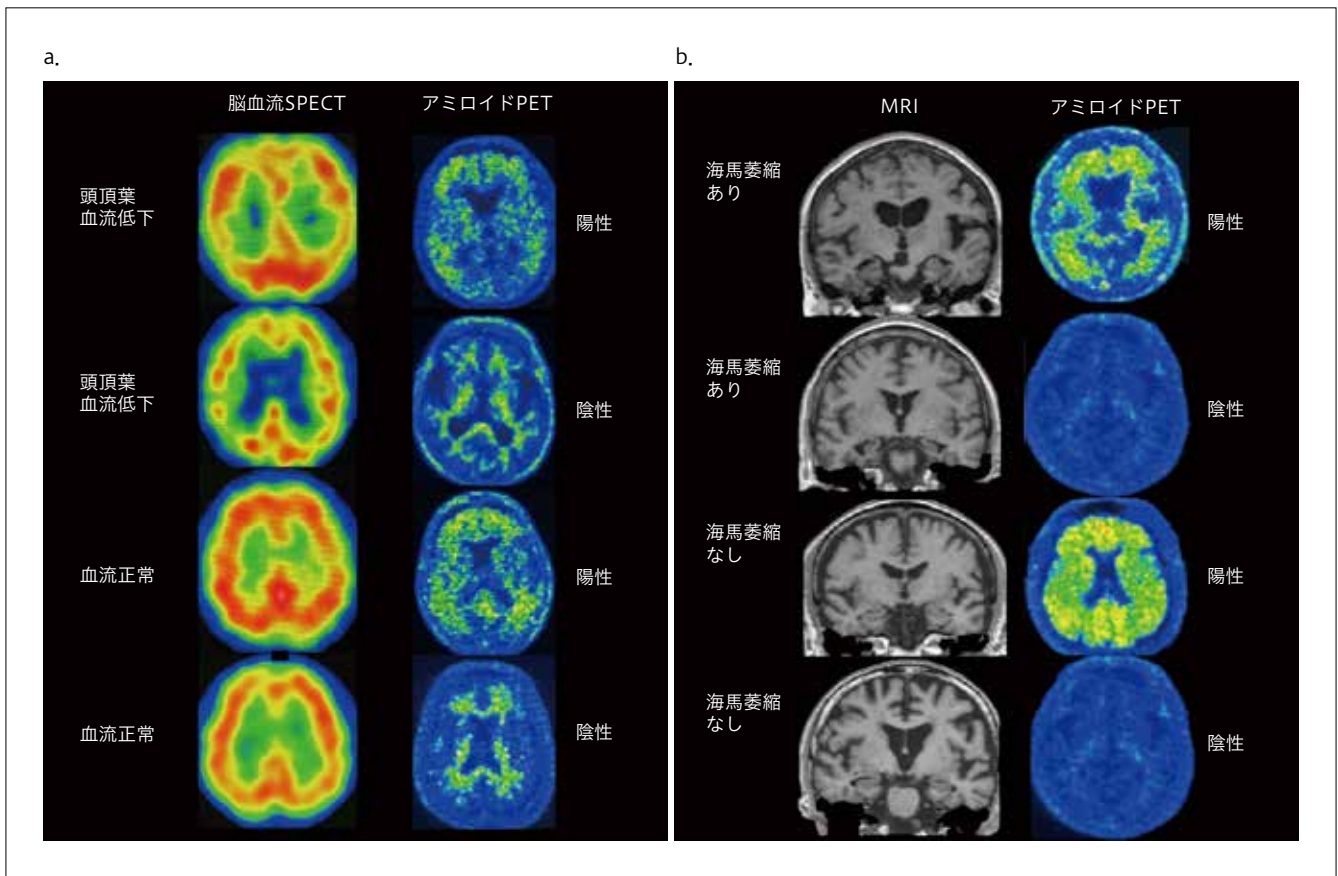


図1 アルツハイマー病疑い患者における脳血流 SPECT, MRI とアミロイド PET の比較

- a. アルツハイマー病に特徴的である脳血流低下がみられてもアミロイド PET は陰性の場合もあり、逆に血流低下がみられなくてもアミロイド PET は陽性の場合がある。
- b. アルツハイマー病に特徴的である海馬萎縮がみられてもアミロイド PET は陰性の場合もあり、逆に海馬萎縮がみられなくてもアミロイド PET は陽性の場合がある。

状に加え、ATN 分類⁶⁾というアルツハイマー病のバイオマーカーによる診断が提唱されている。アミロイド (A), タウ (T), 神経変性 (N) を標的とした画像診断では、Positron Emission Tomography (PET) や MRI が用いられる。この診断では N の有無にかかわらず A と T が陽性であればアルツハイマー病となる。また、最近、保険収載されたアルツハイマー病に対する抗アミロイド β 抗体薬治療の適応にはアミロイド陽性が必須である。アミロイド陽性判定には、抗アミロイド β 抗体薬と同時に保険収載されたアミロイド PET または脳脊髄液検査が用いられる。アミロイド PET 検査は脳脊髄液検査に比べて高額であるが、非侵襲的であり、アルツハイマー病に特徴的なアミロイド蓄積部位とその部位における蓄積量を評価できる利点を有する (表)。抗アミロイド β 抗体薬治療投与 1 年後の効果判定ではアミロイド PET による判定が推奨されており、アミロイド陰性化が達成されていれば抗体薬投与を完了することができる¹⁹⁾。アミロイド PET 用薬剤としては、¹⁸F-flor-

betapir (アミヴィッド[®]), ¹⁸F-flutemetamol (ビザミル[®]), ¹⁸F-florbetaben (ニューラセク[®]) が保険適用となっている。

1. アミロイド PET の多施設共同研究

アミロイド陽性はアルツハイマー病以外の疾患や、認知機能正常の高齢者でもみられるものの、アミロイド陰性であればアルツハイマー病をほぼ否定できる。アミロイド PET なしでアルツハイマー病の臨床診断がなされてきた実臨床において、アミロイド PET がどのようなインパクトを与えるかについて以下の 2 つの多施設共同研究が本邦で行われた。

¹⁸F-flutemetamol を用いた研究¹²⁾では全国 7 施設から、認知機能低下がみられアルツハイマー病が疑われた 93 名の患者が登録された。認知機能スケールである Mini-Mental State Examination (MMSE) スコアは 21.2 ± 5.0 (30

表 アミロイド陽性判定における PET と脳脊髄液検査の比較

	アミロイド PET	脳脊髄液検査
長所	<ul style="list-style-type: none"> ・脳内のアミロイド沈着を直接可視化できる ・空間分布を評価可能（局在情報が得られる） ・一度の撮像で評価完了 	<ul style="list-style-type: none"> ・病態の初期変化を反映しやすい（早期段階で感度が高い） ・タウや NFL など他のバイオマーカーとの同時測定が可能 ・費用が安価で被ばくがない
短所	<ul style="list-style-type: none"> ・放射線被ばくがある ・高コスト（薬剤・装置・人件費） 	<ul style="list-style-type: none"> ・侵襲的（腰椎穿刺が必要） ・検体の前処理や保存条件による影響を受けやすい

点満点)であった。アミロイドPETが施行される前の臨床診断は、アルツハイマー病の可能性が非常に高い(19例)、アルツハイマー病の可能性が高い(55例)、アルツハイマー病の可能性が中等度(15例)、アルツハイマー病の可能性が低い(4例)、アルツハイマー病の可能性が非常に低い(0例)に分類された。これらの症例でのアミロイドPETの陽性率は、アルツハイマー病の可能性が非常に高い群で79%、アルツハイマー病の可能性が高い群で60%、アルツハイマー病の可能性が中等度の群で75%、アルツハイマー病の可能性が低い群で75%であった。アルツハイマー病の可能性が非常に高い群でも21%はアミロイドPET陰性であったことから、実臨床でのアルツハイマー病診断の困難さが明確となった。

¹⁸F-florbetapirを用いた研究¹⁴⁾では、全国5施設から認知機能低下がみられアルツハイマー病が疑われた99名の患者が登録された。MMSEスコアは24.6±3.2であり¹⁸F-flutemetamolを用いた研究よりも認知機能低下が軽度の患者が登録され、アルツハイマー病診断の確診度が15%から85%の間で評価された。アミロイドPET前に診断確診度が50%以上の54例でのアミロイドPET陽性率は52%であった。一方で、アミロイドPET前に診断確診度が50%未満の45例でのアミロイドPET陽性率は44%であった。アミロイドPETにより全体で39%の症例で臨床診断に変更がみられ、特にアミロイドPET施行前にアルツハイマー病と診断された48%の症例が非アルツハイマー病へと診断が変更された。これらのことから、より早期になるほどアルツハイマー病診断は難しくなることがわかる。また、アミロイドPETは42%の症例で患者管理の変更をもたらした。特に薬剤とケアプランで顕著であった。

II. アミロイド PET の読影

アミロイドPETの陽性および陰性判定は視覚読影が原則である。アミロイドPET薬剤は脳の白質構造に非特異的

に集積することから、陰性例では白質への集積を示す画像となる¹⁵⁾。MRIから抽出した白質画像をPETの分解能に相当する画像に変換すると、アミロイドPETの陰性画像に類似することからもわかる(図2a)。陽性例では大脳皮質への集積がみられ、白質への集積と大脳皮質や線条体の灰白質への集積が合わさった画像となる(図2b)。陽性例においても、小脳皮質と海馬は低い集積を示す。孤発性アルツハイマー病で最初に集積がみられる大脳皮質は、後部帯状回から楔前部、および内側前頭前野である。その後、側頭葉皮質から頭頂葉皮質に広がっていく¹⁵⁾。進行すると線条体の前腹側部にも集積がみられるようになる。一方で家族性アルツハイマー病では、線条体全体に高い集積がみられる⁹⁾。

アルツハイマー病とは異なり、加齢に伴う軽度の集積が側頭葉にみられるとの報告³⁾がある。また、脳アミロイドアンギオパチーでも集積がみられ、脳アミロイドアンギオパチー関連炎症では集積が低下するとの報告もみられる¹⁾。

III. アミロイド PET の定量

本邦においてアミロイドPETの読影は、日本核医学会の主催するアミロイドPET読影講習の修了者により行われている。しかし、¹⁸F標識アミロイドPETの読影者間の一致度は講習修了者間でもそれほど高いとはいえず、κ係数で0.7~0.8である^{12,14)}。特に、アミロイド集積が少ない場合には一致度が低くなる。アミロイドPETに関して読影医は、曖昧な結果を出すわけにはいかず判断に迷うことになる。この曖昧さを補う目的で、アミロイドPETの定量評価が行われている。簡便な定量法としては特異的集積部位と非特異的集積部位の集積比であるStandardized Uptake Value Ratio (SUVR)が用いられる。非特異的集積部位としては、小脳皮質、小脳全体、小脳全体と脳幹、および橋などが用いられている。しかし、SUVRは使用するアミロイドPET薬剤の違いや選択する非特異的集積部位の違い

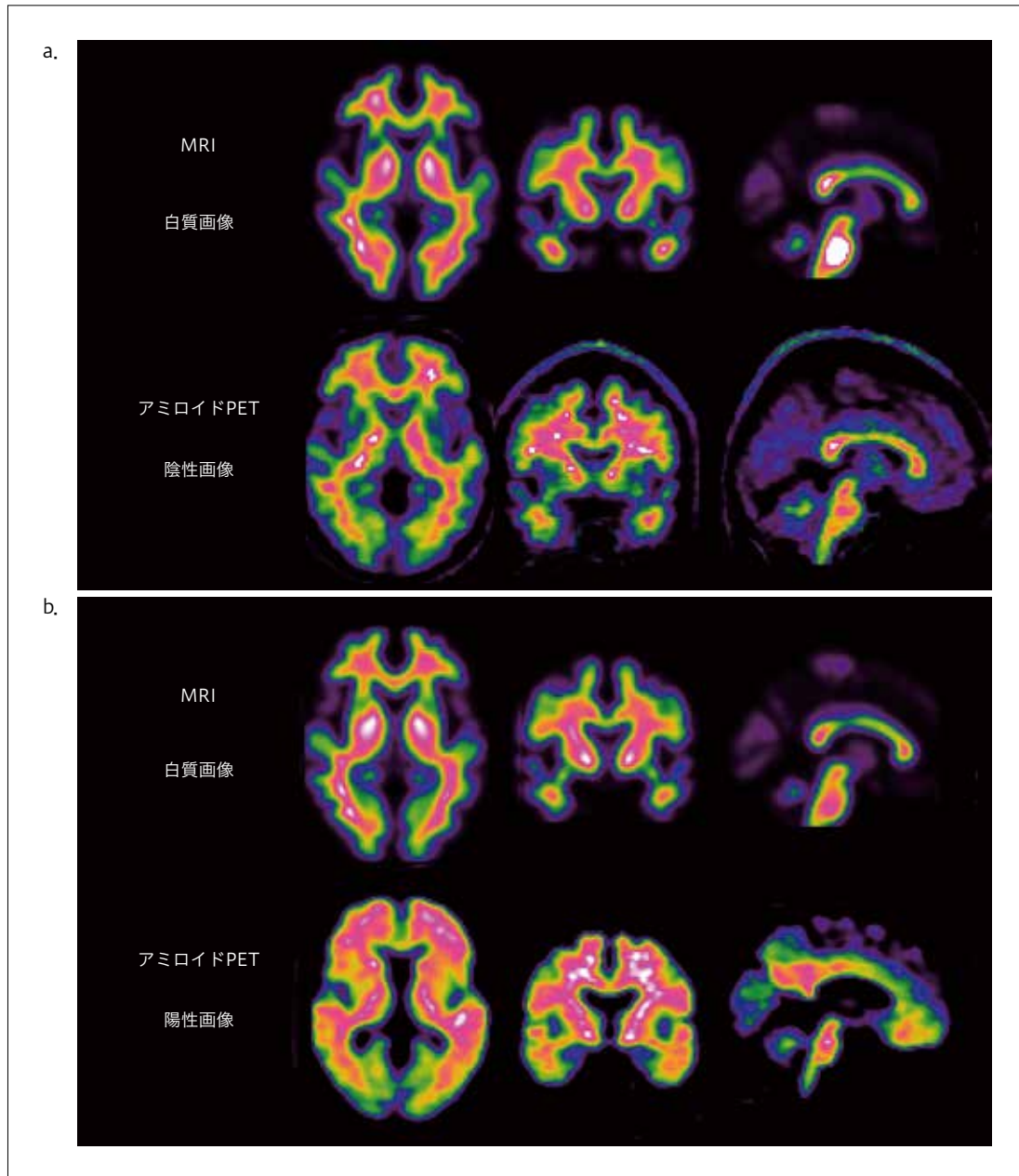


図2 MRI 白質画像とアミロイド PET 陰性および陽性画像の比較

- a. アミロイド PET 陰性画像は白質画像に類似する。
 b. アミロイド PET 陽性画像は白質への集積と灰白質への集積が合わさった画像となる。

により変動する欠点を有する。この変動を抑える目的で、アミロイド蓄積を100段階で表すセンチロイドスケール¹⁰⁾が世界標準の定量値となっている。センチロイドスケールは、¹¹C-PiBを用いたアミロイドPETにおいて、50歳以下の若年健常者のアミロイド陰性群で得られた集積を0、高齢のアルツハイマー病患者群で得られた集積を100とするものである。同一患者に¹¹C-PiBと¹⁸F標識アミロイドPETを行い両方の集積量の直線比例関係を求め、¹⁸F標識アミロイドPETでの集積量をセンチロイドスケールに換

算することができる。アミロイド陽性と陰性のセンチロイドスケールのカットオフ値として定まった値はないが、20前後とする研究が多い⁸⁾。また、生前のアミロイドPETと死後の病理を比較した研究では12以上はアミロイドβ蛋白の蓄積がみられるとの報告がある¹¹⁾。センチロイドスケールが12から30の間は、病理学的にアミロイドβ蛋白の存在が確認されるもののアミロイドPETの視覚評価は曖昧になるグレーゾーンといわれている¹⁸⁾。

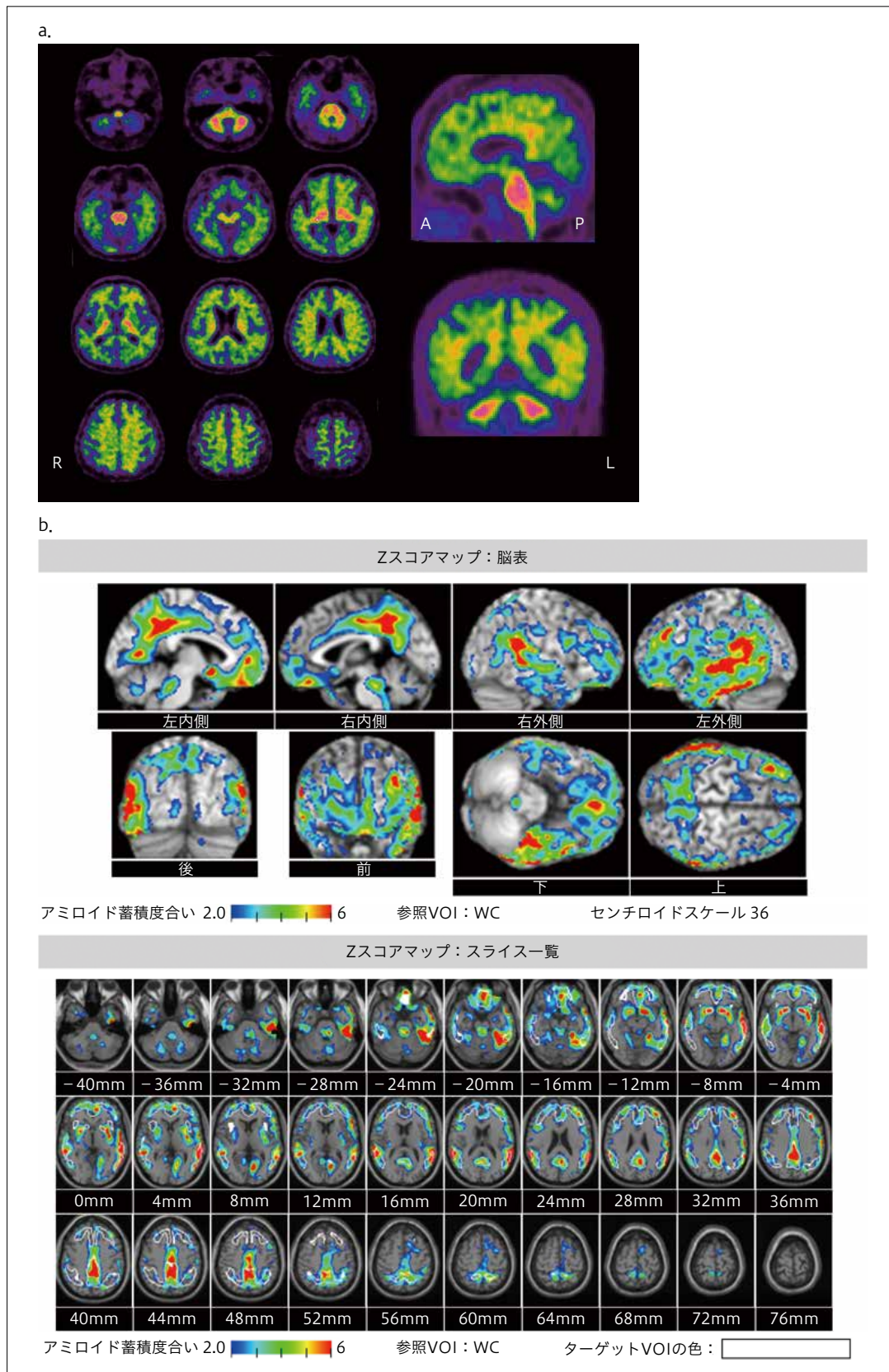


図3 アミロイドPET定量ソフトウェアの有用性

- a. ^{18}F -flutemetamol によるアミロイドPET
- b. アミロイドPET定量ソフトウェア Amyquant[®]により測定されたセンチロイドスケールは36。アミロイド陰性健常者群からなるデータベースと比較したZスコアマップにて後部帯状回から楔前部，前頭葉，側頭頭頂葉皮質，線条体に有意の高集積がみられる。視覚評価と定量ソフトウェアの併用により，陽性判定が容易になる。

IV. アミロイド PET 定量解析ソフトウェア

センチロイドスケールを自動的に算出できるソフトウェアが数多く発表されている。センチロイドスケールを算出するには Global Alzheimer's Association Interactive Network (GAAIN, <https://gaain.org/>) の提唱する方法に従う必要がある。標準脳座標上で定義された関心領域を用いるため、アミロイド PET 画像を Statistical Parametric Mapping (SPM, <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>) の線形変換と非線形変換を用いて標準脳に形態変換しなければならない。この変換には同時期に撮像された 3 次元 T1 強調 MRI 画像を用い、MRI による変換パラメータを PET に応用することが推奨されている。SPM では正確な形態変換のために、対象画像の信号分布と形態変換に用いるテンプレート画像の信号分布が類似している必要がある。ただし、同時期に撮像された MRI が得られない場合には、PET/CT 装置で得られる低線量 CT 画像や¹³⁾、アミロイド PET の陰性画像と陽性画像の最適の混合率を求めて対象画像に類似したテンプレートを個々の症例で作製し PET のみでセンチロイドスケールを算出する方法も報告されている^{2,5)}。さらに、50 歳以下の健常者のアミロイド陰性群の画像と統計学的に比較し Zスコアマップを算出することにより、統計学上有意の集積部位を同定できるソフトウェアも開発されている^{15,16)} (図 3a, b)。

おわりに

アルツハイマー病に対する抗アミロイド β 抗体薬治療におけるアミロイド PET の保険収載によりアミロイド PET が実臨床で施行される新しい時代が脳核医学領域にもたらされた。ただし、アルツハイマー病のより正確な診断のためには、タウ蛋白陽性も確認する必要がある¹⁷⁾。また、タウ蛋白蓄積は、陽性判定だけでなく、側頭葉内側部から新皮質にタウ蛋白蓄積が進展しているかを判定するために PET による Braak ステージ分類を行うことが望ましい⁷⁾。タウ蓄積が新皮質に及ぶと認知機能低下が進むことから、抗体薬治療は側頭葉内側部にとどまっている時期に開始するのがより効果的であるとされている¹⁹⁾。タウ PET 薬剤も米国では 1 つの薬剤が認可されており、本邦でもタウ PET が実臨床で行われる日もそう遠くないと思われる。詳細は、本特集の高畑らの論文を参照されたい。

文献

- 1) Adaniya, S., Matsuda, H., Tomori, M., et al. : Enhancing cerebral amyloid angiopathy-related inflammation diagnosis with PET using Pittsburgh Compound B. *Clin Nucl Med*, 49 (6) ; e281-283, 2024
- 2) Fujishima, M., Matsuda, H. : Non-standard pipeline without MRI has replicability in computation of Centiloid scale values for PiB and ¹⁸F-labeled amyloid PET tracers. *Neuroimage Rep*, 2 (3) ; 100101, 2022
- 3) Gonneaud, J., Arenaza-Urquijo, E. M., Mézenge, F., et al. : Increased florbetapir binding in the temporal neocortex from age 20 to 60 years. *Neurology*, 89 (24) ; 2438-2446, 2017
- 4) Hardy, J. A., Higgins, G. A. : Alzheimer's disease : the amyloid cascade hypothesis. *Science*, 256 (5054) ; 184-185, 1992
- 5) Imabayashi, E., Tamamura, N., Yamaguchi, Y., et al. : Automated semi-quantitative amyloid PET analysis technique without MR images for Alzheimer's disease. *Ann Nucl Med*, 36 (10) ; 865-875, 2022
- 6) Jack, C. R. Jr., Bennett, D. A., Blennow, K., et al. : A/T/N : an unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*, 87 (5) ; 539-547, 2016
- 7) Jack, C. R. Jr., Andrews, S. J., Beach, T. G., et al. : Revised criteria for the diagnosis and staging of Alzheimer's disease. *Nat Med*, 30 (8) ; 2121-2124, 2024
- 8) Jagust, W. J., Mattay, V. S., Krainak, D. M., et al. : Quantitative Brain Amyloid PET. *J Nucl Med*, 65 (5) ; 670-678, 2024
- 9) Klunk, W. E., Price, J. C., Mathis, C. A., et al. : Amyloid deposition begins in the striatum of presenilin-1 mutation carriers from two unrelated pedigrees. *J Neurosci*, 27 (23) ; 6174-6184, 2007
- 10) Klunk, W. E., Koeppe, R. A., Price, J. C., et al. : The Centiloid Project : standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement*, 11 (1) ; 1-15.e1-4, 2015
- 11) La Joie, R., Ayakta, N., Seeley, W. W., et al. : Multisite study of the relationships between antemortem [¹¹C] PIB-PET Centiloid values and postmortem measures of Alzheimer's disease neuropathology. *Alzheimers Dement*, 15 (2) ; 205-216, 2019
- 12) Matsuda, H., Ito, K., Ishii, K., et al. : Quantitative evaluation of ¹⁸F-Flutemetamol PET in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease : a multicenter study. *Front Neurol*, 11 ; 578753, 2021
- 13) Matsuda, H., Yamao, T., Shakado, M., et al. : Amyloid PET quantification using low-dose CT-guided anatomic standardization. *EJNMMI Res*, 11 (1) ; 125, 2021
- 14) Matsuda, H., Okita, K., Motoi, Y., et al. : Clinical impact of amyloid PET using ¹⁸F-florbetapir in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease : a multicenter study. *Ann Nucl Med*, 36 (12) ; 1039-1049, 2022
- 15) Matsuda, H., Yamao, T. : Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. *Brain Behav*, 12 (3) ; e2499, 2022
- 16) Matsuda, H., Soma, T., Okita, K., et al. : Development of soft-

- ware for measuring brain amyloid accumulation using ^{18}F -florbetapir PET and calculating global Centiloid scale and regional Z-score values. *Brain Behav*, 13 (7) ; e3092, 2023
- 17) Matsuda, H., Yamao, T. : Tau positron emission tomography in patients with cognitive impairment and suspected Alzheimer's disease. *Fukushima J Med Sci*, 69 (2) ; 85-93, 2023
- 18) Pemberton, H. G., Collij, L. E., Heeman, F., et al. : Quantification of amyloid PET for future clinical use : a state-of-the-art review. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 49 (10) ; 3508-3528, 2022
- 19) Sims, J. R., Zimmer, J. A., Evans, C. D., et al. : Donanemab in early symptomatic Alzheimer disease : The TRAILBLAZER-ALZ2 Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 330 (6) ; 512-527, 2023

Neuronuclear Imaging in Dementia

Hiroshi MATSUDA

Department of Biofunctional Imaging, Fukushima Medical University

Multicenter studies have shown that the early diagnosis of Alzheimer's disease is challenging without the use of amyloid PET scans. With the introduction of insurance coverage for anti-amyloid- β antibody therapy for Alzheimer's disease, three types of amyloid PET ligands have also become covered by insurance, leading to a significant increase in the number of amyloid PET scans performed. Amyloid PET is visually interpreted as positive or negative. Negative results show nonspecific accumulation in the white matter. Areas of interest for a positive result include the gray matter from the posterior cingulate gyrus to the precuneus, medial prefrontal cortex, temporal cortex, parietal cortex, and striatum. However, determining small amounts of amyloid accumulation can often be challenging, and quantitative measurements are frequently used to supplement visual assessments. To provide a PET ligand-independent quantitative value, the Centiloid scale is used, expressing amyloid deposition on a scale of 100. The standard calculation of the Centiloid scale involves anatomical standardization using 3D T1-weighted MRI acquired at the same period with amyloid PET scans, and dedicated analysis software has been developed for this purpose. Meanwhile, tau PET is valuable for staging Alzheimer's disease and is anticipated to see application in routine clinical practice.

Author's abstract

Keywords Alzheimer's disease, Amyloid PET, Centiloid scale, Tau PET