



Increased Pittsburgh Compound-B Accumulation in the Subcortical White Matter of Alzheimer's Disease Brain

Wakabayashi, Yuichi

(Degree)

博士 (医学)

(Date of Degree)

2017-03-25

(Resource Type)

doctoral thesis

(Report Number)

甲第6877号

(URL)

<https://hdl.handle.net/20.500.14094/D1006877>

※ 当コンテンツは神戸大学の学術成果です。無断複製・不正使用等を禁じます。著作権法で認められている範囲内で、適切にご利用ください。



(課程博士関係)

学 位 論 文 の 内 容 要 旨

Increased Pittsburgh Compound-B Accumulation in the Subcortical White Matter of Alzheimer's Disease Brain

アルツハイマー病脳における皮質下白質での PiB 蓄積の増加について

神戸大学大学院医学研究科医科学専攻
放射線医学
(指導教員：佐々木 良平教授)
若林 雄一

アルツハイマー病(AD)では、脳内でアミロイド β 蛋白質(A β)が凝集して老人斑(アミロイド斑)として沈着し、やがて神経細胞が死滅することから、アルツハイマー病の原因はA β であるとする「アミロイド・カスケード仮説」が有力である。さらに、アミロイド β 蛋白質の脳への蓄積は、アルツハイマー病で最も早く起きる病理学的変化で、臨床診断の10年以上前から始まると考えられている。このアミロイド β 蛋白質を画像化する検査として、放射性薬剤 ^{11}C -Pittsburgh compound B (PiB)を用いた PET (positron emission tomography;陽電子放出断層撮影)、以下 PiB-PET 検査が、AD の早期診断・治療のカギを握る診断技術の一つとして注目を集めている。大脳皮質への PiB 高集積(PiB 陽性)は、AD と診断された患者にみられる特徴的な画像所見である。さらに、診断が確定する前の軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment;MCI)の状態で PiB-PET 検査を行った場合、PiB 陽性であればADに進行する可能性が高いと云われ、その感度、特異度はそれぞれ 83~100%、46~88%との報告がある。このように、AD における PiB-PET 検査の有用性は、とくに大脳皮質への PiB 集積について多く研究されてきた。その一方で、PiB-PET 診断において、大脳白質への PiB の集積は、非特異的所見として扱われてきた。しかし病理学では、AD 患者において皮質直下の大脳白質にもアミロイド β 蛋白質蓄積が多いとする報告もある。我々は、日常診療を通して、アルツハイマー病患者において、大脳皮質のみならず白質にも PiB がよく集積する印象を持っており、先述の病理学所見に適うと考えた。通常、PiB-PET の画像化にあたり、形態的情報は同じ患者の FDG-PET 画像を健常脳と照合(解剖学的標準化)して取得している。しかし、PET 画像は一般に空間分解能が低く、認知症患者では局所的またはびまん性の脳萎縮をきたすことが多いため、PiB 集積の局在の同定や偽病変との判別が困難となりうる。そこで我々は MRI 画像(Magnetic Resonance Imaging;磁気共鳴画像)を利用して、取得した 3D volume data、つまり体軸断面内(XY 平面)と体軸方向(Z 軸)の空間分解能がほぼ等しい等方性データ(isotropic volume data)を用いて、PiB-PET 画像を解剖学的標準化を行う手法で PiB の蓄積を評価することにした。この手法をつかうことにより得られる PiB-PET 画像の空間分解能は、従来の FDG-PET 画像を用いた場合に比べて向上する。

患者対象は物忘れを主訴に受診した PiB-PET と MRI 検査の両方を施行した 45 人である。内訳は視覚的に PiB-PET において PiB 陽性と判断され、臨床的にも AD の診断基準に基づいて AD と診断された 32 人と視覚的に PiB 陰性かつ AD を含めほかの認知症をきたす変性症が否定され、認知機能が MMSE25 点以上の正常認知機能の 13 人である。

まずそれぞれの画像を皮質(GM)、白質(WM)に分離(segmentation)する。その後、PiB 画像を MRI 画像に重ね合わせ、MRI 画像を解剖学的標準化(normalization)を行って得られたパラメーターを用いて、PiB 画像の解剖学的標準化を行った。

関心領域(VOI)は小脳、前頭葉、頭頂葉、帯状回後部、半卵円中心周囲に設定した。それぞれの VOI で小脳を参照領域として standard uptake value ratio (SUVR)を算出し、半定量化を行った。得られた SUVR を Scheffe test を用いて統計学的に有意差($p < 0.05$)を検討した。

結果は半卵円中心の深部白質を除いた 3 領域の白質（前頭葉皮質下、頭頂葉皮質下、帯状回後部皮質下）で AD 患者において有意差をもって PiB の蓄積がみられた。結果の数値は以下のとおりである。

Frontal WM SUVR in the AD group vs frontal WM SUVR in the PiB-negative group 2.57 ± 0.55 vs 1.64 ± 0.22 ; parietal, 2.50 ± 0.52 vs 1.74 ± 0.22 ; posterior cingulate, 2.84 ± 0.59 vs 1.73 ± 0.22 ; centrum semiovale, 2.21 ± 0.53 vs 2.42 ± 0.36

我々は今回の研究で、AD 患者において皮質下白質で有意差をもって PiB の蓄積がみられることを画像学的に発見した。今回の研究の制限としては完全に皮質の PiB の皮質下への spill over を除外できないことや、剖検を行っていないので正確なアミロイドの蓄積と対比できないことなどがある。今後の AD 患者における白質でのアミロイド蓄積に対するさらなる研究や臨床症状との関連への研究がもとめられる。

論文審査の結果の要旨			
受付番号	甲 第 2670 号	氏 名	若林 雄一
論文題目 Title of Dissertation	Increased Pittsburgh Compound-B Accumulation in the Subcortical White Matter of Alzheimer's Disease Brain アルツハイマー病脳における皮質下白質での PiB 蓄積の増加について		
審査委員 Examiner	主 査 甲 村 英 二 Chief Examiner 副 査 丹 藤 智 雄 Vice-examiner 副 査 曾 良 一 郎 Vice-examiner		

(要旨は1,000字～2,000字程度)

アルツハイマー病患者 (AD) では 11C-Pittsburgh compound B (PiB)-PET 検査において大脳皮質で特異的な PiB 蓄積がみられる。この所見は一般的に臨床症状が出現する前から見られ、もっとも早期に AD 患者でみられるサインとして知られている。その一方、白質での PiB 蓄積は非特異的とされてきたが、近年臨床的意義やメカニズムについて盛んに研究が進められている。今回我々は PiB-PET に加え、MRI volume data を使うことによって従来よりも厳密に皮質、白質の分離を行い、AD 患者における白質での PiB 蓄積について調べた。

患者対象は PiB-PET と MRI 検査を施行した 45 人である。内訳は視覚的に PiB-PET において PiB 陽性と判断され、臨床的にも AD の診断基準に基づいて AD と診断された 32 人と視覚的に PiB 陰性かつほかの認知症をきたす変性症が否定され、認知機能が MMSE25 点以上の正常認知機能の 13 人である。まずそれぞれの画像を皮質 (GM)、白質 (WM) に分離 (segmentation) する。その後、PiB 画像を MRI 画像に重ね合わせ、MRI 画像に解剖学的標準化(normalization)を行って得られたパラメータを用いて、PiB 画像の解剖学的標準化を行った。関心領域 (VOI) は小脳、前頭葉、頭頂葉、帯状回後部、半卵円中心周囲に設定した。それぞれの VOI で小脳を参照領域として standard uptake value ratio (SUVR)を算出した。得られた SUVR は Scheffe test を用いて統計学的に有意差($p<0.05$)を検討した。

結果は半卵円中心の深部白質を除いた 3 領域の白質 (前頭葉皮質下、頭頂葉皮質下、帯状回後部皮質下) で AD 患者において有意差をもって PiB の蓄積がみられた。Frontal WM SUVR in the AD group vs frontal WM SUVR in the PiB-negative group 2.57 ± 0.55 vs 1.64 ± 0.22 ; parietal, 2.50 ± 0.52 vs 1.74 ± 0.22 ; posterior cingulate, 2.84 ± 0.59 vs 1.73 ± 0.22 ; centrum semiovale, 2.21 ± 0.53 vs 2.42 ± 0.36 であった。

本研究は AD 患者について PiB-PET を用いて研究したものであるが、従来ほとんど行われなかった皮質下白質において有意差をもって PiB の蓄積がみられることを画像的に発見し、AD 患者における白質でのアミロイド蓄積について重要な知見を得たものとして価値ある集積であると認める。よって、本研究者は、博士 (医学) の学位を得る資格があると認める。