

《技術報告》

公表された文献による ^{18}F -FDG PET の アルツハイマー病診断における有用性に関する報告

伊藤 健吾* 加藤 隆司* 鳥塚 莞爾**

要旨 ^{18}F -FDG PET のアルツハイマー病診断における有用性について、これまで公表された文献をもとに検討した。 ^{18}F -FDG PET によるアルツハイマー病の鑑別診断については病理組織学的診断の裏づけのある研究も含めてエビデンスの集積が進んでおり、有用性は確立されていると考えられる。このため、日本でも一日も早い保険適用が望まれる。一方、 ^{18}F -FDG PET による MCI 段階での早期診断については、多数例を対象とした前向き臨床研究でのエビデンスの確立が待たれる。

(核医学 47: 1-8, 2010)

1. はじめに

高齢化社会の進展とともに認知症の増加は深刻な問題であり、その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 (AD) の制圧は社会的要請である。AD の根本的治療法は今日まで確立されていないが、現状でも、早期診断と薬物、非薬物療法の効果的な実施により症状の進展を遅らせることは可能である。薬物療法に関しては、日本でも臨床使用が可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害薬のほか、ワクチン療法や γ セクレターゼ阻害薬といった、より本質的な治療法の開発が進んでいる。AD では症状発現の 20 年以上前から、老人斑などの病理学的変化が生じているとされ、できる限り早期に AD を診断して治療を開始することが高い治療効果を得るためには必須となる。

AD では物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。AD の診断の基本は NINCDS-ADRDA, DSM-IV などの臨床診断基準に基づく診断であるが、病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。とくに物忘れのみを主訴とする mild cognitive impairment (MCI) の段階では AD への進展を確実に予測することは困難である。PET/SPECT や MRI などの脳画像、髄液中の τ など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されているわけではない。

このため PET/SPECT などの核医学画像に対する期待は大きい。AD の診断における PET/SPECT の有用性に関しては数多くの論文がでていますが、米国神経内科アカデミーの報告ではアルツハイマー病の診断における核医学検査の有用性についてのエビデンスは未だ確立されていないとされ、鑑別診断においても早期診断においても核医学検査はルーチンの検査法とはされていなかった。しかし、米国では臨床的に AD と前頭側頭型認知症 (FTD) の鑑別が困難な症例という条件付ながら、2004 年に初めて ^{18}F -FDG PET の公的保険 (Medicare) への適用が開始された。MCI, 早期 AD に

* 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

** 財団法人体質研究会

受付: 21 年 5 月 20 日

最終稿受付: 21 年 9 月 18 日

別刷請求先: 愛知県大府市森岡町源吾 36-3

(☎ 474-8522)

国立長寿医療センター
長寿脳科学研究部

伊藤 健吾

については現時点ではエビデンスが充分でないと考えられ、エビデンスを確立するために臨床研究の実施が必要とされた。一方、日本ではまだADに対して¹⁸F-FDG PETは保険適用となっておらず、一日も早い保険適用が望まれている。

そこで、本報告では、¹⁸F-FDG PETのアルツハイマー病診断における有用性について、これまで公表された文献について詳細に検討を加え、総合的な評価を行ったので報告する。

II. アルツハイマー病の¹⁸F-FDG PET所見

¹⁸F-FDG PETによるADの典型的な所見は、大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方、一次感覚運動野、一次視覚野、基底核、視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられているが、MCIの段階でも側頭頭頂連合野における糖代謝の低下を伴っている場合が多い。楔前部から後部帯状回にかけての領域はPETの断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発されたSPM (statistical parametric mapping)、3D-SSP (stereotactic surface projection) といった画像統計解析の手法を用いると認識が容易である。画素毎に正常データベースと比較して低下あるいは上昇している領域をz-scoreのmap (z-score map) として全脳で容易に評価できる。

III. 本報告で評価した論文について

PubMedのQuery機能を用いてDiagnosisに関する論文で(PET) AND (Alzheimer) AND (sensitivity*, specificity*) または (PET) AND (Alzheimer) AND (diagnosis*) を検索した。その際の検索期間は1985–2008年とした。総説は除外し、アルツハイマー病の診断における¹⁸F-FDG PETを中心に記載している原著を選択した。さらに診断根拠として臨床診断あるいは病理診断の基準がPETの診断基準

とともに明示され、診断能の評価が可能な論文を選択した。

前述の2004年の米国における¹⁸F-FDG PETの公的保険 (Medicare) への適用の過程で公的機関 Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) は Duke Evidence-based Practice Center に技術評価を依頼しており、2001年と2004年に meta-analysis を含む詳細な文献の評価を行っている。また、それ以前の技術評価として2001年の *J. Nucl. Med.* の総説と1996年の Veterans Affairs Medical Center の技術評価がある。以上の技術評価で採用されていて、PubMedの検索と重複しない文献があれば追加した。都合最終的に30論文を選択した^{1–30}。

IV. 健常者を対照とした アルツハイマー病の診断

主に健常者を対照として、NINCDS-ADRDA、DSM-IVなどの臨床診断基準によりADと診断された症例の診断について検討した報告は多数ある^{1–19}。断層画像の視覚評価の場合、5論文^{1–5}計288例の集計で感度92%、特異度83%、正診率87%となった(表1)。他方、関心領域の設定による定量評価の場合は、14論文^{6–19}計950例の集計で感度94%、特異度87%、正診率91%であった(表1)。評価手法を問わずに両者をまとめると計1,238例の集計で感度94%、特異度85%、正診率90%であった(表1)。これらはいくまでもADと健常者の鑑別であり、しかも病理組織学的裏づけではなく臨床診断がゴールドスタンダードになっていることに注意する必要がある。

V. アルツハイマー病と 非アルツハイマー型認知症の鑑別

アルツハイマー病 (AD) と非アルツハイマー型認知症 (non-AD) の鑑別についても多くの報告がある。

ADと脳血管性認知症 (VaD) の鑑別では、2論文^{6,9}計125例の検討で感度86%、特異度27%、正診率62%と報告され、VaDをADと診断する

表1 健常者を対照としたアルツハイマー病の診断のまとめ

| 文献 番号 | 報告 | 症例数 | | TP | FN | FP | TN | 診断能 | | |
|----------|---------------------------------------|----------|--------|-----|----|----|-----|------|------|------|
| | | アルツハイマー病 | 健常者 | | | | | 感度 | 特異度 | 正診率 |
| 1 | Fazekas F, et al. (1989) | 30 例 | 25 例 | 27 | 1 | 4 | 21 | 96% | 84% | 91% |
| 2 | Kippenhan JS, et al. (1992) | 41 例 | 50 例 | 37 | 4 | 15 | 35 | 90% | 70% | 79% |
| 3 | Azari NP, et al. (1993) | 19 例 | 22 例 | 18 | 1 | 1 | 20 | 95% | 95% | 95% |
| 4 | Burdette JH, et al. (1996) | 39 例 | * 40 例 | 33 | 6 | 5 | 35 | 85% | 88% | 86% |
| 5 | Scheurich A, et al. (2005) | 18 例 | 7 例 | 18 | 0 | 0 | 7 | 100% | 100% | 100% |
| | 小計 | | 視覚評価 | 133 | 12 | 25 | 118 | 92% | 83% | 87% |
| 6 | Duara R, et al. (1989) | 50 例 | 41 例 | 46 | 4 | 22 | 19 | 92% | 46% | 71% |
| 7 | Herholz K, et al. (1990) | 19 例 | 19 例 | 19 | 0 | 0 | 19 | 100% | 100% | 100% |
| 8 | Herholz K, et al. (1993) | 37 例 | 34 例 | 35 | 2 | 1 | 34 | 95% | 97% | 96% |
| 9 | Szelies B, et al. (1994) | 24 例 | 15 例 | 18 | 6 | 5 | 10 | 75% | 67% | 72% |
| 10 | Mielke R, et al. (1994) | 20 例 | 13 例 | 18 | 2 | 5 | 8 | 90% | 62% | 79% |
| 11 | Minoshima S, et al. (1995) | 37 例 | 22 例 | 36 | 1 | 0 | 22 | 97% | 100% | 98% |
| 12 | Ohyama M, et al. (2000) | 21 例 | 10 例 | 18 | 3 | 1 | 9 | 86% | 90% | 87% |
| 13 | Mosconi L, et al. (2005) | 12 例 | 11 例 | 11 | 1 | 2 | 9 | 92% | 82% | 87% |
| 14 | von Borczyskowski D, et al. (2006) | 22 例 | 18 例 | 22 | 0 | 3 | 15 | 100% | 83% | 93% |
| 15 | Kawachi T, et al. (2006) | 30 例 | 30 例 | 27 | 3 | 4 | 26 | 90% | 87% | 88% |
| 16 | Ishii K, et al. (2006) | 15 例 | 15 例 | 13 | 2 | 4 | 12 | 87% | 75% | 81% |
| 17 | Ng S, et al. (2007) | 15 例 | 25 例 | 12 | 3 | 3 | 22 | 80% | 88% | 85% |
| 18 | Matsunari I, et al. (2007) | 34 例 | 50 例 | 34 | 0 | 4 | 46 | 100% | 92% | 95% |
| 19 | Mosconi L, et al. (2008) | 199 例 | 110 例 | 196 | 3 | 2 | 108 | 98% | 98% | 98% |
| | 小計 | | 定量評価 | 505 | 30 | 56 | 359 | 94% | 87% | 91% |
| | 合計 | | | 638 | 42 | 81 | 477 | 94% | 85% | 90% |

TP, true positive; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative

* 健常者 22 例 + 脳血管障害患者 18 例

表2 アルツハイマー病と非アルツハイマー型認知症の鑑別診断のまとめ

| 文献 番号 | 報告 | 症例数 | | | | 診断能 | | | | |
|----------|-----------------------------|-----------------|---|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | | アルツハイマー病 | 非アルツハイマー型認知症 | TP | FN | FP | TN | 感度 | 特異度 | 正診率 |
| 6 | Duara R. et al. (1989) | 50 例 | 32 例 (MID + AD・MID 混合) | 46 | 4 | 28 | 4 | 92% | 13% | 61% |
| 9 | Szelies B. et al. (1994) | 24 例 | 19 例 (VD) | 18 | 6 | 9 | 10 | 75% | 53% | 65% |
| 小計 | | 脳血管性認知症 | | 64 | 10 | 37 | 14 | 86% | 27% | 62% |
| 19 | Mosconi L. et al. (2008) | 199 例 | 27 例 (DLB) | 197 | 2 | 8 | 19 | 99% | 70% | 96% |
| 20 | Ishii K. et al. (1998) | 12 例 | 12 例 (DLB) | 11 | 1 | 1 | 11 | 92% | 92% | 92% |
| 21 | Higuchi M. et al. (2000) | 11 例 | 7 例 (DLB) | 10 | 1 | 1 | 6 | 91% | 86% | 89% |
| 22 | Kono AK. et al. (2007) | 25 例 | 16 例 | 18 | 7 | 4 | 12 | 72% | 75% | 73% |
| 小計 | | DLB | | 236 | 11 | 14 | 48 | 96% | 77% | 92% |
| 19 | Mosconi L. et al. (2008) | 199 例 | 98 例 (FTD) | 197 | 2 | 34 | 64 | 99% | 65% | 88% |
| 23 | Foster NL. et al. (2007) | 31 例 (病理組織診断) | 14 例 (FTD, 病理組織診断) | 30 | 1 | 4 | 10 | 97% | 71% | 89% |
| 小計 | | FTD | | 227 | 3 | 38 | 74 | 99% | 66% | 88% |
| 7 | Herholz K. et al. (1990) | 26 例 | 30 例 (種々の非アルツハイマー型認知症) | 24 | 2 | 6 | 24 | 92% | 80% | 86% |
| 24 | Salmon E. et al. (1994) | 65 例 | 64 例 (種々の非アルツハイマー型認知症, possible AD 19 例を含む) | 61 | 4 | 30 | 34 | 94% | 53% | 74% |
| 25 | Hoffman JM. et al. (2000) | 16 例 (病理組織診断)* | 6 例 (種々の非アルツハイマー型認知症, 病理組織診断) | 14 | 2 | 2 | 4 | 88% | 67% | 82% |
| 26 | Silverman DH. et al. (2001) | 97 例 (病理組織診断) | 18 例 (種々の非アルツハイマー型認知症, 病理組織診断) | 91 | 6 | 11 | 30 | 94% | 73% | 88% |
| 27 | Jagust W. et al. (2007) | 25 例 (病理組織診断) | 19 例 (正常 2 例と種々の脳疾患 17 例, 病理組織診断) | 21 | 4 | 5 | 14 | 84% | 74% | 80% |
| 小計 | | 種々の非アルツハイマー型認知症 | | 190 | 14 | 49 | 92 | 93% | 65% | 82% |
| 合計 | | | | 717 | 38 | 138 | 228 | 95% | 62% | 84% |

MID, multi-infarct dementia; VD, vascular dementia; DLB, dementia with Lewy bodies; FTD, frontotemporal dementia

TP, true positive; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative

*2 例は AD 以外の病理が並存

偽陽性が多く診断能は高くない(表2)。

変性性認知症として頻度が高く、臨床的に鑑別が重要でありながら画像所見が類似している AD とレビー小体型認知症 (DLB) の鑑別では、それぞれの臨床診断基準により診断された症例を対象として評価した 4 論文¹⁹⁻²²⁾ 計 309 例の検討で感度 96%、特異度 77%、正診率 92% となり、特異度がやや低いが正診率は高い(表2)。これらの検討では後頭葉視覚野での集積低下を鑑別の指標としている。

また、米国の Medicare で保険適用とされてい

る AD と FTD の鑑別についてはともに画像統計解析により評価した 2 論文^{19,23)} 計 342 例の検討で感度 99%、特異度 66%、正診率 88% と報告され(表2)、FTD でありながら AD と診断される場合が稀ではなく、やはり特異度が低い。このうち、病理組織学的診断の裏づけがある報告では、45 例の検討で感度 97%、特異度 71%、正診率 89% である²³⁾。

より実際の臨床の状況に則していると判断される AD と VaD, DLB, FTD, それ以外の種々の認知機能障害を生じる疾患(進行性核上性麻痺, ク

表 3 軽度認知障害のアルツハイマー病への進行予測のまとめ

| 文献 番号 | 報告 | 症例数 | | | | 診断能 | | | | |
|----------|-----------------------------|----------------------|----------------------|----|----|-----|----|-----|-----|-----|
| | | AD converter | AD non-converter | TP | FN | FP | TN | 感度 | 特異度 | 正診率 |
| 28 | Mosconi L, et al. (2004) | 8 例 (1 年間観察) | 29 例 (1 年間観察) | 3 | 5 | 1 | 28 | 38% | 97% | 84% |
| 29 | Drzezga A, et al. (2005) | 12 例 (平均 16 ヶ月観察) | 18 例 (平均 16 ヶ月観察) | 11 | 1 | 2 | 16 | 92% | 89% | 90% |
| 30 | Anchisi D, et al. (2005) | 14 例 (12-27 ヶ月観察) | 34 例 (12-27 ヶ月観察) | 13 | 1 | 6 | 28 | 93% | 82% | 85% |
| 合計 | | | | 27 | 7 | 9 | 72 | 79% | 89% | 86% |

TP, true positive; FN, false negative; FP, false positive; TN, true negative

ロイツフェルトヤコブ病，パーキンソン病など）が混在した患者群での検討では，主に視覚評価あるいは画像統計解析で評価した 5 論文^{7,24-27)} 計 345 例の検討で感度 93%，特異度 65%，正診率 82% と報告されている．これらの中には病理組織学的診断の裏づけのある論文が 3 編含まれている²⁵⁻²⁷⁾．種々の認知症が混在する状態でも正診率は高いが，やはり偽陽性として AD と診断される場合が稀ではないことに注意する必要がある．

VI. ¹⁸F-FDG PET による MCI 段階での早期診断

アルツハイマー病の前段階である MCI でも早期の AD と同様の所見が見られるものは短期間に AD へ進行する可能性が高いといわれている．MCI の段階は，今後根本治療薬が開発された場合には治療を開始するのに適切な時期と考えられるので，MCI の段階での早期診断の必要性はとくに高い．

¹⁸F-FDG PET による MCI の段階での早期診断は，MCI から AD への進行を確実に予測できるかどうかということになる．そのため，AD への進行を確認するため，縦断的に追跡調査することが必要である．可能であれば 3 年程度の追跡期間が望ましいが，これまでの報告では 1 年から 2 年程度である²⁸⁻³⁰⁾．いずれも画像統計解析を用いて評価した 3 論文²⁸⁻³⁰⁾ 計 115 例の検討で感度 79%，特異度 89%，正診率 89% と報告されてい

る(表 3)．また，¹⁸F-FDG PET による評価に加えて，APOE genotype と併用するとさらに精度が上がるという報告がある^{28,29)}．比較的追跡期間が短いと追跡期間後に AD へ進行する症例が相当数あり，AD の画像所見があっても追跡期間中は MCI に留まる症例が偽陽性となって特異度が低くなる可能性があるが，これまでの報告では特異度は高い．

MCI を対象とした研究で病理組織学的診断の裏づけを得るのは困難で，いずれの研究でも追跡調査の結果としての臨床診断を基準としている．

VII. 考 察

認知症の診断は基本的に臨床診断基準により行われるが，典型的な症状を呈する場合は診断の精度は高く，PET/SPECT などの必要性は少ない．画像診断の役割としては CT，MRI による慢性硬膜下血腫，正常圧水頭症などの除外診断が主となる．しかしながら，実際の臨床で種々の認知症の可能性が考えられる場合には鑑別診断が困難な場合が稀ならずあり，¹⁸F-FDG PET は必要性が高い．アルツハイマー病の鑑別については病理組織学的診断の裏づけのある研究も含めてエビデンスの集積が進んでいる．特異度がやや低いので AD 以外の認知症が AD とされる場合があることに注意する必要があるが，全体の診断能は高く，¹⁸F-FDG PET の有用性が確立された領域といえる．このため日本でも一日も早い保険適用が望まれ

る。今後、より特異度を高くするためには他の画像(MRI, アミロイドイメージング)あるいはバイオマーカーとの総合的検討が必要と思われる。

^{18}F -FDG PET による MCI の段階での早期診断についてこれまでの報告をまとめると感度 79%, 特異度 89%, 正診率 89% であり, 良好な成績である。しかし, MCI から AD への移行を確認するための観察期間としては 1~2 年では不十分であり, 最低 3 年の観察期間を設定し, 多数例を対象とした前向き臨床研究でのエビデンスの確立が必要と考える。また, MCI を対象とした研究で病理組織学的診断の裏づけを得るのは困難であるため, MCI から AD への移行を確実に診断するためにアミロイドイメージングとの対比が検討されるべきである。PET による MCI の段階での早期診断については現在内外で複数の臨床研究が進行中であり, その結果が待たれる (<http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>, <http://www.j-adni.org/>, <http://www.adni-info.org/>)。

^{18}F -FDG PET の画像評価法は定性評価として断層画像あるいは 3D-SSP など画像統計解析の視覚評価, 定量評価として断層画像あるいは画像統計解析をベースにした関心領域の設定による解析がある。今回の検討では健常者とアルツハイマー病の鑑別においてのみ断層画像の視覚評価と関心領域の設定による定量解析を区分して集計したが, 診断能に明らかな差はなかった。他の検討では十分な症例数が集計されなかったので評価法による診断能の違いは検討できなかった。視覚評価では断層画像よりも画像統計解析をベースにした方が診断能の高いことが予想され, 個別の論文ではすでに報告されている²³⁾が, 引き続き病理組織学的診断の裏づけがある多数例での検討が望まれる。また, 定性評価と関心領域の設定による定量評価の比較についても同様である。今後は評価者の恣意性を排除し, 客観的で再現性の高い診断を目指す意味からあらかじめ設定した関心領域のテンプレートを利用した自動診断などについて診断能の検討が進められるべきである。

VIII. 結 論

^{18}F -FDG PET のアルツハイマー病診断における有用性について, これまで公表された文献をもとに検討した。 ^{18}F -FDG PET によるアルツハイマー病の鑑別診断については病理組織学的診断の裏づけのある研究も含めてエビデンスの集積が進んでおり, 有用性は確立されていると考えられる。このため, 日本でも一日も早い保険適用が望まれる。一方, ^{18}F -FDG PET による MCI 段階での早期診断については, 多数例を対象とした前向き臨床研究でのエビデンスの確立が待たれる。

参考文献

- 1) Fazekas F, Alavi A, Chawluk JB, Zimmerman RA, Hackney D, Bilaniuk L, et al: Comparison of CT, MR, and PET in Alzheimer's dementia and normal aging. *J Nucl Med* 1989; 30 (10): 1607-1615.
- 2) Kippenhan JS, Barker WW, Pascal S, Nagel J, Duara R: Evaluation of a neural-network classifier for PET scans of normal and Alzheimer's disease subjects. *J Nucl Med* 1992; 33 (8): 1459-1467.
- 3) Azari NP, Pettigrew KD, Schapiro MB, Haxby JV, Grady CL, Pietrini P, et al: Early detection of Alzheimer's disease: a statistical approach using positron emission tomographic data. *J Cereb Blood Flow Metab* 1993; 13 (3): 438-447.
- 4) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology* 1996; 198 (3): 837-843.
- 5) Scheurich A, Muller MJ, Siessmeier T, Bartenstein P, Schmidt LG, Fellgiebel A: Validating the DemTect with 18-fluoro-2-deoxy-glucose positron emission tomography as a sensitive neuropsychological screening test for early Alzheimer disease in patients of a memory clinic. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2005; 20 (5): 271-277. Epub 2005; 12.
- 6) Duara R, Barker W, Loewenstein D, Pascal S, Bowen B: Sensitivity and specificity of positron emission tomography and magnetic resonance imaging studies in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia. *Eur Neurol* 1989; 29 (3): 9-15.
- 7) Herholz K, Adams R, Kessler J, Szekely B, Grond M, Heiss WD: Criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease with positron emission tomography. *Dementia* 1990; 1: 156-164.
- 8) Herholz K, Perani D, Salmon E, Franck G, Fazio F,

- Heiss WD, et al: Comparability of FDG PET studies in probable Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 1993; 34 (9): 1460–1466.
- 9) Szekely B, Mielke R, Herholz K, Heiss WD: Quantitative topographical EEG compared to FDG PET for classification of vascular and degenerative dementia. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 91 (2): 131–139.
- 10) Mielke R, Pietrzyk U, Jacobs A, Fink GR, Ichimiya A, Kessler J, et al: HMPAO SPET and FDG PET in Alzheimer's disease and vascular dementia: comparison of perfusion and metabolic pattern. *Eur J Nucl Med* 1994; 21 (10): 1052–1060.
- 11) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, Foster NL, Kuhl DE: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 1995; 36 (7): 1238–1248.
- 12) Ohya M, Senda M, Mishina M, Kitamura S, Tanizaki N, Ishii K, et al: Semi-automatic ROI placement system for analysis of brain PET images based on elastic model: application to diagnosis of Alzheimer's disease. *Keio J Med* 2000; 49.1: A105–106.
- 13) Mosconi L, Tsui WH, De Santi S, Li J, Rusinek H, Convit A, et al: Reduced hippocampal metabolism in MCI and AD: automated FDG-PET image analysis. *Neurology* 2005. 14; 64 (11): 1860–1867.
- 14) von Borczyskowski D, Wilke F, Martin B, Brenner W, Clausen M, Mester J, et al: Evaluation of a new expert system for fully automated detection of the Alzheimer's dementia pattern in FDG PET. *Nucl Med Commun* 2006; 27 (9): 739–743.
- 15) Kawachi T, Ishii K, Sakamoto S, Sasaki M, Mori T, Yamashita F, et al: Comparison of the diagnostic performance of FDG-PET and VBM-MRI in very mild Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (7): 801–809.
- 16) Ishii K, Kono AK, Sasaki H, Miyamoto N, Fukuda T, Sakamoto S, et al: Fully automatic diagnostic system for early- and late-onset mild Alzheimer's disease using FDG PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33 (5): 575–583.
- 17) Ng S, Villemagne VL, Berlangieri S, Lee ST, Cherk M, Gong SJ, et al: Visual assessment versus quantitative assessment of ^{11}C -PIB PET and ^{18}F -FDG PET for detection of Alzheimer's disease. *J Nucl Med* 2007; 48 (4): 547–552.
- 18) Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Takeda N, Ono K, et al: Comparison of ^{18}F -FDG PET and optimized voxel-based morphometry for detection of Alzheimer's disease: aging effect on diagnostic performance. *J Nucl Med* 2007; 48 (12): 1961–1970.
- 19) Mosconi L, Tsui WH, Herholz K, Pupi A, Drzezga A, Lucignani G, et al: Multicenter standardized ^{18}F -FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. *J Nucl Med* 2008; 49 (3): 390–398. Epub 2008; 20.
- 20) Ishii K, Imamura T, Sasaki M, Yamaji S, Sakamoto S, Kitagaki H, et al: Regional cerebral glucose metabolism in dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease. *Neurology* 1998; 51 (1): 125–130.
- 21) Higuchi M, Tashiro M, Arai H, Okamura N, Hara S, Higuchi S, et al: Glucose hypometabolism and neuropathological correlates in brains of dementia with Lewy bodies. *Exp Neurol* 2000; 162 (2): 247–256.
- 22) Kono AK, Ishii K, Sofue K, Miyamoto N, Sakamoto S, Mori E: Fully automatic differential diagnosis system for dementia with Lewy bodies and Alzheimer's disease using FDG-PET and 3D-SSP. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34 (9): 1490–1497.
- 23) Foster NL, Heidebrink JL, Clark CM, Jagusy WJ, Arnold SE, Barbas NR, et al: FDG-PET improves accuracy in distinguishing frontotemporal dementia and Alzheimer's disease. *Brain* 2007; 130 (Pt 10): 2616–2635. Epub 2007; 18.
- 24) Salmon E, Sadzot B, Maquet P, Degueldre C, Lemaire C, Rigo P, et al: Differential diagnosis of Alzheimer's disease with PET. *J Nucl Med* 1994; 35 (3): 391–398.
- 25) Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Hanson M, Crain B, Hulette C, Earl N, et al: FDG PET imaging in patients with pathologically verified dementia. *J Nucl Med* 2000; 41 (11): 1920–1928.
- 26) Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, et al: Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. *JAMA* 2001. 7; 286 (17): 2120–2127.
- 27) Jagust W, Reed B, Mungas D, Ellis W, Decarli C: What does fluorodeoxyglucose PET imaging add to a clinical diagnosis of dementia? *Neurology* 2007. 28; 69 (9): 871–877.
- 28) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, Nacmias B, Holthoff V, et al: MCI conversion to dementia and the APOE genotype: a prediction study with FDG-PET. *Neurology* 2004. 28; 63 (12): 2332–2340.
- 29) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, Lautenschlager N, Siebner H, Alexopoulos P, et al: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med* 2005; 46 (10): 1625–1632.
- 30) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, Kalbe E, Beuthien-Beumann B, et al: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2005; 62 (11): 1728–1733.

Summary

Clinical Value of ^{18}F -FDG PET in Assessment of Alzheimer's Disease: Meta-Analysis

Kengo ITO*, Takashi KATO* and Kanji TORIZUKA**

**Department of Brain Science and Molecular Imaging,
National Center for Geriatrics and Gerontology*

***Health Research Foundation*

We reviewed the clinical usefulness of ^{18}F -FDG PET in Alzheimer's disease by using previously published articles with significant evidence level. It was indicated that the scientific evidence of ^{18}F -FDG PET for differential diagnosis of Alzheimer's disease has already been established based on the articles including those with the proof of the histopathological diagnosis. For this

reason, early application of ^{18}F -FDG PET to health insurance is expected even in Japan. On the other hand, multi-center clinical trial is indispensable to establish the scientific evidence of ^{18}F -FDG PET in early diagnosis of Alzheimer's disease at the MCI stage.

Key words: ^{18}F -FDG PET, Alzheimer's disease, Mild cognitive impairment.