



図3 ADNIで用いられるMRI用ファントム(左・中)とそのMRI像(右)

の約50%の被験者について、同じ時間間隔でFDG PET スキャンを行う。各群の25%(PETを受けない被験者)には3T MRI 検査を行う。後者は1.5T に比して画像解像度に優れ、臨床現場への導入が盛んになった3T MRIにより、1.5Tと同様の精度で脳容積測定が可能であるかどうかを検証することを目的に行われる。さらに近年実用化された、脳内のβアミロイドに結合するPETトレーサーを用いたアミロイドイメージングも、一部の症例において追加される予定である。

生化学マーカーについては、血液及び尿バイオマーカーを全参加者から定期的に採取する。脳脊髄液については、各群の25%について採取することが目標とされていたが、参加者の高い使命感とvolunteer精神により、60%が脳脊髄液採取に同意、51%で実際に腰椎穿刺が実行されるという予想外の好結果が得られている。

近年のNIH主導研究の特徴として、データの公開性・共有性も極めて高く維持されている。実施期間中に得られたすべての臨床データと検査結果は臨床コアに送信され、定期的にイニシアチブの臨床データベースに入力される。同様に、すべての画像データもすみやかに品質管理、補正と匿名化を施されたのち、LONIに設置される画像データリポジトリに送信され、翌日には公開のウェブサイト上に公表され、イニシアチブに参加する研究者と製薬企業のみならず、一般市民からもアクセス可能とされる(図4)。パスワードを取得すれば、実際に日本からもデータ閲覧・取得が可能である。ここで特筆すべきことは、研究期間終了前にも、あらゆるデータがいかなる形で学術利用されることも妨げられず、むしろ推奨されている点である。事実、2007年6月にワシントンで開催された第2回AD prevention

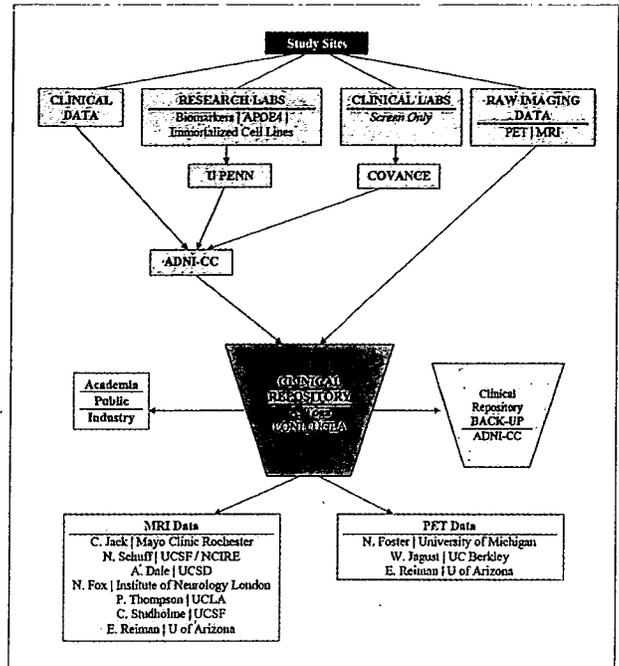


図4 米国ADNIにおけるデータフロー

meetingにおいても、これまでに公開されているADNI画像データに基づく解析研究が多数発表された。またバイオサンプルも、ADNI内外の委員から構成されるリソース利用委員会の許諾が得られれば、研究者・企業を問わず利用が可能な体制がとられている。

ADNIにおけるデータの流れを図4に示す。プロジェクト開始3年目に、それまでに得られたすべての画像データは、参加施設・コアで利用可能な、各種の最先端自動処理アプリケーションを用いて中間的な分析が開始される予定である。

#### 4 我が国におけるJ-ADNIの取り組み

以上のごとく、ADNIはAD発症の客観的評価基準の策定に最も効果的なプログラムと考えられ、既に同様の動きのあるヨーロッパ、スウェーデン、オーストラリアと並行して、我が国でも日本版ADNI(J-ADNI)を同列レベルで同時進行することは、欧米で得られた治療薬、診断法に関する成果を共有するためにも極めて重要と考えられる。我が国で日本人を対象とするJ-ADNI研究を行うことは、日本人には固有の遺伝的・人種的背景があること、教育・生

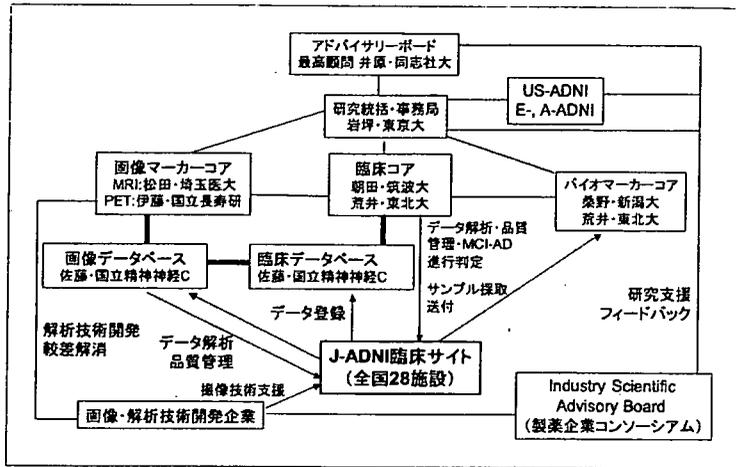


図5 J-ADNIの構成(予定)

活水準(食習慣などの生活習慣)も欧米人と大きく異なることから必須である。また同一プロトコルで施行された世界4極の結果を比較することにより、互いの結果をバリデーションすることが初めて可能となる。今後AD根本治療薬の治験が国内外で盛んとなるのが確実であるが、J-ADNIの施行は、我が国における承認審査にあたってのサロゲートエンドポイントの策定にも貢献できるだろう。また、我が国で今後AD根本治療薬の治験にあたる臨床施設においては、客観的診断法の大規模な適用に経験が乏しく、評価方法や臨床診断にも施設間での相違が大きかったのが実情である。AD臨床評価の標準化を図り、我が国の認知症診療のレベルアップを図る点でも大きな意義があろう。

我が国におけるADNI研究実施の必要性に鑑み、2007年井原康夫(東大, 現 同志社大)を最高顧問とし、研究統括・岩坪 威(東大)、臨床・運営主任・朝田 隆(筑波大)、荒井啓行(東北大)、MRI主任・松田博史(埼玉医大)、PET主任・伊藤健吾(長寿医療センター)、IT主任・佐藤典子(精神神経センター)らがJ-ADNIコアを組織、全国20数臨床施設の参加を得て2007年3月に初回総会を開催し、同年秋からの被験者リクルートを予定し、厚生労働省その他の省庁間橋渡し型研究として研究組織の編成とプロトコル制定などに着手している。図5にJ-ADNIの組織図(予定)を示す。我が国ではMCI 300

例を中心に、軽症AD、健常高齢者各150例を対象に、米国及び諸外国のADNIと共通のプロトコルを用いて、data compatibilityを十分に確保することが可能な、臨床、画像、体液生化学の検討を準備中である。

## 5 おわりに

アロイス・アルツハイマーによるADの最初の記載から100年が経過した現在、ADの研究分野は基礎研究と臨床研究が最も緊密に成果を交換しあい、グローバル製薬企業を巻き込んで根本的治療法開発に向けての進歩の最も著しい疾患領域となっている。ADNIは純粋な非介入観察研究であるが、その目的とするところは、disease-modifying drugの臨床治験における評価法の確立にある。今後、世界4極で同時進行の標準的疾患評価法確立の試みとして、ADNI/J-ADNIの展開が注目されており、我々J-ADNIの果たすべき役割は大きい。米国ADNIに関するプロトコル、その他すべての情報はウェブページ(<http://www.adni-info.org/index.php>)より入手可能である。

本稿の作成にあたっては、米国ADNIメンバー、特にMike Weiner博士とClifford Jack博士に多大なご助力を頂きました。J-ADNIコア・臨床サイトメンバーの先生方、関係官庁・企業の皆様のご尽力に対しても、心より感謝申し上げます。

# Alzheimer病に対するAβ免疫療法

Aβ immunotherapy for Alzheimer's disease



矢吹千織(写真) 岩坪 威

Chiori YABUKI and Takeshi IWATSUBO

東京大学大学院薬学系研究科臨床薬学教室

◎Alzheimer 病(Alzheimer's disease: AD)の主要な原因が、脳に生じるアミロイドβペプチド(Aβ)の不溶化および沈着にあるとする“アミロイド仮説”が広く支持されている。現在 Aβ免疫療法は AD の根本的治療法として有力視されており、ワクチン療法や抗 Aβ抗体による受動免疫療法に関する研究と臨床応用が急速に展開している。ヒト AD 患者を対象に実施された Aβワクチン療法の第Ⅱ相臨床試験は、一部の患者に副作用として重篤な髄膜脳炎が生じたため中止されたものの、抗体価の上昇がみられた患者において認知機能低下の一部が有意に改善したことから、免疫療法のコンセプトは依然支持を受けている。現在脳炎などの副作用を誘発しない能動・受動免疫療法の開発および作用機構の解明が焦点となっている。

**Key word** : Aβワクチン療法, 受動免疫療法, sink仮説

## Aβワクチンと抗Aβ抗体療法

1999年アメリカ Elan 社の Schenk らは、変異型 APP を神経細胞に過剰発現する AD モデルトランスジェニックマウス(PDAPP マウス)に Aβ(1-42)合成ペプチドを免疫すると脳内βアミロイド蓄積が減少することを報告した<sup>1)</sup>。アミロイド沈着がはじまる前の若齢(6週齢)から Aβを免疫開始し、13カ月齢まで継続した場合も、すでにアミロイド蓄積のみられる11カ月齢から免疫を開始し、15、18カ月齢で検索した場合も、いずれも免疫を行ったマウスでは脳内 Aβの蓄積が高度に低下しており、ミクログリア、アストロサイトの浸潤や変性神経突起の出現も抑制されていた。これらの結果から Aβワクチン療法がβアミロイド蓄積の予防と治療に有効である可能性が示された。さらに、Elan 社のグループは、βアミロイド斑結合能を有する抗 Aβ抗体(3D6, 10D5)を投与する受動免疫療法も同様のアミロイド除去効果を示し、投与した抗体は血中から脳内へ移行し、アミロイド斑に結合することを示した<sup>2)</sup>。抗 Aβ抗体の存在下、PDAPP マウスや AD 患者の新鮮凍結脳切片上でミクログリアを培養すると、ミクログリア

の活性化と Aβの貪食・除去が観察されたことから、抗 Aβ抗体により活性化されたミクログリアによる貪食の亢進がワクチン療法の作用メカニズムと考えられた。

Schenk らの報告を機に、Aβ免疫療法の有効性を示す報告が相次いだ。2001年 DeMattos らは同じく PDAPP マウスに対して可溶性 Aβの中間部分(Aβ16-23)に高い親和性をもつモノクローナル抗体 m266 を静脈内投与すると、24時間後の血中 Aβ濃度が投与前に比べ約 1,000 倍に上昇し、4カ月齢から5カ月間隔週投与後の脳アミロイド沈着が約 50%低下したと報告した<sup>3)</sup>。ビオチン化 m266 投与を用いた検討から、脳のアミロイド斑には抗体が直接到達・作用していないことが示唆され、抗体の作用機序としてあらたに“引き抜き仮説”(peripheral sink 仮説)が提唱された。

## 作用機序

抗体そのものを投与する受動免疫療法も同等に Aβ除去効果を示したことから、抗 Aβ抗体の産生がワクチン/免疫療法のメカニズムとしてもっとも重要と考えられたが、血中の抗体がどのような

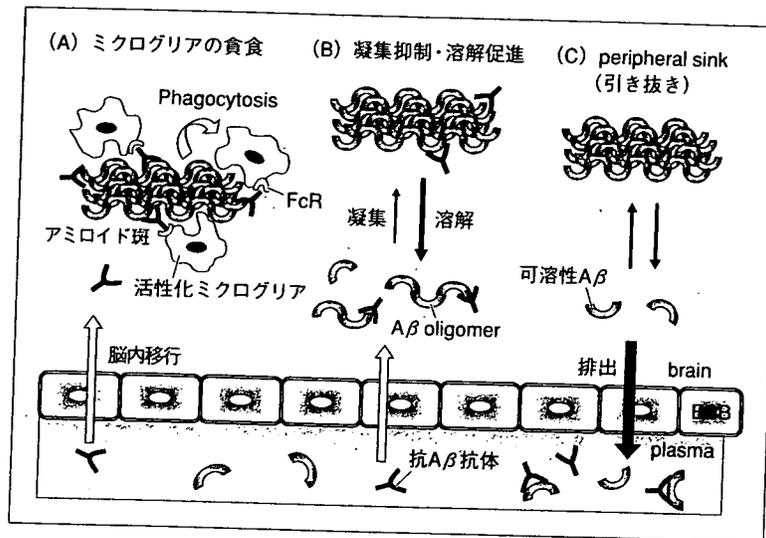


図1 抗Aβ抗体によるAβクリアランスの作用機序(文献<sup>18)</sup>を改変)  
 免疫療法において抗Aβ抗体が脳内Aβを除去する方法として、3つのメカニズムが想定されている。  
 A: ミクログリアによるFc受容体(FcR)を介した貪食, B: 線維化Aβの溶解促進, およびAβ oligomerの凝集抑制, C: 血液中Aβに結合し, 脳からの可溶性Aβの排出を促進(peripheral sink 仮説).

機序で脳内のAβを減少させるかについてはいまだ議論がある。現在までに提唱されている、作用機序に関する仮説は3つに大別される(図1)。

第1は抗Aβ抗体がFcRを介してミクログリアによる貪食を刺激するメカニズムである。末梢からの抗Aβ抗体の投与に伴い、抗体を結合した脳内βアミロイド斑に活性化ミクログリアが集簇すること<sup>2)</sup>、このときミクログリアのFcγRの発現が上昇すること<sup>4)</sup>などが根拠とされる。しかし、Fc部位を欠いた抗Aβ抗体のF(ab')<sub>2</sub>断片を用いた受動免疫においてもAβ除去効果がみられたこと<sup>5)</sup>、FcγRを欠損させたAPPトランスジェニックマウスにおいても免疫療法が効果を示したこと<sup>6)</sup>などからFcRを介するクリアランス以外のメカニズムも存在すると考えられる。

第2は抗体がAβに直接作用し、アミロイド線維の溶解の促進や、Aβモノマー・オリゴマーの凝集抑制作用を発揮するという仮説である。KotilinekらはTg2576マウスにおいてアミロイド斑出現以前に記憶障害が生じ、これが抗Aβ抗体投与で改善されることから、抗体は線維形成前のAβ oligomerに対して作用し、凝集を妨げる中和抗体として働いたと論じている<sup>7)</sup>。

第3のメカニズムは前述のperipheral sink仮説である。投与された抗Aβ抗体が血液中でAβ結合分子として働くことにより単量体Aβの脳-血液間平衡が変化し、濃度勾配的に脳から血液中へのAβ排出が促進されるとの説で、DeMattosらの結果<sup>3)</sup>が最大の根拠となっている。さらに、同グループのDodartらは、11カ月齢の比較的老齢のPDAPPマウスにm266抗体を腹腔内単回投与し、24時間後に学習能力テストを行ったところ、急性

サイド  
メモ

Aβワクチンによる免疫応答

Aβ(1-42)ワクチンによりB細胞から産生される抗体の大部分はAβのN末端10アミノ酸を認識する。一方、T細胞レセプターが認識するのはおもにAβのC末端1/2部分である。免疫応答の調節にかかわるヘルパーT細胞にはTh1細胞とTh2細胞が存在する。Th1細胞が産生するサイトカインは貪食細胞の活性を高め、細胞性免疫を刺激し、炎症を増強するのに対しTh2細胞はB細胞による抗体産生を助ける。ヒトへのAβワクチン投与の副作用として生じた自己免疫性髄膜脳炎はおもにTh1細胞の活性化によるものと考えられている。

の症状改善効果を観察した<sup>9)</sup>。抗体投与後 24 時間の段階ではまだ脳内の A $\beta$  沈着に変化はみられないことから m266 抗体は脳内の可溶性 A $\beta$  の引き抜きを促進することにより学習・記憶障害に対し急性の改善効果を発揮したとしている。また、sink 仮説に基づき、抗体以外の A $\beta$  と高い親和性をもつ物質 (GM1 ガングリオシド、gelsolin など) の血液中への投与が抗 A $\beta$  抗体と同様に脳からの A $\beta$  引き抜き効果をもつことも示されている<sup>9)</sup>。

## ● ヒトへの臨床応用と副作用

ワクチン療法への期待が高まるなか、2001 年 7 月 Elan 社は合成 A $\beta$  (1-42) にアジュバント QS21 を加えた抗原 (AN-1792) を用いたワクチン療法の第 I 相臨床試験を重大な副作用なく終了し、アメリカとヨーロッパにおいて 50~85 歳の軽症~中等症の AD 患者を対象に第 II 相試験を開始した。しかし 2002 年に入り、多くの被験者が 2 回目のワクチン接種を終えた段階で、AN-1792 投与群 300 例中 6% にのぼる 18 例で髄膜脳炎の発症が明らかとなった。偽薬投与群 (72 例) では発症例はなかった。このため治験は中止されたが、その後も追跡調査が続けられ、血漿中に産生された A $\beta$  抗体のレベルと髄膜脳炎発症リスクには相関関係はみられないこと、脳炎を発症した患者の一部 (5 例) では A $\beta$  に対する抗体産生応答はみられなかったことなどが明らかになった<sup>10)</sup>。

治験中止から 1 年後、Hock らは Elan 社の治験と並行して AN1792 ワクチン投与の行われた Zurich コホート 30 例の結果を報告した<sup>11)</sup>。A $\beta$  抗体上昇がみられた 20 例 (抗体応答群) では、抗体非応答群に比べて 12 カ月後の記憶機能 (MMSE, DAD, WMS) の低下が有意に抑制されていた。

Nicoll らはワクチン接種後に脳炎を発症し、1 年後に死亡した被験者の脳を調べ、大脳新皮質の広範囲にわたって老人斑がほとんど消失した領域がみられることを確認した<sup>12)</sup>。基底核や小脳には多数の A $\beta$  斑が残存していた。老人斑の消失が著しい部位ではミクログリアの一部が A $\beta$  陽性を示し、老人斑周囲のタウ陽性変性神経突起や GFAP 陽性の反応性アストロサイトも減少していたが、神経原線維変化や neuropil threads、血管アミロイ

ドの減少はみられなかった。脳炎の所見として髄膜や大脳皮質への T 細胞 (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD45RO<sup>+</sup>) の浸潤が認められた。一方、細胞障害性 T 細胞 (CD8<sup>+</sup>) や B 細胞の浸潤はみられず、A $\beta$  に対して反応した Th1 型炎症性 T 細胞による自己免疫性応答が髄膜脳炎の原因と考えられた。Masliah らは脳炎を併発しなかったワクチン療法例においても老人斑の減少を確認している<sup>13)</sup>。これらの結果はワクチンの効果を病理学的にも実証した知見として貴重である。

2005 年には Gilman ら国際研究チームによる治験中止後一年間の追跡調査が報告された<sup>14)</sup>。ワクチン投与群 300 例中 59 例が A $\beta$  抗体産生陽性を示し、これらの抗体応答群ではプラセボ群 57 例と比較して MMSE, ADAS-Cog には差がみられなかったものの、一部の記憶テスト (NTB z-score) で有意な改善がみられた。このとき同時に、治験前後での MRI による脳萎縮の計量結果も報告された<sup>15)</sup>。驚くべきことに、脳容積の減少はプラセボ群よりもむしろ抗体応答群で顕著であり、脳萎縮の程度には認知テストにおける改善効果と正の相関がみられた。このように脳萎縮と認知機能改善に逆説的な関係が生じた理由は明らかではないが、脳容積の減少はアミロイド除去や液体成分の減少によって起こった可能性が議論されている。

2006 年 7 月に開催された International Conference on Alzheimer's Disease and Related Disorders において、Thal により治験開始から約 4.5 年が経過した現時点での調査結果が発表された。調査に参加した 85 例 (当初の被験者 372 例の約 40%) において、MMSE 平均値が治験時は両群ともに 20 であったのに対し、治療群は 13、プラセボ群は 10 まで低下していた。プラセボ群の 95% は全面的介助が必要な状態であるのに対し、抗体応答群では 65% であった。一方、日常生活レベルや clinical dementia rating の悪化は両群とも同程度で、ADAS-Cog を含む臨床データから有効性を結論づけるには時期尚早とされた。

## ● 副作用の少ない免疫療法をめざした臨床開発

AN1792 の臨床試験は、不完全なまま中止に終

表 1 進行中のAB免疫療法の臨床試験(2006年11月現在)

会社・機関	名称	内容	能動/受動	進行状況
Elan/Wyeth	AAB-001	ヒト化抗 A $\beta$ (3D6) 抗体	受動	phase II
	ACC-001	A $\beta$ 1-7 誘導体	能動	phase I
Eli Lilly	LY206430	ヒト化抗 A $\beta$ (m266) 抗体	受動	phase II
Novartis	CAD106	A $\beta$ 1-6/ウイルス様粒子	能動	phase I
Roche/MorphoSys	HuCAL <sup>®</sup> antibody	抗 A $\beta$ 抗体 (N 末端/中間部)	受動	phase I
Pfizer/Rinat	RN1219	抗 A $\beta$ 抗体 (C 末端)	受動	phase I
Cornell 大学	IVIg	免疫グロブリン大量静注療法	受動	phase II

わったものの、認知機能低下の改善を示唆する結果が得られたことから、免疫療法による AD 治療への期待は依然高い。得られた教訓から最近では脳炎などの副作用を抑えた抗原や抗体の開発が精力的に進められており、能動・受動免疫の両者について現在複数の臨床試験が行われている。2006年の時点で進行中の AD 免疫療法の臨床試験を表 1 にまとめた。

Elan/Wyeth 社は、現在 A $\beta$ (1-7)誘導体からなる抗原(ACC-001)による能動免疫療法の臨床第 I 相試験、ヒト化 3D6 抗体(AAB-001)を用いた受動免疫療法の第 II 相試験を実施している。

Novartis 社は、A $\beta$  の N 末端 6 アミノ酸をウイルス様粒子に結合させた CAD106 とよばれる抗原を用いた能動免疫による臨床第 I 相試験を開始している。この抗原の特徴は、C 末端部分を含まないため T 細胞を活性化せず B 細胞のみを刺激する A $\beta$  ペプチド断片に、抗体産生応答に必要な Th2 反応のみを惹起可能な粒子を結合させることにより、炎症性の副作用を回避しつつ治療に必要な免疫応答を引き起こすことが可能な点にある。トランスジェニックマウスを用いた前臨床試験では CAD106 投与により脳実質や血管のアミロイド除去作用が確認され、他種のワクチンで観察された脳血管の微小出血は生じなかったと報告されている。

Eli Lilly 社のグループは AD 患者に対する一年間の臨床第 I 相試験において行われたヒト化 m266 抗体(LY206430)単回投与の効果について報告した。これは前述の“Peripheral sink 仮説”を根拠とする治療法で、ヒトにおいてもトランスジェニックマウスの前臨床試験と同等に、抗体投

与群で血中 A $\beta$ 40 レベルは 150~600 倍にまで上昇し、脳脊髄液中 A $\beta$  レベルも 1.2~1.8 倍に増加していた。重大な副作用はないものの ADAS-Cog スコアに変化はみられず、Dodart らの報告でマウスにおいてみられた m266 抗体の急性効果をヒトで再現するには至っていない。現在第 II 相試験が行われている。Pfizer 社は ABC 末端に対する抗体を用いた受動免疫の臨床試験に入っている。

### ● 新しいワクチン

能動・受動免疫療法の開発が盛んに行われる一方で、副作用や持続期間の問題点を克服すべく、新しいタイプのワクチン(DNA ワクチン)の研究も進められている。田平・原らはアデノ随伴ウイルスベクター(rAVV)に APP のシグナルペプチドを付加した A $\beta$ 1-43 あるいは A $\beta$ 1-21 をコードする cDNA を組み込んだ経口ワクチンを開発し、Tg2576 マウスに単回投与し、アミロイド斑の沈着が有意に減少し、脳炎を惹起する Th1 反応はみられなかったと報告している<sup>16)</sup>。また松本・大倉らは、pTarget ベクターを用いた非ウイルス性 A $\beta$  DNA ワクチン療法が APP23 マウスにおいてアミロイド沈着を減少させ、T 細胞の活性化や髄膜脳炎は認められず、長期的投与においても安全性が高い方法であると報告した<sup>17)</sup>。非ウイルス性ワクチンはウイルス増殖などの危険性がなく、安定な供給が可能である点がメリットである。

DNA ワクチンは A $\beta$  ペプチドを用いたワクチンのように T 細胞活性化を招くアジュバントを使用する必要がなく、費用や持続期間などの問題をもつ抗体療法に比べて 1 回の投与で長期的に有効で、大量生産が可能であるなどの利点がある。

遺伝子治療に属するという問題点は残るが、今後ヒトへの応用が期待される。

## ● おわりに

1999年の発表以降、Alzheimer病の免疫療法に関する研究にはつねに熱い視線が注がれつづけてきた。モデル動物レベルでの効果は疑う余地がなく、ヒトに適用した場合の問題点(炎症性T細胞活性化抑制やその他の副作用の回避、ワクチンに対する抗体産生応答性の向上など)の克服が急務である。

また、いまだ解決していないワクチン療法の作用メカニズムの解明も待たれる。先述した3つの仮説はいずれも排他的ではなく、抗体ごとに異なるメカニズムを主体とする可能性もあり、そのすべてが同時に関与していることも十分考えられる。たとえば peripheral sink 仮説で想定される脳からのA $\beta$ 排出システムの分子機構が明らかになれば、これをターゲットにしたA $\beta$ 排出促進による治療というあらたなアプローチの可能性が広がる(脳からのA $\beta$ 排出機構に関しては山田ら「 $\beta$ アミロイドの脳外排出と末梢分解機構」の項を参照されたい)。また、血中 free A $\beta$ の減少が脳からのA $\beta$ 引き抜き効果をもつとすれば、抗体に限らずA $\beta$ 親和性をもつ物質の投与や、末梢A $\beta$ 代謝の促

進により同様の効果が得られるかという点にも興味もたれる。免疫療法の研究成果が1日も早くADの根本治療を実現してくれることを期待するばかりである。

## 文献

- 1) Schenk, D. et al. : *Nature*, **400** : 173-177, 1999.
- 2) Bard, F. et al. : *Nat. Med.*, **6** : 916-919, 2000.
- 3) DeMattos, R. B. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **98** : 8850-8855, 2001.
- 4) Wilcock, D. M. et al. : *J. Neurosci.*, **24** : 6144-6151, 2004.
- 5) Bacskai, B. J. et al. : *J. Neurosci.*, **22** : 7873-7878, 2002.
- 6) Das, P. et al. : *J. Neurosci.*, **23** : 8532-8538, 2003.
- 7) Kotilinek, L. A. et al. : *J. Neurosci.*, **22** : 6331-6335, 2002.
- 8) Dodart, J.-C. et al. : *Nat. Neurosci.*, **5** : 452-457, 2002.
- 9) Matsuoka, Y. et al. : *J. Neurosci.*, **23** : 29-33, 2003.
- 10) Orgogozo, J. M. et al. : *Neurology*, **61** : 46-54, 2003.
- 11) Hock, C. et al. : *Neuron*, **38** : 547-554, 2003.
- 12) Nicoll, J. A. et al. : *Nat. Med.*, **9** : 448-452, 2003.
- 13) Masliah, E. et al. : *Neurology*, **64** : 129-131, 2005.
- 14) Gilman, S. et al. : *Neurology*, **64** : 1553-1562, 2005.
- 15) Fox, N. C. et al. : *Neurology*, **64** : 1563-1572, 2005.
- 16) Hara, H. et al. : *J. Alzheimers. Dis.*, **6** : 483-488, 2004.
- 17) Okura, Y. et al. : *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **103** : 9619-9624, 2006.
- 18) Weiner, H. L. et al. : *Nat. Rev. Immunol.*, **6** : 404-416, 2006.

\* \* \*

# Alzheimer病の地域縦断臨床研究

—今日の疫学研究の動向

Community-based longitudinal study of Alzheimer's disease



朝田 隆

Takashi ASADA

筑波大学臨床医学系精神医学

◎わが国では従来の Alzheimer 病の臨床研究において、疫学は重視されてきたとは言い難かった。またその内容も有病率や発症率が主であり、最近になってようやく危険因子が注目されるようになった。最先端を行く治療法開発に比べると地味で影の薄いと思われてきた疫学、コホート研究であるが、これを再評価する機運がある。それは Alzheimer 病の根本治療薬の開発に負うところが大きい。すなわち、この病気の自然経過を客観的なデータにして、これを基準に薬の効果を評価する傾向が生まれたからである。現時点では臨床経過の推移に伴う MRI で測定された大脳容積がそのようなマーカー (surrogate marker) と目されている。また、軽度認知機能障害から Alzheimer 病への進展予防という観点への取り組みもすでにはじまっている。このような点からも縦断臨床研究は再評価されつつある。



Alzheimer病, 疫学, MCI, 危険因子, 縦断研究

近年、アミロイドワクチンに代表される免疫治療の進展・改良が喧伝されている。こうしたなかで著者は Alzheimer 病 (AD) の根本治療薬の完成はそう遠くないことと最近まで思っていた。

しかし 2006 年 7 月にマドリッドで開催された第 10 回国際 Alzheimer 病学会 (ICAD) に参加していささか愕然とした。それはワクチン治療の後に死亡した 4 患者の臨床病理学的なレビューの発表を聞いたためである。たしかに老人斑やアミロイド (Aβ) は減少・消失するようだ。しかし、その臨床的效果となると既存薬と大同小異という印象を受けた。そして新治療は未だしという厳しい現実を認識した。

さて、わが国では従来の AD の臨床研究において、疫学は重視されてきたとは言い難かった。またその内容も有病率や発症率が主であり、最近になってようやく危険因子が注目されるようになったのが現実である。最先端を行く治療法開発に比べると地味で影の薄いと思われてきた疫学、コホート研究であるが、これを再評価する機運があ

る。

本稿ではそのような傾向を紹介しつつ、著者らが 2001 年から継続している AD の地域縦断臨床研究の概要を紹介する。

## なぜ今、地域縦断臨床研究か？

### 1. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) とは

AD の根本的治療薬・予防方策の確立は、医学ならびに製薬企業にとって当面は最大の課題である。近年 AD の根本的治療法が創出されるようになり、今後ヒトを対象とする臨床試験が盛んになる情勢にある。しかし、根本治療薬の治験では以下の重大な問題点を解決しなければならない。①従来の臨床症状のみに依拠した評価法では結果にばらつきが大きく、効果判定が不確実である、②軽度認知障害 (MCI) や軽症 AD を対象とする治験には 3 年以上もの長期間と莫大な費用を要する、③根本治療薬の効果判定には疾患の本質過程に直結した surrogate marker が不可欠である。

そこでADの発症・進行過程を忠実に反映する客観的評価法の確立が求められる。

この課題を解決するために、アメリカでは2005年から Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)がスタートした。ADNIではMRIを用いた脳容積測定、PETによる機能画像評価などの神経イメージングと血液・脳脊髄液などのバイオマーカー測定を2本柱とする評価を継続的に行う。これによりMCIからADへの進行を正確かつ客観的に評価する方法を確立し、根本治療薬の臨床試験に役立てようというものである。

## 2. ADNI設立の背景

ADNI設立にはつぎのような背景がある。近年、アメリカ食品医薬品局(FDA)が、今後のAD治療薬の承認に関して、従来よりも高いハードルを設定した。すなわち、コリンエステラーゼ阻害薬など symptomatic drugs から disease modifying drugs と称される根本治療薬に近いものへのレベルアップを求めた。そのような薬剤の効果判定では surrogate marker が決定的な意味をもつ。“代理人、代理物”と訳される surrogate だが、この場合“疾患の本質を端的に表現しうる”という意味をもつ。

そして現在のところ、ADについては、MRIで測定された脳の容積、あるいは容積が減少(萎縮)する速度(割合)が surrogate marker と位置づけられている。ややもすると有名なアミロイドカスケード仮説により  $A\beta$  がADのそれであろうと思われがちである。しかし、 $A\beta$  は有力な仮説のひとつにすぎないとFDAは位置づけている。もっとも大脳容積以上に優れた surrogate marker が今後見出されるものと期待される。それだけに将来的にはさまざまなバイオマーカーを探索して神経画像と双方向性の相補的な研究を進めることが求められる。

## 3. これからのAD治療薬の治験

こうした変革によりAD治療薬の治験が大きく変化することは論を待たない。従来の治験では認知機能テストや面接結果に基づいて効果判定がなされたが、今後の判定ではこれからADNI研究によって得られる世界各国のAD患者の大脳容積に関する標準値が基になる。

表1 MCIのrandomized controlled trialにかかわる問題と新提案

1. 推奨される論理記憶の評価尺度  
WMS-R<sup>1)</sup>, logical memory test, New York University paragraph delayed recall test(そのcut-off point 設定も重要)
2. 認知症へ進展する率の高いMCIの特徴  
高齢、女性、MMSE<sup>2)</sup>得点が低い、CDR<sup>3)</sup>0.5でも高い総得点、GDS<sup>4)</sup>が高得点、HIS<sup>5)</sup>が4点以上、アポE4遺伝子アレルの存在
3. 認知症への進展の判定基準  
従来は、CDRが1以上、DSM-IVの診断基準(あらたな基準を設ける必要がある)
4. あらたに提示されたMCI診断の骨格
  - ・論理記憶の障害
  - ・大脳形態をMRIで評価
  - ・大脳機能でPET, SPECTで評価
  - ・脳脊髄液中の生物学的マーカー

<sup>1)</sup>: Wechsler Memory Scale Revised, <sup>2)</sup>: Mini Mental State Examination, <sup>3)</sup>: Clinical Dementia Rating, <sup>4)</sup>: Geriatric Depression Scale, <sup>5)</sup>: Hachinski's Ischemic Score.

## 4. 地域縦断臨床研究の意義

以上のような縦断研究が主として認知症専門機関の患者を対象にすることはいうまでもない。

ところが、見逃してならないのは地域に暮らす健常高齢者の経時的な変化を知ることである。これなくしては病的プロセスの基準は設定できないのである。さらに、後述するように、今後はMCIへと至る変化、つまり健常からグレーゾーンへの移行過程を評価することが不可欠になるであろう。このような背景があつて、地域における縦断臨床研究の重要性が認識されるようになったのである。

## 5. MCIに対する介入研究の課題

MCI診断の必須項目である記憶機能であるが、その種類や検査のための尺度について、従来は具体的な指定がなかった。さきに述べた第10回ICADにおけるMCIに関する教育講演では、これについて論理記憶(エピソード記憶とほぼ同義)が重要だとされた。そして検査尺度としてWechsler Memory Scale改訂版の論理記憶とNew York University Paragraph delayed recallが望ましいとされた。

また、表1に示すようなMCIからADなど認知症に進展しやすい要因が示された。そして今後の

AD に対する治験では、これらの要因を制御したうえで効果を検討すべきだと強調された。

さらに ADNI で今後検討される事項についてもこの場で明示された。こうした傾向を知れば、縦断臨床研究の重要性がおのずと理解されることであろう。

## 利根プロジェクトの概要<sup>1)</sup>

著者らは 2001 年から厚生労働科学研究費により茨城県利根町において認知症の疫学にかかわる地域調査と予防のための介入研究を継続してきた。2006 年 3 月をもって調査研究はいったん終了したが、これまでの活動内容と成果を振り返ってみる。

### 1. 研究の背景

2001 年 5 月に実施の準備に入った。認知症領域に造詣の深い県内の医師の多くが保健師活動の充実ぶりを理由に、利根町を研究の場として推薦した。そこで同町の保健センターの村田啓子所長に計画の概要を説明してご協力いただけることになった。利根町は茨城県と千葉県の県境を流れる利根川に沿った人口約 2 万人の農業とベッドタウンの町である。東京の中心部から北東約 45 km に位置する。

つぎに町民にこの研究の目的を知らせた。すなわち、認知症に対する早期診断法の確立、ならびにその一次・二次予防法の開発と効果検証にあることを周知徹底した。

### 2. 方法

① 初回調査の準備……まず対象となる個人のリストを作成した。住民基本台帳を閲覧して 2001 年 5 月 1 日現在で 65 歳以上の人びとすべての住所と氏名、性別を記入した。そして認知症の解説と予防の可能性を記載した書類を個々に宛て郵送した。

調査は週 1 回のペースで、町内に 22 ある行政区を個々に巡回することで行った。各区の集会所を会場にして午前と午後 2 セッションを設けた。この後、無作為に抽出した対象において二次評価をした。

② 認知機能を評価する測度……前駆状態を診断するための集団スクリーニングバッテリー

(ファイブコグ)と個別バッテリー(テンミニ)を作成した。いずれも記憶、注意、言語、視空間、推論の能力を測る既存のテストからなる。まず、両測度のテスト・再テスト信頼性を確認した。標準化に関しては、テストの成績に年齢、性別のほか就学年数が有意な寄与をすることがわかった。これらの要因を制御したうえで、テストの成績を判定するソフトを作成した。さらに、この集団テストの成績や身体機能、基本的属性などを説明因子として扱い、前駆状態、認知症そして正常の判別に寄与する要因を検討した。

これらを利用して前駆状態と認知症の有病率を明らかにした。また“うつ”についても有病率を算出した。そこでつぎの結果が得られた。まず、認知症 10%、前駆状態は Clinical Dementia Rating (CDR)0.5 を用いて 40%、うつ病 4.5%である。

③ 介入法の開発……睡眠、運動、栄養からなる予防方法を開発した。睡眠については現時点の睡眠行動を調査して、それをもとに夜間睡眠の改善、短時間の昼寝の習慣づくりを行った。

運動介入については現時点での体力や機能のレベルを調査したうえで、楽しく在宅で実施可能な“フリフリグッパ”と称する有酸素運動を開発した。こうした運動習慣を根づかせること、ならびに認知症の啓発・推進をめざして 65 歳未満の住民ボランティアを組織した。これまで参加者の継続率は高値を維持しているが、推進員の活動が寄与していると思われる。

栄養では神経細胞の活性化という観点から EPA, DHA, 銀杏葉エキス, リコピンを含むサプリメントを服用してもらった。

④ 介入の継続……初年度調査に参加した人びとに対して、これらの介入活動への参加を勧誘した。その結果、約 400 名が参加を希望した。参加者はこの 3 種類のなかから参加種目をいくつでも選べる。初回の集会以降は介入の継続を促すために、運動は 1 月ごとに集会を催して丁寧な指導を行い、身体機能を評価した。栄養については 3 月に一度の集会を開き、指導のうえでサプリメントを配布した。そのうえでこれらの介入対象では 1 年ごとに認知機能、運動能力の評価と血液検査を行った。一方で介入不参加者をコントロールと

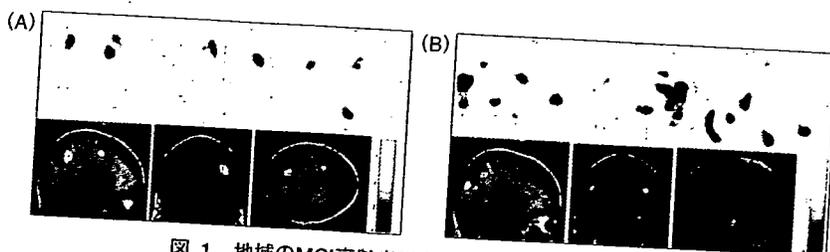


図 1 地域のMCI高齢者における脳血流の低下部位<sup>3)</sup>  
 初回 SPECT 解析結果. A: normal vs. pre dementia-1 SD(楔前部での血流低下),  
 B: normal vs. pre dementia-1.5 SD(海馬傍回でも血流低下).  
 $p < 0.01$ , uncorrected for multiple comparison, ext  $> 100$ .

して、3年後に初年度と同様の検査を実施した。  
 また、日誌帳を手渡し、参加している介入法の  
 実践状況を日々記入してもらった。

⑤ 介入効果の判定……介入参加者と介入には  
 参加しなかった住民によびかけて調査開始から3  
 年後に機能の評価・判定を行った。これには  
 1,052名の参加を得た。さらに、平成17年(2005)  
 の10~12月にかけてこの集団スクリーニング参  
 加者のなかから約400名を無作為に選んで個別面  
 接を行い、認知・気分の評価をすることで介入の  
 効果を検討した。

### 3. 介入の成果

① 記憶・運動能力・体力・うつ症状改善……  
 注目した5種類の認知機能のうち、記憶に限って  
 学習効果を考慮したうえでも有意な介入効果が  
 あった。また、筋力や持久力の面でも有意な改善  
 があつた。さらに、Geriatric Depression Scale  
 (GDS)で評価した主観的なうつ気分にも改善が認  
 められた。

② 認知症移行率などからみた介入効果……  
 1,052名の参加者のうち、われわれがあらたに認知  
 症に進展したと判断した者が介入群で3.1%、非介  
 入群では4.3%あつた。

また、5つの認知テスト結果については介入群  
 において初回の認知機能レベルがどのようなもの  
 であれ、有意な得点上昇を認めた。

初回評価で認知状態にないと判断された965  
 名(知的正常665名、前駆状態(CDR0.5)300名)の  
 なかから3年後には37名(3.8%)があらたに認知  
 状態に至つた。したがって、1年間当りの認知  
 症発症率は1.3%である。この値は従来の類似疫学  
 調査の結果と近似している。なお初回評価におけ

る知的正常665名から4名(0.6%)、前駆状態  
 (CDR0.5)300名から33名(11%)が認知状態に  
 進行した。

初回評価の知的正常665名から54名(8.1%)が  
 前駆状態(CDR0.5)へと進行した。つまり1年間当  
 りの前駆状態発症率は2.7%であり、この値は従来  
 の報告結果の平均値程度である。

③ 脳画像の検討……脳画像検査としては、形  
 態を測るMRI、脳血流をみるSPECTを実施した。  
 おもな対象は前駆状態および知的に健常と判断さ  
 れた方々である。認知症の診断を確認する目的で、  
 認知症と診断された方々の一部にも参加しても  
 らつた。

近年、AD最初期の局所脳血流の低下は海馬で  
 はなく、帯状回後部・楔前部と頭頂葉に現れると  
 される<sup>2)</sup>。今回の画像研究においては従来の報告と  
 は異なり地域の対象においてもこのことが確認さ  
 れた<sup>3)</sup>(図1)。

初回、知的にも画像的にも正常な人を対象に、  
 現在も症例を加えつつ変化を検討中である。

④ バイオロジカルマーカー……とくに体液中  
 に含まれる物質をADのマーカーとして注目して  
 きた。アポリポ蛋白や各種の脂質、それに末梢血  
 液中のAβの時間的推移に注目してきた。アミロ  
 イドがADのsurrogate markerであるのかどうか  
 は現時点では定かでない。しかし、Aβがこの疾患  
 のメカニズムにおいて、かなり上流からかかわつ  
 ていることは事実と思われる。

従来、血漿中のものしか測定できなかったAβ  
 だが、最近では血清中Aβを高感度で測れる技術  
 が開発されている。本研究の参加者のなかでも正  
 常からMCI、MCIからADへのコンバーターにお

ける Aβ がこのような方法で明らかにされると思われる。

サイド  
メモ

### ミレニアムプロジェクト

平成 11(1999)年 12 月に 2,500 億円の予算枠で国家的プロジェクトとして内閣総理大臣決定されたのがミレニアムプロジェクトである。

とくに高齢化社会に関しては“ヒトゲノム”として高齢化社会に対応し個人の特徴に応じた革新的医療の実現がめざされた。そこでは“2004 年度を目標に、認知症、癌、糖尿病、高血圧などの主要な疾患の遺伝子の解明に基づくオーダーメイド医療を実現する”と記された。

その基本概要としては 3 万の遺伝子の解析があり、ヒトゲノムのなかで個人差のある部分(1 塩基多型: SNP)の探索・解析があった。この基礎のうえで具体的に、①疾患関連遺伝子・薬剤反応性関連遺伝子の発見、②オーダーメイド医療などによる治療成績の向上、③入院患者数や死亡者数を削減する画期的新薬の開発が着手された。

### まとめ

平成 11 年(1999)12 月に決定された国家的プロジェクトにミレニアムプロジェクトがある(「サイドメモ」参照)。

“ヒトゲノム”として認知症の関連遺伝子解明に基づくオーダーメイド医療の実現も盛り込まれた。だが現時点では必ずしも期待どおりの成果は上がっていない。

その一因として個人データが横断面のもので縦断的な情報が欠如しているという指摘がある。そのため精緻な亜分類ができないからというのである。それだけに縦断研究の重要性が再認識される。

### 文献

- 1) 朝田 隆: 厚生労働科学研究費補助金長寿科学総合研究事業痴呆性疾患の予防介入に関する研究平成 16~17 年度総合研究報告書, 2006.
- 2) Matsuda, H. et al.: Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J. Nucl. Med.*, **43**: 304-311, 2002.
- 3) 根本清貴・他: 軽度認知機能障害の脳血流および形態変化—茨城県利根町における横断研究. *Dementia Japan*, **18**: 263-273, 2004.

# 疾患研究：アルツハイマー病の場合

井原康夫

Yasuo IHARA

同志社大学生命医科学部設置準備室教授

ドイツの精神医学者 Alois Alzheimer がアルツハイマー病 (Alzheimer disease ; AD) の女性患者を報告してからちょうど 100 年が経った。はじめの 60 年間は、AD 及びアルツハイマー型老年痴呆の病理学的位置づけに費やされ、残りの 40 年間は現代的につまり分子レベルの研究に費やされた。1980 年代初頭からの研究の進展は急速で、この 4 半世紀に AD の基本的な病態が解明され、また治療戦略の道筋がつけられたといつてよいだろう。

医学部臨床系における研究とは、疾患研究そのものである。すなわち、ある疾患の成因を研究して治療に結びつけようと努力する。例えば内科系においては、糖尿病の研究、心筋梗塞の研究などである。私が入局したばかりの東大病院神経内科では、その少し前まで SMON (subacute myelo-optico-neuropathy) の解明に全力を挙げていた。いずれにしても、このような研究は臨床系の固有の研究であり、基礎医学系の研究者、ましてや薬学部卒または理学部卒の研究者が参加するということはまずない。ある意味でこのような研究は閉鎖的である。

しかし AD 研究では多くの異分野の研究者が参入した。AD 研究でなぜこのようなことが起こったのか。第 1 には、先進諸国においては AD が健康上の、また社会経済上の重大な関心事であったこと、が挙げられる。第 2 には、病態が急速に整理され、材料としてはヒト剖検脳を用いなくともマウス、培養細胞で十分という時期にすぐに到達した。第 3 には、特に米国にあてはまるが、AD 研究のためのグラントが急拡大したこと。第 4 には、代表的 AD 研究パイオニアの 1 人としてドイツのタンパク化学者 Konrad Beyreuther, PhD がいたこと、が挙げられるだろう。この最後の点に関しては意外と大きな影響があったのではないかと思われる。

90 年代に AD の 3 つの原因遺伝子、APP ( $\beta$ -amyloid precursor protein), PS 1 (presenilin 1), PS 2 (presenilin 2) が確立されてからの猛烈な研究の進展は、多数の PhD がこの分野へ参入したことによる。その結果、presenilin biology と呼ぶべき分野が開け、この謎多き膜タンパク質の多機能が明らかにされたのである。Mike Wolfe による "Presenilin is  $\gamma$ -secretase" 仮説提出は、彼が長年 HIV protease inhibitor デザインに携わっていたからこそできたのだろう。AD 治療法として最も進んでいるワクチン療法などは、PhD であつて初めて思いつくことであつて、MD ではなかなか思いついて実行できなかったのではないかと思う。Dale Schenk は、ワクチン接種で産生された A $\beta$  抗体の 0.1% でも脳内に入れば効果があると考えたという。私を含めて MD は、血液脳関門があり、血液内の高分子はまず関門を通り抜けることができないと医学生時代にすり込み教育を受けており、とても Schenk のような柔軟な発想は困難であつたらう。

このように短期間における AD 研究の急速な進展は、多くの異なった分野の研究者の参入に負うところが大きいと思われる。それぞれの分野の特長を生かした成果が全体としては AD 病態解明、治療開発の大きな流れを作っているのは見事としかいいようがない。

# FDG-PETによるAlzheimer病の診断

Diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET



伊藤 健吾

Kengo Ito

国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部

©Alzheimer 病の診断における FDG-PET の有用性についてはすでに多くの報告があり、科学的エビデンスが確立されているが、SPM や 3D-SSP など画像統計解析を利用することでさらに診断能の向上が期待できる。現在、FDG-PET による Alzheimer 病の診断は日本では健康保険未適用であるため、早期の保険適用が望まれる。また、Alzheimer 病の早期診断においても FDG-PET は軽度認知障害(MCI)の段階で将来の Alzheimer 病への進展を予測できるとされており、前向き臨床試験による科学的エビデンスの確立が期待されている。FDG-PET は今後の AD 治療薬の臨床試験の精度向上、効率化のための総合的な評価システムにおいても重要な役割が期待されている。



軽度認知障害(MCI)、Alzheimer病、早期診断、FDG-PET、臨床試験

Alzheimer 病(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軽度認知障害(mild cognitive impairment : MCI)の段階では AD への進展を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  $\tau$  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。

このような状況で、単光子放出型断層撮影(single photon emission computed tomography : SPECT)/陽電子放出型断層撮影(positron emission tomography : PET)や磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging : MRI)など脳画像に対する期待はとくに大きい。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出ているが、アメリカ神経内科アカデミーの報告では、認知症の診断における核医学検査の有用性につい

てのエビデンスはいま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、アメリカでは、臨床的に AD と前頭側頭型認知症の鑑別が困難な症例という条件つきながら、2004 年にはじめて $^{18}\text{F}$ フルオロデオキシグルコース( $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucose : FDG)を用いた PET(FDG-PET)の保険適用(Medicare)が開始された。MCI、早期 AD については現時点ではエビデンスが十分でないとされたが、現在 FDG-PET の有用性を実証するため大規模な臨床試験が実施されている。日本ではまだ AD に対して FDG-PET は保険適用となっておらず、1 日も早い保険適用が望まれている。

## FDG-PETによるADの診断

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

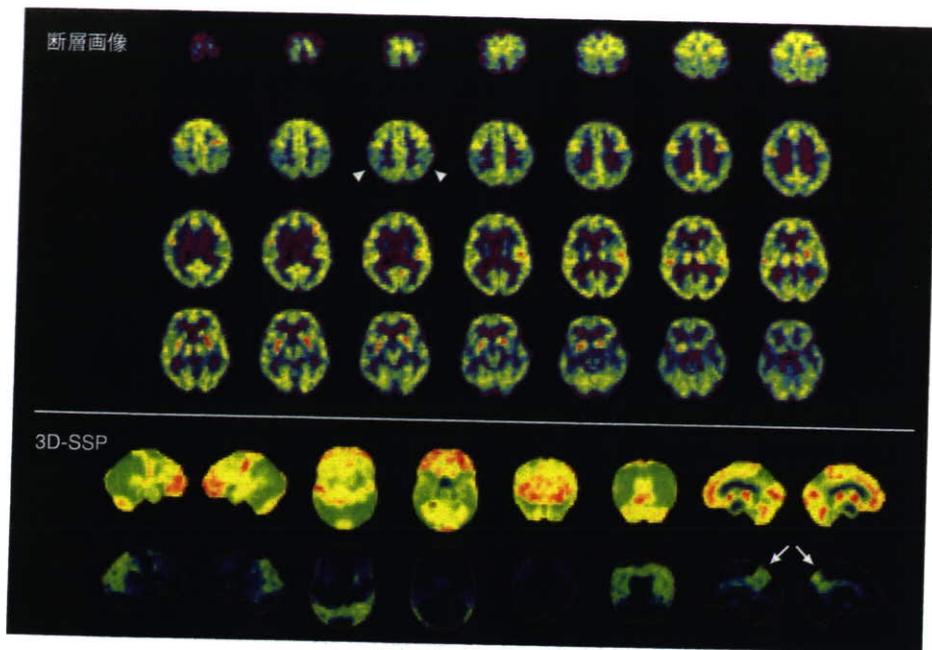


図 1 ADの典型例

FDG-PET の断層画像では両側頭頂葉での糖代謝の低下(矢尻)は容易に認識できるが、脳の内側に位置する楔前部から後部帯状回での変化は理解し難い。しかし、下段の 3D-SSP 表示ではその部位での変化が明瞭となる(矢印)。

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。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) といった画像の統計解析手法を用いると容易に認識できるようになる。SPM, 3D-SSP では方法に違いがあるが、ともに画像の解剖学的標準化といって、形態・大きさの異なる個人の脳を数学的に共通の鋳型にはめ込むように変形し、すべての脳を同一の三次元座標上で扱うことにより画素ごとに統計処理を行うことが可能となる。そして統計学的に有意に低下あるいは上昇している領域を全脳について視覚的に容易に認識できるよう表示することができる。実際には画素ごとに正常データベースと比較して統計学的に有意に低下あるいは上昇している領域を z-score の map (z-score map) として表示する。正常データベースは画素ごとに平均値と標準偏差のデータをもっていて症例の画素値と平均値との差が標準偏差の何倍になるかを示すのが z-score である。したがっ

て、z-score が大きいほどその画素は正常平均より離れた画素値をもっていることになる。これまで用いられてきた断層画像の視察による評価あるいは関心領域を設定する評価法では読影者の主観的要素を排除できなかったが、この問題が解決されて、より客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。代表的な症例を図 1 に示す。

Silverman のレビュー<sup>1)</sup>では AD の診断能は、剖検脳の病理診断をゴールデンスタンダードにした場合、NINCDS-ADRD, DSM-IV などの臨床診断基準による診断で probable AD は感度 66%, 特異度 77% であるが、FDG-PET による診断では感度 91.5%, 特異度 70% と報告され、臨床診断基準によるよりも FDG-PET の診断能が高いとされている。SPM や 3D-SSP などの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比では probable AD を対象とした場合、視覚的評価の感度 79%, 特異度 88% から、3D-SSP では感度 94%, 特異度 99% に診断能が向上したと報告されている<sup>2)</sup>。

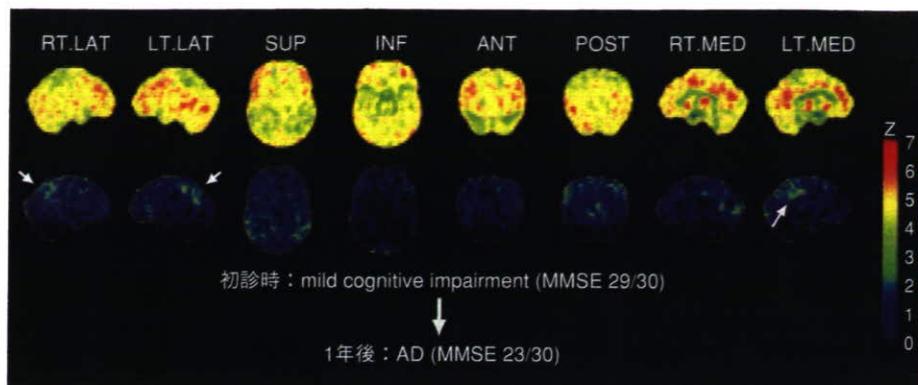


図 2 MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例  
後部帯状回での変化は右側ではわずかな変化しか認めないが、左側では比較的是っきりしている(矢印).

### 他のモダリティとの対比

脳血流 SPECT に比べて FDG-PET は、分解能、吸収補正の精度などで優れているので、より高い診断能であることが予想される。両者を直接対比した報告では全般的に SPECT の集積低下より PET の集積低下のほうが明瞭で、SPM 解析における閾値の変化に対しても PET のほうが安定した結果が得られる。PET のほうが SPECT より感度が高いので、診断能では 15~20% 程度高くなるといわれている<sup>1)</sup>。

MRI の第 1 の目的は、脳梗塞、脳出血、硬膜下血腫、腫瘍、水頭症などの認知機能低下をきたす器質的疾患の除外である。一方、MRI はコントラスト分解能が高く、冠状断を含め多方向の断層像が容易に得られることから、AD の診断では海馬および海馬傍回(嗅内野皮質)の萎縮の評価に有用である。海馬および海馬傍回の萎縮の評価には、視察、体積測定が用いられてきた。体積測定は MRI の連続した thin slice 上で関心領域を設定するという作業のため時間がかかり、客観性、再現性にも問題があるが、嗅内野皮質の測定では AD と健常人の鑑別で感度 90%、特異度 94%、正診率 92% というような良好な成績が報告されている<sup>3)</sup>。

最近では関心領域を設定する場合の欠点を克服するため、解剖学的標準化を利用して画素ごとに評価を行う voxel-based morphometry (VBM) が用いられるようになってきた。VBM を用いて早期の AD と健常人の鑑別を行った場合、正診率

87.8% と後述する FDG-PET による早期診断に匹敵するような成績が報告されている<sup>4)</sup>。

今後、FDG-PET と MRI の診断能の比較、相補性の検討などが行われる必要がある。

### FDG-PET による早期診断の可能性

認知症の前段階である MCI でも、早期の AD と同様に楔前部から後部帯状回にかけてのグルコース代謝の低下がみられるものは短期間に進行して AD へ移行する可能性が高いといわれているので、SPM や 3D-SSP を用いた画像の統計解析による診断が有用である。

図 2 には物忘れを主訴に当施設の外来を受診した MCI の症例を提示する。初診時には臨床的に AD の診断基準を満たさず、MCI とされたが、1年後に AD へ移行した症例である。初診時の FDG-PET の 3D-SSP 所見ではこの時点ですでに後部帯状回のみならず、頭頂葉皮質に糖代謝の低下がみられ、早期 AD が疑われる所見である。

FDG-PET による AD の早期診断の報告としては 3D-SSP を用いた検討で、感度 94%、特異度 99% が報告されている<sup>2)</sup>。また、大規模な多施設共同試験によるものでは MMSE  $\geq$  27 の超早期例に限って解析しても感度 83%、特異度 82% と報告されている<sup>5)</sup>。ただし、この研究では画像統計解析ではなく、画像の解剖学的標準化と関心領域による解析を組み合わせている。また最近では、MCI を対象に 2 年以内での AD への進展予測を 3D-

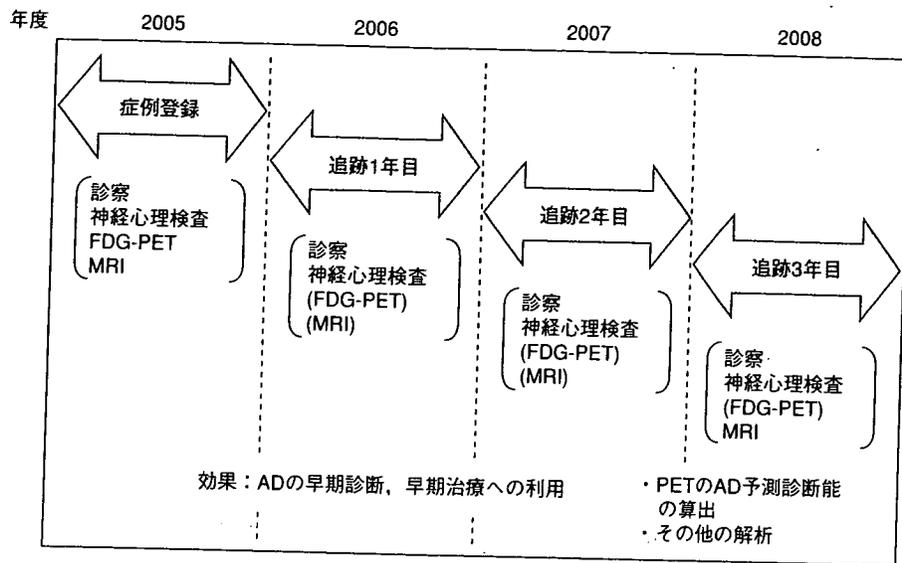


図3 SEAD-Japan研究の概要

SEAD-JapanはMCIを対象とする前向きコホート観察研究であり、登録されたMCIの症例は登録時の臨床および画像評価を終了後、3年間にわたり臨床経過が観察される。この間1年ごとに臨床評価、必要に応じて画像検査が行われる。

SSPで検討し、感度92%、特異度89%と報告され、APOE genotypeとの併用によりさらに精度が上がる」と報告されている<sup>6)</sup>。

### 科学的エビデンスの確立を目標とする臨床試験

このようにFDG-PETによるADの早期診断はおおいに期待されているが、FDG-PETがADと前頭側頭型認知症との鑑別において保険適用されているアメリカでも、早期診断などそれ以外の適応については科学的エビデンスが不十分とされている。

こうした状況を踏まえ、日本ではFDG-PETによるADの早期診断について科学的エビデンスを確立するため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学総合研究事業の一環として“MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究”が2005年度から開始された。この研究の、英語名“Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan”の略がSEAD-Japanである<sup>7)</sup>。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断におけるFDG-PETの役割を明らかにすることを主目的とした多施設共同の前向きコホート研究である(図3)。MCI患者を前向き登録し、登録時にFDG-

PET, MRI, 神経心理検査を実施し、MCIからADへの進展を確認するために初回評価後3年間の追跡調査を行って、それらの予測診断能を総合的に評価する。本研究の成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで科学的エビデンスに基づいたADの早期診断、早期治療が可能となり、高齢社会における社会的要請にも応えることができる。

一方、アメリカでは現在より大規模な前向き臨床試験が進行中であり、2005年から全米50施設が参加して、ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)がはじまっている。この試験は、MCI 400例、AD 200例、正常 200例という大規模な症例集積を行って、ADの早期診断のみならず、進行評価におけるPET, MRI, 生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている。今後のAD治療薬の臨床治験の精度向上、効率化のために総合的な評価システムの確立を最終目標としており、その成果が期待されている<sup>8)</sup>。

### 文献/URL

- 1) Silverman, D. H. : Brain <sup>18</sup>F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias : comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J. Nucl. Med.*, 45 : 594-

- 607, 2004.
- 2) Burdette, J.H. et al.: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. *Radiology*, **198**: 837-843, 1996.
  - 3) Juottonen, K. et al.: Comparative MR analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.*, **20**: 139-144, 1999.
  - 4) Hirata, Y. et al.: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage*, **28**: 1014-1021, 2005.
  - 5) Herholz, K. et al.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, **17**: 302-316, 2002.
  - 6) Drzezga, A. et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J. Nucl. Med.*, **46**: 1625-1632, 2005.
  - 7) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: <http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>
  - 8) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>

**人に、環境に、やさしい医薬品づくり。** Hope for all people's health

処方せん医薬品<sup>※</sup> 注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること  
 肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

**強力ネオミ/ファージェン<sup>®</sup>**

包装 20mL×10管、20mL×30管、5mL×5管、5mL×50管 薬価標準収載

処方せん医薬品<sup>※</sup> 注) 注意-医師等の処方せんにより使用すること  
 肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

**強力ネオミ/ファージェン<sup>®</sup> P 20mL**

包装 20mL×10管、20mL×30管 薬価標準収載

肝臓疾患用剤・アレルギー用薬

**グリチロン<sup>®</sup>錠**

包装 100錠(PTP)、300錠(PTP)、500錠(PTP)、1,000錠(バラ)、2,100錠(PTP)、5,000錠(PTP)

「効能・効果」、「用法・用量」、「禁忌を含む使用上の注意」等は、現品添付文書をご参照ください。  
 \* 資料は当社学術部担当者にご請求ください。

製造販売元

**UT 株式会社 ミ/ファージェン 製薬**

[資料請求先] 学術部 〒107-0052 東京都港区赤坂8-10-22 TEL03(3402)6198

2006年4月作成

## Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients

Takashi Nihashi · Hiroshi Yatsuya  
Kazumasa Hayasaka · Rikio Kato · Shoji Kawatsu  
Yutaka Arahata · Katsushige Iwai · Akinori Takeda  
Yukihiko Washimi · Kumiko Yoshimura  
Kanakano Mizuno · Takashi Kato · Shinji Naganawa  
Kengo Ito

Received: December 19, 2006 / Accepted: February 23, 2007  
© Japan Radiological Society 2007

### Abstract

**Purpose.** The purpose of this study was to evaluate and compare the diagnostic ability of 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG) positron emission tomography (PET) and *N*-isopropyl-*p*-<sup>123</sup>I iodoamphetamine single photon emission computed tomography (IMP-SPECT) using three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) in patients with moderate Alzheimer's disease (AD).

**Materials and methods.** FDG-PET and IMP-SPECT were performed within 3 months in 14 patients with probable moderate AD. Z-score maps of FDG-PET and IMP-SPECT images of a patient were obtained by comparison with data obtained from control subjects. Four expert physicians evaluated and graded the glucose hypometabolism and regional cerebral blood flow (rCBF), focusing in particular on the posterior cingulate gyri/precuneus and parietotemporal regions, and determined the reliability for AD. Receiver operating characteristic (ROC) curves were applied to the results for clarification. To evaluate the correlation between two modalities, the regions of interest (ROIs) were set in the posterior cingulate gyri/precuneus and parietotemporal region on 3D-SSP images, and mean Z-values were calculated.

**Conclusion.** No significant difference was observed in the area under the ROC curve (AUC) between FDG-PET and IMP-SPECT images (FDG-PET 0.95, IMP-SPECT 0.94). However, a significant difference ( $P < 0.05$ ) was observed in the AUC for the posterior cingulate gyri/precuneus (FDG-PET 0.94, IMP-SPECT 0.81). The sensitivity and specificity of each modality were 86%, and 97% for FDG-PET and 70% and 100% for IMP-SPECT. We could find no significant difference between FDG-PET and IMP-SPECT in terms of diagnosing moderate AD using 3D-SSP. There was a high correlation between the two modalities in the parietotemporal region (Spearman's  $r = 0.82$ ,  $P < 0.001$ ). The correlation in the posterior cingulate gyri/precuneus region was lower than that in the parietotemporal region (Spearman's  $r = 0.63$ ,  $P < 0.016$ ).

T. Nihashi (✉) · K. Hayasaka · R. Kato  
Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology, 36-3 Gengo, Morioka-Cho, Ohbu 474-8522, Japan  
Tel. +81-562-46-2311; Fax +81-562-48-2373  
e-mail: dr284@hotmail.com

H. Yatsuya  
Department of Public Health, Nagoya University School of Medicine, Nagoya, Japan

S. Kawatsu  
Department of Radiology, Kyoritsu General Hospital, Nagoya, Japan

Y. Arahata · K. Iwai · A. Takeda · Y. Washimi  
Department of Neurology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Ohbu, Japan

K. Yoshimura · K. Mizuno · T. Kato · K. Ito  
Department of Brain Science and Molecular Imaging, National Center for Geriatrics and Gerontology, Ohbu, Japan

S. Naganawa  
Department of Radiology, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

**Key words** 3D-SSP · Alzheimer's disease · SPECT · PET

## Introduction

For the clinical diagnosis of Alzheimer's disease (AD), regional glucose metabolism and cerebral blood flow (rCBF) are measured by positron emission tomography (PET) and single photon emission computed tomography (SPECT), respectively. Several studies have reported that changes in the regional glucose metabolism or rCBF are useful for the diagnosis of AD.<sup>1–3</sup>

Recent computational advances have improved the detection of regional metabolic and perfusion change using three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP) or statistical parametric mapping (SPM) for the clinical diagnosis.<sup>9–16</sup> These two methods use PET and SPECT to analyze an individual brain in comparison with a standard brain, after stereotactic normalization, pixel by pixel or voxel by voxel. Ishii et al. showed that the fully automatic diagnostic system, using 3D-SSP, was able to perform at a diagnostic level similar to that of the visual inspection of conventional axial images by experts using the glucose analog 2-[<sup>18</sup>F]-fluoro-2-deoxy-D-glucose (FDG)-PET.<sup>17</sup> Imabayashi et al. showed that the ability of 3D-SSP to discriminate early AD patients from control subjects was superior to that of visual inspection.<sup>14</sup> Tang et al. reported that the addition of 3D-SSP to the transaxial section display of SPECT improved the reproducibility and the diagnostic performance of AD.<sup>12</sup>

In terms of a comparison between PET and SPECT, it is apparent that PET has the advantage of greater sensitivity and greater spatial resolution. SPECT is the most widely available modality for functional neuroimaging techniques to evaluate dementia. Because the availability of PET is limited, PET is not used as often as SPECT clinically. Recently, the use of 3D-SSP or SPM has enabled the diagnosis of AD with greater accuracy.

Few reports have made a direct comparison of the diagnostic ability between PET and SPECT using statistical brain mapping methods in the same patients. Therefore, the purpose of the present study is to compare the ability to discriminate an AD pattern from healthy subjects using a 3D-SSP analysis of FDG-PET and *N*-isopropyl-<sup>123</sup>I iodoamphetamine (IMP)-SPECT with visual interpretation by four expert physicians.

## Methods

### Subjects

Informed consent was obtained from all subjects prior to their participation in this study, which was approved by the ethics committee at our institution. FDG-PET and IMP-SPECT were performed on 14 patients (6 men, 8 women) within at least 3 months. The mean age was  $70.1 \pm 8.5$  years. These patients were diagnosed as having probable AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke (NINCDS) and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (ADRDA) criteria. The mean score of the Mini-Mental State Examination (MMSE) for these patients was  $18.8 \pm 4.3$ . For the FDG-PET study, seven subjects (four men, three women; mean age 61.2 years) participated as normal controls (NC), and for the IMP-SPECT study, nine subjects (two men, seven women; mean age 70.1 years) participated as normal controls.

### FDG-PET

An ECAT EXACT HR 47 PET camera (Siemens/CTI, Germany) was used, and imaging was performed using two-dimensional acquisition at 60 min after intravenous administration of <sup>18</sup>F-FDG (370 MBq). Before FDG-PET scanning, the subjects rested in a supine position with eyes closed in a quiet room. The collected data were reconstructed into  $128 \times 128$  pixel image matrices. Tissue attenuation of annihilation photons was corrected by transmission scans using rotating <sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga line sources. The in-plane spatial resolution was  $4.0 \times 3.9$  mm in full-width at half-maximum (FWHM). The patient fasted for at least 6 h prior to the examination. Normal glucose levels were confirmed prior to the PET scan.

### IMP-SPECT

A total of 222 MBq (6 mCi) of <sup>123</sup>I-IMP (Nihon Medipysics, Hyogo, Japan) was injected into an antecubital vein while the subjects rested in a supine position with eyes closed in a quiet room. A single blood sample was obtained from the brachial artery between 9 and 10 min after the <sup>123</sup>I-IMP administration. SPECT scanning was carried out between 15 and 45 minutes after injection using a two-head rotating GCA 7200DI gamma camera (Toshiba, Tokyo, Japan) fitted with low-energy, high-resolution collimators. The data were acquired in  $128 \times 128$  matrices through a  $18^\circ$  rotation at an angle interval of  $4^\circ$ . The projection data were prefiltered through a Butterworth filter and reconstructed using a Ramp back-