



図4 健常高齢者およびアルツハイマー病患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  PET画像  
(投与後20分から40分までのSUV加算画像)

との比較で実施された<sup>16</sup>。 $[^{11}\text{C}]\text{SB-13}$ のAD患者におけるPET画像は、先に述べたPIBと同様の集積パターンを示す。定量解析値では大脳皮質における健常者-AD患者群間のデータにほとんどオーバーラップがみられず、AD診断における有用性を示唆する結果が得られている。

#### d. $[^{123}\text{I}]\text{IMPY}$

SB-13と同じく、ペンシルバニア大学で開発されたSPECT用プローブである<sup>19</sup>。正常脳組織からのクリアランスは速やかであり、APPトランスジェニックマウスにおけるオートラジオグラフィでは、アミロイド斑の分布に一致した集積像を示す。 $[^{123}\text{I}]$ 標識体を用いた臨床研究が米国で開始されており、投与後20-30分の集積画像でAD患者と健常者が良好に鑑別されることが示されている。

#### e. $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$

東北大学と株式会社ビーエフ研究所の共同研究グループは、アミロイドイメージング用プローブの候補化合物としてベンゾオキサゾール誘導体の一連の化合物を見いだした<sup>16,17)</sup>。基礎検討では、その多くが高いBBB透過性を有し、老

人斑への結合選択性に優れていた。その最適化化合物であるBF-227の $^{11}\text{C}$ 標識体の臨床評価が現在我が国で進行中である。AD患者のPET画像を健常者と比較すると、投与後20分以降の段階で側頭葉や頭頂葉を中心とした大脳皮質でプローブの集積上昇を認める(図4)。白質や脳幹部では、PIBと同様に非特異的なプローブの集積がみられる。またMCI症例における検討では、PIBと同様、AD患者に近い集積を示す症例と健常者と同レベルの集積を示す症例に分かれる。AD患者における $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ の集積分布は、病理学的研究で示されているneuritic plaqueの蓄積分布に近く、成熟した老人斑の蓄積量を反映していることが示唆される。

### 3. 今後の課題と展望

以上のような知見から、アミロイドイメージングがAD診断に有用であることは疑いの余地がない。ただし、PETでの計測値が老人斑の蓄積量をどの程度忠実に反映しているかについては明らかにされておらず、画像所見と病理所見の対比を通じた検証が求められる。現在最も臨

床で使用されている PIB は<sup>11</sup>C 標識であり、半減期が 20 分と短い。このため、FDG で行われているようなサイクロトロンを保有しない施設へのデリバリー供給は困難である。幸いなことに、FDG-PET の腫瘍性疾患への保険適用と PET 検診の流行によって、PET スキャナーを導入する医療機関は近年急増している。よって今後アミロイドイメージングの普及のためには、優れた<sup>18</sup>F 標識プローブの開発と自動標識合成装置の製品化が課題となる。

PET/SPECT 以外の計測手法として期待したいのは、核磁気共鳴(MR)と近赤外光を用いたイメージングである。MR に関しては、高磁場 MR を用いて老人斑を形態画像として可視化する方法、あるいは老人斑に結合し MR でコントラストの得られるプローブを用いて画像化する手法が検討されている<sup>10)</sup>。近赤外光イメージングは、計測機器の製造コストが PET や MRI に比べて低いことが長所であり、可搬性を確保できればベッドサイドでも検査が実施できる。600 nm を超える長波長の蛍光を有し、老人斑

への結合性と BBB 透過性を両立したプローブが開発されれば、プローブの静脈内投与後に頭部の蛍光を検出することによってアミロイドイメージングが可能になる。動物実験レベルでは老人斑を非侵襲的に検出できており<sup>10)</sup>、将来の実用化が強く期待される。

## おわりに

冒頭で述べたように、AD の進行を抑止する根本的治療薬が開発された暁には、AD 患者の治療は、発症前段階における予防的治療介入の方向へ指向されるであろう。アミロイドイメージングを用いて AD の発症前診断を行う場合には、AD へ確実に進行する病的プロセスと正常加齢をどこで線引きするかが問題となる。多数の健常人を長期にわたってフォローアップし、老人斑蓄積量と認知機能レベルの変化を経時的に評価すれば、正常と異常を区別するカットオフ値を設定することができる。そのためにも、多くの臨床施設で本検査が実施できるような環境整備が必要である。

## ■文 献

- Hardy JA, Higgins GA: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis. *Science* **256**: 184-185, 1992.
- Price JL, et al: Neuron number in the entorhinal cortex and CA1 in preclinical Alzheimer disease. *Arch Neurol* **58**: 1395-1402, 2001.
- Aisen PS: The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* **19**: 989-996, 2005.
- Agdeppa ED, et al: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci* **21**: RC189, 2001.
- Shoghi-Jadid K, et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **10**: 24-35, 2002.
- Klunk WE, et al: Uncharged thioflavin-T derivatives bind to amyloid-beta protein with high affinity and readily enter the brain. *Life Sci* **69**: 1471-1484, 2001.
- Mathis CA, et al: Synthesis and evaluation of <sup>11</sup>C-labeled 6-substituted 2-arylbenzothiazoles as amyloid imaging agents. *J Med Chem* **46**: 2740-2754, 2003.
- Klunk WE, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**: 306-319, 2004.
- Price JC, et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* **25**: 1528-1547, 2005.
- Lopresti BJ, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* **46**: 1959-1972, 2005.
- Mintun MA, et al: [<sup>11</sup>C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer

- disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006.
- 12) Fagan AM, et al: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol* **59**: 512-519, 2006.
  - 13) Ono M, et al: <sup>11</sup>C-labeled stilbene derivatives as Abeta-aggregate-specific PET imaging agents for Alzheimer's disease. *Nucl Med Biol* **30**: 565-571, 2003.
  - 14) Verhoeff NP, et al: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [<sup>11</sup>C]SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry* **12**: 584-595, 2004.
  - 15) Kung MP, et al: IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. *Brain Res* **956**: 202-210, 2002.
  - 16) Okamura N, et al: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* **24**: 2535-2541, 2004.
  - 17) Shimadzu H, et al: Novel probes for imaging amyloid- $\beta$ : F-18 and C-11 labeling of 2-(4-aminostyryl) benzoxazole derivatives. *J Label Compd Radiopharm* **47**: 181-190, 2004.
  - 18) Higuchi M, et al: 19F and 1H MRI detection of amyloid beta plaques in vivo. *Nat Neurosci* **8**: 527-533, 2005.
  - 19) Hintersteiner M, et al: In vivo detection of amyloid-beta deposits by near-infrared imaging using an oxazine-derivative probe. *Nat Biotechnol* **23**: 577-583, 2005.

## 特集

## 認知症の脳形態・機能画像



## アミロイドイメージング

岡村信行, 谷内一彦

## 抄録

老人斑、神経原線維変化の脳内蓄積は、アルツハイマー病を代表する脳病理変化である。このような病理像の存在を生前に証明する方法として、近年、positron emission tomography (PET) を用いて、老人斑の非侵襲的計測が可能となった。アミロイドイメージングと呼ばれる本検査法は、アルツハイマー病早期診断の精度を飛躍的に高めるばかりでなく、抗アミロイド療法の薬効評価系としての応用も期待される。

Key words : アルツハイマー病, 老人斑, アミロイドβタンパク, positron emission tomography (PET), 早期診断

老年精神医学雑誌 18 : 855-860, 2007

## はじめに

認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) では、最近 20 年間の研究の進歩によって、病因と考えられる物質 (アミロイドβタンパク) が特定され、その過剰蓄積が引き金となって神経細胞死がもたらされるという“アミロイド仮説”が広く支持されるに至っている<sup>1,2)</sup>。さらにこの仮説に基づき、アミロイドβタンパクの過剰蓄積を抑制する治療ストラテジーが確立されようとしている<sup>3)</sup>。そうなれば、これまで対症療法のみで経過観察とされていた AD は、可能なかぎり早期段階から積極的に診断し、原因療法を施すことが求められる。

AD 患者数の増加に伴い、AD 患者の診療に限られた専門医のみに託されていた時代は終わり、一般の臨床医がその診療に携わることも増えてきた。認知症の診断は、本来、高度の専門知識と労力を

要する作業である。これを専門医以外でも容易に正診を導けるようにするためには、客観性の高い診断補助法の開発が望まれる。

近年、生体内分子の非侵襲的画像化を目指した分子イメージング法が脚光を浴びており、臨床応用に際しては positron emission tomography (PET) が多用されている<sup>4)</sup>。この手法を応用し、線維化したアミロイドβタンパクに選択的に結合する低分子化合物 (プローブ) をポジトロン核種で標識し、生体に投与すれば、老人斑沈着を非侵襲的にモニタリングすることができる<sup>5,6)</sup>。このような“アミロイドイメージング”と呼ばれる画像診断法は、線維化したアミロイドβタンパクが過剰に蓄積した症例を早期段階で見いだすことのできる理想的なツールといえる。本稿ではアミロイドイメージングに関するこれまでの研究の進歩と将来への展望について述べたい。

## アミロイドイメージングの意義

AD における臨床像と病理像を比較した場合、臨床的には軽度認知障害 (Mild Cognitive Impair-

Nobuyuki Okamura, Kazuhiko Yanai : 東北大学大学院医学系研究科機能薬理学分野

〒980-8575 宮城県仙台市青葉区区陵町 2-1

ment; MCI) に相当するごく早期の段階でもアミロイド  $\beta$  タンパクを主要構成成分とする老人斑の蓄積がかなり進行しており、AD の病理像は、この時点で完成に近づいていると考えられる<sup>19)</sup>。これは、病理学的には高度に進行した状態にまでならないと臨床症状が現れず、AD の臨床診断が下せないことを意味する。がんに例えるならば、末期の手の施しようのない状態で、初めて臨床診断が下るようなものである。もしアミロイド仮説が正しいならば、臨床的にはまったく無症候の状態でも、病理学的には AD に近い病理像を呈する段階 (preclinical AD) が存在するはずである<sup>20)</sup>。このように、AD の臨床像と病理像の間に大きな乖離が存在しており、この乖離を埋めるのがアミロイドイメージングの役割である。

現在の AD 診断における問題点は、がんにおける腫瘍マーカーや画像診断のように、病因となる因子の変化をダイレクトに把握できる検査指標が不足していることである。中枢神経疾患の病態を比較的良好に反映する脳脊髄液検査 (アミロイド  $\beta$  タンパクやタウタンパクの定量) は AD 早期診断に有用であるが<sup>18)</sup>、その侵襲性から、軽度例や無症候例には積極的に適用しにくい。通常の核医学検査と同様の手技で施行できるアミロイドイメージングは、放射線被曝の問題を除けば基本的に非侵襲的である。被曝量自体も 1 回の検査あたり 1 ~ 2 ミリシーベルト (mSv) 前後であるから、繰り返し施行でき、経時的な追跡も行える。将来 AD の予防的治療ストラテジーが確立された暁には、治療対象者のスクリーニング、および客観的な薬効評価の指標として本検査が活用されるであろう。

## 2 プローブ開発の現状

さきに述べたように、PET を用いたアミロイドイメージングでは、アミロイド  $\beta$  タンパクに選択的に結合するプローブをポジロン放出核種である  $^{11}\text{C}$  や  $^{18}\text{F}$  で標識し、これを放射性薬剤として使用する。結合選択性に優れたプローブを開発

することで、精度の高いイメージングが実現する。プローブの開発は 1990 年代半ばから始まり、現在もまだ発展途上の段階にある。プローブの母化合物となったのは、Congo red や Thioflavin-T などアミロイドを検出する試薬として使用されてきた化合物である。これらの化合物はそのままで脳血液関門を通過しないので、これらの化合物に改良を加えることによって、プローブ開発がなされてきた。これまでに、 $^{18}\text{F}$ FDDNP<sup>21)</sup>、 $^{11}\text{C}$ PIB<sup>11)</sup>、 $^{11}\text{C}$ SB-13<sup>24)</sup>、 $^{11}\text{C}$ BF-227<sup>12)</sup>、 $^{125}\text{I}$ IMPY<sup>16)</sup>などの複数のアミロイドイメージング用プローブが臨床応用に成功している (図 1)。

## AD 早期診断法としてのアミロイドイメージング

アミロイドイメージングプローブとして最初に臨床応用されたのは FDDNP と呼ばれるプローブである。アメリカにおいて 1990 年代後半に開発された。本プローブは、老人斑・神経原線維変化の両者に対する結合性をもち<sup>11)</sup>、またプリオンアミロイドとの結合性も有する<sup>4)</sup>。AD 患者を対象にして実施された PET 研究では、大脳皮質および海馬領域での集積上昇が観察され、AD 診断に有用であることが確認されている<sup>20)</sup>。ただし、アミロイド蓄積部位と非蓄積部位のコントラストが不良なため、今のところ普及には至っていない。

現在最も広く使用されているプローブは、Thioflavin-T の誘導体である PIB であり、AD 診断における有用性が証明されている<sup>11)</sup>。AD 患者では、前頭葉や楔前部を中心とした大脳皮質領域で顕著なプローブの集積上昇を認める。これに対し、内側側頭葉領域においては集積上昇が少なく、FDDNP とは異なり老人斑への結合選択性が高いプローブとみなされている<sup>10)</sup>。AD 患者では線維化したアミロイド  $\beta$  タンパクの蓄積しない小脳に比べて、大脳皮質における集積が約 2 倍に上昇し、コントラストよくアミロイド蓄積病変を描出する。また MCI の約半数の症例においても AD 患者と同程度の異常集積を示す<sup>12,22)</sup>。このような症

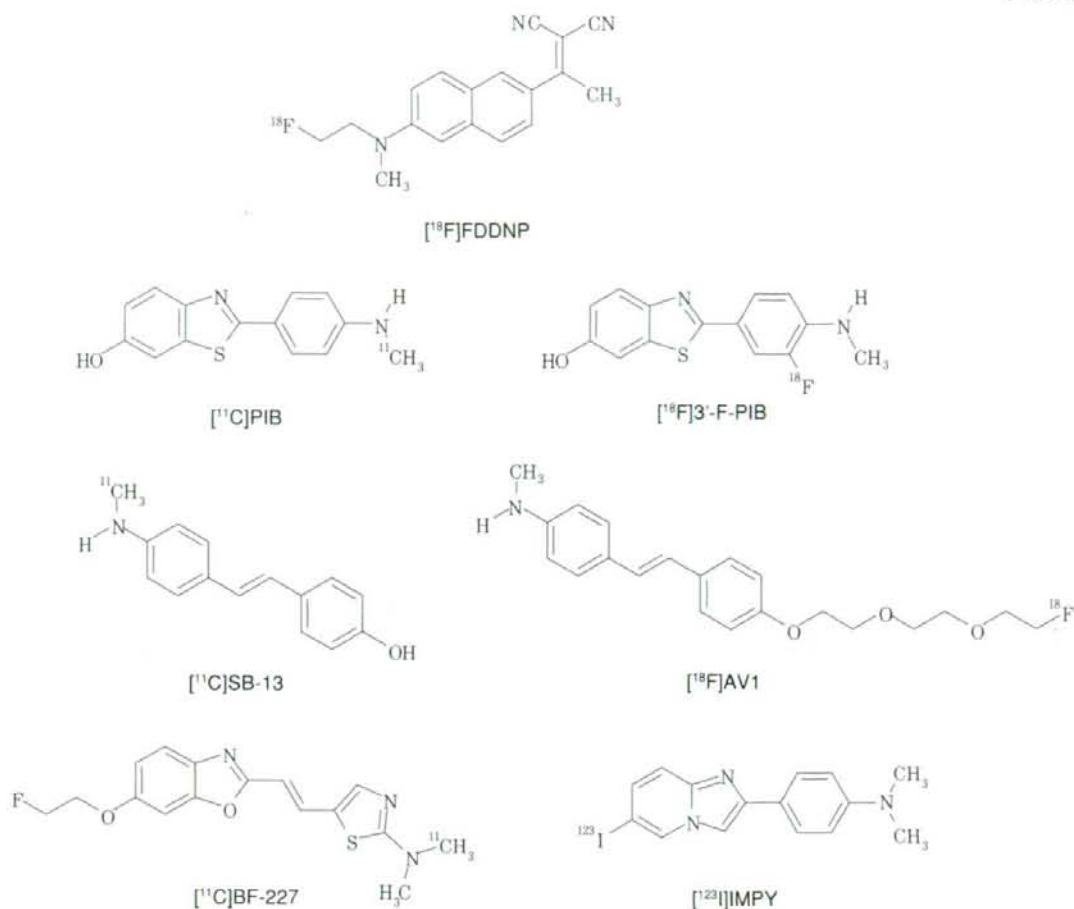


図1 アミロイドイメージング用プローブの化学構造式

例の多くが、その後の経過観察期間中にADへ進行するものと考えられている。

筆者らは(株)ビーエフ研究所との共同研究を通じて独自のプローブ用化合物群を開発し<sup>19,20)</sup>、そのうちのひとつであるBF-227の臨床的有用性を現在検証している。健常高齢者、MCI、AD患者における[<sup>11</sup>C]BF-227投与後20～40分のSUV対小脳比(SUVr)画像を図2に示した。AD患者では大脳皮質領域で[<sup>11</sup>C]BF-227の高集積が確認され、SUVrはAD患者のほぼ全例で高値を示した(図3)<sup>22)</sup>。またvoxel-by-voxelの統計画像解析により、AD患者で有意に集積が上昇している脳

領域を抽出した結果、側頭一頭頂葉領域を中心とする大脳皮質の広範な領域で集積上昇が確認された。このような集積分布は、病理学的研究で示されているneuritic plaqueの沈着分布に近く、比較的成熟した老人斑の蓄積を反映しているのではないかと推測される。MCIでは、PIBと同様、半数以上の症例で大脳皮質領域での高集積が観察されている(図3)。ただし健常高齢者と同程度の集積を示す症例も存在しており(図2)、MCIが病理学的にはheterogeneousな集団であることを示唆する所見といえる。

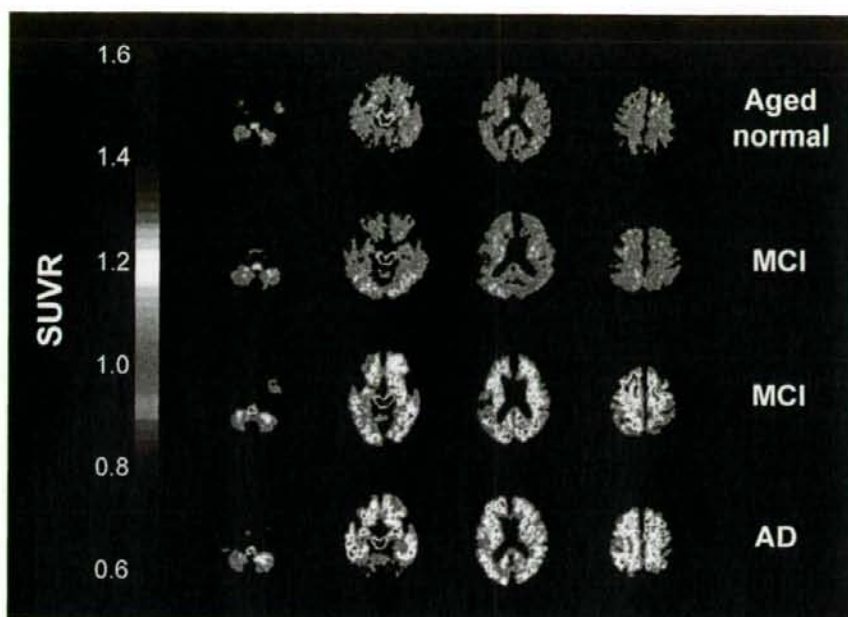
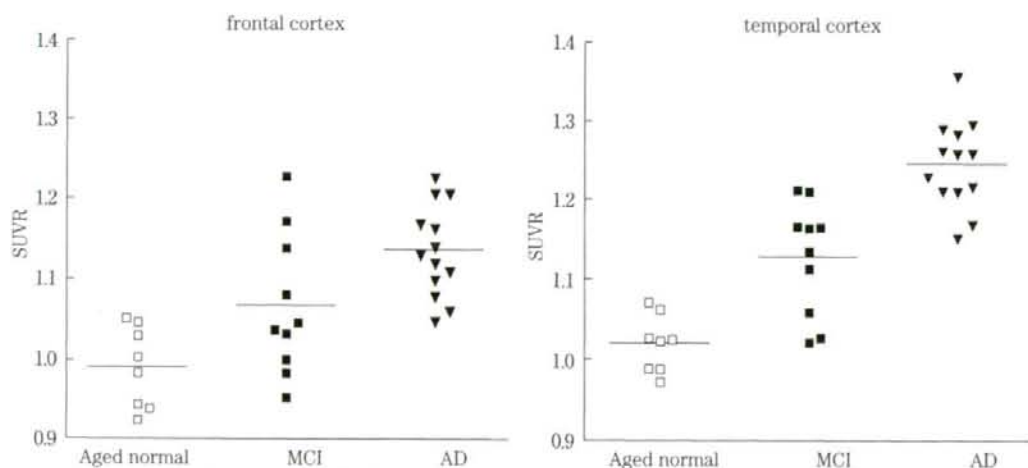


図2 健常高齢者 (Aged normal)、軽度認知障害 (MCI)、アルツハイマー病患者 (AD) における  $[^{11}\text{C}]$  BF-227 PET 画像 (投与後 20 ~ 40 分の SUVR 画像)



Aged normal; 健常高齢者, MCI; 軽度認知障害, AD; アルツハイマー病

図3  $[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET の前頭葉 (frontal cortex)、側頭葉 (temporal cortex) における SUV 対小脳比 (SUVR) の比較

#### 4 発症前診断への応用は可能か

PIB を用いたアミロイドイメージングでは、一部の認知機能正常な高齢者においても異常所見が

みられる。多数の健常人を対象とした研究では、41 人中 4 人で PIB の高集積が確認されている<sup>14)</sup>。また脳脊髄液マーカーと組み合わせた検討<sup>15)</sup>では、PIB 高集積例で脳脊髄液中  $\text{A}\beta_{42}$  濃度の低下が観

## □特集

察されている。このような症例が、冒頭で述べた preclinical ADに相当するのかもしれない。健常人でみられる異常集積が良性（正常加齢の範囲内）か、悪性（ADへの進行を示唆する老人斑の病的沈着）かを見極めることは現時点では困難である。アミロイドイメージングを用いて発症前診断を行うには、ADへ確実に進行する病的プロセスと正常加齢との見極めが課題となる。そのためには、健常人を含む多数の症例を長期にわたってフォローアップできる体制づくりが重要となる。

アミロイドイメージングで示されるプローブが、老人斑の蓄積を検出していることはほぼまちがいないと思われる。ただしプローブの結合選択性に関しては完全とはいえず、プローブの老人斑以外への結合の可能性についても考慮しなければならない。アミロイドイメージング用プローブでは、主に脂溶性の高さに起因すると思われる白質や脳幹部への非特異的集積がほぼ共通して認められる。また PIB-PET で高集積を示した症例の剖検結果<sup>2)</sup>から、アミロイドアンギオパチーの存在も PIB の局所集積に大きく関与するとみなされている。さらに Gerstmann-Sträussler-Scheinker 病や variant Creutzfeldt-Jacob disease (vCJD) 等のプリオン病で認められるアミロイドにも、アミロイドイメージング用プローブは結合する<sup>4,5)</sup>。コンフォメーション病と総称される疾患では、アミロイドイメージングで異常を示す可能性があることを留意すべきである。ここで、アミロイドイメージングで異常を示す可能性のある疾患、病態をまとめると、①AD、②MCI、③preclinical AD、④AD病変を合併したレビー小体型認知症、⑤アミロイドアンギオパチー、⑥一部のプリオン病、となる。⑤や⑥については、集積分布の違いによってADと鑑別できる可能性がある。

## 5 アミロイドイメージングの普及へ向けて

現在使用されている PIB や BF-227 などの <sup>11</sup>C (半減期 20 分) 標識プローブは薬剤供給面での制約があるため、検査を実施可能な施設が限定され

ている。FDG-PET の腫瘍性疾患への保険適用によって、わが国における PET スキャナーの普及度は急速に高まりつつある。今後、アミロイドイメージング検査の普及を図るには、デリバリー供給が可能な <sup>18</sup>F (半減期 110 分) 標識プローブ、あるいは SPECT 用に <sup>123</sup>I (半減期 13.2 時間) で標識したプローブの実用化が鍵となる。<sup>18</sup>F 標識プローブとしては、すでに実用化されている FDDNP のほかに、PIB, SB-13 の <sup>18</sup>F 標識体である [<sup>18</sup>F]3'-F-PIB、[<sup>18</sup>F]AV1 の臨床評価が海外で進められている。また筆者らも新規 <sup>18</sup>F 標識プローブの臨床評価へ向けた準備を進めている。

## ■ おわりに

アミロイドイメージング用プローブが放射性薬剤として市販化されれば、今後多くの臨床施設で本検査が認知症の臨床診断プロセスに組み込まれることになる。そうすれば AD の早期診断・早期治療へ向けた有望なツールになると同時に、AD の病態解明にも大きく寄与するであろう。既存の薬物、食品やライフスタイルなどが、老人斑の蓄積を抑制（あるいは促進）している可能性も考えられる。アミロイドイメージングを活用すれば、疫学研究で AD 発症との関連性が示唆されているさまざまな要因と老人斑蓄積との関連性を証明できると思われる。環境エンリッチメントがアミロイドの蓄積を抑制し、認知機能を改善させるとの動物実験の報告もあり<sup>3)</sup>、非薬物的介入の効果をアミロイドイメージングで客観的に検証できるかもしれない。今後の研究の発展に期待したい。

## 文 献

- 1) Agdeppa ED, Kepe V, Liu J, Flores-Torres S, et al.: Binding characteristics of radiofluorinated 6-dialkylamino-2-naphthylethylidene derivatives as positron emission tomography imaging probes for beta-amyloid plaques in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, **21**: RC189 (2001).
- 2) Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, Raymond SB, et al.: Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy; A case report.



- Arch Neurol*, **64** : 431-434 (2007).
- 3) Blennow K, de Leon MJ, Zetterberg H : Alzheimer's disease. *Lancet*, **368** : 387-403 (2006).
  - 4) Bresjanac M, Smid LM, Vovko TD, Petric A, et al.: Molecular-imaging probe 2-(1-[6-(2-fluoroethyl)(methyl) amino]-2-naphthyl] ethylidene) malonitrile labels prion plaques in vitro. *J Neurosci*, **23** : 8029-8033 (2003).
  - 5) Costa DA, Cracchiolo JR, Bachstetter AD, Hughes TF, et al.: Enrichment improves cognition in AD mice by amyloid-related and unrelated mechanisms. *Neurobiol Aging*, **28** : 831-844 (2007).
  - 6) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, et al.: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid A $\beta$ 42 in humans. *Ann Neurol*, **59** : 512-519 (2006).
  - 7) 福田 寛, 岡村信行: 分子イメージング総論. *Brain and Nerve*, **59** : 203-207 (2007).
  - 8) Ishikawa K, Kudo Y, Nishida N, Suemoto T, et al.: Styrylbenzoxazole derivatives for imaging of prion plaques and treatment of transmissible spongiform encephalopathies. *J Neurochem*, **99** : 198-205 (2006).
  - 9) Joachim CL, Selkoe DJ : The seminal role of beta-amyloid in the pathogenesis of Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord*, **6** : 7-34 (1992).
  - 10) Klunk WE, Wang Y, Huang GF, Debnath ML, et al.: The binding of 2-(4'-methylaminophenyl) benzothiazole to postmortem brain homogenates is dominated by the amyloid component. *J Neurosci*, **23** : 2086-2092 (2003).
  - 11) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. *Ann Neurol*, **55** : 306-319 (2004).
  - 12) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, Tashiro M, et al.: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl] ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy) benzoxazole ; A novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med*, **48** : 553-561 (2007).
  - 13) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, Hoge JA, et al.: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies ; A comparative analysis. *J Nucl Med*, **46** : 1959-1972 (2005).
  - 14) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, et al.: [ $^{11}\text{C}$ ] PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452 (2006).
  - 15) Morris JC, Storandt M, Miller JP, McKeel DW, et al.: Mild cognitive impairment represents early-stage Alzheimer disease. *Arch Neurol*, **58** : 397-405 (2001).
  - 16) Newberg AB, Wintering NA, Plossl K, Hochold J, et al.: Safety, biodistribution, and dosimetry of 123I-IMPY ; A novel amyloid plaque-imaging agent for the diagnosis of Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, **47** : 748-754 (2006).
  - 17) Nordberg A : PET imaging of amyloid in Alzheimer's disease. *Lancet Neurol*, **3** : 519-527 (2004).
  - 18) Okamura N, Arai H, Maruyama M, Higuchi M, et al.: Combined analysis of CSF tau levels and [(123)I] Iodoamphetamine SPECT in mild cognitive impairment ; Implications for a novel predictor of Alzheimer's disease. *Am J Psychiatry*, **159** : 474-476 (2002).
  - 19) Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H, Suzuki M, et al.: Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci*, **24** : 2535-2541 (2004).
  - 20) Okamura N, Suemoto T, Furumoto S, Suzuki M, et al.: Quinoline and benzimidazole derivatives ; Candidate probes for in vivo imaging of tau pathology in Alzheimer's disease. *J Neurosci*, **25** : 10857-10862 (2005).
  - 21) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **45** : 358-368 (1999).
  - 22) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging  $\beta$ -amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
  - 23) Small GW, Kepe V, Ercoli LM, Siddarth P, et al.: PET of brain amyloid and tau in mild cognitive impairment. *N Engl J Med*, **355** : 2652-2663 (2006).
  - 24) Verhoeff NP, Wilson AA, Takeshita S, Trop L, et al.: In-vivo imaging of Alzheimer disease beta-amyloid with [ $^{11}\text{C}$ ] SB-13 PET. *Am J Geriatr Psychiatry*, **12** : 584-595 (2004).

# J-ADNIの先行研究としての J-COSMIC, SEAD-Japan

J-COSMIC and SEAD-Japan as the precedent studies of J-ADNI

国立長寿医療センター長寿脳科学研究部部長

Kengo Ito 伊藤 健吾

## Summary

アルツハイマー病(AD)の診断における脳血流 SPECT と 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。また、AD の早期診断についても、脳血流 SPECT と FDG-PET は軽度認知障害(MCI)の段階で将来の AD への進展を予測できると期待されているが、エビデンスが不十分とされている。このような状況の中、日本では世界に先駆けて AD の早期診断における脳血流 SPECT と FDG-PET の有用性に関する科学的エビデンスの確立を目指して2つの前向きコホート研究(J-COSMIC と SEAD-Japan)が多施設共同研究として開始されており、その成果が期待されている。

## Key words

- 軽度認知障害(MCI)
- アルツハイマー病(AD)
- 早期診断
- SPECT
- FDG-PET
- コホート研究

## はじめに

アルツハイマー病(Alzheimer's disease; AD)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 診断の基本は NINCDS-ADRDA (National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke-Alzheimer's Disease and Related Disorders Association), DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition) 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。特に物忘れのみを主訴とする軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)の段階では数年で AD へ進展する症例と MCI で安定している症例を鑑別することは困難である。画像診断、髄液中の $\tau$ (タウ)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。根本治療薬の開発とともに早期診断の必要性がますます高まっており、これらの検査法の前向き臨床試験による検証が喫緊の課題である。

AD の診断における脳血流 SPECT (single photon emission computed tomography) と FDG-PET (fluorodeoxyglucose-positron emission tomography) 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<sup>1)</sup>。また、AD の早期診断についても

脳血流 SPECT と FDG-PET は MCI の段階で将来の AD への進展を予測できると期待されているが<sup>23)</sup>、エビデンスが不十分とされている。

日本では世界に先駆けて AD の早期診断における脳血流 SPECT と FDG-PET それぞれの前向きコホート研究 J-COSMIC (Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function) と SEAD-Japan (Study on Diagnosis of Early Alzheimer's Disease-Japan) が多施設共同研究として開始され、継続中である。本稿ではこれら 2 つの臨床試験について概要を紹介し、J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の先行研究としての意義を考察する。

## II アルツハイマー病の早期診断に関する前向きコホート研究

J-COSMIC と SEAD-Japan は図 1 に示すような前向きコホート研究である。研究開始から一定期間を症例登録期間とし、MCI の中でも物忘れを主訴とする amnesic MCI の患者を登録し、登録時に脳血流 SPECT もしくは FDG-PET、神経心理検査などベースラインのデータを取得する。このうち脳血流 SPECT と FDG-PET については AD を示唆する画像所見の有無について臨床所見を伏せた状態で判定し、記録しておく。登録後 3 年間の臨床経過観察を行って AD への移行例と非移行例を確定し、その結果と登録時の画像所見を照合することに

より、脳血流 SPECT もしくは FDG-PET の MCI 時点での AD 発症の予測診断能を算出することができる。本来ならば診断の根拠として病理診断を用いるべきであるが、MCI の場合にゴールドスタンダードとしての病理診断を得ることは疾患の経過から考えても現実的には困難である。このため、便宜的に clinical dementia rating (CDR) で示される認知障害の進行と臨床診断基準 (NINCDS-ADRDA) による 'probable AD' をエンドポイントとしている。

## III J-COSMIC について

わが国では脳血流 SPECT の臨床利用が盛んなので、SPECT に関する大規模な臨床試験を実施しやすい環境にある。このため、2003 年度から長寿科学振興財団の指定研究として「MCI を対象としたアルツハイマー型認知症の早期診断に関する研究 (J-COSMIC)」(研究代表者：現放射線医学総合研究所理事長 米倉義晴) が開始された(表 1)。この研究は、MCI を対象として AD の早期診断における脳血流 SPECT の役割を明らかにすることを主目的としており、全国 41 施設が参加している多施設共同の前向き研究(目標症例数 500 例)である。被験者の選択基準としては Petersen の定義による amnesic MCI を基本としている(表 2)。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い、SPECT の診断能を算出する。同時に神経心理検査の有用性についても検討する。

この研究では SPECT の解析に共通データベースを利用した画像統計解析 (three-dimensional stereotactic surface projection; 3D-SSP) が使用される。画像の統計解析を行うには対照データとして正常データベースが必要となるが、これまでは各施設がそれぞれ正常例を集めてデータベースを構築する必要があった。しかし、臨床現場で数を描えた正常データベースを構築するのは必ずしも容易ではない。したがって共通データベースを用いた診断が可能になれば、3D-SSP の汎用性が高くなり、臨床現場での AD の診断精度の向上に大きく寄与できる。

最終的に 319 例の登録があり、2007 年 4 月 18 日現在 2

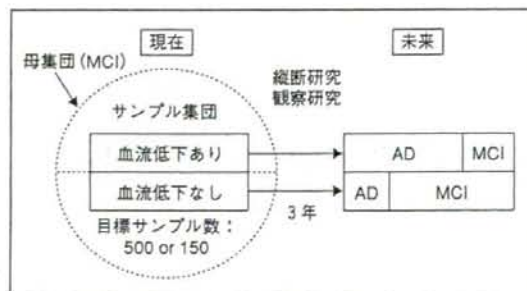


図 1 前向きコホート研究の研究デザイン  
多施設共同の前向きコホート研究 (prospective cohort study)

表1 J-COSMICの研究組織

委員名	役職	氏名	施設名
1 研究代表者	研究代表者	米倉義晴	放射線医学総合研究所
2 登録・臨床診断委員会	委員長	福山秀直	京都大学
3	副委員長	鷺見幸彦	国立長寿医療センター
4	委員	朝田 隆	筑波大学
5	委員	森 敏	松下記念病院
6	委員	荒井啓行	東北大学
7 臨床診断解析委員会	委員長	森 悦朗	東北大学
8	委員	目黒謙一	東北大学
9	委員	北村 伸	日本医科大学武蔵小杉病院
10	委員	羽生幸夫	東京医科大学
11 SPECT 画像診断委員会	委員長	伊藤健吾	国立長寿医療センター
12	副委員長	松田博史	埼玉医科大学
13	委員	石井一成	兵庫県立姫路循環器病センター
14	委員	桑原康雄	九州大学
15	委員	橋川一雄	大阪南医療センター
16	委員	百瀬敏光	東京大学
17	委員	内田佳孝	千葉大学
18 SPECT 画像診断解析委員会	委員長	畑澤 順	大阪大学
19	副委員長	養島 聡	ワシントン大学
20 患者保護委員会	委員長	小坂憲司	横浜市立大学

表2 Amnestic MCI の定義

1. 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある
2. 記憶障害が年齢に比し客観的に示される
3. 全般的な認知機能は正常(MMSE 24以上)
4. 日常生活活動は正常
5. 認知症ではない(CDR=0.5)

Amnestic MCI は毎年12%がADに移行するが、認知機能低下が緩徐な群、安定な群も含まれる。

(AAN Quality Standards Subcommittee 2001より改変)

年目の追跡調査がほぼ終了して大部分が3年目の追跡調査に入ったところである。すでに60例がエンドポイント(AD以外の認知症を2例含む)に達する一方で、47例が追跡不能となり脱落している。研究グループとしてはこれまでにSPECT画像について読影委員による中央読影、神経心理検査を含む臨床データの解析を行い、登録群の特徴を明らかにしている。縦断的研究であるため、最終結果が出るには時間がかかるが、ADの早期診断に

おける脳血流SPECTの有用性に関するエビデンスの確立が期待される。

## IV SEAD-Japan について

PETでは用いられる放射性同位元素(陽電子放出核種)は半減期が非常に短く、2分からせいぜい110分であるため、病院内に陽電子放出核種で標識された薬剤をつくるための設備(小型サイクロトロンと自動合成装置)と人員が必要であった。しかし、半減期の比較的長い(110分)<sup>18</sup>Fで標識された<sup>18</sup>F-FDGについては放射性医薬品の工場から近隣の病院(自動車で2時間程度の輸送距離まで)へ配送するシステムが整備され、2005年9月からは厚生労働省の認可も受けて、サイクロトロンなど高額の初期投資をしなくてもPETカメラのみの設置で検査が行える状況になった。2007年1月現在で、PETあるいはPET-CTが全国で約330台、サイクロトロンの台数も120台を超えている状況であり、日本国内においても、

PETが臨床的に利用しやすい状態になっている。ただし、日本では、FDG-PETによるADの診断についてまだ健康保険の適用が認められていない。

こうした状況を踏まえ、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(SEAD-Japan)」が2005年度から開始された(表3)。

研究の目的は前述のとおりであるが、FDG-PETに加えて、MRI、神経心理検査も総合的に評価する内容でプロトコルが構成されている。研究の概要を図2に示す。目標症例数は統計学的な有意差などを考慮して、150例と設定した。

被験者の選択基準はSPECTの先行研究(J-COSMIC)に準じている(表4)。除外基準ではJ-COSMICと違い、PET検査1ヵ月前に塩酸ドネペジルの投与を受けている患者は除外することになっている(表5)。

表3 SEAD-Japan 参加施設

参加施設	代表者氏名	代表者所属部署
国立長寿医療センター	鷺見幸彦	外来診療部
京都大学	福山秀直	高次脳機能総合研究センター
先端医療センター(神戸大学)	千田道雄	分子イメージング研究グループ
県西部浜松医療センター	尾内康臣	先端医療技術センター
東京都老人総合研究所	石井賢二	附属診療所
兵庫県立姫路循環器病センター	石井一成	放射線科
木沢記念病院中部療養センター	奥村 歩	脳神経外科
大悟病院・藤元早鈴病院	三山吉夫	精神科
東北大学	目黒謙一	高齢者高次脳医学

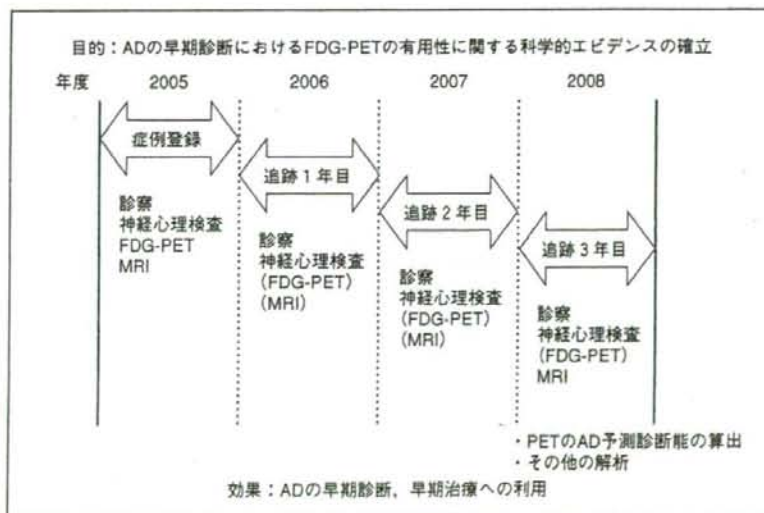


図2 SEAD-Japanの研究概要

表4 SEAD-Japan の症例選択基準

<p><b>選択基準</b></p> <p>軽度認知障害(amnestic MCI)患者でFDG-PET, MRI, 神経心理検査を実施可能な患者。性別は問わないが、上限は79歳までとする。</p> <p><b>軽度認知障害患者の選択規準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amnestic MCI</li> <li>2. 明らかな神経疾患, 精神疾患を認めない</li> <li>3. 神経学的症候(片麻痺, 錐体外路徴候, 球麻痺, 運動失調, 眼球運動障害, 失語, 失行, 失認, 半側空間無視, 痙攣発作など)を認めない</li> <li>4. 精神医学的徴候(うつ, 幻覚, 妄想など)を認めない(GDS 10点以下)</li> </ol>
---

GDS: geriatric depression scale

表5 SEAD-Japan の症例除外基準

<p><b>除外基準</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. アルコール中毒の既往または治療中の患者</li> <li>2. てんかんの既往または治療中の患者</li> <li>3. 教育歴が6年以下</li> <li>4. 症状を評価しうる情報提供者が存在しない</li> <li>5. インスリン治療中の糖尿病患者</li> <li>6. 抗うつ薬, 向精神薬, 長期にわたる催眠鎮静薬(抗不安薬を含む)の投与を受けている患者</li> <li>7. PET 検査前1ヵ月以内に塩酸ドネペジルの投与を受けている患者</li> <li>8. 重篤な合併症(悪性腫瘍, 心不全, 肝障害, 腎障害, 内分泌疾患など)</li> </ol>
---

PET 検査については, J-COSMIC と同様に3D-SSP による統計画像の読影を行う。

SEAD-Japan ではMRI も並行して評価する。MRI に関しては3DのT<sub>1</sub>強調画像, T<sub>2</sub>強調画像, FLAIR 画像の撮像を行い, 初回登録時と3年間の経過終了時のMRI 検査を必須にしている。MRI の読影については, 視覚的な評価に加えて, 画像統計解析を行う。症例ごとにvoxel-based morphometry による脳萎縮の定量評価を行うとともに, 3年間の経過観察後, AD 進展群と非進展群の間で脳萎縮の群間比較なども行う。

研究実施体制その他について紹介する。臨床試験に関するデータの収集, 管理などは研究者が行わず, 第三者機関で行うことが研究の客観性その他を担保するうえで望ましいとされている。この研究では大学病院医療情報ネットワーク研究センター(UMINセンター)にデータサーバを置いて, データの収集, 蓄積, 管理などを行うシステムを構築している。症例登録は, これまでのようにファックスその他の媒体を使った登録ではなく, インターネット経由で登録するシステムを採用している。各施設では, インターネット経由で登録フォームを開いて順番に入力することにより, 登録の可否が自動的に判定される。そしていったん登録すれば取り消しはできない。

また, 臨床試験登録をUMINセンターで行っているため, SEAD-Japan に関する内容を日本語と英語で参照

することができる。

最後に研究進捗状況であるが, 2007年3月末までで115例が登録された。2007年6月30日現在, 約3分の1の症例が1年目の追跡調査の期限を迎えている。

## J-ADNI の先行研究としての J-COSMIC, SEAD-Japan の意義

米国では現在, より大規模な前向き臨床試験が進行中であり, 2005年から北米50施設が参加して; ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が始まっている<sup>3)</sup>。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MRI, PET, 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治療薬の臨床試験の精度向上, 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いる。ADNI ではADを評価する代替指標(サロゲートマーカー)としての画像, 生物学的マーカーの標準化を世界的規模で行うことを目指しており, そのためわが国でもJ-ADNI として今年から研究が開始されることは別稿のとおりである。

では, すでに実施中のJ-COSMIC, SEAD-Japan はJ-ADNI の先行研究としてどのような意義があるのか。

J-COSMICについてはPETに比してより汎用性の高い脳血流 SPECT の研究であることから、研究成果をより広い範囲で活用することが可能である。また、画像を中心として多数例のMCIを対象とした前向きコホート研究を実施するうえでのノウハウは、その後の研究を実施するうえで貴重な財産となっている。J-COSMICとSEAD-Japanはほぼ同一の患者選択基準を使用しているため、AD発症の予測診断能についてFDG-PETの結果と比較することで脳血流 SPECT の有用性と限界が明らかになる。

SEAD-JapanとJ-ADNIは重点の置き方に差異があるものの、共通してFDG-PETとMRIを評価の対象としている。SEAD-Japanでは参加施設が認知症のPETについて経験の豊富な9施設であり、画像検査としての品質管理が容易である。そのような施設からMCIのみを対象に症例を集め、主にAD発症の予測診断に目標を絞って主にFDG-PETの有用性を検討する研究であり、ADの早期診断に向けてのエビデンスの確立はSEAD-Japanで達成可能である。

一方、J-ADNIでは正常例、MCI、ADを網羅して多数例を集めるとともにAD発症の予測診断だけでなく、進行評価も対象にする。また、PET以上にMRIに重点が置かれるとともに、遺伝子検索を含む生物学的マーカーの確立も大きな柱であり、より網羅的な大規模研究である。PETについてはFDG-PETに加えてアミロイド

イメージングも行うのでFDGとは性質の異なる画像を検討することになる。さらにJ-ADNIでは研究成果をより広く普及させるために画像検査の標準化、品質管理を大きな課題としている。

## VI まとめ

J-COSMIC、SEAD-JapanはJ-ADNIの先行研究としてそれぞれ独自の意義を有しており、その成果が期待されるとともにJ-ADNIの実施につながる多くのノウハウを提供すると考えられる。

## 文献

- 1) Silverman DH: 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) Hirao K, Ohnishi T, 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
- 3) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, 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
- 4) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan ホームページ (<http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>)
- 5) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ホームページ (<http://www.loni.ucla.edu/ADNI>)