

201116018A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病  
発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究

平成23年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成24年(2012)年5月

## 目 次

### I. 総括研究報告書

- アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する  
多施設臨床研究..... 1  
石井 賢二 (東京都健康長寿医療センター研究所)

### II. 分担研究報告書

1. 臨床的にアルツハイマー病と診断されたが PiB-PET が陰性であった症例の検討  
—FDG-PET、MRI、心理検査との比較および追跡調査結果..... 13  
塩見 進 (大阪市立大学大学院医学研究科・核医学)  
渡辺 恭良 (理化学研究所・分子イメージング科学研究センター)
2. PiB-PET 動態解析によるアミロイド測定における定量性と誤差伝搬 ..... 17  
千田 道雄 (先端医療センター)
3. [<sup>11</sup>C]AZD2184 によるアミロイドイメージング  
In vivo detection of amyloid deposition using [<sup>11</sup>C]AZD2184 PET..... 21  
須原 哲也 (放射線医学総合研究所・分子イメージングセンター)
4. [<sup>18</sup>F]FACT を用いたアルツハイマー病診断における定量法の検討 ..... 25  
田代 学 (東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター)
5. 多施設臨床研究における [C-11]BF-227 の判定指針の策定 ..... 29  
加藤 隆司 (国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部)
6. 正常高齢者におけるアミロイド蓄積の意義の検討..... 34  
尾内 康臣 (浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター)
7. <sup>11</sup>C-PiB PET による脳内アミロイド蓄積定量画像の経時的変化に関する検討 ..... 37  
百瀬 敏光 (東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座)
8. 脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する研究..... 42  
松成 一郎 (先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部)

9. ApoE4 dose/ status ならびにアミロイドイメージング PET の部位別 SUVR による PiB 判定の予測 .....	46
佐藤 元 (東京大学大学院医学系研究科・公衆衛生学)	
10. <sup>11</sup> C-Pittsburgh Compound B (PiB) PET 集積と病理学的アミロイドβ (Aβ)沈着の 6 剖検例における解剖学的部位別検討 .....	50
高尾 昌樹 (東京都健康長寿医療センター・高齢者ブレインバンク)	
11. CT 画像を利用した <sup>11</sup> C-PiB-PET SUVR 画像の部分容積効果補正画像による評価 ....	55
今林 悦子 (埼玉医科大学国際医療センター・核医学科)	
III. 研究班会議資料 .....	59
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 .....	65
V. 研究成果の刊行物・別刷 .....	69

# I . 総括研究報告書

# アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の 実用化に関する多施設臨床研究

主任研究者 石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所 研究部長

(分担研究者)

岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科・神経病理学分野・神経病理学 教授  
渡辺恭良 理化学研究所分子イメージング科学研究センター センター長  
千田道雄 先端医療センター・映像医療研究開発部門 部門長  
須原哲也 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター プログラムリーダー  
田代 学 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 准教授  
加藤隆司 国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部 室長  
尾内康臣 浜松医科大学・メディカルフォトンクス研究センター 教授  
塩見 進 大阪市立大学大学院医学研究科・核医学 教授  
百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座 准教授  
松成一朗 先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部 部長  
佐藤 元 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部 部長  
高尾昌樹 東京都健康長寿医療センター研究所・高齢者ブレインバンク 専門研究部長  
今林悦子 埼玉医科大学国際医療センター・核医学 講師

## 研究要旨

アルツハイマー病の発症リスク予測法の実用化に向け、多施設での臨床研究を推進し、アミロイドイメージングの撮像法、解析法について標準化に向けた技術的な検討を行った。現行の PET 撮影装置の定量性能評価をファントム実験により行う方法を開発した。定量計測法を開発し、多施設・多国データで妥当性のある結果が得られ、集団解析においては十分な標準化が達成できた。経時変化や個々人の判定について、更に解析法を確立するとともに、その臨床的意義を更に吟味してゆく必要がある。認知機能健常者におけるアミロイド陽性所見は神経活動の低下と関連している可能性が示唆された。アミロイド PET 陰性所見であるが、アルツハイマー病診断が否定しきれない症例の存在も報告された。剖検所見との対比が重要であり、6 例の剖検例による画像・病理対応解析を実施した結果、皮質における病的老人斑の集積はアミロイド PET と良く相関するが、皮質下灰白質では相関が余りないことも明らかとなった。新しいアミロイド診断薬[C-11]AZ2184と[F-18]FACTの臨床評価を実施し、それぞれ臨床使用に有用であることが示唆された。今後[F-18]標識普及型アミロイド診断薬による臨床研究を推進する必要がある。

## A.研究目的

認知症最大の原因であるアルツハイマー病(AD)に対する病因研究と根本治療薬開発が進む中、病態の進展を反映する客観的指標(サロゲートマーカー)の確立が急務である。本研究は、ADのサロゲートマーカーとして、特に発症予測や超早期診断に優れていると期待されるアミロイドイメージング診断法を高精度に標準化し、診断技術の整った施

設ネットワーク基盤を整備し、多施設における治験や予防介入研究に備えるとともに、臨床適用の科学的根拠を提供することが目的である。H20-22年度の研究期間に、アミロイドイメージング標準診断薬である[C-11]PiB実施16施設と[C-11]BF227実施4施設が立ち上がり、プロトコル標準化と共有を図ることができた。これまで収集したデータの解析により、わが国における健常老年者、軽度認知障害

(MCI)、AD患者のアミロイド陽性率は、それぞれ20%、70%、90%程度で欧米豪と同等であり、ApoE4がアミロイド蓄積陽性促進に強く作用することが明らかとなり、アミロイド陽性MCIは高率にADに移行することが示唆された。健常者も含めた発症予測については長期追跡による詳細な検討が必要である。

アミロイドイメージングによるADの発症予測法を確立するためには、1)多施設臨床研究を可能にする高度な技術的標準化を行なった上で、2)本邦において十分な症例数を確保し、3)長期的な経過観察を実施すること、が必須である。この目的のため、本研究では、J-ADNI内外の全てのアミロイドイメージング施行施設を糾合し、特にJ-ADNI外で実施されたアミロイドイメージングの症例を可能な限り収集し、本邦における最大限の症例数を確保する。また、生前同意型ブレインバンクを構築している2施設と連携し、死後剖検脳との対比法を標準化し、実施するとともに、剖検比較症例の蓄積を促進する。海外の多施設研究と互換性のあるデータを蓄積し、世界レベルでの検討や地域性の検証も可能とする。研究期間の3年間で、収集した追跡データに基づく多施設データ解析法の確立、ADの発症予測に関するエビデンス構築を行うとともに、今後普及が予想される複数の診断薬の特性評価も行う。また剖検症例を可能な限り得て(10例を目標)、アミロイドイメージングの意義や診断感度の確認を行う。

## B.研究方法

本研究においては、アミロイドイメージングにより、アルツハイマー病発症進展の自然経過を示す基礎データを収集し、これに基づいてその臨床的有効性、特にアルツハイマー病の発症予測と病態進行予測における実用性を明らかにする。

わが国で現在アミロイドイメージング研究を施行している全施設を網羅し、平成19年度より5年計画で開始されたアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(J-ADNI:症例数150-200)を支援すると共に、J-ADNI外で収集された症例(症

例数1500以上)を可能な限り解析互換性のあるデータとして集積し、本邦の臨床研究として施行しうる最大のサンプル数を確保する。また、アミロイドイメージングに関わる技術的諸問題の解決を図り、多施設臨床研究が可能な高度な標準化を達成する。本研究は、2種のアミロイドイメージング製剤<sup>11</sup>C-PiBと<sup>11</sup>C-BF227を用い、それぞれ以下の施設で検査を施行する。

### <sup>11</sup>C-PiB-PET検査実施施設(19施設) :

東京都健康長寿医療センター(石井賢二)、放射線医学総合研究所(須原哲也)、大阪市立大学・理化学研究所(塩見進、渡辺恭良)、先端医療センター(千田道雄)、浜松医科大学(尾内康臣)、先端医学薬学研究センター(松成一朗)、東京大学(百瀬敏光)、埼玉医科大学(今林悦子)、湘南あつぎクリニック(畑下鎮男:研究協力者)、香川大学(西山佳宏:研究協力者)、藤元早鈴病院(藤田晴吾:研究協力者)、名古屋リハビリテーションセンター(田島稔久:研究協力者)、西陣病院(谷池圭子:研究協力者)、国立国際医療研究センター(南本亮吾:研究協力者)、近畿大学(石井一成:研究協力者)、南風病院、群馬大学、公立松任病院、国立長寿医療研究センター

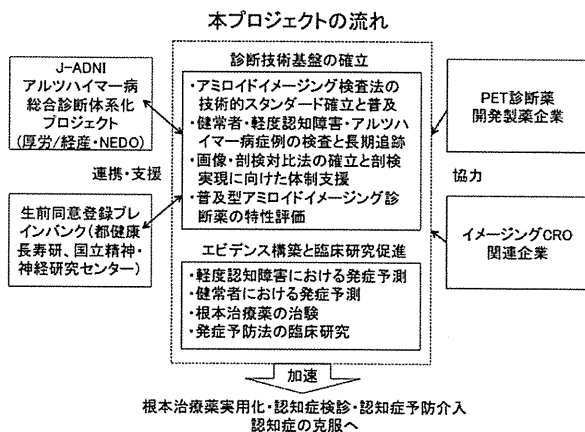
### <sup>11</sup>C-BF227-PET検査実施施設(4施設) :

東北大学(田代学)、国立長寿医療研究センター(加藤隆司)、総合南東北病院、東京都健康長寿医療センター

アミロイドイメージング診断薬の品質基準化と管理を東京都健康長寿医療センターの石渡喜一(研究協力者)が担当する。PET撮影方法の標準化と品質保証は、先端医療センターの千田道雄が担当する。実施にあたっては画像CRO企業((株)マイクロン)の協力を得る。J-ADNI臨床研究全体との連携には東京大学の岩坪威(J-ADNI主任研究者)があたる。また、統計学的な解析を国立保健医療科学院の佐藤元が行う。剖検評価法の標準化と剖検支援は都健康長寿医療センターの高尾昌樹

と国立精神・神経研究センターの齊藤祐子（研究協力者）が担当する。診断薬開発企業（バイエル薬品、GEヘルスケア、Avid）の協力により、普及診断薬（ $^{18}\text{F}$ -Florbetaben,  $^{18}\text{F}$ -Flutemetamol,  $^{18}\text{F}$ -Florbetapir）の提供を受け、臨床研究を実施し集積特性の詳細を明らかにする。

本研究では、引き続きJ-ADNI臨床研究においてアミロイドメージングを実施される被験者約150例の検査・解析法の標準化支援を行う。アミロイドメージングと合わせ、血液・尿・髄液検査、遺伝子検索、神経心理検査、脳MRI画像などの詳細な経時的データが得られるので、これらとの比較検証を行う。



また、J-ADNI 外で収集されるアミロイドメージングデータは 1500 例を超えると予想され、これらの集約的解析が重要な課題である。多施設データとして比較検討が可能で、かつ追跡が可能な症例を集積する（200 例以上を目標）。平成 23 年度はこれまでに取得した画像データと公開されている US-ADNI（北米）および AIBL（豪）の画像データを用いて、解析評価法を確立し、わが国におけるアミロイド陽性率等基本情報の評価と国際比較を行う。また、これらの解析を通して標準化に向けた技術的課題（装置間差や現行装置の定量性の問題）の解決を図る。平成 24-25 年は経時追跡データの解析と剖検例（10 例目標）との対比研究を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は臨床研究倫理指針に沿って遂行する。

本研究の遂行について、アミロイドメージング検査及び付随する検査項目について、主任研究者および分担研究者施設倫理委員会において承認済みまたは承認予定である。

本研究への参加については、インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者のみに行われる。対象者がアルツハイマー病であるために直接本人から有効な同意を得ることが困難な場合は、本人の意志や利益を代弁できる配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、同居の親族を代諾者に選定し、同意を文書により得る。

画像を含めた被験者の情報は各施設において個人情報情報を匿名化・非連結化した上で集約的解析に用いる。

アミロイドメージングの安全性については、本研究に参加する東京都健康長寿医療センター、放射線医学総合研究所、大阪市立大学、東北大学、国立長寿医療研究センター等において既に計 800 例を超える経験があり、また全世界数十施設の実施例と合わせ、副作用などは報告されておらず安全性に問題はないと考えられる。プロトコール全体での放射線被曝も、一般的な診療放射線医学検査の被曝量と照らし合わせ安全性に問題ないと考えられる。

アミロイドメージングの結果を被験者に開示する場合には、J-ADNI 研究におけるアミロイドメージングの結果開示指針に準拠し、十分な倫理的配慮を行うことが可能な場合にのみ、開示を容認する。

## C. 研究結果

### 1. 検査法の標準化と普及

本研究を通じて薬剤合成や撮像プロトコールの標準化と普及を推進した結果、2012 年 12 月現在わが国で[C-11]PiBまたは[C-11]BF227を用いてアミロイドメージングを実施している施設は 21 施設となった（図 1）。うち 19 施設が[C-11]PiBで、4 施設が[C-11]BF227を実施、2 施設は両者を実施し

ている。ただし、[F-18]標識の治験薬やその他のアミロイド診断薬を用いて臨床研究を実施している施設がその他にも少数存在する。

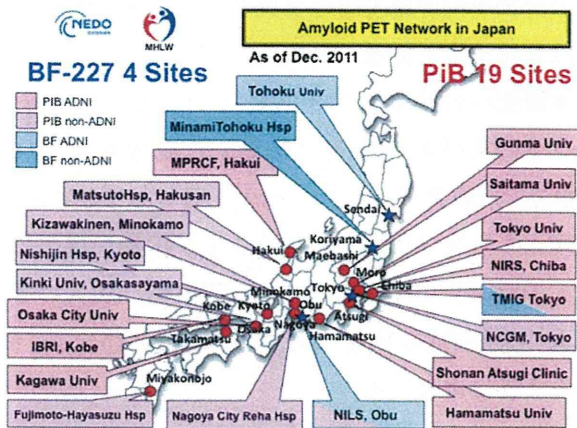


図1 日本におけるアミロイドPET実施施設

アミロイドイメージングの薬剤合成や撮像についての標準化はほぼ整い、視覚読影に関する指針も作成したが、定量解析法の標準化はこれからの課題である。このため、東京都健康長寿医療センターの石井らは、オペレータ依存性のない自動計測システムを開発した(図2)。この方法は、DARTELによる標準脳空間と標準ROIセットを定義し、これを解剖学的標準化の逆変換によって各個人の脳に適用し、更に、セグメンテーションのデータを用いて脳外へのみ出しを修正した上で計測する。

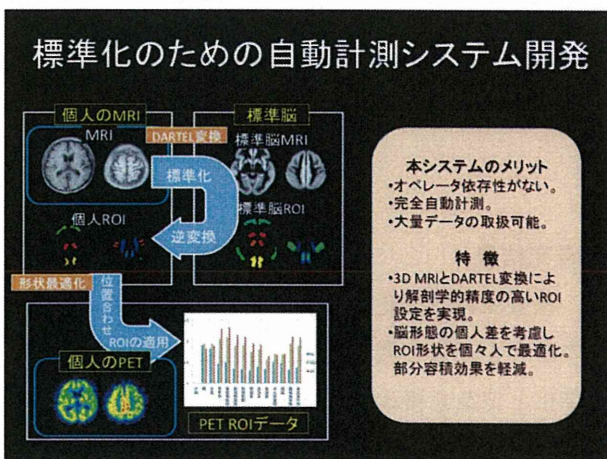


図2 アミロイドPETの自動計測システム

この方法を適用したところ、撮影装置に関係なく、

多施設のデータを、新皮質平均のSUVr値のカットオフ値を1.5と設定することで視覚読影の陰性陽性判定と100%一致する判定を行うことが出来た。

また、国立保健医療科学院の佐藤らは、この計測値を統計的に吟味し、ROC解析によって、視覚的判定との整合性を最も良く得られる皮質平均SUVrのカットオフ値が1.499であることを示し、経験的なカットオフ値1.5の妥当性を支持する結果となった。また、年齢、性別、ApoE4の有無、臨床区分を加えたロジスティック回帰モデルは、PiB判定を85%の正答率で判別した。

更に、都健康長寿医療センターの石井らは、自動計測システムをJ-ADNI、US-ADNI、AIBLの3カ国データに当てはめ、多国データの解析を行ったところ、カットオフ値1.5で判定する妥当性があり、PiB陽性は、年齢、ApoE4の有無に大きく影響されるが、国による違いはみられず、アミロイドイメージング所見の人種差は極めて小さいことが分かった(図3)。

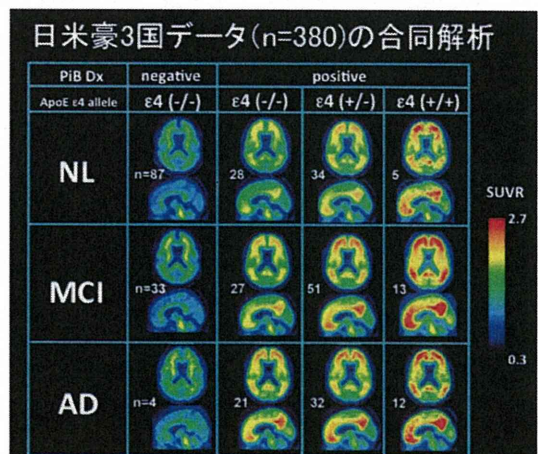


図3 日米豪3国データの合同解析

## 2. 計測法の技術的問題

先端医療センターの千田らは、3Dダイナミック収集における視野外(体幹部)放射能からのノイズがどのように定量性に影響しているかを検討した。実際の[C-11]PiB撮影条件での人体内における放射能分布を実測し、それを模したファントムを構成し、視野外からの放射線が頭部画像に与える影響を観察した。その結果、部位により不均一な影響が認めら



れることが分かった。このファントム評価法により、撮影装置の性能評価を行うことが出来る。

また、千田らはこの視野外放射能からのノイズが、ダイナミックスキュアのデータをモデル解析した場合、解析結果にどの程度の影響が及ぶかについて、ファントム実験から予想されるノイズを負荷したデータを用いてシミュレーションを行った。その結果、ノイズの解析結果への伝搬はモデルによって異なり、Multilinear reference tissue model 2 法よりも Logan graphical analysis with reference tissue 法の方が、影響が少ないことが分かった。

### 3. 解析法の開発と標準化

埼玉医科大学の今林らは、CT-PET 装置で撮影した際に同時に得られる CT 画像を用いて、[C-11]PiB-PET 画像の部分容積効果を補正する試みを行った。MRI を用いた萎縮補正法と比較したところ、CT 画像を用いた方法でも、補正によって集積値が大きくなる傾向が認められ、部分容積効果補正により、判別能向上が期待できる結果が得られた。

国立長寿医療研究センターの加藤らは、[C-11]BF227-PET 画像の集積度判定のための方法について検討した。脳の各領域に参照領域を設定し、領域ごとにカットオフ値を設定し、総合的に陰陽性を判定する方法を考案したが、J-ADNI データに適用したところ、健常者における陽性率が期待より高く、今後更に検討が必要である。

### 4. アミロイドイメージングの臨床的意義

東京大学の百瀬らは、[C-11]PiB-PET の経時変化について検討した。それにあたり、別モダリティの解剖学的参照画像を必要としない、初期画像を用いた関心領域設定法を開発した。これにより、ダイナミック解析による分布容積(DV)と後期画像(SUV)の小脳比である DVR と SUVR を求め、3 回の撮影を行った 9 例のデータの経時変化を検討した。DVR に比べ SUVR で変動が大きい傾向が見られた。健常者ではほとんど変化がなかったが、軽度認知障害者やアルツハイマー病患者ではやや低下する傾向も認

められた。

浜松医科大学の尾内は、健常高齢者におけるアミロイド蓄積とワーキングメモリー課題の成績との相関を検討した。その結果、認知機能正常の高齢者ではアミロイド蓄積が多いほどワーキングメモリー課題の成績が低下する傾向が認められ、アミロイドβ蓄積が神経活動に何らかの悪影響を与えていることが示唆された。

大阪市立大学の塩見らは、臨床的にアルツハイマー病と診断されたが、[C-11]PiB-PET が陰性であった症例について臨床的な検討を行った。その結果、FTD や老年者タオパチーといった非アルツハイマー病型の変性疾患が混入している可能性が考えられたほか、髄液 Aβ が低下し、AD 以外の疾患は考えにくい一群があることが分かった。

### 5. 剖検病理所見と画像の対比

東京都健康長寿医療センターの高尾らは、[C-11]PiB-PET を実施後剖検となった 6 症例について、免疫組織染色によるアミロイド沈着を定量的に評価する方法を開発し、これを PET 画像の診断薬集積量と解剖部位毎に対応させ、[C-11]PET の診断的意義について検証した。

剖検評価部位と PET 画像評価部位の対応法は、都健康長寿医療センターの石井が、被験者の 3D MRI を用いた方法を開発した。3D MRI を実際のブレインカッティングと同じ角度（冠状断）で切り直し、その画像上にマークした病理評価部位を、MRI 画像と重ねあわせした PET 画像上に反映させ、関心領域計測を行った。

その結果、少量の diffuse plaque の存在は、[C-11]PiB-PET では検出されないが、classic plaque がふんだんにあるアルツハイマー病レベルの病期では、病理組織で計測した大脳皮質における老人斑の量と、[C-11]PiB 集積の指標である局所 SUVR が良く相関した。一方、皮質下灰白質では明瞭な相関が認められなかった。

### 6. 新しいアミロイド診断薬

放射線医学総合研究所の須原らは、アストラゼネカ社が開発した PET 用アミロイド診断薬 [C-11]AZD2184 の評価を実施した。[C-11]AZD2184 は [C-11]PiB をはじめとする従来の PET 用アミロイド診断薬と比較して白質への非特異的集積が少なく、投与後 30-40 分から 20 分程度の撮像時間で良好なコントラストの画像が得られた。また、前頭葉の集積も比較的低い傾向が認められ、[C-11]とは集積の分布がやや異なっていた。

東北大学の田代らは、[F-18]標識のアミロイド診断薬である [F-18]FACT の臨床評価を実施し、被曝線量の計測も合わせて実施した。健常者群に比べアルツハイマー病患者群で有意に高い集積が認められ、白質への非特異的集積は [C-11]BF227 に比べて少なく、診断薬としての有用性が示唆された。また、検査あたりの被曝線量も臨床使用上妥当な範囲であることが確認された。

#### D. 考察

アミロイドイメージングの撮像までは、現在どの施設も共通のプロトコルを用いているが、画像をどのように評価するかは施設ごとにまちまちである。バイオマーカーとして確立するためには、画像の評価法も再現性のある標準的な方法を確立しなければならない。視覚読影の判定基準を先の研究で設け、J-ADNI の視覚読影にも用いられて、良好な一致率のある診断が得られているが、定量的な計測法に関してはオペレータに依存する解析方法が行われているのが現状である。今回我々が開発した自動計測法は、多施設、多国データを集団解析した時、極めて妥当性のある安定した結果が得られ、標準計測法として十分な精度があることが分かった。今後は、パッケージ化したツールを開発し、どこの施設でも同様の計測が出来るようにしたい。

現在の 3D-PET 撮影装置は、多くは腫瘍診断のために最適化されたスペックを持った装置である。視野外に多くの放射能が存在する条件や、幅広いダイナミックレンジの計測を行うことは必ずしも想定されておらず、アミロイドイメージングの定量計測に

どのような影響が及んでいるかは、装置ごとに慎重に検討する必要がある。本研究で提案されたファントム実験により、各装置の評価が行われ、定量性について吟味することにより、診断の信頼性を向かわせることができると期待される。また、脳撮影に適した PET 撮影装置の仕様について、メーカーと協力しながら検討してゆくことが必要であろう。

また、定量解析を行う際、ノイズが解析結果にどの程度影響を及ぼすかの吟味が必要である。これはアミロイドイメージングに特化したことではなく、脳の定量解析全般に関わることであり、信頼性の高いデータを得るためには、脳撮影条件での装置の性能評価法を確立する必要がある。

アミロイドイメージングで観察される脳アミロイド B 沈着が、どのような臨床的な意義を有しているのかが、症例の蓄積によって次第に明らかになってきている。認知機能正常の健常者でアミロイド B の沈着が認められる症例があり、新しいアルツハイマー病の臨床診断基準では preclinical AD というカテゴリーが設けられた。これはアルツハイマー病の発症阻止に向けた大きな前進である。今後健常者や認知機能にわずかな変化が起こり始めた早期症例の特徴を見極め、その診断的意義を確認するとともに、介入による発症予防が可能かどうかの検討にアミロイドイメージングをどのように役立てていくか、吟味してゆく必要がある。

そのため、アミロイドイメージングの再現性や経時変化の評価法を今後検討してゆく必要がある。現在行われている一般的な方法は小脳皮質を参照領域とした解析であるが、これが経時変化を追跡する上で妥当性があるのか、より良い方法があるのか、検討が必要である。

アミロイドイメージング陰性所見の意義は明らかであるという見解が一般に示されているが、臨床診断基準に取り入れられたもう一つのアミロイドマーカーである髄液 A $\beta$  の所見と一致しない例が存在し、アミロイド PET 陰性所見であってもアルツハイマー病が必ずしも否定しきれない場合があることは、従来の常識に一石を投じる結果である。剖検による

確認が必要であることは言うまでもないが、症例の蓄積と多モダリティの臨床評価項目を丁寧に検討し、アミロイドイメージングの臨床的意義を確立してゆく必要がある。そのため、詳細な症例検討を行う診断ワークショップの開催や、アミロイドイメージングの臨床使用指針をまとめることを今後計画してゆきたい。また、実際の臨床使用に向けた方向性を確認するためのコンセンサス作りが必要であり、班研究ではアミロイドイメージングをどのように臨床使用するのが適切と考えるか、研究者の考え方についてのアンケートを行った。このアンケート結果は、研究報告書本文の後に添付資料として所収するが、現在の世界的な流れをよく反映している。根本治療の確立していない現在でも、若年性の症例や診断の難しい症例に実用的な意義があり、また、MCI段階での発症予測にも、早期治療への導入の意味で積極的な意義があるとの考え方が主流である。一方、健常者の検診については倫理的な問題があり、予防法の確立していない現状では時期尚早であるとの見解が大半であった。

本邦では初のアミロイド PET 画像と剖検病理との対比を実施した。[C-11]PiB によるアミロイド PET は、病的レベルの多量の老人斑が出現している状態を主としてとらえていると考えられたが、アミロイド  $\beta$  の存在様式に影響を受けていることが明らかに示された。皮質下の集積の意義については今後検討してゆく必要がある。

研究目的で現在最も広く使用されている [C-11]PiB は、アミロイド  $\beta$  検出の感度が高く優れた診断薬ではあるが、半減期 20 分の [C-11] で標識されているため、検査が可能なのは院内製造の設備と技術のある少数の施設に限られる。わが国でも現在実施可能な施設が 20 施設になろうとしているが、それ以上大幅に増える見込みはない。今後は普及型の [F-18] 標識診断薬への移行は必須である。異なる化学構造を持った診断薬は、当然ながら異なる集積特性を示すはずであり、薬剤の特徴を十分吟味して、その臨床的意義を検討してゆく必要がある。

[C-11]PiB や普及型診断薬として臨床評価が行わ

れている [F-18] 標識アミロイド診断薬は、何れも白質への非特異的結合があること、代謝が比較的早く水溶性放射性代謝物が出現し後期画像に影響を与えることがある点が共通の欠点である。

[C-11]AZD2184 は白質への非特異的集積が少ない点で、優れた性質を有している。[F-18]FACT も同様の傾向を有している。こうした、従来の診断薬に比べて優れた特徴を持った診断薬の開発が行われているが、実際には将来多数のアミロイド診断薬を目的に応じて使い分ける状況になることは考えにくい。アミロイド診断薬は、アルツハイマー病の原因として病的な意味のあるアミロイド  $\beta$  脳内沈着を検出できる十分な感度を有しているかどうか、という点で評価されなければならない、現在治験中の [F-18] 標識診断薬 3 剤の評価を行うことが最も重要な課題である。このための臨床研究を進めてゆく必要がある。

## E. 結論

アミロイドイメージング検査法の標準化と普及が進み、国際的に互換性のあるデータ収集と解析が可能となった。撮像や解析に関する技術的問題も明らかとなり、今後取り組むべき課題が示された。臨床的には、アミロイドイメージング実施症例の長期追跡を継続し、剖検による病理評価を実施して、この診断法の意義を一層明確することができた。また、今後この研究を通して新規普及型アミロイドイメージング診断薬の使用経験を積み、診断可能な施設を増やし、臨床応用を成熟させてゆく計画である。この基盤のもとに、今後わが国における AD の早期病態研究、介入研究が加速化され、認知症の克服、要介護者の減少に結びつくこと期待される。

## F. 研究発表

該当事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Sugimoto A, Koyama S, Midorikawa A, Futamura A, Ishiwata K, Ishii K, Miller

- MW, Kawamura M. Is this a new type of primary prosopagnosia, both progressive and apperceptive? *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2012;8:1-5.
- 2) Villemagne VL, Klunk WE, Mathis CA, Rowe CC, Brooks DJ, Hyman BT, Ikonovic MD, Ishii K, Jack CR, Jagust WJ, Johnson KA, Koeppe RA, Lowe VJ, Masters CL, Montine TJ, Morris JC, Nordberg A, Petersen R, Reiman EM, Selkoe DJ, Sperling RA, Laere KV, Weiner MW, Drzezga A. Aβ Imaging: feasible, pertinent, and vital to progress in Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:209-219.
  - 3) Shimizu M, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Ishii K, Ishiwata K, Mochizuki M. Glucose hypometabolism in the thalamus of patients with hemifacial spasm. *Mov Disord.* 2012;27(4):519-525
  - 4) Koyama S, Kobayakawa M, Tachibana N, Masaoka Y, Homma I, Ishii K, Kawamura M. Neuropsychological and radiological assessments of two cases of apparent idiopathic rapid eye movement sleep behaviour disorder. *Eur Neurol* 2012;67:18-25
  - 5) Nishida M, Nariai T, Hiura M, Ishii K, Nishikawa T. Memory deficits due to brain injury: Unique PET findings and dream alterations. *BMJ Case Reports* (in press)
  - 6) Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Binding of pramipexole to extrastriatal dopamine D<sub>2</sub>/D<sub>3</sub> receptors in the human brain: A positron emission tomography study using <sup>11</sup>C-FLB 457. *PLoS ONE* 6(3): e17723.
  - 7) Mishina M, Ishiwata K, Naganawa M, Kimura Y, Kitamura S, Suzuki M, Hashimoto M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kobayashi S, Katayama Y, Ishii K. Adenosine A<sub>2A</sub> receptors measured with [<sup>11</sup>C]TMSX: PET in the strata of Parkinson's disease patients. *PLoS ONE* 6(2): e17338.
  - 8) Shimada H, Sturnieks D, Endo Y, Kimura Y, Suzuki T, Oda K, Ishii K, Ishiwata K. Relationship between whole body oxygen consumption and skeletal muscle glucose metabolism during walking in older adults: FDG PET study. *Aging Clin Exp Res* 23(3):175-182, 2011.
  - 9) Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishii K. Gray matter density increase in primary sensorimotor cortex in long-term essential blepharospasm. *NeuroImage* 56(1):1-7, 2011.
  - 10) Murai H, Suzuki Y, Kiyosawa M, Wakakura M, Mochizuki M, Ishiwata K, Ishii K. Positive correlation between severity of blepharospasm and thalamic glucose metabolism. *Case Reports Ophthalmol* 2:50-54, 2011.
  - 11) 石井賢二: 病態理解と薬剤開発におけるアミロイドPET検査の現状 老年期認知症研究会誌 18: 84-88, 2011.
  - 12) 石井賢二: 認知症の画像診断 (MRI, SPECT, PET) 日本内科学会誌100(8):2116-2124, 2011
  - 13) 石井賢二: 認知症のPET・SPECT診断 総合臨床60(9):1883-1890, 2011
  - 14) 石井賢二: PETによるアミロイドイメージングの現状と展望 *INNERVISION* 26(1): 46-49, 2011.
  - 15) 齊藤祐子、初田裕幸、石井賢二、金丸和富、村山繁雄: 高齢者におけるアミロイド蓄積の

- 意義. *Cognition and Dementia* 10(1):13-17, 2011.
- 16) 石井賢二: アミロイドイメージングによる無症候性アミロイド陽性者の検出とその臨床的意義・問題点. *Cognition and Dementia* 10(1):18-24, 2011.
2. 学会発表
- 1) Haneda E, Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the AIBL Research Group. Influence of APOE2 Genotype on Global and Regional Amyloid Deposition. The 5th International Meeting of Human Amyloid Imaging, Miami, 2012.1.12-13.
- 2) 初田裕幸、石井賢二、高尾昌樹、齊藤祐子、新井富生、須原哲也、島田 斉、篠遠 仁、村山繁雄:  $^{11}\text{C}$ -Pittsburgh Compound B (PiB) PET 集積と、病理学的アミロイドβ沈着の、解剖学的部位別検討-6剖検例における検討 第30回日本認知症学会学術集会、東京、2011.11.11-13.
- 3) 高橋竜一、石井一成、石井賢二、加藤隆司、千田道雄、伊藤健吾、杉下守弘、岩坪 威: PiB 陽性、陰性 aMCI における局所糖代謝の検討 第30回日本認知症学会学術集会、東京、2011.11.11-13.
- 4) 高橋竜一、石井一成、石井賢二、加藤隆司、千田道雄、伊藤健吾、杉下守弘、桑野良三、岩坪 威: PiB 陽性 aMCI における ApoEε4 の PiB 集積や局所糖代謝への影響 第30回日本認知症学会学術集会、東京、2011.11.11-13.
- 5) 木村祐一、本谷秀堅、坂口和也、織田圭一、石井賢二、坂田宗之、石渡喜一: MAP 推定法による PET 動態でターの雑音除去アルゴリズム 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
- 6) 成相 直、豊原 潤、稲次基希、田中洋次、坂田宗之、織田圭一、山本昌昭、窪田和雄、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎: DNA 合成診断薬剤  $^{11}\text{C}$ -4DST の悪性脳腫瘍治療効果モニターリングへの臨床応用 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
- 7) 石井賢二、金丸和富、村山繁雄、織田圭一、坂田宗之、豊原 潤、石渡喜一: レビー小体病における [C-11] PiB-PET 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
- 8) 坂田宗之、渡辺信博、織田圭一、豊原 潤、日浦幹夫、内田さえ、堀田晴美、石井賢二、石渡喜一: 再現性試験および結合阻害試験による  $^{11}\text{C}$ -carfentanil-PET の計測・解析法の検討 第51回日本核医学会学術総会、つくば市、2011.10.27-29
- 9) 石井賢二: アルツハイマー病研究の up-to-date 分子イメージングの進歩 第53回日本老年医学会学術集会 Aging Science Forum、東京、2011.6.17
- 10) 石井賢二: アミロイドイメージング up to date 第44回日本核医学会近畿地方会、神戸市、2011.7.30
- 11) 石井賢二、武者利光、松崎晴康、田中美枝子: FDG-PET および NAT による糖代謝異常部位とニューロン活動異常部位との対応 第3回臨床脳電位研究会、東京、2011.9.17
- 12) Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, AIBL Research Group. Age, APOE ε4 and ethnic effect on [C-11]PiB in multinational ADNI studies: direct comparison of J-ADNI, US-ADNI, and AIBL data. Alzheimer's Association International Conference 2011.

- Paris, 2011.7.16-21.
- 13) Shimada H, Ishii K, Suzukawa M, Ishiwata K, Oda K, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Suzuki T. The effect of exercise on regional brain glucose metabolism in elderly adults: a randomized control trial. Alzheimer's Association International Conference 2011. Paris, 2011.7.16-21.
- 14) M Sakata, J Toyohara, T Nariai, K Oda, K Ishii, T Kawabe, K Kubota, K Ishiwata : Kinetic modeling of [<sup>11</sup>C]4DST PET imaging DNA synthesis rate. Initial clinical trials in brain tumors. 10th International Conference of Quantification of Brain Function with PET (BrainPET '11), Barcelona, 2011.5.24-28
- 15) Kanemaru K, Kanemaru A, Ishii K. Activation of frontal lobe by music therapy in mild cognitive impairments and Alzheimer's disease revealed by FDG-PET. Alzheimer's Association International Conference 2011. Paris, 2011.7.16-21.
- 16) Yamane T, Nagai H, Nishio T, Ikari Y, Makishi Y, Ishii K, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M. Interrater variability of image interpretation for PiB PET in the diagnosis of Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2011. Paris, 2011.7.16-21.
- 17) 初田裕幸、高尾昌樹、伊藤慎治、杉山美紀子、新井富夫、沢辺元司、石井賢二、宮下哲典、桑野良三、齊藤祐子、村山繁雄：頭部帯状回と楔前部におけるアミロイドβ沈着 第52回日本神経学会学術大会、名古屋市、2011.5.18-20
- 18) 石井賢二、齊藤祐子、金丸和富、徳丸阿耶、石渡喜一、村山繁雄：アミロイドβ沈着はレビー小体病をどのように修飾するのか 第52回日本神経学会学術大会、名古屋市、2011.5.18-20
- 19) 金丸和富、金丸明子、石井賢二、小林俊恵、赤星多賀子：アルツハイマー病や軽度認知障害に対する音楽療法 FDG-PET を用いた評価 第52回日本神経学会学術大会、名古屋市、2011.5.18-20
- 20) 三品雅洋、石渡喜一、石井賢二、北村 伸、鈴木正彦、橋本昌也、石橋賢士、織田圭一、坂田宗之、豊原 潤、濱本 真、小林士郎、片山泰朗：パーキンソン病における被殻ドパミントランスポータ・ドパミンD2受容体分布の病期による変化 第52回日本神経学会学術大会、名古屋市、2011.5.18-20
3. 講演
- 1) 石井賢二 第15回認知症を考える会「アミロイドイメージングと認知症研究の展望」(2011.5.21) 京都市
- 2) 石井賢二 第53回日本老年医学会学術集会 Aging Science Forum アルツハイマー病研究のup-to-date「分子イメージングの進歩」(2011.6.17) 東京
- 3) 石井賢二 分子イメージングサマースクール2011 講演「アミロイドイメージングの進展」(2011.7.28) 神戸市
- 4) 石井賢二 第44回日本核医学会近畿地方会「アミロイドイメージング up to date」(2011.7.30) 神戸市
- 5) 石井賢二 第41回新潟神経学夏期セミナー「アミロイドイメージングによる認知症研究」(2011.7.31) 新潟市
- 6) 石井賢二 PETサマーセミナー2011 in つきじ 臨床シンポジウム どう変わる？認知症PET「アミロイドPETの動向」(2011.8.27) 東京
- 7) 石井賢二 武蔵野すこやか 武蔵野市認知症公開講座「認知症の早期診断と治療」(2011.9.22) 武蔵野市

- 8) 石井賢二 第48回福岡 RI カンファレンス  
「アミロイドイメージングによる認知症研究の進歩」(2011.10.1) 福岡市
- 9) 石井賢二 第13回熊本脳機能画像研究会  
「アミロイドイメージングによる認知症研究の進展」(2011.10.5) 熊本市
- 10) 石井賢二 BioJapan 2011 World Business Forum アルツハイマー病の超早期診断に関する将来展望 「アミロイド PET 診断標準化に向けた国際比較」(2011.10.6) 横浜市
- 11) 石井賢二 第1回プラスマローゲン研究会  
「アルツハイマー病のバイオマーカー探索とアミロイドイメージング」(2011.10.15) 東京
- 12) 石井賢二 第12回日本脳神経核医学研究会 J-ADNI 研究における画像診断の果たす役割 「J-ADNI におけるアミロイド PET」(2011.10.27) つくば市
- 13) 石井賢二 第51回日本核医学会学術総会 ランチョンセミナー「アミロイドイメージングの現状と展望」(2011.10.28) つくば市
- 14) 石井賢二 第30回日本認知症学会学術集会 シンポジウム4 認知症性疾患の画像・病理対応 「機能画像の立場から-変性疾患における PET 病理対応」(2011.11.11-13) 東京
- 15) 石井賢二 第30回日本認知症学会学術集会 シンポジウム2 J-ADNI の現況 「J-ADNI におけるアミロイド PET」(2011.11.11-13) 東京
- 16) 石井賢二 JBA バイオセミナー 放射性診断薬の開発と個別化医療～主要と脳の診断を中心に「アミロイド診断薬の開発現状とアミロイドイメージングによる脳の診断」(2011.12.5) 東京
- 17) 石井賢二 金沢大学・松任中央病院セミナー 「アミロイド PET 詳論-撮像・解析から臨床応用まで-JANA クラウンプラザホテル金沢 (2011.12.18)
- 18) 石井賢二 白山ののいち地域医療支援型セミナー 認知症診療の最前線「かわる認知症の診断」 グランドホテル松任 (2011.12.18)
- 19) 石井賢二 第7回香川脳神経研究会「アミロイドイメージングによる認知症研究」高松市ロイヤルパークホテル (2012.1.20)

#### H.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
  2. 実用新案登録
  3. その他
- いずれも該当なし。

## Ⅱ. 分担研究報告書



## 臨床的にアルツハイマー病と診断されたが PiB-PET が陰性であった

### 症例の検討—FDG-PET、MRI、心理検査との比較および追跡調査結果

分担研究者 塩見 進<sup>1)</sup>、渡辺恭良<sup>2)</sup>

研究協力者 河邊讓治<sup>1)</sup>、安宅鈴香<sup>3)</sup>、嶋田裕之<sup>3)</sup>、竹内 潤<sup>3)</sup>、

三木隆己<sup>3)</sup>、高橋和弘<sup>2)</sup>、和田康弘<sup>2)</sup>、森 啓<sup>4)</sup>

1) 大阪市立大学大学院医学研究科核医学 3) 老年内科・神経内科 4) 脳神経科学

2) 理研分子イメージング科学研究センター

#### 研究要旨

臨床的にはアルツハイマー病 (AD) と診断されたが PiB が陰性であった 12 症例の詳細を検討し、画像変化、臨床経過、心理検査の追跡を初回と平均 22 カ月後に行った。PiB 陰性の判断は J-ADNI の診断基準に従い、視覚的評価および各皮質の領域で DVR が当院のカットオフ値 1.3 を超えないものとした。症例は画像と経過の特徴で A,B,C の 3 群に分けられた。A 群は髄液検査や他の画像検査から AD 以外の疾患の可能性は考えにくかった。B 群は臨床症状の経過が緩やかな症例が多く画像などからも高齢者タウオパチーの可能性が高いと考えられた。C 群は MRI で前頭側頭葉の萎縮や FDG-PET での糖代謝低下が認められ、経過観察中に他の神経症状が出現し前頭側頭葉変性症 (FTLD) が疑われた。PiB 集積は観察前後で全例有意な増加はなかった。PiB-PET によって AD の生前診断の精度は格段に向上したが、PiB 陰性であれば 100%AD を否定できる訳ではなく、従来の検査と組み合わせて総合診断をすることが望ましいと考えられる。

#### A.研究目的

PiB-PET 陰性認知症の特徴を FDG-PET、MRI、心理検査、髄液検査を含めて検討した。約 2 年の観察期間前後で PiB 集積の増減を定量評価するとともに他の検査における変化を比較検討した。

#### B.研究方法

NINCDS-ADRDA の診断基準で probable または possible AD と診断され、PiB-PET が視覚的および定量評価で陰性であった患者 12 例を対象とした。レビー小体型認知症との鑑別目的にて MIBG 心筋シンチグラムを施行し心筋への取り込み低下がないことを全例確認した。初回と平均 22 ヶ月後に PiB-PET、FDG-PET、MRI、心理検査を行った。PET カメラは SHIMADZU 製 Eminence-B/L を用い、PiB 150~300MBq を静脈投与し 60 分間のダイナミック収集を行った。FDG-PET は投与 45 分後か

析は小脳を参照領域として大脳皮質に関心領域を設定し PET のダイナミック収集後半 35 分から 60 分のデータを用いて皮質の distribution volume ratio (DVR) 値を算出した。PiB が集積する主要な皮質の DVR 平均値である mean cortical DVR (MCDVR) を PiB 集積の定量値として用いた。FDG-PET は 3D-SSP にて統計画像を作成し、Silverman の 7 分類 (Silverman et al JAMA, 2001;286:2120-2127) の N1~3、P1~3、P1+に分類した。PiB-PET の陽性、陰性の判定は視覚的評価と定量評価を合わせて行った。視覚的評価としての陽性は J-ADNI の読影基準に準じている。また定量評価のカットオフ値 (1.3) は当院のデータを元にきめたものである。

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認をうけた。

### C.研究結果

患者の詳細を表 1 に示す。

表 1

症例	年齢	性別	MMSE	MRI 海馬萎縮	MCDVR	FDG Silverman 分類
1	76	女	26	(-)	1.23	P1
2	77	女	23	(-)	1.00	P1
3	73	男	26	(-)	0.96	P1
4	79	男	28	(-)	0.98	P1+
5	72	女	22	(+)	1.24	P1
6	75	女	29	(+)	1.18	P1+
7	75	男	29	(+)	0.90	P1 R<L
8	78	男	26	左右差(+)	0.96	P1 R<L
9	78	女	21	左右差(+)	0.98	P1 R<L
10	71	女	23	前頭葉萎縮	0.90	P2
11	76	女	25	前頭葉萎縮	1.08	P2
12	57	女	20	側頭葉萎縮	0.87	P2

頭部 MRI 画像上で AD に特徴的な海馬の優位な萎縮が認められるか否かを定性的に評価した結果、症例 1~4 は海馬萎縮が目立たず、症例 5~7 は軽度の萎縮が認められ、症例 8、9 は海馬萎縮に左右差が目立った。症例 10~12 は前頭葉あるいは外側側頭葉の萎縮が優位に認められた。FDG-PET は Silverman 分類の AD パターンである P1 か P1+ であるものが大多数であったが MRI で前頭側頭葉の萎縮が優位であった症例は P2 の前頭側頭型認知症 (FTD) パターンとなっている。髄液所見では症例 1、2 においてのみ Aβ1-42 が低値で p-Tau が高値である AD パターンを示した。AD のリスクファクターといわれるアポ E タンパク遺伝子について遺伝子型は全例 3/3 であり ε4 は陰性であった。検査前後の変化を比較したものを表 2 に示す。PiB の集積は ±10% 以内で全例で有意な増加は認めなかった。頭部 MRI での萎縮や FDG-PET での糖代謝の低下はほぼ全例で進行していた。症例 1、2 (図 1) は臨床

表 2

症例	観察 期間 (月)	臨床経過	MMSE 変化	MRI 萎縮進行	MCDVR 変化率 (%)	FDG 低下
1	19	進行性	-1	(+)	-9.3	++
2	27	進行性	-11	(+)	3.0	++
3	14	緩徐	0	(+)	-3.6	+
4	15	緩徐	1	(+)	9.2	++
5	28	緩徐	-1	(+)	-9.2	+
6	30	緩徐	-1	(+)	3.5	+
7	43	緩徐	0	(+)	6.0	+
8	27	緩徐	-4	(+)	2.1	+
9	48	緩徐	1	(+)	1.0	+
10	20	社会生活障害	4	(+)	9.0	+
11	18	パーキンソンニズム	-6	(+)	-8.4	+
12	12	混合性失語	検査不可	(++)	検査不可	検査不可

症状も比較的早く進行性であり、心理検査の点数の低下、頭部 MRI の萎縮の進行や FDG-PET での糖代謝の低下も認められている。

この 2 症例の経過は AD の臨床経過としては典型的なものであり、その後も他の認知症疾患を疑うような症状は認められていないため、PiB-PET では検出できない AD 病理をもつ可能性が考えられる。症例 3 から 9 の 7 症例は臨床症状の悪化があまり目立たずむしろ通常の AD に比較するとかなり緩徐であるのが特徴である。海馬の萎縮や FDG-PET での頭頂側頭葉低下は AD と同様であるが髄液所見では AD パターンを示さない。症例 7 と 8 (図 2) は頭部 MRI で図に示すような側頭葉内側の萎縮の左右差、海馬の前方特に迂回部の萎縮が特徴的であり、嗜銀顆粒性認知症 (AGD) を疑う症例である。これらの緩徐進行性の PiB 陰性認知症は AGD や神経原線維優位型認知症 (NTFD) などの高齢者タウオパチーと呼ばれる疾患群の可能性が高い。症例 10 から 12

の3例(症例11:図3)は記銘力障害で発症し、見当識障害や遂行機能障害などが遅れて出現しており、心理検査でもADに矛盾しない結果であった。しかし頭部MRIやFDG-PETでは前頭側頭葉の萎縮や糖代謝の低下を認めており、臨床症状ではADが疑われるものの画像所見からはFTLDも考慮されていた。ただしFTLDの診断基準を満たさないため臨床診断はADであった。この3例は経過を追っていくと人格的な変化による社会生活障害やパーキンソニズム、混合性失語症などの神経症状を呈すようになっており、その後FTLD疑いの診断となっている。

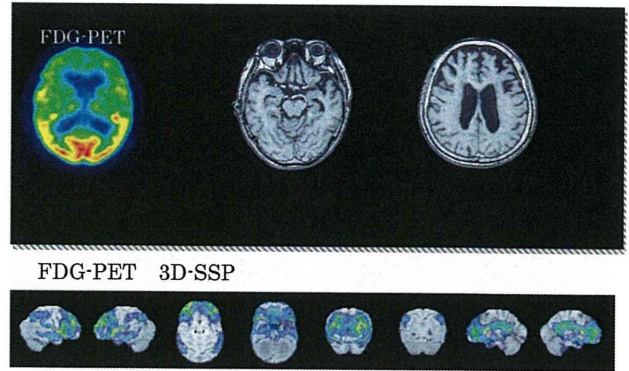


図3: MRIでは海馬萎縮は軽度で前頭葉皮質の萎縮がめだち、FDG-PETでも前頭葉の糖代謝の低下が認められる。

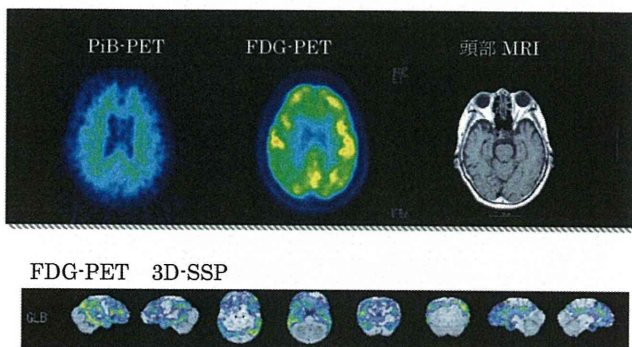


図1: PiBは皮質に集積を認めず陰性所見、FDG-PETではSilverman分類ではP1 AD型。

#### D. 考察

PiB陰性認知症は症状が進行してもPiB-PETでは集積の有意な増加を認めないことから、脳内アミロイドの集積の増大はないと考えられた。症例1、2の2症例は臨床経過や症状、PiB-PET以外の画像や髄液バイオマーカーの結果よりADが強く疑われた。これらの症例でPiBが陰性になる理由は現時点では不明である。症例3から9の7例は臨床症状の進行も緩徐で頭部MRIでの海馬萎縮があってもADと比較すると軽度な例はNFTDが、海馬萎縮の左右差が目立つ例はAGDの可能性が高いと考えられた。症例10から12の3例は初期から頭部MRIにて前頭葉萎縮やFDG-PETでの糖代謝の低下が認められており、数年後に他の神経症状が出現していることからFTLDが疑われる。

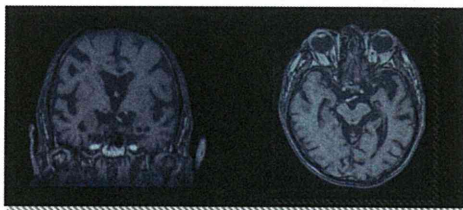


図2: 頭部MRIでは内側側頭葉萎縮の左右差を認め、特に冠状断では左扁桃、迂回回の萎縮が指摘できる。水平断では側頭極の先鋭化、側脳室下角の拡大が認められる。FDG-PETでは頭頂側頭葉の糖代謝の低下が認められ、Silverman分類P1であるが左側頭葉の代謝の低下が優位である。

#### E. 結論

現在のADの臨床診断基準は除外診断であるため、ADと鑑別が困難な非AD型認知症の一部はADと診断されている可能性が高い。臨床的にはADの診断であってもPiB-PETが陰性である場合は非AD型認知症の可能性が高いが、中には少数ではあるがPiB-PET以外の検査ではADとしか診断できない症例があることにも留意すべきである。PiB-PETが集積しなければ100%ADが否定できる訳ではなく、髄液バイオマーカーや他の画像検査、神経所見をあ

わせた総合的な診断が望ましい。

## F.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Yamakawa Y, Shimada H, Ataka S, Tamura A, Masaki H, Naka H, Tsutada T, Nakanishi A, Shiomi S, Watanabe Y, Miki T: Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography. *Neurol Sci.* 2012 Feb;33(1):87-92. Epub 2011 Feb 5.
- 2) Shimada H, Ataka S, Tomiyama T, Takechi H, Mori H, Miki T: Clinical course of patients with familial early-onset Alzheimer's disease potentially lacking senile plaques bearing the E693Δ mutation in amyloid precursor protein. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2011;32(1):45-54. Epub 2011 Aug 13.
- 3) Shimada H, Ataka S, Takeuchi J, Mori H, Wada Y, Watanabe Y, Miki T: Pittsburgh compound B-negative dementia: a possibility of misdiagnosis of patients with non-alzheimer disease-type dementia as having AD. *J Geriatr Psychiatry Neurol.* 2011 Sep;24(3):123-6.

### 2. 学会発表

- 1) 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内 潤、河邊讓治、高橋和弘、和田康弘、金本元勝、武田景敏、伊藤和博、葛田強司、下西祥裕、塩見 進、森 啓、渡邊恭良、三木隆己：PiB 陰性認知症の臨床経過 第 52 回日本神経学会総会、2011、名古屋
- 2) 竹内 潤、安宅鈴香、嶋田裕之、河邊讓治、高橋和弘、和田康弘、金本元勝、武田景敏、伊藤和博、葛田 強、下西祥裕、塩見 進、森 啓、渡邊恭良、三木隆己：臨床的には AD の診断であった PiB 陰性認知症における <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチグラフィ所見 第 52 回日本神経学会総会、2011、名古屋
- 3) 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内 潤、中 弘志、正木

秀樹、中西亜紀、和田康弘、武地 一、渡邊恭良、三木隆己：アルツハイマー病と診断されたが PiB-PET は陰性であった 12 症例の追跡結果 第 53 回日本老年医学会学術集、2011、東京

- 4) 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内 潤、和田康弘、下西祥裕、山永隆司、河邊讓治、三木隆己、塩見 進、渡邊恭良：PiB-PET 陰性認知症の追跡結果: PiB-PET、FDG-PET、MRI、心理検査の比較 第 51 回日本核医学会学術総会、2011、筑波
- 5) 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内 潤、河邊讓治、和田康弘、高橋和弘、武田景敏、正木秀樹、葛田強司、塩見 進、中西亜紀、森 啓、渡邊恭良、三木隆己：初期の前頭側頭型認知症の鑑別診断に PiB-PET は有用である 第 30 回認知症学会学術集会、2011、東京
- 6) Suzuka Ataka, Hiroyuki Shimada, Jun Takeuchi, Akitoshi Takeda, Akiko Tamura, Motokatsu Kanemoto, Kazuhiro Ito, Yasuhiro Wada, Tsuyoshi Tsutada, Susumu Shiomi, Hiroshi Mori, Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki: Follow-up study of PiB negative dementia. Alzheimer's association international conference, 2011, Paris, France.

## G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし