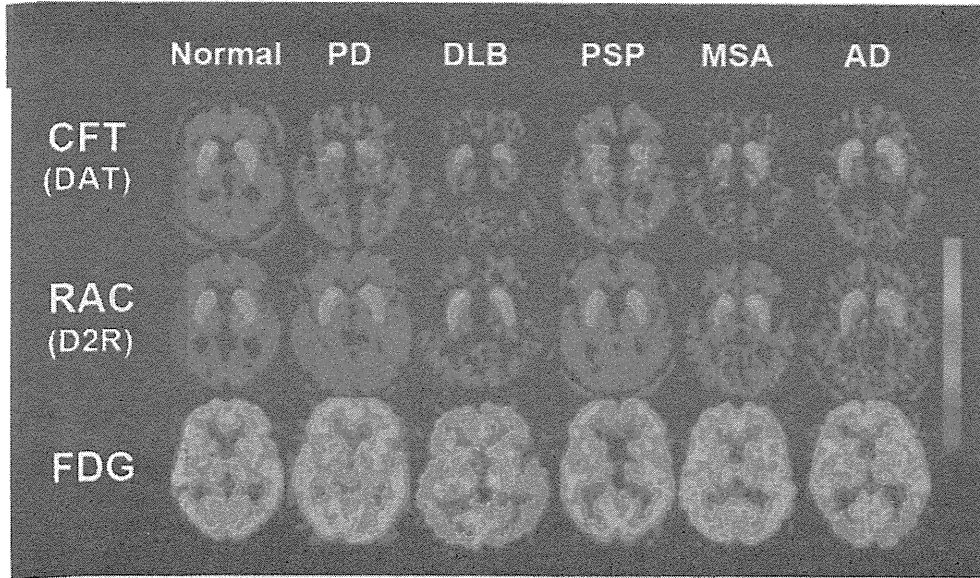


③ パーキンソン病関連疾患における PET 所見



上段より CFT (ドパミントランスポータ), RAC (ドパミン D₂-like 受容体密度), FDG (脳ブドウ糖代謝). PD (Parkinson disease: パーキンソン病) と DLB (レヴィ小体型認知症) では CFT が線条体後方有意に高度に低下しているが, RAC は保たれる. DLB では FDG で後頭葉を含む広範な皮質代謝低下を認める. PSP (progressive supranuclear palsy: 進行性核上性麻痺) では PD 類似のドパミン機能障害が認められる. RAC の低下はあっても軽度のことが多い. FDG では前帯状回, 前頭弁蓋部, 中脳の代謝低下を認める. MSA (multiple system atrophy: 多系統萎縮症) では CFT, RAC ともにほぼ相応した領域で低下を認める. FDG でみた線条体代謝も低下している. AD では通常ドパミン神経伝達機能の異常は認めない.

アミロイド PET による認知症診断

アミロイド PET はアルツハイマー病の原因であるアミロイドβ (Aβ) の脳内沈着を非侵襲的に観察することのできる診断技術である³⁾. アルツハイマー病では Aβ 沈着が始まってから最終的に認知症を発症するまでの期間が 10 ~ 20 年に及ぶと考えられており, Aβ 沈着を検出することによりアルツハイマー病の早期診断や, 無症候期における発症予測が将来は可能になると期待されている. アミロイド PET は髄液のアミロイドバイオマーカー (Aβ₁₋₄₂) とともに, 新しいアルツハイマー病の臨床診断基準 (NIA-AA 2011) に組み込まれており⁴⁻⁶⁾, アルツハイマー病診断の必要条件と位置づけられている. アルツハイマー病の早期診断や発症予測の問題は別紙に譲り^{7,8)}, ここではアルツハイマー病以外の疾患におけるアミロイド PET 所見の意義を概説し, 認知症診療や神経心理学研究における背景病理推定に有用な症例を提示する.

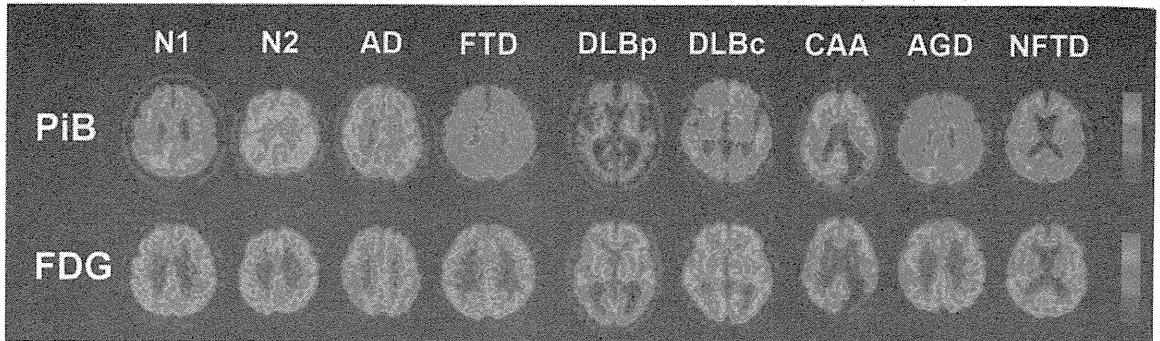
アルツハイマー病におけるアミロイド陽性率はきわめて高いので, アミロイド PET 陰性所見が得られた場合, 背景病理がアルツハイマー病でない可能性が強く示唆される. すなわち, 前頭側頭型認知症, アミロイド沈着を伴わないレヴィ小体型認知症 (小坂の pure form DLB)⁹⁾, 進行性核上性麻痺, 大脳皮質基底核変性症, 嗜銀顆粒性認知症^{10,11)}, 神経原線維変化優位型認知症などのいわゆる老年者タウオパチーなどが, アミロイド PET 陰性の認知

Key words

アミロイド PET

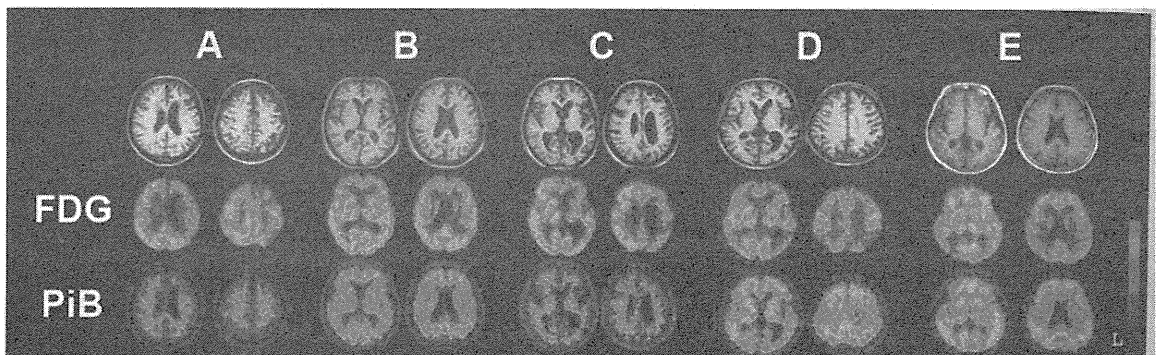
線維型アミロイド構造をとって脳に沈着したアミロイドβの存在を検出することのできる PET 診断法である. アミロイド組織染色に用いられるコンゴレッドやチオフラビン T の類似化合物を放射性同位元素で標識した薬剤が用いられる. 半減期の比較的長い (110 分) フッ素 18 で標識した薬剤の第 III 相治験が現在行われており, 近い将来市販普及することが期待されている.

4 各種認知症疾患におけるアミロイド PET



上段： ^{11}C -Pittsburgh Compound B (PiB) によるアミロイド PET，下段：FDG-PET。N1, N2 は健常老年者である。健常老年者の 5～10% でアミロイドの沈着が認められる。AD (アルツハイマー病) ではアミロイド沈着を認めるが，FTD (前頭側頭型認知症) では通常アミロイド陰性である。DLB (レヴィ小体型認知症) はアミロイド陰性 (DLBp) の場合と陽性 (DLBc) の場合があり，臨床症状や経過が異なると考えられる。CAA (cerebral amyloid angiopathy: 脳アミロイド血管症) では血管のアミロイドもアミロイド PET で標識されるといわれている。老年者タウオパチーとして知られる AGD (argyrophilic grain dementia: 嗜銀顆粒性認知症) や NFTD (neurofibrillary tangle predominant dementia: 神経原線維変化優位型認知症) でもアミロイド PET 所見は陰性であり，臨床診断の一助になると考えられる。

5 非定型的認知症症候群の病態診断



A, B: 進行性非流暢性失語。FDG では言語野を含む左優位の皮質代謝低下を認める。アミロイド PET では A は陰性，B は陽性であった。A は非アルツハイマー型変性疾患，B はアルツハイマー病と診断された。C, D: 皮質基底核症候群。認知機能障害に加え右優位の運動障害を呈した症例。FDG では運動野を含む左優位の皮質および基底核の代謝低下。アミロイド PET では C は陰性，D は陽性であった。E: 後方皮質萎縮症。高次視覚認知障害を呈した。FDG では後頭葉中心の高度な代謝低下を認め，アミロイド PET ではアルツハイマー病と同様のアミロイド沈着に加え後頭葉にも沈着があり，アルツハイマー病と診断された。

症疾患である (4)。

臨床的に類似した病態でも，背景病理が異なる場合があり，予後推定や将来的には抗アミロイド療法が実用化した際には治療適応となるかどうかの判断にも，アミロイド PET の所見は意味がある。進行性非流暢性失語，皮質基底核症候群，後方皮質萎縮症¹²⁾ の症例を提示する (5)。

おわりに

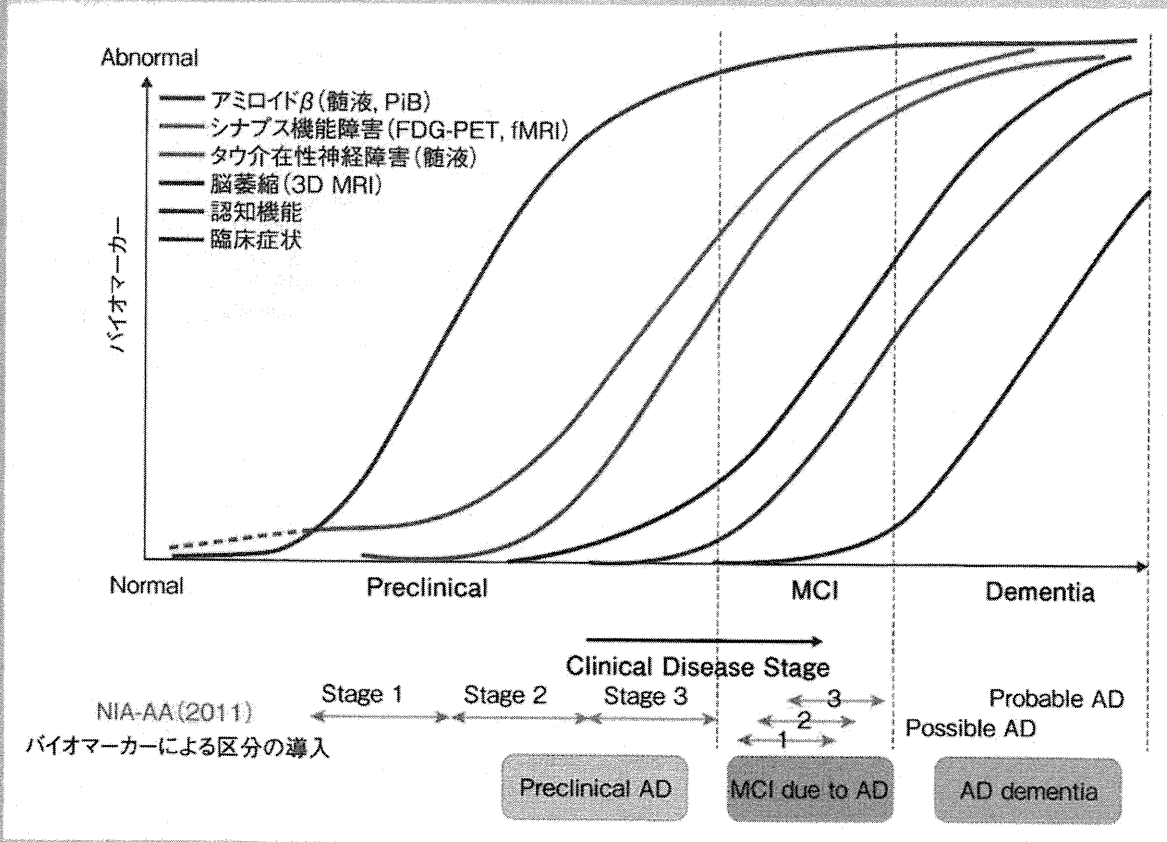
認知症診断における PET の意義について，脳ブドウ糖代謝，ドパミントランスポート，アミロイドの PET による評価を中心に述べた。PET はまだ日常の認知症診療に広く使われてはいないが，個々の症例の鑑別診断や病態

アルツハイマー病の新しい診断基準

アルツハイマー病の臨床診断基準として長年使われてきたNINCDS-ADRDA 1984¹³⁾が改訂され、新しい臨床診断基準が2011年春に提案された^{4-6,14)}。従来の臨床診断基準の問題点は、病理所見と臨床像の解離があること、早期診断が難しいことなどであった。新しい臨床診断基準(NIA-AA 2011)では、アルツハイマー病を「認知症」状態になって初めて診断できる疾患ではなく、アミロイドβの脳内沈着が無症候期に始まり、神経機能障害、神経細胞障害が順次進行し、臨床的には軽度認知障害の時期を経てやがて認知症にいたる一連のプロセスを有する疾患としてとらえ直している。このため、診断基準は認知症期(Dementia due to Alzheimer's disease)⁴⁾、軽度認知障害期(mild cognitive impairment (MCI) due to Alzheimer's disease)⁵⁾、および

無症候期(preclinical Alzheimer's disease)⁶⁾の3つから成り、診断を支持する客観的所見として、バイオマーカーが取り入れられた形となっている。バイオマーカーは、アミロイドβの沈着を示唆するマーカー(アミロイドPETまたは髄液Aβ1-42)と神経障害の存在を示すマーカー(髄液tauまたはリン酸化tau, FDG-PETまたは脳血流SPECTによる脳機能障害, MRIによる脳萎縮)の2つに大別される。認知症期とMCI期は従来のように臨床症状だけでも診断できるが、バイオマーカーの支持所見があれば、診断の確信度が高まる形となっている。無症候期の診断基準は臨床研究目的と明記されており、一般診療の中での使用は想定されていない。バイオマーカーの経時的変化と病期との関係を図に示す。

図 ADの進展におけるバイオマーカーの変化と新しい診断基準案



(Sperling RA, et al. *Alzheimers Dement* 2011⁶⁾より / Jack CR Jr, et al. Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. *Lancet Neurol* 2010 ; 9 : 119-128より改変)

理解に有用であり、中核的な認知症診療施設に普及することが望まれる。

(石井賢二)

文献

- 1) 石井賢二. 認知症の画像診断 (MRI, SPECT, PET). 日本内科学会誌 2011; 100 : 2116-2124.
- 2) 石井賢二. パーキンソン病. クリニカル PET 編集委員会 (編). 臨床医のためのクリニカル PET 一病期・病態診断のためのガイドブック. 東京: 先端医療技術研究所; 2007, pp.187-191.
- 3) 石井賢二. アルツハイマー病研究におけるアミロイド PET. BRAIN and NERVE 2010; 62 : 757-767.
- 4) McKhann GM, et al. The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 : 263-269.
- 5) Albert MS, et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 : 270-279.
- 6) Sperling RA, et al. Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease : Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 : 280-292.
- 7) 石井賢二. アルツハイマー病患者と健常者におけるアミロイドイメージング. *Cognition and Dementia* 2010; 9 : 293-300.
- 8) 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* 2011; 10 : 13-17.
- 9) Kosaka K. Diffuse Lewy body disease in Japan. *J Neurol* 1990; 237 : 197-204.
- 10) Saito Y, et al. Severe involvement of the ambient gyrus in a case of dementia with argyrophilic grain disease. *J Neurol Sci* 2002; 196 : 71-75.
- 11) Adachi T, et al. Neuropathological asymmetry in argyrophilic grain disease. *J Neuropathol Exp Neurol* 2010; 69 : 737-744.
- 12) Kambe T, et al. Posterior cortical atrophy with [¹¹C] Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol* 2010; 257 : 469-471.
- 13) McKhann G, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease : Report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984; 34 : 939-944.
- 14) Jack CR Jr, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2011; 7 : 257-262.

アミロイドPETによる認知症の診断

▶アミロイド β (A β)

アルツハイマー病の病理学的特徴の1つである老人斑を構成するアミロイドの主成分。神経細胞の膜蛋白であるアミロイド前駆蛋白 (APP) からセクレターゼという酵素で切り出された40~42個のアミノ酸から成るペプチドである。凝集性が強く、アミロイドを形成し老人斑の元となるが、数個の凝集体 (オリゴマー) も神経毒性をもつ。

▶脳アミロイドーシス

アミロイドPETにより脳にアミロイド β の沈着があると判定される状態を脳アミロイドーシスとよぶ。脳アミロイドーシスは、脳病理組織診断における老人斑の存在に対応すると考えられる。脳アミロイドーシスはアルツハイマー病の必要条件であるが、十分条件ではない。すなわち健常者や他疾患で脳アミロイドーシスを伴う場合もありうる。

▶バイオマーカー

病態の進展を客観的に表現することのできる指標。診断の根拠となるだけでなく、病期 (ステージ) や治療効果判定の指標ともなる。アルツハイマー病のバイオマーカーはアミロイドのマーカー (髄液A β_{1-42} 、アミロイドPET) と神経障害のマーカー (髄液tauおよびptau, MRIでみた萎縮, FDG-PETまたは脳血流SPECTでみた機能低下) の2つに分けられる。

はじめに

アミロイドPETはアミロイド β (A β) の脳内沈着すなわち脳アミロイドーシスを非侵襲的に画像化できる診断技術である¹⁾。この診断技術が実用化してからまだ10年に満たないが、認知症の病態研究や治療法開発において、欠かすことのできない技術となった。アルツハイマー病 (AD) は従来の診断基準では「認知症」になって初めて付けることのできる病名であり、「老人斑」と「神経原線維変化」という脳病理の存在によって確定診断される疾患であったが²⁾、現在は無症候のうちに脳アミロイドーシスで始まり、それに引き続き神経機能障害、タウ沈着、神経細胞障害、脳萎縮が生じ、それらの総和的結果として無症候から軽度認知機能障害の状態を経て認知症にいたる一連のプロセスをたどる疾患であると、理解されるようになった。この病態理解とそれぞれの病態プロセスを反映するバイオマーカーを組み込んだ新しい臨床診断基準が提案された^{3~6)} (図1)。アミロイドPETの臨床的意義、特にADの早期診断や鑑別診断にどこまで実用的意義をもつかについては、まだ研究が進展しているところであり、診断技術としての普及も治療薬の開発次第である。本稿では、アミロイドPET診断薬の開発の現状や各種認知症疾患におけるアミロイドPETの所見について概説する。

アミロイドPET診断薬

アミロイド組織染色に用いられる色素であるコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物を放射性同位元素で標識した種々のアミロイドイメージング診断薬がこれまで提案されてきたが (図2)、このなかで、ピッツバーグ大学のKlunkとMathisにより開発された¹¹C-PiBはA β に対する感度と選択性の高い優れた性質を持ち、アミロイドPET診断薬のゴールデンスタンダードとして短期間に世界の多数の施設でこれを用いた臨床研究が積み重ねられてきた⁷⁾。UCLAグループが開発した¹⁸F-FDDNP⁸⁾と東北大グループが開発した¹¹C-BF227⁹⁾はPiBと比べると感度が低く、特異性についても、それぞれ神経原線維変化、プリオンアミロイド、 α シヌクレインに対する親和性も有することが報告されている^{10~12)}。PiBの標識に用いられている¹¹Cは半減期20分で、検査の普及や品質管理には限界がある。そのため、半減期110分の¹⁸Fで標識された診断薬が開発され、これらのうち3剤が現在第Ⅲ相治験中であり、米国FDAの認可も近いといわれている^{13~15)} (図2)。

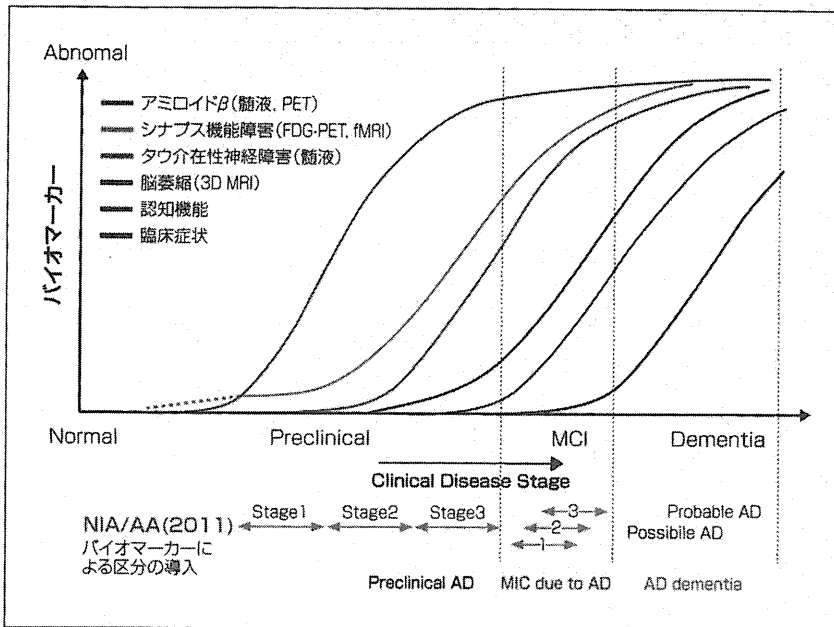


図1 アルツハイマー病の進展を示すバイオマーカーの動き

アミロイドPETと髄液Aβ₄₂濃度はアミロイド蓄積を示すマーカーであり、これらによりAD最早期の病態進展を捉え、修飾因子を探索できる。病態の各ステージを表す有用なタウマーカーが求められている。新しいAD臨床診断基準案(NIA-AA2011)では、AD dementia, MCI due to AD, preclinical ADの3区分に分けられされ、バイオマーカーによって診断の区分や確信度が定められている。(Spring et al: NIA/AA Preclinical AD 診断基準, 2011.より引用 改変)

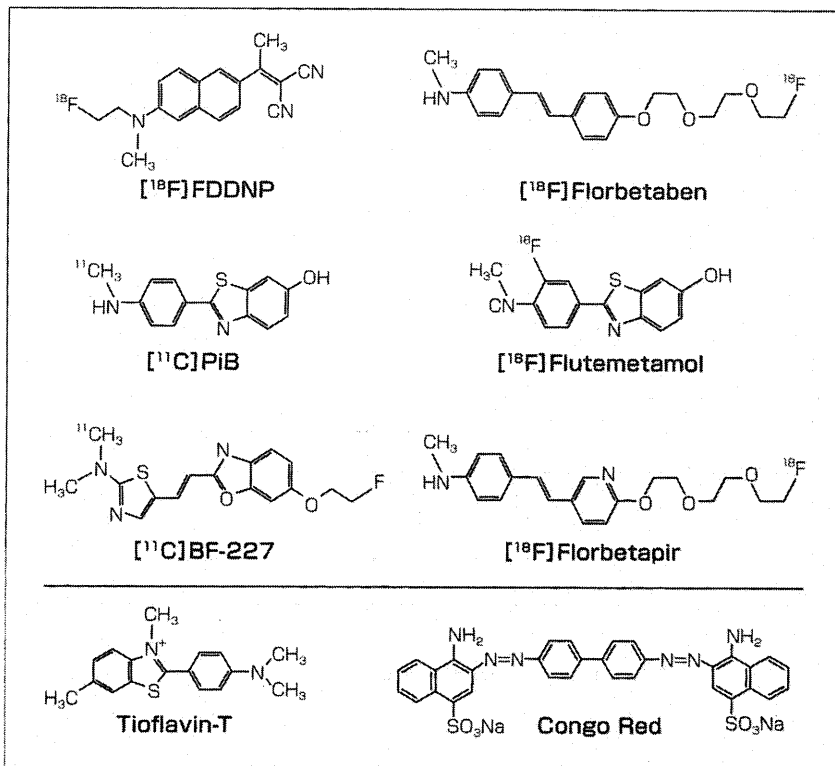


図2 代表的なアミロイドPET用診断薬

アミロイド組織染色に用いられているコンゴレッドやチオフラビンT(下段に示す)の類似化合物を標識した薬剤が用いられている。右の[18F]標識3薬剤は現在アミロイドPET診断薬としての第Ⅲ相治験が行われている。

アミロイドPETの撮像と読影・解析法

現在最も広く使われている¹¹C-PiBによるアミロイドPETの撮像法と読影・解析法の概要を述べる。¹¹C-PiBは投与後速やかに脳に移行し、比較的速やかに洗い出される。定量解析のためには投与直後から60～90分間のダイナミック撮影を行うのが通常である¹⁶⁾。Logan graphical analysis法などにより総分布容積(DVt)を求め、その小脳皮質の値を参照とした分布容積比(DVR)が標準的な指標として用いられている。DVRは動脈血の経時的計測により入力を求めて推定する方法がオリジナルであるが、参照領域を用いた無採血法も提案されている¹⁷⁾。投与後一定時間を経過した後の後期画像(放射能分布)の小脳比(SUVR)もDVRと良好な相関があることが確かめられており¹⁸⁾、簡易計測法として用いられている。北米のADNI研究では投与後50～70分の画像を、オーストラリアのAIBL研究では40～70分の画像を用いてSUVRを評価している。わが国で進行中のJ-ADNI研究では世界ADNI研究との互換性を確保することと、より精度の高い情報を得る目的で、70分間のダイナミック収集を実施し、DVRとSUVRの双方で解析できるプロトコルを採用した。

¹¹C-PiB集積のみられない健常者と集積の見られたAD患者におけるDVR画像とSUVR画像の平均画像を図3に示す。アミロイド β が蓄積していない健常者におけるPiB画像は、DVR、SUVRとも、大脳白質への比較的均一な集積が認められるが、灰白質と白質への集積はDVRではほぼ同等、SUVRでは灰白質のほうが白質よりも少ない。視床、脳幹部へは大脳白質よりもやや高い集積が認められ、その程度は個人差がある。これらの集積はミエリンなどへの非特異的集積と考えられている。一方、AD患者などで、アミロイド β 蓄積のある症例では、大脳皮質への集積が白質への集積を大きく上回り、皮質と白質の大小関係が完全に逆転する。このため、¹¹C-PiBは視覚的読影による集積の有無を判定しやすい。アルツハイマー病で集積が高い部位は、節前部・後部帯状回皮質、前頭葉皮質、側頭頭頂葉外側皮質、線条体腹側部であり、側頭葉内側部、一次運動感覚野、後頭葉(特に一次視覚野)への集積は比較的少ない。視覚判定の例を図4に示す。

ADにおけるアミロイドPET

ADと臨床診断された患者におけるアミロイドPET所見は、大半の症例で陽性となることが報告されている^{7,19)}。臨床診断基準を真とした場合のアミロイドPETのAD診断感度はほとんどの研究で90%以上と報告されている。100%に満たない部分はおそらく臨床診断基準による誤診を検出していると考えられている。アミロイドPET陰性のADが存在するかどうかについては、PETと病理評価を対比した研究をさらに待たなければならないが、現実的にはきわめて稀であろうと考えられ、事実上アミロイドPET陽

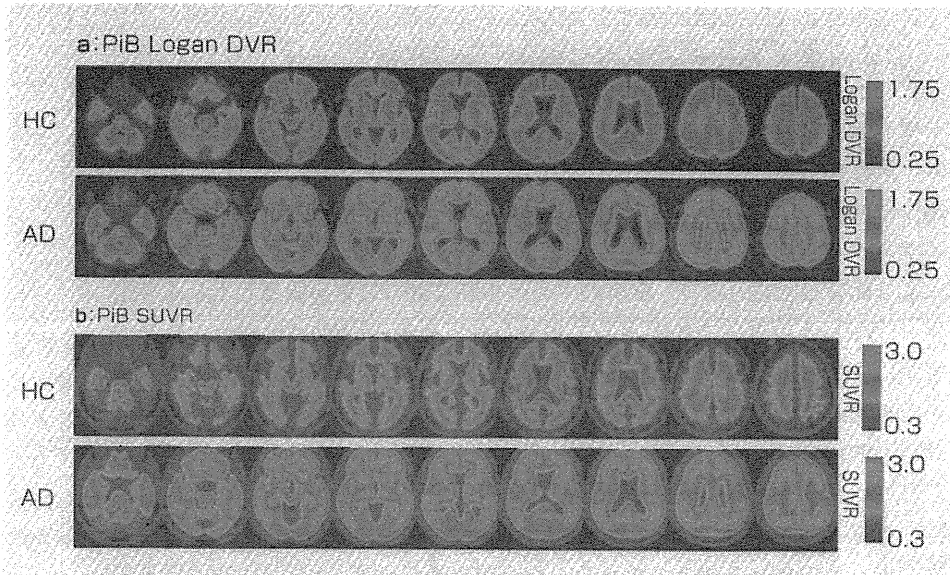


図3 ^{11}C -PiB PETの健常者とアルツハイマー病患者における典型画像

a: ^{11}C -PiB投与後70分間ダイナミック撮影を行い、Logan graphical analysis方により求めた分布容積を小脳皮質に対する比 (DVR) で示す。

b: ^{11}C -PiB PiB投与後50~70分に撮影した脳内分布を小脳皮質に対する比 (SUVR) で示す。

a, bともに上段が健常者 (HC, n = 10) 下段がアルツハイマー病患者 (AD, n = 15) の平均画像。健常者では白質にほぼ均一な集積があり、視床、脳幹部にやや高い非特異的集積を認める。白質と灰白質のコントラストは、DVR画像とSUVR画像ではやや異なるが、いずれも灰白質において白質を超える集積を認めないのがアミロイド蓄積陰性の正常所見である。一方、アルツハイマー病患者では、白質を大きく上回る集積が大脳新皮質に認められる。皮質領域では楔前部・後部帯状回、前頭葉、側頭葉外側部、頭頂葉外側部に比較的多く、一次運動感覚野、一次視覚野への集積は相対的に少ない。また、皮質外では線条体腹側部にほぼ例外なく集積を認める。

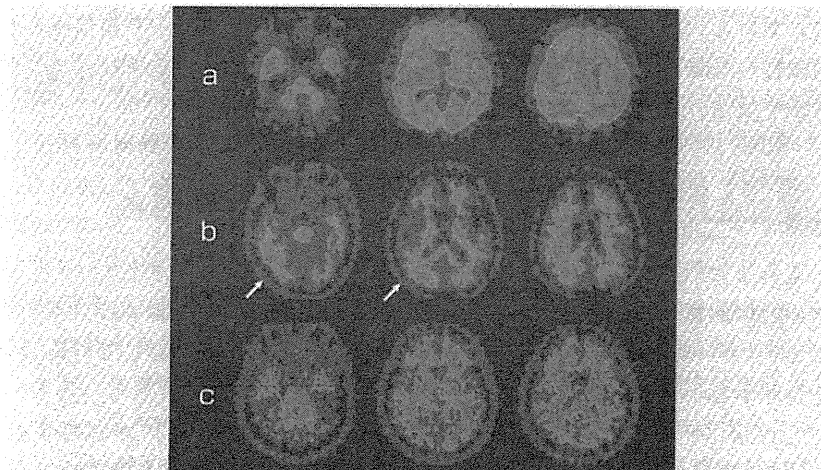


図4 ^{11}C -PiB後期画像の視覚的判定例

a: 集積あり。大脳皮質における集積が白質への集積を上回る部位が1脳回を超えて存在する。

b: 集積の疑い。白質と同等レベルの集積が、大脳皮質にも1脳回を超えた広がりで見られる。

c: 集積なし。大脳皮質への集積はどの部位においても白質のレベルよりも低い。

性所見はADの必要条件と考えて良い。理論的にはアミロイドに対する脆弱性の高い個体で、アミロイドPETの検出閾値が病的集積のレベルを上回っ

てしまう可能性や、コンフォメーションの違いや化学修飾により診断薬の結合能が低いアミロイドが集積するADが存在する可能性も想定される³⁰⁾。

軽度認知障害におけるアミロイドPET

MCIを対象としたアミロイドPETは¹¹C-PiBの知見が多数報告されているが、多くが60~70%程度の陽性率を認めると報告している^{19,21,22)}。これらの結果で興味深いことは、¹¹C-PiB集積量は、平均で見るとMCI群は健常者群とAD群の中間に位置するが、個々の症例に注目すると、ADと同等レベルか健常者と同等レベルの概ね2群に別れ、その中間は少ないことである。このことは、Aβ沈着がMCIの段階ではほぼプラトーに達していることを示唆している。MCIにおけるアミロイドPETの診断意義については、アミロイドPET陽性を呈するMCIが高率にADに移行することが示唆されている²²⁾。ADNI研究など多数例での裏付けが更に得られつつあるが、アミロイドPETはMCIにおけるAD発症予測に有用である可能性が高く、アミロイドを標的とした根本治療薬の対象者を抽出する目的に用いることができると考えられる。

健常者におけるアミロイドPET

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30%前後でAβ沈着が認められるという報告が従来からなされているが、¹¹C-PiBとPETによるアミロイドイメージングを用いた臨床研究により、健常老年者において10~30%の陽性者が存在する事実が一貫して報告されている^{7,19,22)}。アポリポ蛋白E (APOE) ε4型保有者では非保有者に比べ陽性率が高いことが示されている²³⁾。健常者における¹¹C-PiB集積量は明らかにADよりも低く²²⁾、¹¹C-PiB集積陰性から陽性への変化は連続的なものと考えられるがその経時変化の詳細はまだ明らかではない。

認知症診断におけるアミロイドPETの臨床的意義

これまで¹¹C-PiBを用いた臨床研究から得られた、アミロイドイメージングの臨床的意義について要約しておく。アミロイドPETは脳アミロイド組織染色の非侵襲的可視化であり、陽性所見は脳にAβが沈着していることを意味する。

しかし、アミロイドPET陽性所見(脳アミロイドーシス)が直ちにADを意味するわけではない点は、注意しなければならない。特に健常者では、脳アミロイドーシスはpreclinical ADの必要条件だが十分条件ではないと考えるべきであり、脳アミロイドーシスからADへの進展の促進因子、あるいはそれを阻止する予防因子は何かを明らかにすることを通して、この疾患の克服、ことに発症予防に向けた糸口を得ることができると考えられる。この

+ONE

Preclinical ADとは

アルツハイマー病の新しい臨床診断基準で提唱された概念⁶⁾。臨床的には健常者だがアルツハイマー病のバイオマーカーが陽性の症例、すなわちアミロイド陽性健常者を指す。アミロイド指標のみが陽性の場合Stage I, MRIによる脳萎縮やFDG-PETによる脳機能障害も伴っていればStage II, MCIには至らないがなんらかの軽微な症状を伴っていればStage IIIと分類する。アルツハイマー病の発症予備軍として、予防研究などの対象とすることを想定した研究目的の概念である。根本治療法が確立されていない現在、実際の臨床の場でこの診断名を使うことは避けるべきであり、また、preclinical ADを積極的に探索する検診を正当化することはできない。アルツハイマー病の発症リスクとしての脳アミロイドーシスの意義が確立され、有効な発症遅延法が開発されたあかつきには、検診としてアミロイドPETを実施することは意味のあることとなる。

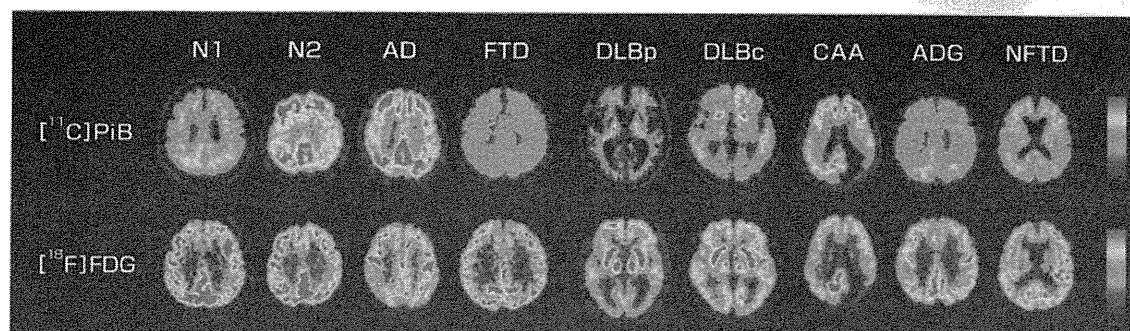


図5 各種認知症疾患におけるアミロイドPET

健常者は大半がアミロイドPETで集積陰性（N1）だが健常老年者では15～20%の陽性者（N2）が存在する。アルツハイマー病（AD）はアミロイドの集積が認められるが前頭側頭型認知症（FTD）は大半がアミロイド陰性である。レビー小体型認知症（DLB）は、アミロイド陰性のpure form（DLBp）と陽性のcommon form（DLBc）がある。アミロイドアンギオパチー（CAA）は血管のアミロイドに集積が認められるがADと同様のアミロイド集積を伴うことも多い。老年者タオパチーとして分類される嗜銀顆粒性認知症（AGD）や神経原線維優位型認知症（NFTD）はアミロイドPETで集積を認めない。

ため、健常者を対象とした追跡研究、リスクのある健常陽性者に対する介入研究が各国で大挙して行われようとしている。

一方、アミロイド陰性所見の意義については比較的明確である。認知機能障害を有する患者でアミロイドPET陰性所見が得られた場合、現有する症状の背景疾患がADである可能性はきわめて低いと判断することができる。ADを除外することにより、非AD型認知症の診断を積極的に支持することが可能となる。従来の臨床検査法では鑑別が困難であった非AD疾患をADから正確に鑑別する可能性が開けたことは、アミロイドPETのもう一つの効能であり、レビー小体型認知症（DLB）や老年者タオパチーなどの病態理解がこれによって一層進展することが期待される。

各種認知症疾患におけるアミロイドPET

各種認知症疾患におけるアミロイドPET所見を図5に示す。DLBは、ADに次いで頻度が高い認知症疾患であるが、その過半数はAβの沈着を伴っている。Aβの沈着がDLBの臨床症状をどのように修飾しているかは、アミロイドPETを用いた臨床研究で今後明らかにされるであろう^{24～27}。前頭側頭型認知症（FTD）の多くはAβ沈着を伴わないので、アミロイドPET陰性所見が得られればADとの鑑別の根拠となるが、無症候性アミロイド沈着を合併したFTDが存在するのであれば、ADとの鑑別は必ずしも容易ではない^{28,29}。アミロイドアンギオパチー（CAA）ではADに比べると少量で、後頭葉優位の¹¹C-PiB集積が報告されているが³⁰、これは血管に沈着したAβを反映していると考えられている。特殊な臨床症状を呈する変性疾患として、primary progressive aphasia（PPA）やposterior cortical atrophy（PCA）などが知られており、病理学的にはADを背景とした症例と非AD疾患を背景とした症例があり得ることが報告されているが、アミロイド

PETを用いれば、背景病理をいち早く診断することができ、病態理解に役立つとともに³¹⁻³³⁾、将来抗アミロイド療法が実用化すれば、治療対象の選択にアミロイドPETが用いられるようになるであろう。

おわりに

認知症診断におけるアミロイドPETの現状について述べた。アミロイドPETは認知症の臨床研究や治療薬の治験には欠かせないツールとなったが、日常臨床のなかでどこまで広く使われるようになるかは、有効な根本治療薬が実用化するかどうか大きく依存している。¹⁸F標識の診断薬の普及に向けた動きも国内外で加速しており、治療薬の開発をにらみながら、検査環境の準備が進められている。

(石井賢二)

◆文献

- 1) Ishii K : Amyloid PET in Alzheimer research. *Brain Nerve*, 62:757-767, 2010.
- 2) McKhann G, Price D, Stadlan EM, et al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*, 34 (7) :939-944, 1984.
- 3) Jack CR Jr., Albert MS, Knopman DS, et al: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7:257-262, 2011.
- 4) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7:263-269, 2011.
- 5) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, et al: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7:270-279, 2011.
- 6) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7:280-292, 2011.
- 7) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*, 55:306-319, 2004.
- 8) Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED, 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.
- 9) Kudo Y, Okamura N, Furumoto S, 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.
- 10) Kepe V, Ghetti B, Farlow MR, et al: PET of brain prion protein amyloid in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Brain Pathol*, 20:419-430, 2010.
- 11) Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, et al: In vivo detection of prion amyloid plaques using [(11) C] BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 37:934-941, 2010.
- 12) Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, et al: In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2- (2-dimethylaminothiazol-5-yl) ethenyl] -6-[2-

- (fluoro) ethoxy] benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*, 133:1772-1778, 2010.
- 13) Villemagne VL, Ong K, Mulligan RS, et al: Amyloid imaging with (18) F-florbetaben in Alzheimer disease and other dementias. *J Nucl Med*, 52:1210-1217, 2011.
 - 14) Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al: 18F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol*, 68:319-329, 2010.
 - 15) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al: Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA*, 305:275-283, 2011.
 - 16) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, 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.
 - 17) Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R, et al: Simplified parametric methods for [11C] PIB studies. *Neuroimage*, 42:76-86, 2008.
 - 18) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al: Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med*, 46:1959-1972, 2005.
 - 19) Jack CR, Jr., Lowe VJ, Senjem ML, et al: 11C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, 131:665-680, 2008.
 - 20) Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonomic MD, et al: Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci*, 25:10598-10606, 2005.
 - 21) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, 68:1718-1725, 2007.
 - 22) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*, 130:2837-2844, 2007.
 - 23) Morris JC, Roe CM, Xiong C, et al: APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*, 67:122-131, 2010.
 - 24) Maetzler W, Reimold M, Liepelt I, et al: [11C] PIB binding in Parkinson's disease dementia. *Neuroimage*, 39:1027-1033, 2008.
 - 25) Gomperts SN, Rentz DM, Moran E, et al: Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*, 71:903-910, 2008.
 - 26) Edison P, Rowe CC, Rinne JO, et al: Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [11C] PIB positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79:1331-1338, 2008.
 - 27) Johansson A, Savitcheva I, Forsberg A, et al: [(11) C] -PIB imaging in patients with Parkinson's disease: preliminary results. *Parkinsonism Relat Disord*, 14:345-347, 2008.
 - 28) Rabinovici GD, Furst AJ, O'Neil JP, et al: 11C-PIB PET imaging in Alzheimer disease and frontotemporal lobar degeneration. *Neurology*, 68:1205-1212, 2007.
 - 29) Engler H, Santillo AF, Wang SX, et al: In vivo amyloid imaging with PET in frontotemporal dementia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35:100-106, 2008.
 - 30) Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al: Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol*, 62:229-234, 2007.
 - 31) Ng SY, Villemagne VL, Rowe CC, et al: Evaluating atypical dementia syndromes using positron emission tomography with carbon 11 labeled Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol*, 64:1140-1144, Aug 2007.
 - 32) Rabinovici GD, Jagust WJ, Furst AJ, et al: Abeta amyloid and glucose metabolism in three variants of primary progressive aphasia. *Ann Neurol*, 64:388-401, Oct 2008.
 - 33) Kambe T, Motoi Y, Hattori N, et al: Posterior cortical atrophy with [11C]Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol*, 257:469-471, 2010.

A アルツハイマー病

1. アルツハイマー病の発症はアミロイドイメージングでどこまで予測できるか？

1 序論

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイドβ (Aβ) の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術であり、これまで死後脳の病理学的検索によってしか知ることのできなかったAβ沈着とアルツハイマー病発症の関係を、生体を対象として再検証することが可能となった。すなわち、アミロイドカスケード仮説¹⁾として提唱されてきた、無症候期におけるAβ沈着、その後の神経機能障害、タウ沈着、神経細胞障害、それらの総和的結果としての認知機能障害や脳萎縮の出現、という流れが想定されている。このモデルに従えば、アルツハイマー病はアミロイドイメージングによって、超早期診断、発症前診断も可能になると期待されるわけであるが、様々なバイオマーカを駆使して、追跡研究によってこの仮説を検証しつつあるのが現状である。

2 指針

アミロイドイメージングは臨床研究段階である。陽性所見が得られれば、脳内にAβ沈着が存在する可能性を示唆するが、その臨床的意義、すなわち、それがアルツハイマー病の発症あるいは進展とどのような関係にあるかは、今後のエビデンスの構築を待たなければならない。現時点で一般診療においてこの検査が用いられることはなく、健診として実施することも正当化されない。しかし、近い将来には、ごく限られた状況で、アルツハイマー病への進展予測や、アルツハイマー病の可能性を除外する目的で利用される可能性はある。また、アルツハイマー病に対する根本治療薬 (disease modifying drugs) や予防法が実用化した際には、治療対象者の選択や、治療効果の判定にこの検査法が用いられる可能性がある。

3 エビデンス

アミロイドイメージングは研究段階であるため、本書の主旨である臨床使用のためのエビデンスはまだ十分構築されていない。そのため、やや叙述的になるが、ここ数年で精力的に行われた [¹¹C] Pittsburgh Compound B (PiB) を用いたアミロイドイメージング研究を中心に、これまでの臨床研究の流れを紹介し、今後の展望について述べることにする。軽度認知障害におけるアルツハイマー病の発症予測については各国の Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究により²⁻⁴⁾、十分なエビデンスが得られると期待されている。健常者における発症予測についてはさらに観察期間の長い臨床研究や、他のバイオマーカの開発が必要である。

4 新しいアルツハイマー病診断基準とアミロイドイメージング

従来アルツハイマー病の臨床診断基準として用いられてきた NINCDS-ADRDA⁵⁾が26年ぶりに改定されることになり、そのドラフトが公開されている⁶⁾。その概要は、診断基準を病期により3段階に分け、Alzheimer's disease dementia (アルツハイマー病性認知症)、mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease (アルツハイマー病による軽度認知障害)、preclinical Alzheimer's disease (発症前期アルツハイマー病)としたこと、および、その中にバイオマーカ (髄液 A β ₄₂, MRI, FDG-PET, アミロイドイメージング) が組み込まれたことである。また、NINCDS-ADRDA と並んで広く用いられてきた診断基準である DSM-IV も現在改訂作業中であり、2013年に DSM-V として公表される予定であるが、そのドラフトも公開されている⁷⁾。ここでもアルツハイマー病の診断にはアルツハイマー病関連遺伝子やバイオマーカ・画像による明瞭な supporting evidence の存在が必要とされる見通しである。

このように、アミロイドイメージングはエビデンス構築の前に、すでに診断基準によって囲い込まれた形になっている。これは、これまでの研究を通して、A β とアルツハイマー病の関連がほぼ確実なものであると考えられていることと、このような囲い込みによって、病態研究や治療薬の開発を促進しようという狙いが込められている。

5 軽度認知障害におけるアルツハイマー病発症予測

軽度認知障害を対象とした [¹¹C] PiB によるアミロイドイメージング研究は多数報告されているが、多くが60~70%程度の陽性率を認めると報告している⁸⁻¹⁵⁾。軽度認知障害群における [¹¹C] PiB 集積量は、平均では健常者群とアルツハイマー病群の中間に位置するが、個々の症例に注目すると、アルツハイマー病患者と同等レベルか健常者と同等レベルのおおむね2群に別れ、その中間は少ないことが指摘されている¹⁶⁾。このことは、A β 沈着が軽度認知障害の段階でほぼプラトーに達していることを示唆している。軽度認知障害におけるアミロイドイメージングの診断意義については、まだ少数例の追跡研究のみではあるが、アミロイド陽性所見を呈する軽度認知障害者は高率にアルツハイマー病に移行する一方、陰性者はほとんど移行しないことが示唆されている^{8,10,15)}。アルツハイマー病に移行した症例では、移行しなかった症例に比べ PiB 集積が高いことも指摘されている⁹⁾。ADNI 研究のほか、多数例でのエビデンス構築が必要である。前述のように、軽度認知障害は将来アルツハイマー病にコンバートする症例を多く含んだ群としてではなく、アミロイドイメージング他のバイオマーカによって、軽度認知障害段階のアルツハイマー病とそれ以外のものに分けて再定義される方向にある。

6 健常者におけるアルツハイマー病発症予測

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30%前後で A β 沈着が認められるという報告があり¹⁷⁻¹⁹⁾、アルツハイマー病の前駆状態を意味しているのか、発症に至らない「良性」の A β 蓄積を反映しているのかが議論されてきた。この問題が、現在アミロイドイメージングによって、健常者追跡研究の中で検証されつつあるわけであるが、いまだ結論は出ていない。

健常老年者を対象とした [¹¹C] PiB の臨床研究では、対象年齢や判定基準にもよるが、10~

30%の陽性者が存在する事実が一貫して報告されている^{10-12,20-24)}。APOE 蛋白 ε4 型はアルツハイマー病の最も強いリスクとして知られているが²⁵⁾、ε4 型保有者では非保有者に比べアミロイドイメージング陽性率が高いことが明らかになり²³⁾、ε4 型はアミロイド沈着を促進することによりアルツハイマー病のリスクとなることが示唆されたことは、アミロイドイメージング研究の大きな成果の一つである²⁶⁾。

アミロイド陽性健常者はアミロイド陰性健常者と比べるとエピソードメモリーや他の認知指標が低下しているとする報告^{10,24)}と認知指標とは関係がないという報告²²⁾がある。Fotinosらは、CDR が0の健常者をアミロイド陽性群と陰性群に分け脳容積を比較したところ、アミロイド陽性者で有意に脳容積が小さいことを見いだした²⁷⁾。一方 Driscollらは、長期縦断追跡者において、アミロイド集積量と過去10年の脳萎縮率は相関しないことを示した²⁸⁾。

これらの結果は一貫していないが、その理由は、アミロイドイメージング陽性健常者は必ずしもすべからくアルツハイマー病発症の方向へ向かって変化しているわけではなく、一部に病的プロセスがすでに始まっている者を含んでいるからである、と理解すべきであろう。したがって、アミロイドイメージング陽性健常者をただちにアルツハイマー病の予備軍であると見なすことはできず、個々の症例について、この検査単独で発症予測はできないというのが現時点での結論である。アミロイドイメージング陽性健常者を長期追跡し、アルツハイマー病を発症する者と発症しない者の違いを検討することにより、アルツハイマー病発症の危険因子や、保護因子を見いだすことができると考えられ、今後の研究の進展が期待される。

7

今後の展望

アミロイドイメージングはアルツハイマー病の病態理解や治療・介入法開発を進める上でのいわば座標軸となる診断技術であり、今後の疾患克服の戦略に欠かせないものである。図1に現在のアルツハイマー病進展のモデルを示す。アミロイドイメージングはアミロイドカスケードの進展を表す実用的なマーカーだが、タウカスケードの進展を明確に示すマーカーはまだなく、今後ぜひとも必要とされている。これらにもとづいてアミロイドカスケードとタウカスケードを修飾する因子を探索することが疾患克服への確実なアプローチとなる。

このため、アミロイドイメージングの世界的な標準化、実用化、普及とエビデンス構築を目指した動きが加速している。現在アミロイドイメージングのゴールドスタンダードとして広く使われている^{[11C] PiB}は、半減期20分の放射性同位元素で標識された薬剤であり、サイクロトロンと合成装置を備えたごく限られたPET施設でしか実施できないが、半減期110分の^[18F]で標識したアミロイドイメージング診断薬が間もなく第Ⅲ相治験を終え、数年以内の市販を目指している。これらを用いた臨床研究や治験が今後わが国を含めて行われていくことになる。

近年のアルツハイマー病の分子病態研究の進歩とアミロイドイメージングの登場により、根本治療薬や発症予防法の開発に至る道のりが、現実のものとなったことが実感される。今後の進展が期待される領域である。

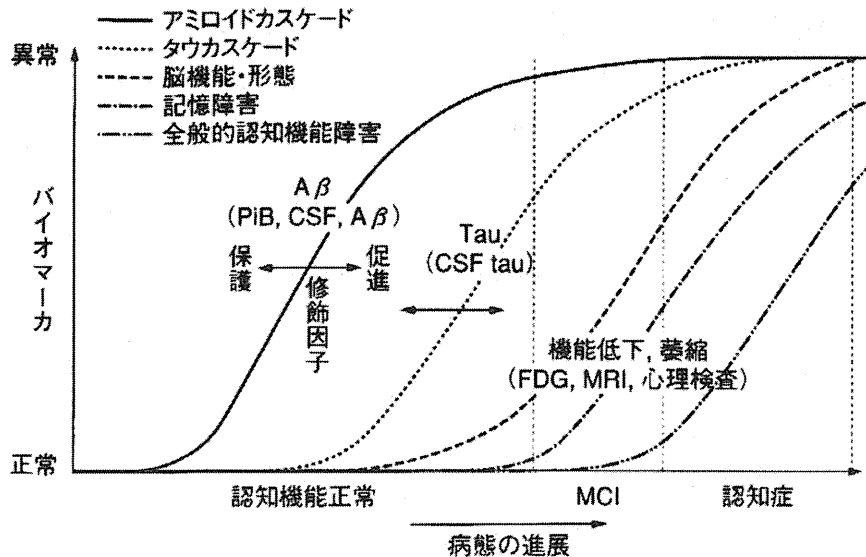


図1 ADの進展におけるバイオマーカーの変化 (Jack. Lancet Neurol. 2010; 9: 119を改変)

アルツハイマー病で最も早期のイベントはA β 蓄積(アミロイドカスケード)であり、臨床的顕在化に10~30年先行すると考えられている。A β の一部(オリゴマー)はシナプス機能障害を生じる。その後神経原線維変化を生じる細胞障害(タウカスケード)が活性化され、それにより、細胞死が生じる。それらの結果、血流代謝低下(SPECT, FDT-PET)、萎縮(MRI)が画像で検出されるようになり、神経心理学的検査で近時記憶障害をはじめとする認知機能障害が捉えられるようになる。進行すると認知機能障害が全般化する。アミロイドPETと髄液A β_{1-42} 濃度はアミロイド蓄積を示すマーカーであり、これらによりアルツハイマー病最早期の病態進展を捉え、修飾因子を探索できる。

文献

- 1) Hardy J. Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. J Alzheimers Dis. 2006; 9: 151-3.
- 2) Weiner MW, Aisen PS, Jack CR Jr, et al. The Alzheimer's disease neuroimaging initiative: progress report and future plans. Alzheimers Dement. 2010; 6: 202-11 e207.
- 3) Rowe CC, Ellis KA, Rimajova M, et al. Amyloid imaging results from the Australian Imaging, Biomarkers and Lifestyle (AIBL) study of aging. Neurobiol Aging. 2010; 31: 1275-83.
- 4) Iwatsubo T. Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: present status and future. Alzheimers Dement. 2010; 6: 297-9.
- 5) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. Neurology. 1984; 34: 939-44.
- 6) Alzheimer's Association. Recommendations to update diagnostic criteria [online]. Available at: http://www.alz.org/research/diagnostic_criteria/.
- 7) American Psychiatric Association. DSM-5 development: Alzheimer's disease subtype of major or minor neurocognitive disorders [online]. Available at: <http://www.dsm5.org/ProposedRevisions/Pages/proposedrevision.aspx?rid=421>.

- 8) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*. 2008; 29: 1456-65.
- 9) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007; 68: 1718-25.
- 10) Pike KE, Savage G, Villemagne VL, et al. Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain*. 2007; 130: 2837-44.
- 11) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, et al. ¹¹C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2008; 131: 665-80.
- 12) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, et al. Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*. 2009; 132: 1310-23.
- 13) Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA, et al. Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med*. 2005; 46: 1959-72.
- 14) Kemppainen NM, Aalto S, Wilson IA, et al. PET amyloid ligand [¹¹C] PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*. 2007; 68: 1603-6.
- 15) Koivunen J, Pirttila T, Kemppainen N, et al. PET amyloid ligand [¹¹C] PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2008; 26: 378-83.
- 16) Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ, et al. Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2005; 25: 1528-47.
- 17) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, et al. Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*. 2006; 66: 1837-44.
- 18) Price JL, Morris JC. Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 1999; 45: 358-68.
- 19) Hulette CM, Welsh-Bohmer KA, Murray MG, et al. Neuropathological and neuropsychological changes in "normal" aging: evidence for preclinical Alzheimer disease in cognitively normal individuals. *J Neuropathol Exp Neurol*. 1998; 57: 1168-74.
- 20) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol*. 2004; 55: 306-19.
- 21) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [¹¹C] PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*. 2006; 67: 446-52.
- 22) Aizenstein HJ, Nebes RD, Saxton JA, et al. Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch Neurol*. 2008; 65: 1509-17.
- 23) Reiman EM, Chen K, Liu X, et al. Fibrillar amyloid-beta burden in cognitively normal people at 3 levels of genetic risk for Alzheimer's disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009; 106: 6820-5.
- 24) Villemagne VL, Pike KE, Darby D, et al. Abeta deposits in older non-demented individuals with cognitive decline are indicative of preclinical Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*. 2008; 46: 1688-97.
- 25) Farrer LA, Cupples LA, Haines JL, et al. Effects of age, sex, and ethnicity on the association between apolipoprotein E genotype and Alzheimer disease. A meta-analysis. APOE and Alzheimer Disease Meta Analysis Consortium. *JAMA*. 1997;

278: 1349-56.

- 26) Morris JC, Roe CM, Xiong C, et al. APOE predicts amyloid-beta but not tau Alzheimer pathology in cognitively normal aging. *Ann Neurol*. 2010; 67: 122-31.
- 27) Fotenos AF, Mintun MA, Snyder AZ, et al. Brain volume decline in aging: evidence for a relation between socioeconomic status, preclinical Alzheimer disease, and reserve. *Arch Neurol*. 2008; 65: 113-20.
- 28) Driscoll I, Zhou Y, An Y, et al. Lack of association between ¹¹C-PiB and longitudinal brain atrophy in non-demented older individuals. *Neurobiol Aging*. 2010. [online] doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2009.12.008

<石井賢二>

