

201218009A

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24年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成25年(2013)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・研究部長）	

II. 分担研究報告書

1. ^{11}C -PiB-PET による前頭側頭葉変性症の脳内アミロイド蓄積評価.....	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. ^{11}C -PiB 定量解析に視野外放射線が与える影響とその機種差.....	17
千田 道雄（先端医療センター・映像医療研究開発部門）	
3. アルツハイマー病とレヴィ小体病における A β 沈着/病態連関.....	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. ^{11}C -BF-227 PET を用いた Lewy 小体型認知症の臨床評価.....	26
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. BF-227 アミロイドイメージング PET の視覚的判定方法の検証.....	31
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. FDG 脳領野感度分布 CAD 法の意義：PiB-PET を加えた検討.....	37
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）	
7. ^{11}C -PiB PET 動態画像を用いた脳内アミロイド蓄積量の全自動解析法の開発 一定量画像の経時的変化に関する検討.....	41
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. アルツハイマー病における脳微小出血と脳アミロイド沈着、糖代謝、 灰白質容量の検討.....	46
松成 一朗（先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部）	

9. J-ADNI、US-ADNI、AIBLにおけるアミロイドイメージング PET 画像による ApoE4 判定予測：SUVR 因子解析による判別モデル.....	50
佐藤 元（国立保健医療科学院・政策技術評価研究部）	
10. ¹¹ C-Pittsburgh Compound B (PiB) PET 集積と Aβ 免疫染色と thioflavin-S 染色の 剖検例における検討.....	56
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. eZIS を用いた Z スコア画像による ¹¹ C-PiB-PET 陰性所見についての検討.....	62
今林 悦子（東京都健康長寿医療センター・放射線診断科）	
III. 研究班会議資料.....	65
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表.....	71
V. 研究成果の刊行物・別刷.....	77

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 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・高齢者ブレインバンク 専門研究部長
今林悦子 東京都健康長寿医療センター・放射線診断科 医長

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。アミロイドイメージング検査法の標準化と普及を更に進め、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の解決に引き続き取り組み、装置の性能評価法や画像の自動解析法を開発し、今後の普及への基盤となる成果を得ることができた。¹¹C-BF-227についても評価法を確立した。非AD疾患における診断的意義、病理所見との対比例の蓄積による検討も進め、認知症診断におけるアミロイドイメージングの位置づけを明確にするエビデンスを蓄積した。今後はより詳細な解析方法や簡便な診断法の開発、複数薬剤の互換性の検討、臨床使用のためのガイドライン策定を目標に、更に研究を進めてゆく。これらの基盤のもとに、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と期待される。

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年度の研究により、アミロイドイメージング標準診断薬であるPiB実施16施設とBF-227実施4施設を立ち上げ、プロトコー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。昨年度は海外データとの互換性を検討したが、本年度は標準解析法の開発、剖検対比例の蓄積と解析、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を用いた臨床研究を準備する。

B.研究方法

本研究は、アミロイドイメージングを用いてアルツハイマー病(AD)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AD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¹¹C-PiBと¹¹C-BF-227を用い、それぞれ以下の施設で検査を施行する。

¹¹C-PiB-PET検査実施施設(22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、年度中に東京都健康長寿医療センターに異動)、湘南あつぎクリニック(畑下鎮男:研究協力者)、香川医科大学(西山佳宏:研究協力者)、藤元早鈴病院(藤田晴吾:研究協力者)、名古屋市リハビリテーションセンター(田島稔久: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)、国立精神・神経医療研究センター(伊藤公輝:研究協力者)、近畿大学(石井一成:研究協力者)、南風病院(加治屋より子:研究協力者)、群馬大学、西陣病院、公立松任病院、木沢記念病院、大分大学、国立長寿医療研究センター

¹¹C-BF-227-PET検査実施施設(3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)、東京都健康長寿医療センター

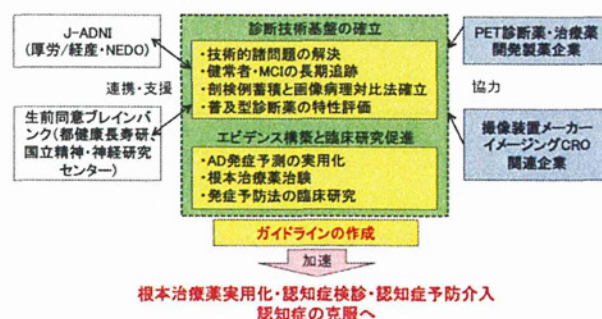


図1 本研究の流れ

アミロイド診断薬の品質標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撮像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/Lily)の協力により、普及診断薬(^{18}F -Florbetaben, ^{18}F -Flutemetamol, ^{18}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。

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、標準的解析評価法を確立し、PiB-PETデータが国際的に互換性のあることを確認した。平成24年度は経時追跡症例を蓄積し、時系列データの定量評価法を確立する。また、剖検例を蓄積し(最終年度までに10例目標)画像との対比方法を確立する。また、普及型アミロイドイメージング診断薬について、製薬企業の協力により臨床研究を実施してその集積特性を評価する研究を開始する。平成25年度は臨床例、剖検例の蓄積を引き続き行い、これらのデータ解析により、アミロイドイメージングによるAD発症予測法のエビデンス構築を目指す。本研究を通じ多施設共同研究における診断薬・画像品質管理法をイメージングCROと協力して確立する。また、現行PET撮像装置の持つ技術的課題(装置間差や脳撮像時の定量性の問題)の解決を装置メーカーと共同で図る。

(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、アミロイドイメージング検査及び付随する検査項目について、研究代表者および研究分担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。

アミロイドイ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。アミロイドイ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イ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の現状

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、2013年3月現在、わが国で ^{11}C -PiBまたは ^{11}C -BF-227を用いてアミロイドイメージングを実施している施設は25施設となった(図2)。

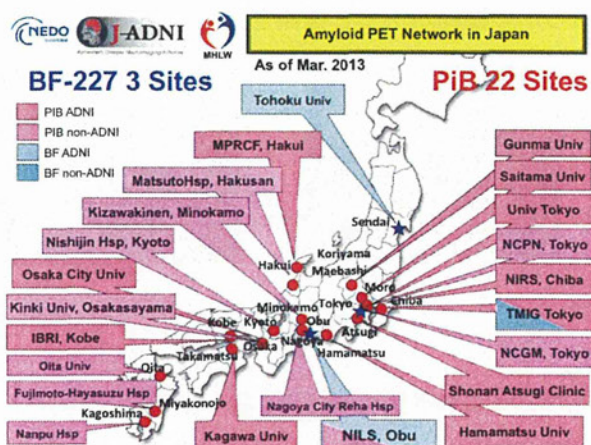


図2 日本におけるアミロイドPET実施施設

うち 22 施設が ^{11}C -PiB で、3 施設が ^{11}C -BF-227 を実施、2 施設は両者を実施している。ただし、 ^{18}F 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や治験を実施している施設がその他にも少数存在する。

2. 多施設データによる病態解析

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、これまで視覚読影に関する指針を作成するとともに、昨年度、オペレータ依存性のない自動計測システムを開発した。これにより、多施設データの集団解析が可能となり、皮質平均集積値 (SUVR) のカットオフ値を 1.5 と設定することで、視覚読影と最も整合性のある結果が得られることを昨年報告した。この方法で東京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 カ国の PiB データ 386 例を解析し、ApoE 遺伝子型が PiB 集積にどのように影響しているかを調べたところ、ApoE4 は dose dependent に PiB 集積を全般に増加させるのに対し、ApoE2 は、局所、特に楔前部と頭頂葉における集積を抑制する効果があることがわかった (図 3)。楔前部におけるアミロイド集積は、アルツハイマー病で最も顕著かつ特異的に見られる所見で、海馬萎縮の程度ともよく相関することが報告されており、病的意義の高い所見と考えられている。この部位のアミロイド集積を抑制していることは、ApoE がアルツハイマー病発症の予防因子として働くことと何らかの関係があると推測された。

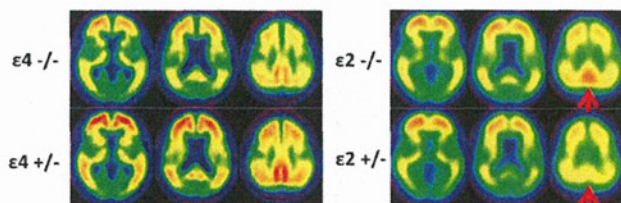


図 3 アミロイド集積に対する ApoE2 と ApoE4 の影響

国立保健医療科学院の佐藤らは、この計測値を統計学的に吟味し、部位別の SUVR 値を規定する因子の検索を行い、これら因子得点による ApoE4 の予

測・判別可能性を、ロジスティック回帰分析並びに ROC・AUC 解析によって検討した。その結果、PiB アミロイド画像 SUVR 値に影響を与える 2 因子が抽出され、第 2 因子は正常群ならびに MCI 群において ApoE4 と有意な関連を示した。また、J-ADNI においてのみ AD 群でも有意な関連を有していた。このような PiB アミロイド画像 SUVR 値の因子得点化によって、AD 発症リスクの予測が可能になると同時に、集団の持つ AD リスクの違いを明らかにできる可能性が示唆された。

東京都健康長寿医療センターの石井らは、J-ADNI、US-ADNI 約 100 例のベースライン PiB 画像を皮質平均 SUVR 値によって 10 グループに分け、それぞれの平均画像を作成し、並べることで横断的データから PiB 集積の経時変化を推定することを試みた (図 4)。公衆における頻度から考慮すると、この集団は健常者の割合が少ないが、それにもかかわらず SUVR1.5 のカットオフ値に至るまでの低集積の症例が多い。このことから、集積のはじめはきわめて緩徐な経過で増加し、カットオフ値を超えたあたりから急激にスピードが増加することが示唆される。このシミュレーションで見られる集積増加のパターンで注目すべき点は楔前部の集積が最も早く立ち上がることで、Braak のモデルとは異なる点である。その後前頭下面から前頭葉の集積が増加し、連合野全般に増加してゆく分布は概ね Braak のモデルに一致する。

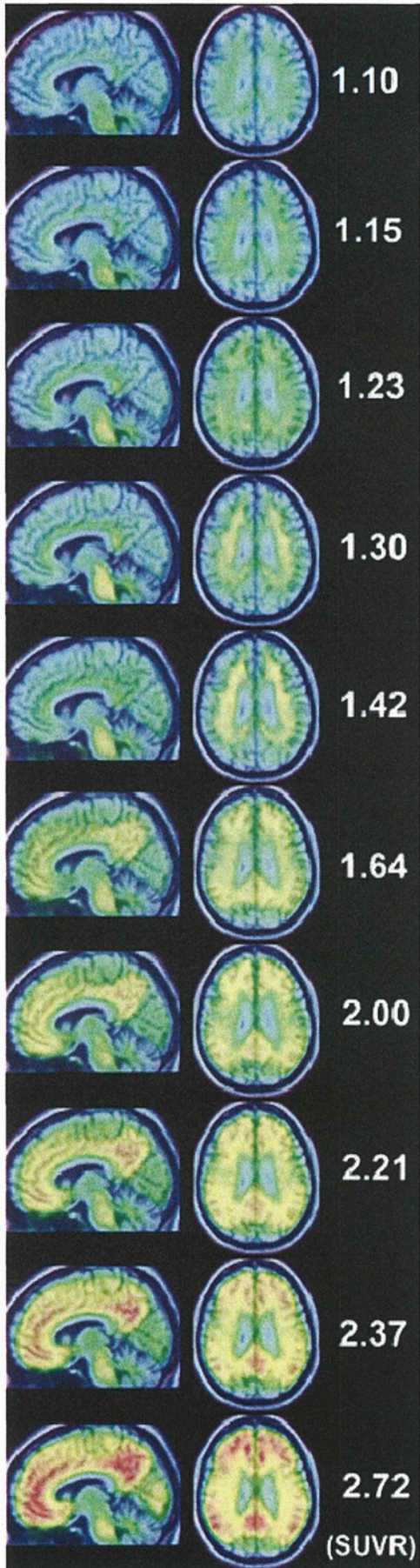


図4 アミロイド集積過程のシミュレーション

3. 視野外放射線の影響と定量性の評価

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引き続き検討した。実際の ^{11}C -PiB 撮像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特に早期相において頭部画像に与える定量誤差を機種毎に測定した。その誤差が動態解析で得られる分布容積比 (DVR) に与える影響について検討した。その結果、視野外放射線によって視野内の脳 PET 画像の定量値は体軸方向で不均一な誤差を生じ、この誤差の程度は機種によって大きく異なることがわかった。3D ダイナミック収集による定量計測を行う場合、使用する撮像装置がどの程度の誤差を生じうるか、このファントム実験によって性能評価を行うことが可能となった。これにより多施設共同研究や治験を実施する際のデータの信頼性を担保することができる。

4. 解析法の開発と標準化

東京大学の百瀬らは、PiB のダイナミック画像を用いて、脳内アミロイド蓄積量を全自動で定量化するシステムを開発した。早期相の画像を用いることで、解剖学的標準化と関心領域の自動設定を正確に行い、後期画像とダイナミックデータの動態解析から SUVR と DVR の定量値を求めるシステムである。再現性よく定量計測ができるため、病態の解析、疾患の自然経過観察や治療薬効果評価などに用いることができる。

埼玉医科大学（現・東京都健康長寿医療センター）の今林らは、脳血流 SPECT の解析ツールとして広く用いられている eZIS を PiB 画像解析に応用した。解剖学的標準化用の PiB テンプレートを自作し、判定の対象となる画像と正常データベースの統計比較を行った。その結果、視覚読影では判定の難しかった症例で、早期の集積増加がとらえられており、補助診断法として有効である可能性が示唆された。多施設研究のデータ解析では、3D MRI に基づいた関心領域設定が一般的であり、非常に手間をかけた解

析を行っているのが実態である。アミロイド PET の後期画像のみを用いて、手軽に定量解析や個々の判定補助をしてくれるソフトは、今後検査の普及と共に、診療の場で必要性を増してくると考えられ、さらなる精度の向上が期待される。

浜松医科大学の尾内らは、FDG-PET と 3D-SSP を用いた脳領野感度分布図を開発し、診断支援法 (CAD) としての有用性を評価してきた。この方法で解析した FDG-PET の正診率と、PiB-PET で得られる診断精度を比較したところ、AD の鑑別に PiB と同程度の 99% 近い正診率が得られ、有用性が確認された。我々の研究はアミロイドイメージングの有用性の検証と、その実用的な利用方法を構築してゆくことが目的であるが、実用的な診断プロセスを構築する上では、画像の病態生理学的意義の明確なアミロイドイメージングによって、従来の検査方法の意義を再確認し、それによって、従来の検査法を用いたより効率的な検査体系を組み上げるアプローチも有効であり、検討を重ねてゆきたい。

国立長寿医療研究センターの加藤らは、BF-227 によるアミロイドイメージングの視覚判定法を確立した。BF-227 は PiB と比較して感度が低く、集積値の差が小さいために、集団解析では病態を反映した傾向が得られていたものの、個々の例における判定は必ずしも容易ではなかった。加藤らは、一定の条件で処理・表示した画像について、側頭葉外側部の集積の有無によって陽陰性を判定する方法を考案した。この方法に基づいて J-ADNI 症例の判定を行ったところ、健常者、MCI、AD のそれぞれの陽性率は 0%、29%、100% となり、髄液 Aβ42 と ptau の結果との整合性も確認された。BF-227 の集積分布は PiB のそれとはやや異なっており、その集積機序の病理学的背景については今後更に明らかにする必要がある。

5. 非 AD 疾患におけるアミロイド PET

放射線医学総合研究所の須原らは、PiB を用いて AD とレビー小体型認知症 (DLB) を評価し、Aβ 沈着と神経病対の関連について検討した。AD では

前頭前野の Aβ 沈着とアパシーが関連し、DLB では Aβ 沈着を伴う症例で AD と同様の脳萎縮を認めたが、Aβ 沈着を認めない症例では明らかな脳萎縮を認めなかった。DLB は AD に次ぐ頻度を持つ認知症疾患であり、AD との鑑別がしばしば問題となる。また、Aβ 沈着を伴う場合と伴わない場合があり、それぞれの病態や予後、治療に対する反応がどのように異なるのか、アミロイドイメージングにより明らかにしてゆくことが可能であり、臨床知見の蓄積によって診断精度の向上やより適切な治療が可能になると期待される分野である。

東北大学の田代らは、BF-227 を用いてレビー小体型認知症の臨床評価を試みた。BF-227 はアミロイド診断薬として開発された薬剤であるが、α-synuclein への集積特性を有することが確認されている。DLB 患者の BF-227 画像を AD 患者の画像と比較したところ、AD と同様の分布 (前頭葉、側頭葉、後部帯状回) が見られるほか、AD では認められない高い集積が扁桃体に認められ、この分布の違いが α-synuclein への結合を反映している可能性が示唆された。α-synuclein 標識 PET 診断薬は、タウ標識 PET 診断薬と同様に実用化が期待されている。BF-227 が α-synuclein 関連疾患の診断や病態解析に有用である可能性があり、今後の研究の発展が期待される。

大阪市立大学の塩見と理化学研究所の渡辺のグループは、前頭側頭葉変性症 (FTLD) におけるアミロイド集積について PiB を用いて検討した。臨床的に FTD と診断された 16 症例の大半は PiB 陰性であったが、PiB 陽性例が 2 例存在し、これらの FDG-PET 所見は側頭頭頂葉優位の代謝低下を示す AD 型の分布であった。FTD-ALS は 2 例とも PiB 陰性、Semantic Dementia は 3 例中 1 例が PiB 陽性で、FDG-PET はやはり AD パターンであった。進行性非流暢性失語症 (PNFA) を呈する症例では 3 例中 1 例が PiB 陽性であったが、陽性例は少量の集積に留まり、FDG-PET は FTD 型であった。これらの所見より、FTD の臨床診断基準を満たしていても背景病理としては AD が疑われる症例が存在す

る事が分かった。PiB は背景病理の推定に有用であり、今後疾患特異的な治療法が開発されれば、日常臨床における診断にきわめて有用なツールとなることが期待される。

先端医学薬学研究センターの松成らは、アルツハイマー病における微小出血と脳アミロイド沈着、糖代謝、灰白質容量の関係について検討した。脳 MRI T2*GE 法により、脳微小出血の有無を評価した。AD140 例のうち、微小出血は 23 例で認められたが、そのうち cerebral amyloid angiopathy (CAA) を伴う症例は 11 例であった。微小出血の有無で PiB 集積に差は無く、集積部位にも関連は見られなかった。臨床的に診断されている AD では脳実質に顕著なアミロイド沈着があるため、血管アミロイド沈着の PiB 画像への寄与がわずかであるためと考えられた。CAA が合併している症例では灰白質容積、糖代謝が低下する傾向にあった。PiB は CAA でも集積が見られることが既に報告されており、PiB 集積が線維型老人斑への集積なのか、血管アミロイドへの集積なのか、問題になる可能性が指摘されていたが、後者の集積により前者がマスクされて診断を誤るようなことは、実際には非常に少ないと予想される。このような知見を積み重ねることで、PiB 画像の診断的意義をより正確に評価することができるようになると思われる。

6. 画像と病理の対比

東京都健康長寿医療センター研究所の高尾らは、アミロイドイメージングの意義を検証するため、PiB 集積と病理学的 Aβ 沈着を解剖部位ごとに対応させる方法を開発し、剖検の得られた 6 例について検討を行った。PiB 集積は小脳皮質を参照とし、検鏡により老人斑密度を評価している切り出し部位計 21 箇所について測定した。Aβ 沈着は免疫染色により染色された領域（面積割合）を画像処理により抽出して定量評価すると同時に CERAD 基準により半定量的評価を行った。その結果、明らかに PiB 陽性の脳部位は、neuritic plaque を含む多数の老人斑が存在し、CERAD 基準で frequent の皮質はほとんど

SUVR 値がカットオフ値以上であった。一方、明らかに陰性の皮質はわずかなびまん性老人斑を認める程度で CERAD 基準では sparse もしくは none に対応し、SUVR 値もカットオフ値未満である。一方皮質下領域については皮質におけるような明瞭な相関関係に乏しかった。少数例ではあるが、皮質における PiB 陽性集積は CERAD 基準で frequent のレベルの線維型老人斑の出現に対応し、かつ集積量は老人斑密度と良く相関していることが確認されたことにより、PiB は病態を示すマーカーとしての信頼度が高いことが示唆された。今後更に症例を積み重ねて、集積の意義を明らかにしてゆく必要がある。

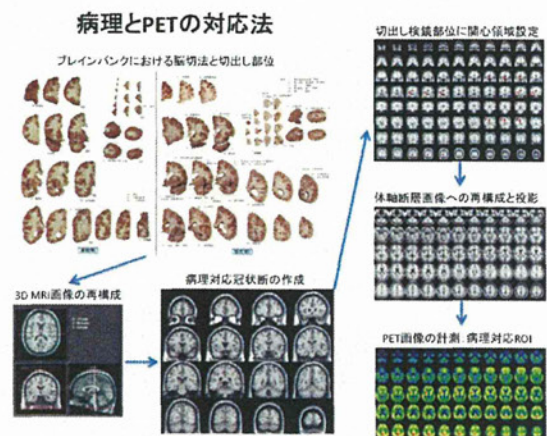


図 5 3D MRI を介した病理と PET の対応法

D. 考察

これまでの研究により、アミロイドイメージングの撮像解析法は、PiB については臨床的な意義を抽出するに十分な標準化がなされた。しかし、撮像装置によって、定量測定値に影響が出ることも明らかとなり、その影響をファントム実験により評価する方法も提案できた。装置の性能評価法を確立することにより、より信頼性の高い検査値を得ることが可能となった。病態マーカーとしてどこの施設で検査しても同様の結果が得られることが求められている検査法であり、高度な標準化を実現してゆくためには、撮像装置の性能評価を制度として確立してゆくことが必要である。

解析法については、3D MRI を用いた厳密な関心領域設定による定量値自動計測法を開発して、集団

データの解析を行い、病態生理学的意義の明瞭な結果を得ることが可能になった。しかし、日常臨床の場でこのような解析を実施することは難しく、より簡便な解析法の開発が必要とされていた。本年度の研究では PiB 画像だけを用いて、自動的に定量測定値を与えてくれる解析法や、感度の高い統計解析法が提案された。こうしたツールの充実と普及が今後望まれている。

アミロイドイメージングを実施した臨床追跡例を蓄積することにより、その臨床的な意義を明らかにしてゆくことができる。今年度はレビー小体型認知症、前頭側頭型認知症の非 AD 型の代表的認知症における Aβ 沈着について検討が行われた。また脳血管アミロイドアンギオパチーとの関連について検討された。認知症の日常診療の場においては、AD 以外の疾患も含めて AD の診断、鑑別診断を行ってゆかなければならない。非 AD 型認知症と臨床評価された症例の中にも、Aβ 沈着を背景病理として持つ症例が存在することが明らかとなった。このような症例の特徴や経過を解析することにより、より精度の高い診断と適切な治療介入が可能となる。アミロイドイメージングは AD の診断及び病態進展のマーカーとして位置づけられているが、非 AD 疾患と AD の鑑別をする上で重要なマーカーでもあり、非 AD 疾患の病態理解や診断法の進歩にも貢献することができる。AD に対する根本治療薬が実現していない現在において、日常診療への貢献という意味では、こうした適用の意義が非常に大きいと考えられる。

今回、アミロイド PET と病理を対応させた本邦初の症例群の解析を実施したが、診断的意義を明確にする上ではこのような知見を蓄積していくことが非常に重要である。対比のための PET 画像処理と病理所見の取扱法のプロトコルを確立できたので、ブレインバンクネットワークと連携して剖検評価を行えば、同じ方法によって評価が可能になる。特に、アミロイド集積量や分布がどのように病態と関わっているのか、非 AD 疾患や複合病理例におけるアミロイドイメージングの意義について考察するためには、病理との対比が不可欠である。

以下、今後の方向性について考察する。撮像解析技術の面では、時系列データの評価方法、特に定量的な取り扱いについてはまだ十分確立されておらず、病態進展や治療効果判定を行う上で今後の検討が必要である。また、アミロイド制御薬の介入のタイミングがより早期、具体的には MCI や preclinical AD の段階で検証されようとしているが、どの程度のアミロイド集積があれば治療が有効なのか、検討が必要である。少量のアミロイド集積を検出する意味があるのかどうかも問題であるが、実際にはカットオフ値に達するまでに 10 年以上の年月を要すると考えられ、その間の経緯をトレースできる解析技術の確立が望まれる。

撮像装置毎の性能評価について検討したが、新しい撮像装置、特に高解像度化処理などを搭載した画像処理が診断にどのような影響を及ぼすかについても検討が必要である。

米国では ¹⁸F-Florbetapir (AV-45) が FDA で放射性診断薬として承認され、一般臨床で用いられる時代が来た。複数のアミロイド診断薬を用いてゆく上では異なる薬剤の所見の互換性を確立しなければならない。われわれの研究班でも今後上市が予定されている ¹⁸F 標識薬剤の使用経験を積み、その撮像法や解析法について吟味してゆく予定である。

実際の日常臨床における診断的意義や具体的適用について知見をとりまとめ、方向性を明確にしてゆく必要がある。Alzheimer's Association と Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging による臨床使用ガイドラインが発表され、米国では認知症のより早期、より正確な診断にどのように用いてゆくのが適切であるのか、保険償還の是非も含め議論されつつある。われわれの班研究でも今年度はアミロイドイメージング診断ワークショップを開催し、具体的な症例の所見とその解釈について議論をする場を設けた。こうした共通理解を基盤にして、わが国におけるアミロイドイメージングの臨床使用ガイドラインを作成する予定であり、既に研究代表者の石井を座長とし、日本神経学会、日本認知症学会、日本核医学会と合同のワーキンググループを立ち上

げた。平成 25 年度中にガイドラインを策定する予定で作業に入っている。

E. 結論

アミロイドイメージング検査法の標準化と普及を進め、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の解決に引き続き取り組み、装置の性能評価法や画像の自動解析法を開発し、今後の普及への基盤となる成果を得ることができた。非 AD 疾患における診断的意義や、病理所見との対比例の蓄積による検討も進め、認知症診断におけるアミロイドイメージングの位置づけを明確にするエビデンスを蓄積しつつある。今後はより詳細な解析方法や簡便な診断法の開発、複数薬剤の互換性の検討、臨床使用のためのガイドライン策定を目標に、更に研究を進めてゆく。これらの基盤のもとに、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

1. 論文発表

- 1) Catalan MJ, Ishii K, Bara-Jimenez W, Hallett M. Reorganization of human somatosensory cortex in hand dystonia. *J Mov Disorders* 2012;5:5-8.
- 2) Saito Y, Ishii K, Sakuma N, Kawasaki K, Oda K, Mizusawa H. Neural Substrates for Semantic Memory of Familiar Songs: Is there an interface between lyrics and melodies? *PLoS ONE* 7(9):e46354, doi:10.1371/journal.pone.0046354.
- 3) Mishina M, Kimura Y, Naganawa M, Ishii K, Oda K, Sakata M, Toyohara J, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K. Differential effects of age on human striatal adenosine A₁ and A_{2A} receptors. *Synapse* 2012;66(9):832-9.
- 4) 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.

- 5) Minamimoto R, Ishii K, Kubota K, Morooka Sato T, Mochizuki M, Okazaki O. Amyloid imaging mismatch. *Clin Nucl Med*. 2012;37(8):807-809.
- 6) Morooka M, Kubota K, Minamimoto R, Furuhashi M, Abe T, Ito K, Okasaki M, Ishii K, Ishiwata K. 18F-FDG and 11C-methionine PET/CT findings in a case with anti-NMDA (NR2B) receptor encephalitis. *Clin Nucl Med* 2012;37(4):400-402.
- 7) Villemagne VL, Klunk WE, Mathis CA, Rowe CC, Brooks DJ, Hyman BT, Ikonomic 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.
- 8) 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
- 9) 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
- 10) 石井賢二, 初田裕幸, 齊藤祐子, 村山繁雄. 神経変性疾患における PET 画像の臨床・病理対応. *Cognition and Dementia* 2013; 12 (1):

- 11) 石井賢二. GABA受容体のイメージング. *Clinical Neuroscience*.2012;30(12):1394-1396.
 - 12) 石井賢二. アミロイドイメージングの現状と有用性. *神経内科*. 2012;77(6):597-605.
 - 13) 石井賢二. 認知症の画像診断. *医薬ジャーナル*. 2012;48(8):1973-1977.
 - 14) 石井賢二. PETを用いた新しい脳機能診断. *Rad Fan*. 2012;10(12):48-50.
 - 15) 石井賢二. アミロイドイメージングとアルツハイマー病の発症予測・予防研究. *Medical Science Digest*. 2012;38(10):432-435.
 - 16) 石井賢二. 精神疾患の生物学的検査法の近未来 アミロイドPET. *臨床精神医学*. 2012;41(7):863-869.
 - 17) 石井賢二. Preclinical stageのアミロイドイメージングから期待されるもの. *老年精神医学雑誌*. 2012;23(6):693-700.
 - 18) 石井賢二. 画像検査から見た認知症疾患の鑑別診断. *最新医学*. 2012;31(4):767-774.
 - 19) 石井賢二. 認知症診断におけるマルチモーダルアプローチ: アミロイドPETとFDG-PETによる認知症診断. *Cognition and Dementia*. 2012;11(2):14-20.
 - 20) 石井賢二. 認知症や軽度認知障害診断におけるアミロイドPETの臨床的意義. 中島健二, 和田健二編. *認知症診療 Q&A92*. 中外医学社, 東京. 2012:291-293.
 - 21) 石井賢二. PET, アミロイド・イメージング. 辻省次, 河村満編. *認知症 神経心理学的アプローチ*. 中山書店, 東京. 2012 :112-118.
 - 22) 石井賢二. アミロイドPETによる認知症の診断. 西村恒彦編, 第3版 *脳SPECT/PETの臨床*. メジカルビュー社, 東京. 2012:160-167.
2. 学会発表
- 1) 水野僚介, 坂田宗之, 石井賢二, 織田圭一, 豊原潤, 石渡喜一, 木村裕一. 脳FDG-PETの統計比較を用いた認知症診断におけるMRIの解剖学的標準化による性能向上. *JAMIT Frontier 2013* (メディカルイメージング連合フォーラム), 那覇, 2013.1.24-25
 - 2) Hatsuta, H., Takao, M., Ishii, K., Ishiwata, K., Saito, Y., Kanemaru, K., Arai, T., Suhara T., Shimada, H., Shinotoh, H. and Murayama S. ¹¹C-Pittsburgh compound B PET imaging and postmortem neuropathologic analysis of amyloid β accumulation --- The first Japanese histopathology series. *Human Amyloid Imaging 2013*. Miami. 2013.1.16-18.
 - 3) Ikeuchi T, Akaiwa Y, Honma A, Tokutake T, Nishizawa M, Toyohara J, Ishiwata K, Ishii K. Imaging of Amyloid deposits in patients with cerebral amyloid angiopathy related inflammation. *Human Amyloid Imaging 2013*. Miami, 2013.1.16-18.
 - 4) Sabri, O., Akatsu, H., Ouchi, Y. Barthel, H., Senda, K., Murayama, S., Ishii, K., Leverenz, J., Ghetti, B., Ironside, J., Hoffmann, A., Schulz-Schaeffer, W., Reininger, C. and Sabbagh, M. Florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease – results of a multicenter phase 3 trial. *Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine (EANM'12)*. Milan, 2012.10.27-31.
 - 4) 須貝章弘, 石井賢二, 赤岩靖久, 本間 篤, 須田信也, 田中 晋, 豊原潤, 石渡喜一, 西澤正豊, 池内 健. 脳アミロイドアンギオパチー関連炎症の臨床的多様性: 画像所見、APOE. 第31回日本認知症学会学術集会. つくば. 2012.10.26-28.
 - 5) 藤原 謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI. J-ADNI被験者の登録時区分によるFDG-PETの比較. 第31回日本認知症学会学術集会. つくば. 2012.10.26-2012.10.28

- 6) 羽田栄輔, 石井賢二, 坂田宗之, 石渡喜一, 千田道雄, 伊藤健吾, 桑野良三, J-ADNI study group. 全脳および脳局所のアミロイド蓄積における APOE2 の影響. 第 31 回日本認知症学会学術集会. つくば. 2012.10.26-28.
- 7) Sugimoto A, Midorikawa A, Koyama S, Akinori F, Hieda S, Ishiwata K, Ishii K, Kawamura M. Picture agnosia characterizes pathological heterogeneous posterior cortical atrophy. 42nd Annual Meeting of Society for Neuroscience. New Orleans 2012.10.13-17.
- 8) 坂田宗之, 石井賢二, 織田圭一, 豊原 潤, 石渡喜一, 松田博史, 千田道雄, 伊藤健吾. 多施設共同研究 J-ADNI における関心領域自動設定を用いた¹¹C]PiB解析. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012.10.11-13.
- 9) 石井賢二, 仁科裕史, 金丸和富, 村山繁雄, 織田圭一, 坂田宗之, 豊原 潤, 石渡喜一. 脳局所のアミロイドと沈着は同部位における将来の代謝低下と相関する. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012.10.11-13.
- 10) Sabri O, Akatsu H, Ouchi Y, Senda K, Murayama S, Ishii K, Schulz-Schaeffer W, Roth K, Reininger C, Sabbagh M. Multicenter phase 3 trial on florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease. Annual Meeting of Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging. Miami Beach. 2012.6.9-13.
- 11) 初田裕幸, 石井賢二, 高尾昌樹, 金丸和富, 新井富生, 齊藤祐子, 宮下哲典, 桑野良三, 須原哲也, 島田 斉, 篠遠 仁, 村山繁雄. ¹¹C-Pittsburgh Compound B (PiB)集積と、病理学的アミロイド β (A β) 沈着の、解剖学的部位別検討-6 剖検例における検討. 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京. 2012.5.22-25.
- 12) 石井賢二, 金丸和富, 仁科裕史, 徳丸阿耶, 石渡喜一, 村山繁雄. 脳局所のアミロイド β 沈着は同部位における将来の神経活動低下を予測するのか? 第 53 回日本神経学会学術大会. 東京. 2012.5.22-25.
- 13) K Ishii, E Haneda, M Sakata, K Oda, J Toyohara, K Ishiwata, M Senda, K Ito, R Kuwano, T Iwatsubo, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the AIBL Research Group. Influence of APOE Genotype on Global and Regional Amyloid β Deposition: Results from Three WW-ADNI [C-11]PiB Data. Alzheimer's Imaging Consortium 2012, Vancouver, 2012.7.13.
- 14) K Ishii, E Haneda, M Sakata, K Oda, J Toyohara, K Ishiwata, M Senda, K Ito, R Kuwano, T Iwatsubo, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, the AIBL Research Group. Influence of APOE Genotype on Global and Regional Amyloid β Deposition: Results from Three WW-ADNI [C-11]PiB Data. Alzheimer's Association International Conference, Vancouver, 2012.7.14-19.
- 15) K Ishii, R Takahashi, M Senda, K Ito, K Ishii, T Kato, M Sugishita, T Iwatsubo. Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB-positive and -negative Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference. Vancouver. 2012.7.14-19.
- 16) R Takahashi, K Ishii, M Senda, K Ito, K Ishii, T Kato, M Sugichita, R Kuwano, T Iwatsubo. Effects of APOE-e4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and

- Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB-PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference. Vancouver. 2012.7.14-19.
- 17) Seibyl J, Sabri O, Sabbagh M, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charny A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii K, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Reininger C, Hoffmann A, Schulz-Schaeffer W. Techniques for Histopathological Verification of Florbetaben PET in a Global Phase III Clinical Trial. Alzheimer's Association International Conference. Vancouver. 2012.7.14-19.
- 18) Sabbagh M, Seibyl J, Akatsu H, Ouchi Y, Beach T, Charney A, Barthel H, Senda K, Murayama S, Ishii S, Leverenz J, Ghetti B, Ironside J, Roth K, Hoffman A, Schulz-Schaeffer W, Reininger C, Sabri O. Results of a multicenter phase 3 trial on florbetaben for β -amyloid brain PET in Alzheimer disease. 2012 Annual Meeting of American Academy of Neurology, New Orleans, 2012.4.21-2012.4.28
- 19) 石井賢二. 日本脳神経核医学研究会 脳 PET ワークショップ「アミロイドイメージングの話題」パシフィコ横浜 (2012.4.13)
- 20) 石井賢二. 第 20 回徳島核医学研究会「アミロイドイメージングの現状と展望」徳島ワシントンホテルプラザ (2012.5.26)
- 21) 石井賢二. 第 13 回山形ニューロサイエンス研究会「マルチモーダル PET と統計画像による臨床脳科学研究」山形医学交流会館 (2012.6.3)
- 22) 石井賢二. 認知症フォーラム「認知症の早期画像診断」福岡 (2012.7.22)
- 23) 石井賢二. 第 28 回 Brain Function Imaging Conference 「PET/SPECT による中枢型変性疾患の診断-アミロイド」神戸 (2012.9.8)
- 24) 石井賢二. 第 13 回日本早期認知症学会「認知症の最新画像診断」甲府 (2012.9.16)
- 25) 石井賢二. 第 52 回日本核医学会学術総会・第 32 回日本核医学技術学会総会学術大会 ランチョンセミナー「認知症診療におけるアミロイドイメージングの意義」札幌 2012.10.
- 26) 石井賢二. 第 67 回新潟画像医学研究会「アミロイドイメージングの臨床応用」新潟 2012.10.20
- 27) 石井賢二. 第 12 回取手認知症研究会「認知症の最新画像診断」取手 2012.10.23
- 28) 石井賢二. 第 16 回 Neurology SPECT 定量研究会「認知症診断における画像診断の活用～アミロイドイメージングを中心に～」東京 2012.11.3
- 29) 石井賢二. 池田町認知症講演会「最新のアルツハイマー病予防」池田町 2012.11.22
- 30) 石井賢二. 第 2 回 Sendagi Dementia Conference「認知症研究におけるアミロイド PET 最近の話題」東京. 2012.12.12
- 31) 石井賢二. 第 17 回名古屋ニューロイメージングカンファレンス「認知症診断におけるアミロイドイメージング」名古屋 2013.1.26
- 32) 石井賢二. 筑波ブレインサイエンスセミナー「アミロイドイメージングとアルツハイマー病研究の進展」つくば 2013.1.29
- 33) 石井賢二. 神経放射線研究会「アミロイド PET とアルツハイマー病臨床研究の現状と展望」前橋 2013.2.5
- 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 |

Ⅱ. 分担研究報告書

^{11}C -PiB-PET による前頭側頭葉変性症の脳内アミロイド蓄積評価

分担研究者 塩見 進¹⁾、渡辺恭良²⁾

研究協力者 河邊讓治¹⁾、安宅鈴香³⁾、武田景敏³⁾、嶋田裕之³⁾、
三木隆己³⁾、高橋和弘²⁾、和田康弘²⁾、森 啓⁴⁾

1) 大阪市立大学核医学、2) 理研分子イメージング科学研究センター、
3) 大阪市立大学老年内科・神経内科、4) 大阪市立大学脳神経科学

研究要旨

PiB はアルツハイマー病 (AD) の脳皮質に強く集積し陽性所見となるが、アミロイド病理を有しない非 AD 型認知症では陰性所見となる。非 AD 型認知症の中でも頻度の高い疾患である前頭側頭葉変性症 (frontotemporal lobar degeneration=FTLD) は原則的には PiB-PET は陰性画像となることが予想される。しかしこれまでの他施設の報告では FTLD 症例の一部は PiB-PET 陽性となり AD 病理の混在の可能性や臨床診断の誤りなどが指摘されている。当施設でも FTLD の症例に PiB-PET を行いその所見を検討した。

A.研究目的

前頭側頭葉変性症 (FTLD) と診断された症例において PiB-PET 検査を行い、視覚的評価および定量的な評価を行い、アミロイド集積の分布や程度を検討する。また、頭部 MRI、FDG-PET、心理検査などを詳細に検討し、診断の妥当性について検討する。

B.研究方法

大阪市立大学附属病院老年科、神経内科を受診した認知症の患者で FTLD が臨床的に疑われた症例を対象とした。FTLD の臨床診断は Neary (1998 Neurology) の診断基準に基づいて行った。臨床分類として前頭側頭型認知症 (frontotemporal dementia=FTD)、筋萎縮性側索硬化症を伴う FTD (ALS-FTD)、意味性認知症 (semantic dementia=SD)、進行性非流暢性失語症 (progressive nonfluent aphasia=PNFA) に分類した。

心理検査は MMSE、HDSR、RBMT (リバーミード行動記憶検査)、FAB (前頭葉機能検査)、ADAS や標準失語症検査などを行った。

画像検査は頭部 MRI、FDG-PET を PiB-PET とほぼ同時期におこなった。

PiB-PET の撮影方法は Shimadzu 製 Eminence B を用いて 70 分間の dynamic 収集を J-ADNI プロトコールに準じておこなった。PiB 集積の評価としては視覚的評価を J-ADNI の診断基準に準じて陰性、陽性に分類した。定量解析として後半 50 分から 70 分の 20 分の SUV 加算画像を作成し、小脳を参照領域として皮質 ROI の平均 SUVR を算出した。

FDG-PET は投与 45 分後から 10 分間の static 収集を行った。解析は 3D-SSP にて統計画像を作成し、Silvermann (JAMA2001) の 7 分類(4)の N1~3、P1~3 に分類した。

(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受けた。

C.研究結果

1.FTLD 症例の詳細と PET 解析所見 (表 1)

全症例数は 24 例で FTD が最も多く 16 名、FTD-ALS が 2 名、SD が 3 名、PNFA が 3 名であった。PiB 画像を視覚的に評価した結果、FTD では PiB の集積を皮質に認めない陰性結果が大半で 14 名であり平均 MSUVR は 1.0 であった。一方 PiB 陽性が 2 名存在し平均 MSUVR は 1.6 と高値であった。FDG-PET では PiB 陰性症例は P2 の FTD 型であつ

たが、PiB 陽性症例は P1 の AD 型であった。

FTD-ALS は 2 名であり 2 名とも PiB は陰性で FDG でも P2 であった。SD では 3 例中 PiB 陽性が 1 名で MSUVR は 1.37 とカットオフ値 1.5 よりも低いが視覚的評価では皮質に局所的な集積を認めた。SD の PiB 陽性者の FDG は P1 の AD 型であった。PNFA では 3 例中 PiB 陽性が 1 例存在した MSUVR は 1.23 とカットオフ値よりも低いが視覚的評価では局所集積を明らかに認めた。FDG は P2 の FTD 型であった。

診断	症例数	平均年齢	性別 F/M	PiB visual (+/-)	MSUVR PiB(-)= PiB(+)=	FDG
FTD	16	72	9/5	(+) 2 (-) 14	PiB(-)=1.0 PiB(+)=1.6	P1=2, P2=14
FTD-ALS	2	67	1/1	(+) 0 (-) 2	PiB(-)=1.12	P1=0, P2=2
SD	3	71	2/1	(+) 1 (-) 2	PiB(-)=1.14, PiB(+)=1.37	P1=1, P2=2
PNFA	3	76	1/2	(+) 1 (-) 2	PiB(-)=0.99, PiB(+)=1.23	P1=0, P2=2

表 1. FTLD 症例の解析結果

2. PiB 陽性症例の画像所見

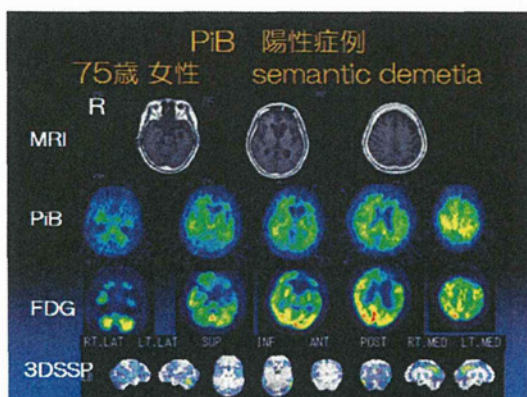


図 1 75 歳女性 semantic dementia

MRI では左前頭葉から側頭葉にかけて萎縮を認めている。PiB の集積は楔前部、後部帯状回など一

部の皮質に認められるが AD 様の前頭葉優位な高度の集積ではない。FDG-PET では後部帯状回～楔前部、左優位に前頭側頭葉、および頭頂葉での糖代謝の低下を認めている。FDG の所見は AD パターンであると考えられる。

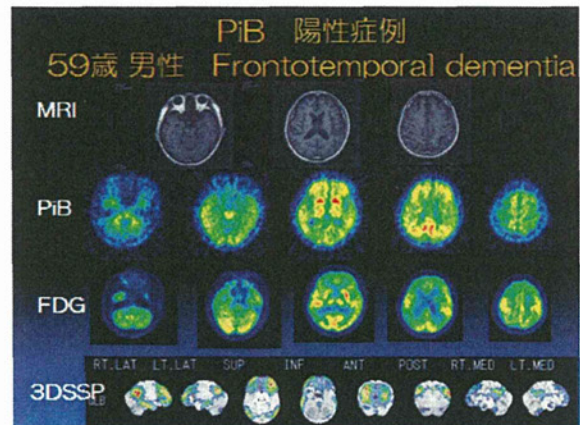


図 2 59 歳男性 FTD

心理検査では前頭葉機能障害が主体で、記銘力障害は軽度で臨床診断は FTD であった。MRI 所見では前頭葉で軽度の萎縮あり。PiB の集積は後部帯状回、楔前部、前頭葉、頭頂葉、外側側頭葉皮質に認めており、AD パターンと考えられる。FDG-PET は後部帯状回～楔前部および sensory-motor cortex をスピアした形での皮質、前頭葉、頭頂葉、外側側頭葉で糖代謝の著名な低下を認めており、AD パターンを示している。

D. 考察

臨床的には FTLD の診断基準を満たしている症例でも、PiB-PET によるアミロイドイメージングと FDG-PET の結果が AD パターンの症例が存在する。つまり臨床症状では前頭葉機能障害が優位であり、従来の FTD の臨床診断基準を満たしていても背景病理としては AD が疑われるということになる。こういった症例の診断をどうつけるべきであろうか。

2011 年に新しい FTD の臨床診断基準 (Brain 2011; 134; 2456-2477) が提案された。このなかでアミロイドイメージングや髄液所見などの biomarker で AD を示唆するものは FTD の診断から除外すると記載がある。これまでは臨床症状が主体であった FTD の診断基準がアミロイドイメージ

ングの世界的な広がりを受け変化してきている。新しい診断基準に基づくなら、提示した図2の症例などはPiBが明らかに陽性で背景病理としてADを疑わせる症例であるのでFTDとは診断できず、前頭葉症状が主体のADという診断になる。臨床現場ではADとFTDの鑑別は臨床症状が主体となさされているが、背景病理を含めたより正確な診断においてはPiB-PETの有用性が高いと考えられる。

E. 結論

PiB-PETはFTLDであれば必ずしも陰性所見とならず、陽性所見となるものが少数ではあるが存在する。FTLDは臨床診断が主体であり、背景病理は単一疾患ではないため、一部の症例ではアミロイド病理の混在の可能性が示唆される。また、臨床診断主体であるため、前頭葉症状が優位なADが混在してくる可能性も十分ある。

FTLDの臨床診断は専門医であっても苦渋する場合も多く、PiB-PETやFDG-PET検査は非常に有用な補助画像診断である。

FTLDの診断においてPiB-PETは背景病理の推測に有用であり、FDG-PETは臨床症状を反映していると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jun Takeuchi, Hiroyuki Shimada, Suzuka Ataka, Joji Kawabe, Hiroshi Mori, Kei Mizuno, Yasuhiro Wada, Susumu Shiomi, Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki. Clinical features of Pittsburgh compound-B-negative dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*.2012;34:112-20.
- 2) Honjo Y, Ito H, Horibe T, Shimada H, Nakanishi A, Mori H, Takahashi R, Kawakami K. Derlin-1-immunopositive inclusions in patients with Alzheimer's disease. *Neuroreport*.2012;23: 611-615.
- 3) Tamura A, Sonoo M, Hoshino S, Iwanami T,

Shimada H, Miki T, Shimizu T. Stimulus duration and pain in nerve conduction studies. *Muscle and Nerve*.2013;47.

- 4) Tsutsumi R, Hanajima R, Hamada M, Shirota Y, Matsumoto H, Terao Y, Ohminami S, Yamakawa Y, Shimada H, Tsuji S, Ugawa Y. Reduced Interhemispheric Inhibition in Mild Cognitive Impairment. *Experimental Brain Research*.2012;218:21-26.
- 5) 安宅鈴香. [C-11]PiB-PET陰性認知症の追跡結果. *臨床放射線*.2012;57:1677-1683.
- 6) 嶋田裕之. 糖尿病があると認知症になりやすいって本当?. *糖尿病ケア*. 9: 69-72.
- 7) 嶋田裕之. 高齢者タウオパチー(嗜銀顆粒性認知症、神経原線維変化型認知症)の臨床. *日本老年医学会雑誌*.49:281-283.
- 8) 三木隆己. アミロイドペット検査の臨床的有用性. *老年期認知症研究会誌*. 19:89-91

2. 学会発表

- 1) 安宅鈴香, 嶋田裕之, 竹内潤, 高橋和弘, 和田康弘, 武田景敏, 山川義宏, 田村暁子, 山本圭一, 伊藤和博, 葛田強司, 塩見進, 中西亜紀, 渡邊恭良, 三木隆己. 臨床的にADと診断されたがPiB-PETでFTLDが疑われた6症例の検討. 第53回日本神経学会総会. 東京.2012年5月.
- 2) 安宅鈴香, 嶋田裕之, 竹内潤, 正木秀樹, 中西亜紀, 和田康弘, 渡邊恭良, 三木隆己. 前頭側頭葉変性症のPiB-PETによるアミロイドイメージング. 第54回日本老年医学会学術集会. 東京.2012年6月.
- 3) Suzuka Ataka, Hiroyuki Shimada, Akitoshi Takeda, Masaaki Yasui, Tsuyoshi Tsutada, Joji Kawabe, Susumu Shiomi, Takami Miki, Yasuhiro Wada, Syusaku Tazawa, Kazuhiro Takahashi, Yasuyoshi Watanabe. ¹¹C- PiB PET imaging in frontotemporal lobar degeneration. The 8th International