

における孤発性ADと臨床経過や画像所見がよく似ており、孤発性ADのよいモデルになると期待されている。DIANとAPIはベースラインでの解析結果を最近相次いで発表した。DIANでは、128例の対象者（家系に属する遺伝子非保有者、未発症保有者、発症保有者）の横断的解析から、認知症発症の時点を基準にすると、その25年前から髄液 $A\beta_{42}$ が低下しはじめ、15年前からアミロイドPETが陽性となるとともに、髄液タウの上昇、脳萎縮が始まり、5年前からFDG-PETで代謝低下が検出されるようになり、同時期からClinical Dementia Rating (CDR) やMini-Mental State Examination (MMSE) の評価も変化が認められるようになる、と報告している²⁾。また、APIはコロビア家系に属する50例のアミロイドPET結果の分析から、 $A\beta$ 沈着は認知症発症の約21年前から始まり、その後の9.4年間で急激に増加し、認知症発症の11年前にはすでにプラトーに近づくことと推定している⁹⁾。この家系の平均発症年齢は48歳であり、MCIの発現から認知症発症までは平均5年である。これらの所見は、孤発性ADのpreclinical stageやprodromal stageにおけるバイオマーカーの変化を推定するうえでおいに参考となる。

カリフォルニア大学サンディエゴ校のAisenとハーバード大学のSperlingらは、一歩踏み込んで、遺伝性背景のない健常者のなかからアミロイド陽性者1,000人をPETによりスクリーニング抽出し、アミロイド制御薬により発症予防を試みる臨床研究Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer Disease (A4)を開始した²⁸⁾。これらの介入予防研究が、どのような薬剤を用いて発症予防を試みるのか、また、どのような評価指標により介入の有効性を検証するのかが、その成否とともに注目される。DIANではsolanezumab, gantenerumabとBEACH inhibitorの計3薬を用いることが決まっており、APIではcrenezumab, A4はsolanezumabを用いる。これらの研究の成否により、高血圧や高脂血症と同じように、アミ

ロイド陽性所見(cerebral amyloidosis)を認知症発症のリスクとして検出し発症予防のために介入するかたちでの疾患克服へと進めるかどうか、見通しがつくであろう。

VI. 日常診療におけるアミロイドイメージングの適用

ADの根本治療薬が実用化されていない現状で、アミロイドイメージングは日常診療でどのように使われていくのだろうか。まず、FDAで承認されたアミロイドイメージング診断薬AV-45の添付文書に記載された適用(indication)が参考となる⁸⁾(表3)。

まずその基本適用は、この診断薬の第Ⅲ相試験が病理所見(老人斑密度)をstandard of truthとして行われ、アミロイドPET診断薬の集積度と老人斑の密度が相関していることが示されたことと関連する。次に、陰性所見の意義については、これにより事実上ADを否定できるという意味で臨床的インパクトがきわめて強い所見である。一方、陽性所見の意義については、それ単独でADの診断はできず、基本的にはNIA-AA 2011臨床診断基準に沿った項目による評価が想定されている。また、使用の制限として、陽性所見の判定に慎重な対応を求めるとともに、発症予測や治療薬の効果判定へ用いることは容認していない。

アルツハイマー病協会とアメリカ核医学分子イメージング学会は、共同のタスクフォースを立ち上げ、アミロイドイメージングの臨床使用ガイドラインを発表した¹⁴⁾。その骨子を表4にまとめている。このなかで取り上げられている、適切な使用の3項目は、ここ数年関連の学会で議論が重ねられてきており、国際的なコンセンサスが得られていると考えられる。とくに若年性アルツハイマー病の診断の支持あるいは除外については、現時点でも十分に意義のある適応といえる。一方、MCI due to ADの診断の支持にアミロイドイメージングを用いるのが適当かどうかについては、議論がある。根本治療薬が実現していない現時点でも、

表3 アメリカ食品医薬品局 (FDA) で承認された AV-45 (¹⁸F-florbetapir, 商品名 Amyvid) の適用

＜検査の意義＞

この診断薬は、認知機能障害があり、その原因としてアルツハイマー病やその他の原因が疑われている成人患者において、老人斑の密度を推定する。

＜陰性所見の意義＞

陰性所見は、老人斑がきわめてわずかであるか、あるいはまったく存在しないことを意味し、撮影時における神経病理学的診断がアルツハイマー病であることと折り合わない、すなわち、認知機能障害の原因がアルツハイマー病である可能性が低いことを意味する。

＜陽性所見の意義＞

陽性所見は、老人斑が中等度ないし多量に存在することを意味する。神経病理学的診断がアルツハイマー病の患者において、このような密度の老人斑が観察されることが確認されている。しかし、その他の神経疾患や認知機能正常の老年者で観察されることも知られている。したがって、この所見は他の診断モダリティの結果と合わせて評価されるべきものである。

＜適用の制限＞

アミロイド PET 陽性所見は、それ自体アルツハイマー病や他の認知機能障害をきたす疾患の診断を確定するものではない。さらにこの診断薬は、認知症や他の神経疾患への将来的進展を十分予測できるかどうか、あるいは治療の有効性評価に用いることができるかどうかについても、まだ確立されていない。

(Amyvid 添付文書⁸⁾より抜粋、筆者訳・再構成)

表4 アミロイドイメージング臨床利用に関するアルツハイマー病協会とアメリカ核医学分子イメージング学会 (AA-SNMMI) ガイドライン要点

・適切な使用

前提：客観的に確認された認知機能の問題があり、アルツハイマー病の可能性があるが認知症専門医の精査でも診断が不確かであり、アミロイド病理の存在の有無が確認された場合に診断の確信度が高まり、それによって診療方針に変更がありうる場合

1. 持続性あるいは進行性の原因不明の MCI
2. Possible AD の core clinical criteria を満たす症例 (非定型的臨床像、混合型など)
3. 若年発症の進行性認知症

・不適切な使用

1. Probable AD の core criteria を満たし発症年齢が典型的な症例
2. 認知症の重症度診断目的
3. 認知症の家族歴や ApoE4 保有のみを根拠とする検査
4. 臨床評価で客観的裏づけのない認知機能障害の訴え
5. 遺伝性認知症の遺伝子保有が疑われる者に対して遺伝子検査の代わりに行う場合
6. 無症候者
7. 非医学的利用 (法的、保険、雇用などの目的)

(AA-SNMMI ガイドライン¹⁴⁾より抜粋、筆者訳)

早期診断・早期介入は薬剤の治療効果だけではなく、患者や家族にとっての生活の質の向上につながる事が報告されており、MCI due to AD を病的状態・治療対象として考えるかどうか、エビデンスの構築とともに、われわれの疾患概念の再構築が求められている。2013年1月末にアメリカのCenters for Medicare and medical Services (CMS)において、アミロイドイメージングの保険償還に関する議論が行われたが、結論としては、この診断技術の医学的意義を認めつつも、保険償還は見

送られることになった。議論は、この診断技術の導入により、ADの予後を改善できるかどうかという点に絞ってなされたが、根本治療薬が実用化していない現時点においては、この検査を行ったとしても、予後を改善できる証拠は確立していない、という意見が大勢を占め、知ることの権利や、早期診断が有益なケースがあることは認めつつも、保険償還に関しては医療経済的バランスが重視されたかたちとなったが、今後の議論の進展が注目されるとともに、根本治療薬の1日も早い実用化

が待たれる。

おわりに

アミロイドイメージングの現状と展望について述べた。アミロイドイメージングはAD臨床診断基準にも採用され、医薬品としての承認も始まり、いよいよ実用診断技術としての普及が始まった。また、アミロイドイメージングを活用して、AD克服に向けた健常アミロイド陽性者に対する発症予防研究がいよいよ開始された。認知症の克服に向けた今後の展開として、AD根本治療薬の実用化と、タウや α -シヌクレインを可視化する画像診断技術の実用化が、おおいに期待される。

文 献

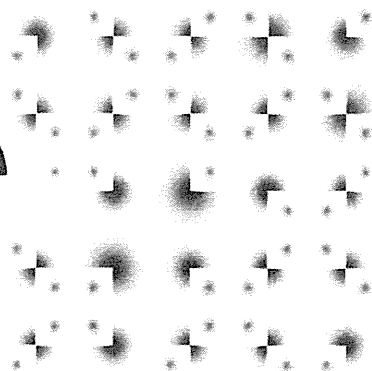
- 1) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 270-279 (2011).
- 2) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, Fagan AM, et al.: Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer's disease. *N Engl J Med*, **367** : 795-804 (2012).
- 3) Bennett DA, Schneider JA, Arvanitakis Z, Kelly JF, et al.: Neuropathology of older persons without cognitive impairment from two community-based studies. *Neurology*, **66** : 1837-1844 (2006).
- 4) Braak H, Braak E : Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol*, **82** : 239-259 (1991).
- 5) Buckner RL, Sepulcre J, Talukdar T, Krienen FM, et al.: Cortical hubs revealed by intrinsic functional connectivity ; Mapping, assessment of stability, and relation to Alzheimer's disease. *J Neurosci*, **29** : 1860-1873 (2009).
- 6) Cselenyi Z, Jonhagen ME, Forsberg A, Halldin C, et al.: Clinical validation of ^{18}F -AZD4694, an amyloid-beta-specific PET radioligand. *J Nucl Med*, **53** : 415-424 (2012).
- 7) Fagan AM, Mintun MA, Mach RH, Lee SY, et al.: Inverse relation between in vivo amyloid imaging load and cerebrospinal fluid Abeta42 in humans. *Ann Neurol*, **59** : 512-519 (2006).
- 8) Food and Drug Administration : Drugs@FDA. <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/drug/satfda/index.cfm>.
- 9) Fleisher AS, Chen K, Quiroz YT, Jakimovich LJ, et al.: Florbetapir PET analysis of amyloid-beta deposition in the presenilin 1 E280A autosomal dominant Alzheimer's disease kindred ; A cross-sectional study. *Lancet Neurol*, **11** : 1057-1065 (2012).
- 10) Forsberg A, Engler H, Almkvist O, Blomquist G, et al.: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging*, **29** : 1456-1465 (2008).
- 11) Hardy J : Alzheimer's disease ; The amyloid cascade hypothesis - An update and reappraisal. *J Alzheimers Dis*, **9** : 151-153 (2006).
- 12) Ikonovic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, Mathis CA, et al.: Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain*, **131** : 1630-1645 (2008).
- 13) Jack CR Jr, Lowe VJ, Senjem ML, Weigand SD, et al.: ^{11}C PiB and structural MRI provide complementary information in imaging of Alzheimer's disease and amnesic mild cognitive impairment. *Brain*, **131** : 665-680 (2008).
- 14) Johnson KA, Sperling RA, Gidicsin CM, Carmasin JS, et al.: Florbetapir (F18-AV-45) PET to assess amyloid burden in Alzheimer's disease dementia, mild cognitive impairment, and normal aging. *Alzheimers Dement*, 2013 Jan 30. pii : S1552-5260(12) 02517-4. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.007. [Epub ahead of print]
- 15) Kempainen NM, Aalto S, Wilson IA, Nagren K, et al.: PET amyloid ligand [^{11}C]PIB uptake is increased in mild cognitive impairment. *Neurology*, **68** : 1603-1606 (2007).
- 16) 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).
- 17) Koivunen J, Pirttila T, Kempainen N, Aalto S, et al.: PET amyloid ligand [^{11}C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord*, **26** : 378-383 (2008).
- 18) Kosaka K, Yoshimura M, Ikeda K, Budka H : Dif-

- fuse type of Lewy body disease ; Progressive dementia with abundant cortical Lewy bodies and senile changes of varying degree – A new disease? *Clin Neuropathol*, **3** : 185-192 (1984).
- 19) McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, 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** : 939-944 (1984).
 - 20) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, 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).
 - 21) Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, Dence CS, et al.: [¹¹C]PIB in a nondemented population ; Potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, **67** : 446-452 (2006).
 - 22) Mormino EC, Kluth JT, Madison CM, Rabinovici GD, et al.: Episodic memory loss is related to hippocampal-mediated beta-amyloid deposition in elderly subjects. *Brain*, **132** : 1310-1323 (2009).
 - 23) Price JL, Morris JC : Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol*, **45** : 358-368 (1999).
 - 24) Reiman EM, Chen K, Liu X, Bandy D, 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*, **106** : 6820-6825 (2009).
 - 25) Rowe CC, Ng S, Ackermann U, Gong SJ, et al.: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*, **68** : 1718-1725 (2007).
 - 26) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, et al.: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer ; Proof of mechanism. *Lancet Neurol*, **7** : 129-135 (2008).
 - 27) Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, Jones G, et al.: Head-to-Head Comparison of ¹¹C-PiB and ¹⁸F-AZD4694 (NAV4694) for β -Amyloid Imaging in Aging and Dementia. *J Nucl Med*, 2013 Apr 10. [Epub ahead of print]
 - 28) Selkoe DJ : Preventing Alzheimer's disease. *Science*, **337** : 1488-1492 (2012).
 - 29) Sperling RA, Laviolette PS, O'Keefe K, O'Brien J, et al.: Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, **63** : 178-188 (2009).
 - 30) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, 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).
 - 31) Tomiyama T, Nagata T, Shimada H, Teraoka R, et al.: A new amyloid beta variant favoring oligomerization in Alzheimer's-type dementia. *Ann Neurol*, **63** : 377-387 (2008).
 - 32) Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, et al.: ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment ; A phase 2 trial. *Ann Neurol*, **68** : 319-329 (2010).
 - 33) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, Kumar A, et al.: In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (flobetapir F 18). *J Nucl Med*, **51** : 913-920 (2010).

発症前に 診断することは可能か

石井賢二

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム



アルツハイマー病という病名は、従来は認知症を発症してはじめて診断することができる病名でした。しかし、アルツハイマー病による認知症は、脳梗塞のような突発性の病気と違い、ある日突然発症するわけではありません。アルツハイマー病では脳を構成する神経細胞が徐々に機能と形態を失い、やがて認知症と判断される状態にいたることが想定されるわけですから、その過程はゆっくりとした、かなり長いプロセスであるはずで、かなり長いプロセスであるはずで、認知症状態に到達する前には、より症状の軽い状態を経過するはずで、さらには、認知機能が正常な状態から徐々に低下してゆく過程があるはずで、このような観点から、アルツハイマー病の認知症発症にいたる前段階、すなわち「発症前期」がまず注目されるようになり、その特徴は記憶障害であることが明らかになりました。軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) と呼ばれる状態です。

この状態は、日常生活に大きな支障はなく、それゆえ認知症と判断される状態ではありませんが、持続的で客観的に裏づけのできる記憶障害が存在しており、記憶の検査をすれば、はっきりとその徴候を認めることができます。記憶障害がはっきりとする前の段階では、もっと軽微な症状、あるいは自覚症状のみで、記憶やその他の心理検査をしても、正常と区

別がつけがたく、さらには、何ら症状がないが、病気がすでに潜在的にはじまっている状態、すなわち「無症候期」という時期が想定されます。症状がないわけですから、この状態を診断しようとするれば、病態を示す何らかのマーカーが必要となります。

ここで少し用語について整理しておきます。「発症」という言葉が、認知症と判断される状況に達したことを意味する場合と、軽微であっても何らかの症状がはじまった時点の意味の場合とがあります。本章で取り扱う「発症前の診断」とは、「診断」であるのか、発症の「予測」であるのかは定義の問題ですが、混乱のないように、ここでは、客観的な症状がない段階、つまり「無症候期」あるいは「認知機能が正常な状態」においてアルツハイマー病による認知症にいたる病態プロセスがはじまったことを判定する、という意味に用いることをあらかじめお断りしておきます。

発症前診断と疾患概念の変遷

.....

わざわざ先のような断りからはじめた背景には、アルツハイマー病の疾患概念の変化があります。従来は、アルツハイマー病という診断名がつくのは、認知症の状態になってからでしたが、最近の研究で病気の分子メカニ

ズムがしだいに明らかになるにつれ、正常な状態からはじまり、徐々に進行し、やがて認知症にいたるその過程全体をアルツハイマー病と呼ぶことが妥当と考えられるようになってきました。病気の分子メカニズムがわかれば、病気の進行を制御したり、発症を予防する手だてを講じることも可能になります。

アルツハイマー病の進行を抑制したり、発症を予防するには、「発症前期」や「無症候期」の状態にいる人たちを見つけ出し、何らかの治療や介入を行う必要があるのです。がん検診が行われている理由は、早期に診断し早期に治療することにより、よりよい予後を期待できるからです。また、最近、生活習慣病やメタボリック症候群が話題になっているのは、肥満や高血圧や脂質異常症を放置すると、やがてより深刻な心臓や脳の病気などを発症する可能性があるため、「危険因子」を見つけ、早めにコントロールすることによって、深刻な病気の発症の芽を摘むことができるからです。健康診断で高血圧や脂質異常症が見つかり、本人がとくに困ってなくても、通知が来て生活指導や治療の対象とされるのは、読者の方がたも経験しているかもしれません。こうした考え方を先制医療と呼びます。

アルツハイマー病もいずれは、認知症になってからではなく、発症前期の段階で診断して進行を抑制したり、究極的には、無症候期に将来発症する可能性のある人を見出して、投薬や生活指導をすることで、発症を予防する病気になるだろうと期待されています。そのためには、有効な治療予防手段を確立する必要があります。発症前診断法の確立は、治療予防法の確立とつねにセットで考えられるべきことです。治療予防法のない病気を発症前診断することは、知る権利の問題は残りますが、公衆を対象とした医療としては成り立たちません。

アミロイド仮説と アミロイドイメージング

.....

前おきが長くなりましたが、アルツハイマー病の無症候期がどのような状態であり、実際にどのようにすれば診断が可能になるかを述べてみます。

アルツハイマー病の分子メカニズムとして、アミロイド仮説という考え方が有力です。詳細は他稿にゆずりますが、アミロイド仮説は、アルツハイマー病の原因あるいはいちばん最初のできごとがアミロイドの沈着であるという説で、アミロイドの沈着にひきつづいて神経のはたらきが悪くなり、神経細胞が壊れて脳が萎縮し、病気が進行してゆくと考えます。

アミロイドとは、ある種のタンパク質が凝集して処理されない状態で組織に蓄積したものを呼びますが、実際にはさまざまな種類のアミロイドがあることが知られています。アルツハイマー病で脳にたまるアミロイドは、アミロイドβという短いタンパク質からできています。これが凝集して生じたのが老人斑とよばれる構造で、アルツハイマー病の特徴とされる病理所見の一つです。もう一つのアルツハイマー病に特徴的な構造は、神経原線維変化と呼ばれるもので、こちらは神経細胞が死んで、その中にタウというタンパク質が凝集している状態です。

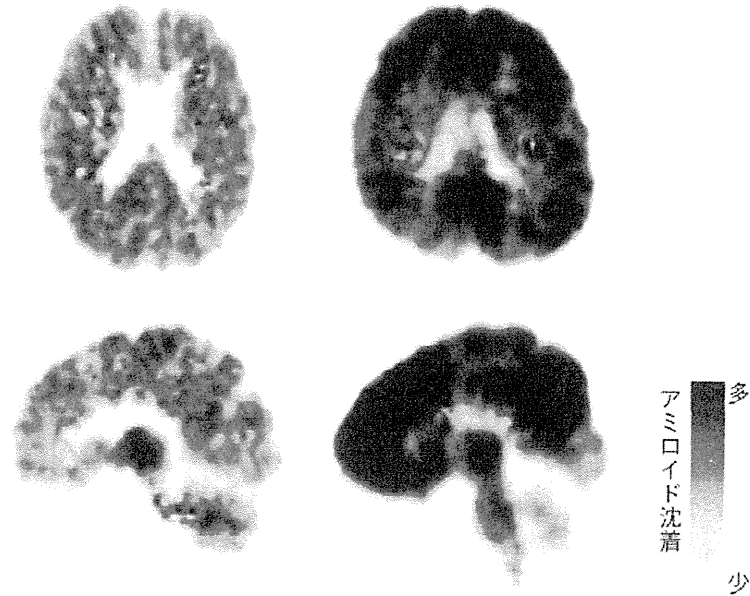
老人斑も神経原線維変化も、いわば処理しきれなくなったゴミが脳にたまった状態と考えられますが、老人斑が先か神経原線維変化が先か、アミロイドβが先かタウが先か、という議論が長年なされてきました。しかし、アミロイドβの沈着あるいは老人斑の形成がより上流にあることが、さまざまな証拠によって確かめられ、アミロイド仮説が支持されるようになりました。

老人斑にはアミロイドβが沈着しており、アミロイドによく集まる性質をもったコンゴレッドやチオフラビンTという色素でよく

図1 アミロイドイメージングによる老人斑の可視化

A. 健常者

B. アルツハイマー病患者



[C-11] PIBとPETで評価したアミロイド β 沈着(老人斑密度)。Aは健常者の陰性所見, Bはアルツハイマー病患者の陽性所見。灰色の部分で正常で、脳の表面に黒くなった部分に老人斑が存在すると推定される

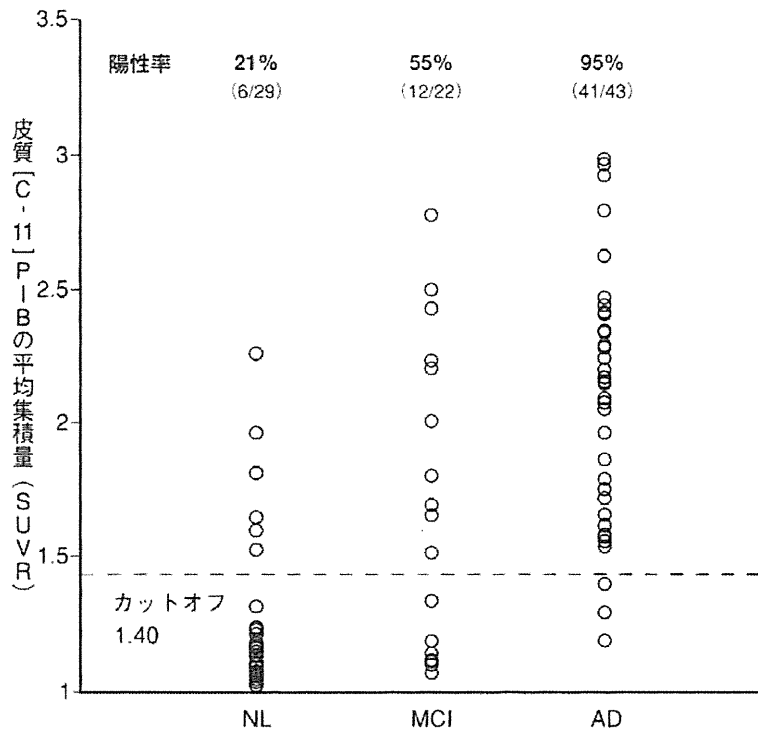
染まります。これをアミロイド染色と呼びます。従来は死後に解剖して脳を取り出し、この染色法などで脳の組織をくわしく調べることが、老人斑の存在を確認する唯一の方法でした。10年ほど前に、アミロイド染色を行う色素に放射性同位元素の印を付けて、生きたヒトに投与し、その分布を撮影することで、老人斑の有無を生きたまま判定することのできる診断法が開発されました。この診断法はPETという装置を用いて撮影しますが、PETでがんの診断を行うのと同じ原理です。つまり、がんによく集まる性質をもった薬に放射性同位元素で印を付けてPETで撮影すればがんの所在やその大きさがわかるのと同様に、老人斑(アミロイド β)によく集まる診断薬を使えば、老人斑が脳に存在するか否か、その密度や分布がわかるのです。この診断技術をアミロイドイメージングと呼び、図1に典型的な画像を示します。

アミロイド仮説の検証

アミロイドイメージングが登場して、多くの研究が発表されましたが、われわれの施設の結果を図2に示します。

健常老年者、軽度認知障害、アルツハイマー病のそれぞれの群で、各個人の脳にたまったアミロイドの量をアミロイドイメージングにより測定した結果を提示しています。アミロイドイメージングの所見が陽性、すなわち老人斑が存在すると見なされることは、アルツハイマー病の病理プロセスが進展していると推定されます。アルツハイマー病の診断がなされた群で、ほとんどが陽性所見を示すことは予想されるとおりです。アルツハイマー病と診断されているのに陰性所見を呈する症例が少数存在していますが、これらは臨床診断が誤っている可能性が高いと考えられます。軽度認知障害で陽性所見を呈する症例は、比較的短期間に症状が進行して、認知症の状態

図2 健常者、軽度認知障害、アルツハイマー病患者の各区分における [C-11] PIB と PET で評価したアミロイドβ集積量



東京都健康長寿医療センターにおけるデータ。NL (n=29, 37~84歳) では21%, MCI (n=22, 60~88歳) では55%, AD (n=43, 52~87歳) では95%でアミロイドβの沈着が陽性であった

NL: 健常者, MCI: 軽度認知障害, AD: アルツハイマー病患者

に移行することが多くの追跡研究で確認されています。一方アミロイド陰性の軽度認知症の多くは進行がみられないか緩徐です。このため、アミロイド陽性の軽度認知障害は、アルツハイマー病による軽度認知障害の可能性が高い、あるいは、認知症に移行するリスクが高いと判断できます。

多くの研究結果から、アミロイドイメージングを用いると、軽度認知障害の段階で認知症の発症を予測することがほぼ可能と考えられるようになりました。

アミロイド陽性健常者は無症候期のアルツハイマー病か

.....

健常者におけるアミロイド陽性所見が、アルツハイマー病の「発症前診断」を意味しているのかどうかについて、実際にはまだ十分

な証拠が積み重ねられているとはいえません。アミロイドβのたまった健常者のなかから、将来アルツハイマー病に進展する者が出てくることはまちがいないと考えられます。しかし、アミロイドβがたまったままで、記憶障害や認知症を発症する前に亡くなる場合もあると考えられます。

実際に、アミロイドイメージングで追跡すると、アミロイドβの沈着は非常にゆっくりで、たまりはじめてから発症にいたるまで20年近い時間を要するという推定がなされていますし、実際に病理学的にも、生前認知機能障害がなかったにもかかわらず、老人斑が多数認められる人が存在することが報告されています。あるいは、単に時間の問題ではなく、アミロイドがたまったとしても、そもそも脳機能の低下や脳萎縮に進展しないような、保護因子をもった人もいるかもしれません。これ

らのことについては、アミロイド陽性者を対象に詳細な追跡観察を行うことにより、明らかにしてゆくことができるでしょう。

現在わが国でJ-ADNI, J-ADNI2という大規模な追跡観察研究が行われていますが、このような研究によって、アミロイド陽性健常者のうち、どのくらいの割合がどのくらいの期間でアルツハイマー病に進行するか、あるいは発症の促進因子や抵抗因子などを確認してゆくことにより、リスクとしての算定が可能になり、本稿でいうところの「発症前診断」(発症予測)が実用化したといえる状況になるでしょう。

*

アルツハイマー病の発症前診断の可能性について述べました。アルツハイマー病を発症前に診断することは、近い将来十分可能になると考えられます。現在はその基礎となるデータを蓄積している段階です。一方、発症前診断を積極的に行う意味があるかどうかは、有効な予防治療法が確立するかどうかにかかっていると いえます。診断法と治療法の開発

は表裏一体のものだからです。米国ではすでにアミロイド陽性健常者に対して、薬剤を投与して発症遅延をはかる治験が行われようとしています。

われわれが思い描く認知症克服の将来像は、アミロイドイメージングやその他の検査法を組み合わせることで、アルツハイマー病発症のリスクの高い人を抽出し、生活指導や薬物投与を行って、発症を未然に防ぐという先制医療の実現です。このための臨床研究がよりいっそう進展することが望まれます。

〈参考文献〉

- 1) 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 77(6)：597-605, 2012
- 2) 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 38(10)：432-435, 2012
- 3) 石井賢二：アミロイドPET. 臨床精神医学 41(7)：863-869, 2012
- 4) 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 23(6)：693-700, 2012

[いしい・けんじ/脳画像診断, 神経内科学]

アミロイドPETの臨床応用

東京都健康長寿医療センター研究所神経画像研究チーム 石井 賢二

KEY WORDS

- アミロイド β (A β)
- アルツハイマー病 (AD)
- 老人斑

はじめに

アミロイドPETはアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) の脳に沈着する線維型アミロイド β (A β) に特異的に結合する性質を有する放射性薬剤を用いて、老人斑の密度を推定することのできる診断技術である。この診断技術が実用化して10年の間に膨大な臨床研究が行われ、ADの病態理解が大きく進展した。今日、日常臨床のなかにこの診断技術がいよいよ取り込まれようという時期になってきている。本稿ではアミロイドPETの臨床応用を中心に解説する。紙面が限られているため診断技術の詳細やADの病態研究における意義については他稿を参照していただきたい¹⁾²⁾。

I. アミロイドPETの意義と利用できる診断薬

アミロイドPET診断薬はアミロイ

ド組織染色に用いられてい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ものである (図1)。この画像診断は、病理診断におけるアミロイド染色と同等の意義があると理解されており、診断薬としての治験も、PET所見と剖検病理所見を対比する形で進められてきた。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 に対する結合性の感度と特異性いずれもが高い優れた性質をもち、アミロイドPETのゴールドスタンダードとして多数の施設で臨床研究が積み重ねられた³⁾。しかし半減期の短い¹¹Cによる標識薬は普及が難しいため、より半減期の長い¹⁸Fで標識した診断薬が開発された。これまでに¹⁸F-florbetaben (BAY94-9172)、¹⁸F-flutemetamol (GE-067)、¹⁸F-florbetapir (AV-45) が臨床治験を終えて診断薬としての申請が出され、3剤のうちAV-45は2012年4月に、GE-067は2013年10

Clinical application of amyloid PET.

Kenji Ishii (研究部長)

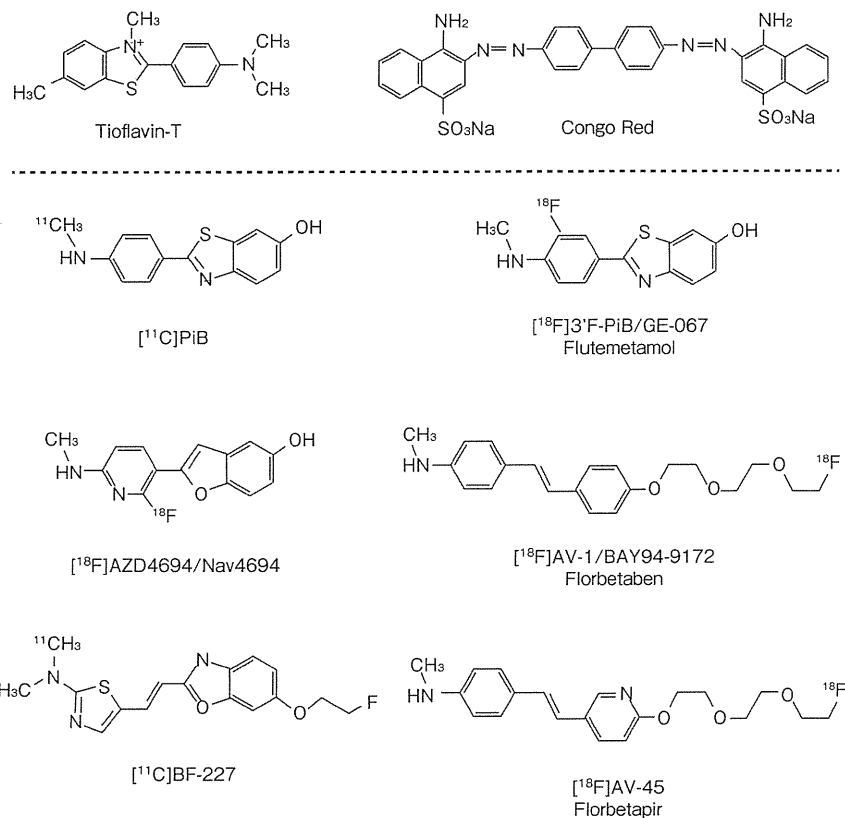


図1. 代表的なアミロイドPET診断薬
アミロイド組織染色に用いられている色素であるコンゴレッドやチオフラビンTの類似化合物が多く用いられている。

月に米国食品医薬品局 (food and drug administration ; FDA) の承認を受け、BAY949172も近いうちに承認される見通しである。これら3剤は診断薬として十分な実用性があることが示されており⁴⁾⁶⁾、わが国でも2013年12月現在これら3剤の合成装置の薬事申請が出されている。ただし、これら3剤は¹¹C-PiBと比べ白質への非特異的集積が多いので、灰白質における早期の少量の特異集積を検出する感度が低いのではないかと懸念されている。最近開発されたAZD4694 (Nav4694)はこの点を改善した特徴をもつアミロイドPET診断薬であり、¹¹C-PiBとほぼ同等の集積特性を有しているといわれ⁷⁾、

第2世代の診断薬として治験が進められている。

II. 新しいAD診断基準とアミロイドPET

ADの臨床診断基準として長年広く用いられてきたNINCDS-ADRDA診断基準 (1984)⁸⁾が米国国立老化研究所 (National Institute on Aging ; NIA) とアルツハイマー病協会 (Alzheimer's Association ; AA) の合同ワーキンググループにより27年ぶりに改訂された⁹⁾¹¹⁾。このNIA-AA 2011基準では、ADの疾患概念そのものが従来と大きく変わっている。ADは従来、認知症

に至ってはじめて発症する疾患として定義されていたが、NIA-AA 2011ではAβの脳内沈着が無症候性に始まり、長い複雑なプロセスを経て神経細胞障害を生じ、その結果として最終的に認知症に至る疾患として定義直された。ADの病期を3段階に分け、Alzheimer's disease dementia (ADによる認知症)、mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease (ADによるMCI)、preclinical Alzheimer's disease (臨床前期AD)とし、それぞれに対応する診断基準を設け、バイオマーカー (髄液Aβ₄₂, tau, ptau, MRI, FDG-PET, アミロイドPETなど)がそのなかに組み込まれたことが大きな

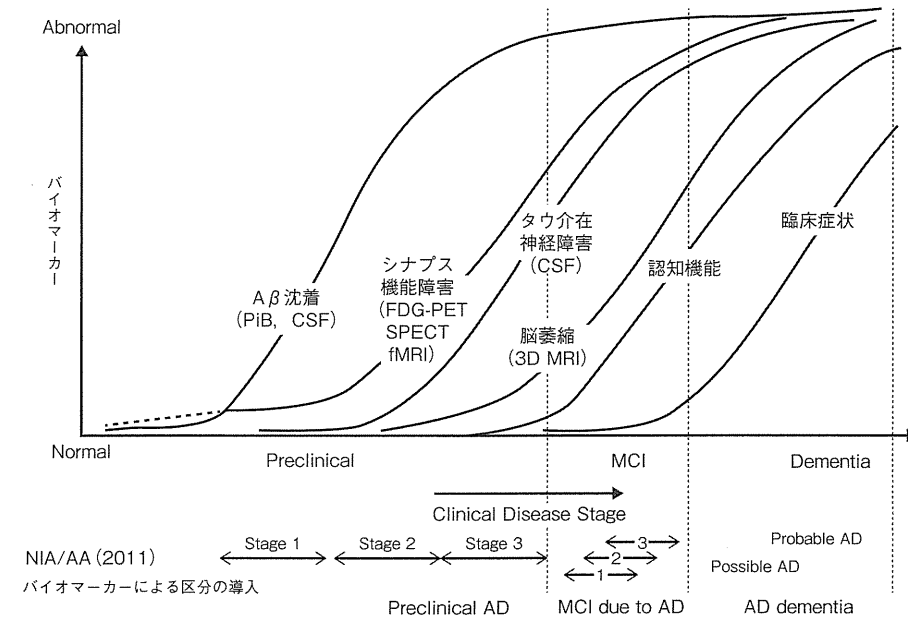


図2. 新しいアルツハイマー病診断基準 (NIA-AA 2011) とバイオマーカー (文献¹¹⁾より改変)

特徴である(図2)¹¹⁾。バイオマーカーは、 $A\beta$ の脳内沈着を示すマーカーと、細胞障害を示すマーカーの2つに区分された(表1)¹⁰⁾。アミロイドPETは髄液 $A\beta_{42}$ と並び、前者のマーカーとして位置づけられている。臨床症状のあるAD dementiaやMCI due to ADでは、中核的な臨床症状に加え、バイオマーカーの検査結果が得られれば、それらに基づいて診断の確信度が評価される形になっている。また、preclinical ADは認知機能正常者に対する評価であり、実際にはバイオマーカーによって定義される。すなわち、 $A\beta$ 沈着のバイオマーカーのみが陽性であればStage 1、神経障害のバイオマーカー陽性所見が加わればStage 2、さらに自覚的物忘れなど、何らかの軽微な認知行動障害が伴えばStage 3と分類する。

この診断基準に基づいて、今後ADの根本治療薬の治験は、神経細胞障害

表1. アルツハイマー病診断に用いられるバイオマーカー¹⁰⁾

A. アミロイド β 沈着のバイオマーカー
1. 髄液 $A\beta_{42}$
2. アミロイドPET画像
B. 神経障害のバイオマーカー
1. 髄液tau/リン酸化tau
2. 海馬容積(体積計測)または側頭葉内側部萎縮(視覚判定)
3. 脳萎縮速度
4. FDG-PET画像
5. 脳血流SPECT画像

の軽い、より早期の時期にシフトしていくことになる。さらに、健常者をも対象とした病態理解と発症予防に向けた臨床研究も加速している。

Ⅲ. 日常診療におけるアミロイドPET

アミロイドPETは今後日常診療でどのように使われていくのだろうか。アミロイドPETは前述のように、ADの最早期の病態を検出することのできる診断技術である。しかしADの根本

治療薬が実用されていない現状では、MCI due to ADやpreclinical ADの時点での診断や認知症発症予測が、治療法の選択と予後に大きく影響することは少ないと考えられており、日常診療で一般的に用いることは時期尚早であると考えられている。このため、当面は鑑別診断を中心とした適用が主体となる。しかし、ひとたび根本治療法が確立し、進行遅延や発症遅延が可能となれば、できるだけ早期の診断にアミロイドPETが活用されていくことになる予想される。

表2. アミロイドPET臨床利用に関するAA-SNMMIガイドライン要点

適切な使用
前提：客観的に確認された認知機能の問題があり、アルツハイマー病の可能性があるが認知症専門医の精査でも診断が不確かであり、アミロイド病理の存在の有無が確認された場合に診断の確信度が高まり、それによって診療方針に変更がありうる場合
1. 持続性あるいは進行性の原因不明のMCI
2. Possible ADのcore clinical criteriaを満たす症例(非定型の臨床像、混合型など)
3. 若年発症の進行性認知症
不適切な使用
4. Probable ADのcore criteriaを満たし発症年齢が典型的な症例
5. 認知症の重症度診断目的
6. 認知症の家族歴やApoE4保有のみを根拠とする検査
7. 臨床評価で客観的裏付けのない認知機能障害の訴え
8. 遺伝性認知症の遺伝子保有が疑われる者に対して遺伝子検査の代わりに行う場合
9. 無症候者
10. 非医学的利用(法的、保険、雇用などの目的)

(文献¹²⁾より抜粋, 筆者訳)

鑑別診断については、陰性所見の意義が大きい。アミロイドPET陰性所見は、これにより事実上ADを否定できるという意味で臨床的インパクトがきわめて強い所見である。一方、陽性所見の意義については、それ単独でADの診断はできず、基本的にはNIA-AA 2011臨床診断基準に沿った項目による評価を行い、合わせて考慮する必要がある。

2013年1月にアルツハイマー病協会と米国核医学分子イメージング学会の合同タスクフォースによるアミロイドイメージング臨床使用ガイドラインが発表された¹²⁾。その骨子を表2¹²⁾にまとめてある。このなかで取り上げられている、適切な使用の3項目は、ここ数年関連の学会で議論が重ねられてきており、国際的なコンセンサスが得られていると考えられる。ただし、日常臨床においてMCI due to ADの診断の支持にアミロイドPETを用いるのが適当かどうかについては議論がある。根本治療薬が実現していない現時点でも、早期診断・早期介入は薬剤の治療効果だけでなく、患者や家族にとって

の生活の質の向上につながる事が報告されており、MCI due to ADを病的状態・治療対象として考えるかどうかは、今まさに過渡期にあり、エビデンスの構築とともに、疾患概念の再構築が求められている。2013年1月以来米国ではアミロイドPETの保険償還に関する議論も行われた。結論としては、この診断技術の医学的意義を認めつつも、保険償還は①臨床的にADと鑑別困難な認知症例の診断(ADとFTDの鑑別など)と、②治験における対象者の選択、の2項目のみに認められることとなり、MCI due to ADの診断についての保険償還は認められなかった。その理由は、根本治療薬が実用化していない現時点においてこの検査を行ったとしても、予後を改善できる証拠は確立していないということであり、医療経済的なバランスが考慮された形となった。

IV. 早期病態研究と根本治療薬開発におけるアミロイドPET

無症候性アミロイド陽性者すなわちpreclinical ADを対象とした臨床研究が最近盛んに行われており、わが国でもJ-ADNI2 (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2) 研究がスタートしたところである。ADは不可逆的なプロセスをたどり、患者や家族の社会生活に深刻な影響を及ぼす疾患であり、疾患克服の究極的な目標は発症予防である。これまでのAD発症者を対象としたアミロイド制御薬の治験では、有効性を示す結果がほとんど得られず、神経細胞障害プロセス(タウカスケード)がひとたび回り始めると、その時点でAβを取り除いても病態の進行を阻止できないのではないかと考えられるようになった。このため、より早期の段階で、望むらくは発症前のリスク保有者にアミロイド制御薬を適用し、発症遅延あるいは阻止ができるかどうかを検討する臨床研究の必要が検討されるようになった。

健常者を対象とした介入研究は、多数の被験者をエントリーする必要があること、介入による健康被害の可能性があること、追跡が長期に及ぶことなど、多くの困難な問題を抱えている。こうしたなかで、米国では常染色体優性遺伝型の家族性ADを対象とした追跡介入研究のプロジェクトとして、Dominant Inherited Alzheimer Network (DIAN) および Alzheimer's Disease Prevention Initiative (API) が立ち上げられ、わが国でも同様の研究が開始されようとしている。また、米国では孤発性ADを対象とした発症予防プロジェクトも開始された。遺伝性背景のない健常者のなかからアミロイド陽性老年者1,000人をPETによりスクリーニング抽出し、アミロイド制御薬により発症予防を試みる臨床研究 Anti-Amyloid Treatment in Asymptomatic Alzheimer Disease (A4) である。究極の疾患克服である発症予防に向けたこれらの介入予防研究の成否が注目される。

おわりに

アミロイドPETの臨床応用について述べた。現在AD克服に向けた根本治療薬実用化の前夜(アドベント)の時期にあると考えられ、アミロイドPETを用いた早期診断、発症予測の可能性をにらみつつも、日常臨床にお

いてはごく限られた鑑別目的でまず普及が図られる状況であり、わが国におけるアミロイドPET臨床使用のガイドラインも現状に照らして整備が進められつつある。

文 献

- 1) 石井賢二：アミロイドイメージングの基礎. 老年精神医学雑誌 24 : 503-512, 2013
- 2) 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 77 : 597-605, 2012
- 3) 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
- 4) Rowe CC, Ackerman U, Browne W, et al : Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with ¹⁸F-BAY94-9172, a novel PET tracer : proof of mechanism. *Lancet Neurol* 7 : 129-135, 2008
- 5) Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanou A, et al : ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment : a phase 2 trial. *Ann Neurol* 68 : 319-329, 2010
- 6) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al : *In vivo* imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ¹⁸F-AV-45 (florbetapir [corrected] F18). *J Nucl Med* 51 : 913-920, 2010
- 7) Rowe CC, Pejoska S, Mulligan RS, et al : Head-to-head comparison of ¹¹C-PiB and ¹⁸F-AZD4694 (NAV4694) for β -amyloid imaging in aging and dementia. *J Nucl Med* 54 : 880-886,

- 2013
- 8) 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* 34 : 939-944, 1984
- 9) 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
- 10) 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
- 11) 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
- 12) Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al : Appropriate use criteria for amyloid PET : a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med* 54 : 476-490, 2013

アミロイドβ蓄積は認知症を伴うレビー小体病におけるアルツハイマー病様の脳萎縮に関連する



Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushi K, Irie T, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. β -amyloid in lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy. *Mov Disord* 2013; 28: 169-175.

(独)放射線医学総合研究所 分子イメージング研究センター 分子神経イメージング研究プログラム
島田 斉

I. 背景

レビー小体型認知症(DLB)と認知症を伴うパーキンソン病(PDD)においては、しばしばレビー小体病理に加えて、amyloid- β ($A\beta$)蓄積などのアルツハイマー病(AD)様の病理変化が認められる。

これまでの研究で、DLB/PDDにおいても、 $A\beta$ 蓄積が生じる例ではApoE ϵ 4保因者が多いことや、脳脊髄液中の $\Lambda\beta_{42}$ の低下が認められることなどが報告されている¹⁾。一方でDLB/PDDにおいて、一部に傍海馬領域を含む脳萎縮を呈する症例があることや、病初期に認知症を伴わないパーキンソン病(PD)患者でもAD様の脳萎縮を認める症例では、将来認知症が出てくる可能性が高いということも報告されている²⁾。しかし、DLB/PDDにおける脳内 $A\beta$ 蓄積と脳萎縮との関連は明らかでない。

II. 研究目的

DLB/PDDにおける¹¹C]PIB PETで評価した $A\beta$ 蓄積と脳萎縮との関連につ

いて研究を行った。

III. 研究方法

DLB患者8名、PDD患者7名、AD患者13名、PIB集積陰性(PIB(-))の健常対照者17名を対象とした。DLB/PDD患者群については、健常対照群とのカットオフ値を+2.5SDに設定してPIB集積陽性(PIB(+))群とPIB(-)群に分類した。同時にvoxel-based morphometry解析を行い、健常対照と比較した脳萎縮の程度を算出し、各疾患群で比較した。

IV. 結果

DLB/PDD患者の40%と、全AD患者で、脳内 $A\beta$ 蓄積を認めた。各群における脳内 $A\beta$ 蓄積と脳萎縮の分布を図1に示す。AD群とPIB(+)-DLB/PDD群においては類似した $A\beta$ 蓄積分布と側頭葉や頭頂葉の脳萎縮を認め、一方PIB(-)-DLB/PDD群では、明らかな脳萎縮を認めなかった。PIB(+)-DLB/PDD群における脳萎縮の分布は、ほぼ完全に(約

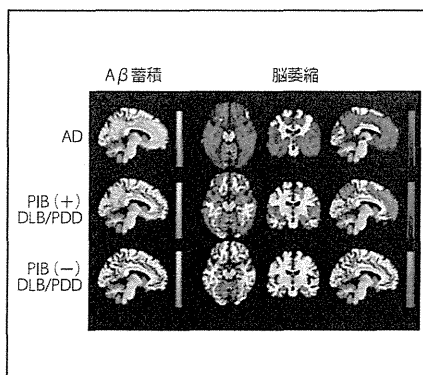
95%の領域で)AD群における脳萎縮の分布と一致し、傍海馬領域の萎縮もAD群と同程度であった(図2)。

V. 判明したこと

DLB/PDDにおいては、脳内 $A\beta$ 蓄積がAD様の脳萎縮に関連すること、一方で $A\beta$ が蓄積していないDLB/PDD患者においては、ほとんど脳萎縮を認めないことが明らかになった。DLB患者においては、傍海馬領域の萎縮やPIB(+)-AD様画像所見を認めない症例の方が、コリンエステラーゼ阻害薬による認知機能改善が顕著であると報告されている³⁾。これらの所見は、 $A\beta$ 蓄積を認めないDLB患者における認知機能障害においては、コリン神経系障害など神経伝達物質の障害が大きく関与していることを示唆しているものと考えられる。

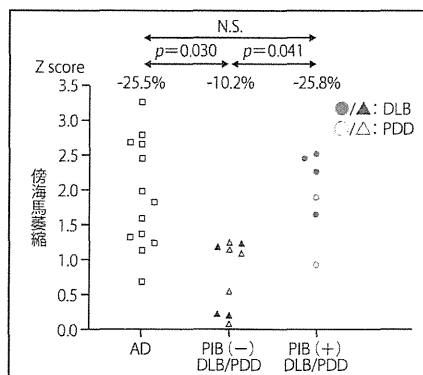
VI. 今後の展望

今後は、 α -synucleinのイメージングや、最近我々が確立したタウタンパク病変のイメージング技術も応用し、 $A\beta$ とこれらの病理変化が、DLB/PDDを含む様々な神経変性疾患の病態にどのように寄与しているのかについて明らかにしていきたい。



Shimada H, et al. *Mov Disord*. 2013; 28: 169-175. より一部改変

図1 アミロイドβ蓄積と脳萎縮



Shimada H, et al. *Mov Disord*. 2013; 28: 169-175. より一部改変

図2 MRIで測定した傍海馬領域の脳萎縮

参考文献

- Maetzler W, Liepelt I, Reimold M, et al. Cortical PIB binding in Lewy body disease is associated with Alzheimer-like characteristics. *Neurobiol Dis* 2009; 34: 107-112.
- Weintraub D, Dietz N, Duda JE, et al. Alzheimer's disease pattern of brain atrophy predicts cognitive decline in Parkinson's disease. *Brain* 2012; 135: 170-180.
- Graff-Radford J, Boeve BF, Pedraza O, et al. Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. *Brain* 2012; 135: 2470-2477.

認知症診断における tau, amyloid imagingの役割

島田 斉 丸山将浩 樋口真人 須原哲也

アミロイドイメージングの実現から遅れること9年、ようやく実用的なタウイメージングが出現した。本稿では、アミロイドやタウを可視化する病理イメージングによって明らかになったことと、今後期待される展開などについて概説する。

Alzheimer病(Alzheimer's disease; AD)を始めとする変性性認知症においては、脳内に蓄積するアミロイドやタウなどの異常蛋白が神経障害に関連していると考えられている。アミロイドイメージングに続き、タウのイメージング技術も登場し、*in vivo*病理イメージングは認知症研究を推進するうえでますます重要なツールとなっていくと思われる。本稿ではアミロイドイメージングの臨床的意義や、タウイメージング研究の現状と今後の展望などについて述べる。

アミロイドイメージング

□代表的なアミロイドイメージング画像

アミロイドイメージング用のPETリガンドは、製剤により白質への非特異集積の多寡や¹⁾、より神経障害性が高い老人斑への選択性などが異なるが²⁾、基本的には β アミロイド蛋白(A β)の β シート構造を認識して結合する。図1に代表的な健常高齢者とAD患者(図2)におけるアミロイ

ドPETを示す。

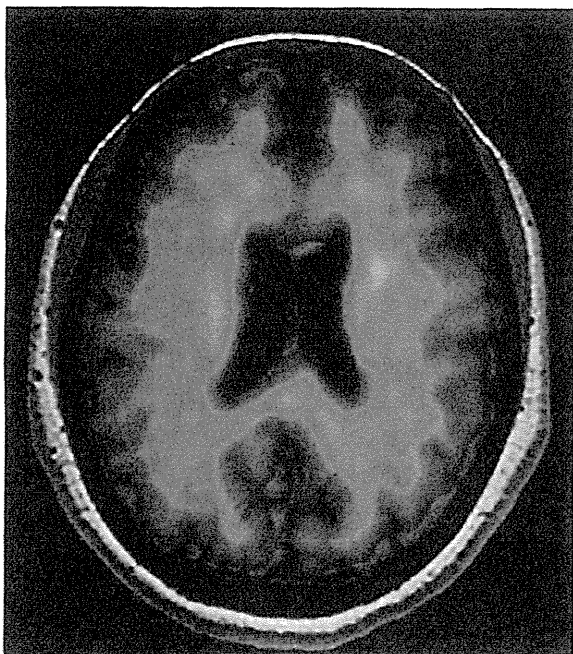
A β 蓄積はその分布においてもまた蓄積量においても、軽度認知機能障害の時点ですでにADと遜色ない程度に蓄積している例が多い。一方で、軽度認知機能障害や認知症を伴うLewy小体病³⁾、さらにはADにおいてさえ、一部の症例ではA β 蓄積が脳内のきわめて限定した領域にのみ認められる症例があるため、読影の際には注意を要する(図3)。

□アミロイド蓄積の意義(表1)

認知症患者においてアミロイド蓄積を認める場合、背景病理としてはADないしは認知症を伴うLewy小体病である可能性が高い。ADにおいては、オリゴマーのみで発症して老人斑を欠き、アミロイドイメージングでほとんど集積を認めない遺伝性症例の報告があるが⁴⁾、このような一部の特殊な症例を除いては、アミロイドイメージング陰性の場合、背景病理としてADは否定的といえる。

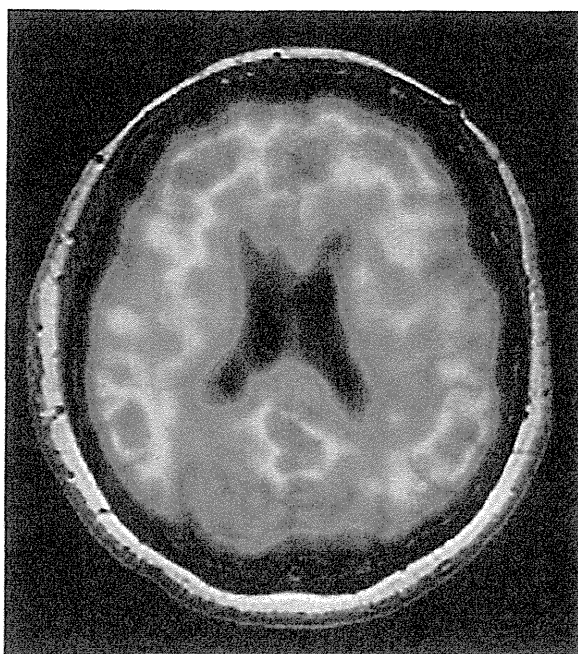
Shimada H, Maruyama M, Higuchi M, Suhara T: 放射線医学総合研究所分子イメージング研究センター分子神経イメージング研究プログラム

図1 健常者の代表的なPIB PET
50歳代、女性。



白質の非特異集積を認めるが、大脳皮質にはアミロイド蓄積を示唆するPIB集積を認めない。

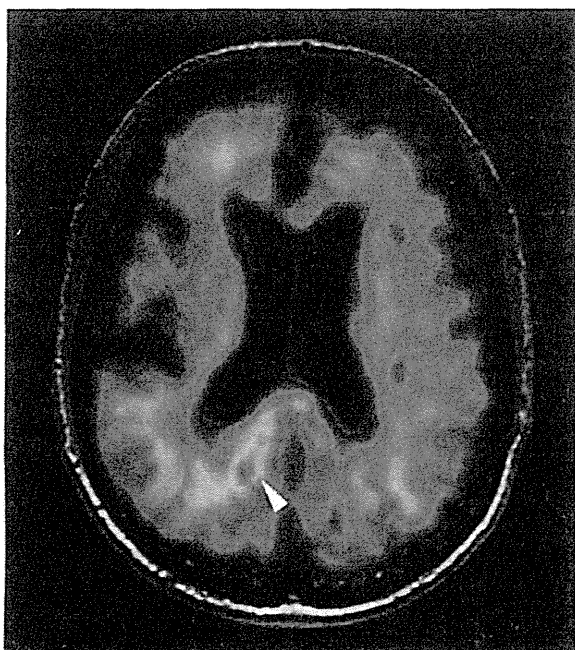
図2 若年性ADの代表的なPIB PET
50歳代、女性。



楔前部、前頭葉ならびに外側側頭葉皮質に、アミロイド蓄積を示唆するPIB集積を認める。

図3 局所的なアミロイド蓄積が疑われる症例
(軽度認知機能障害)

70歳代、男性。



楔前部に局所的なアミロイド蓄積を示唆するPIB集積を認める(△)。

用語アラカルト

*1 Lewy小体病

(認知症を伴う、あるいは伴わない)Parkinson病 (Parkinson's disease ; PD)やLewy小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB)は、病理学的には α -シヌクレインが主な構成物となるLewy小体の蓄積を認める。これらの疾患は、一連のスペクトラムにあると考えられており、これらを含む概念が“Lewy小体病”である。認知症を伴うLewy小体病とは、ここでは認知症を伴うPDとDLBのことを指す。

表1 アミロイドPETの意義

	アミロイドPET	
	陰性	陽性
健常高齢者	10年以内にADを発症する可能性はほとんどない	10年以内にADを発症するハイリスク群である可能性が疑われている
軽度認知機能障害	5年以内にADへ移行する可能性はほとんどない	5年以内にADへ移行する可能性が高い
認知症	非AD性認知症である可能性がきわめて高い	ADか認知症を伴うLewy小体病の可能性が高い

認知症を伴うLewy小体病においては、アミロイド蓄積を認める症例と認めない症例が見られる(図4)が、アミロイド蓄積を認める症例においては、AD様の脳萎縮(図5)⁴⁾、近時記憶障害などの神経症候が目立ち、さらにAD発症のリスク因子として知られるApo E ε 4保因者が多く⁵⁾、コリンエステラーゼ阻害薬による治療効果が乏しい傾向があること⁶⁾が報告されている。

軽度認知機能障害患者においては半数以上でアミロイド蓄積を認めるが、アミロイド蓄積陽

性例は高率にADに移行することからAD発症予備軍(MCI due to AD)と想定されている。一方、アミロイド蓄積陰性の軽度認知機能障害患者においては、AD以外の認知症が背景にある可能性などが想定される。

アミロイド蓄積と認知機能障害の重症度の間には、一般的に有意な相関が認められないことが多い(図6)。この理由としては、認知症発症後はアミロイド蓄積の分布や程度の変化が乏しいことのほか、cognitive reserve*2のような要素が

Pitfall “アミロイド蓄積陽性=AD”ではない!

- ・健常高齢者においても、20~30%程度の割合でアミロイド蓄積を認める^{a)}。健常者におけるアミロイド蓄積の陽性率は、年齢が高いほど高くなる。
- ・アミロイド蓄積を認める健常高齢者が将来ADを発症するかどうかは、まだ確定的な結論は出ていないが、アミロイド蓄積を認めない症例と比較して、AD様の脳萎縮、機能障害が継続的に認められるとの報告があり、AD発症のハイリスク群である可能性が高い^{b,c)}。
- ・認知症を伴うLewy小体病でもアミロイド蓄積は一部の症例で認められる^{5,d)}。一方で、タウの病理はADと比べると軽度であるとされる^{e)}。このことは、Lewy小体病におけるアミロイド蓄積が、単純なADの合併ということだけでは説明できないことを示唆している。

- a) Jack CR Jr, et al : Serial PIB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease : implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*, 132 : 1355-1365, 2009.
- b) Chételat G, et al : Accelerated cortical atrophy in cognitively normal elderly with high β-amyloid deposition. *Neurology*, 78 : 477-484, 2012.
- c) Sperling RA, et al : Amyloid deposition is associated with impaired default network function in older persons without dementia. *Neuron*, 63 : 178-188, 2009.
- d) Edison P, 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.
- e) Tsuboi Y, et al : Dementia with Lewy bodies and Parkinson's disease with dementia : are they different? *Parkinsonism Relat Disord*, 11(Suppl 1) : S47-51, 2005.

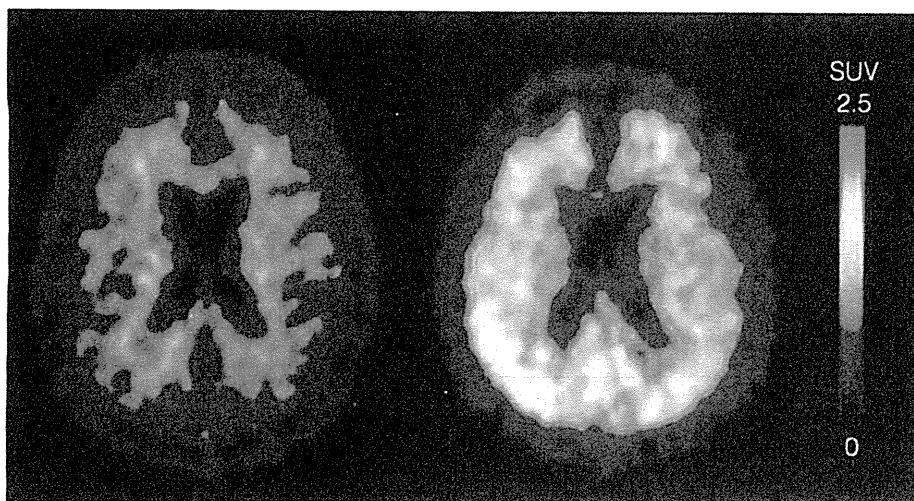
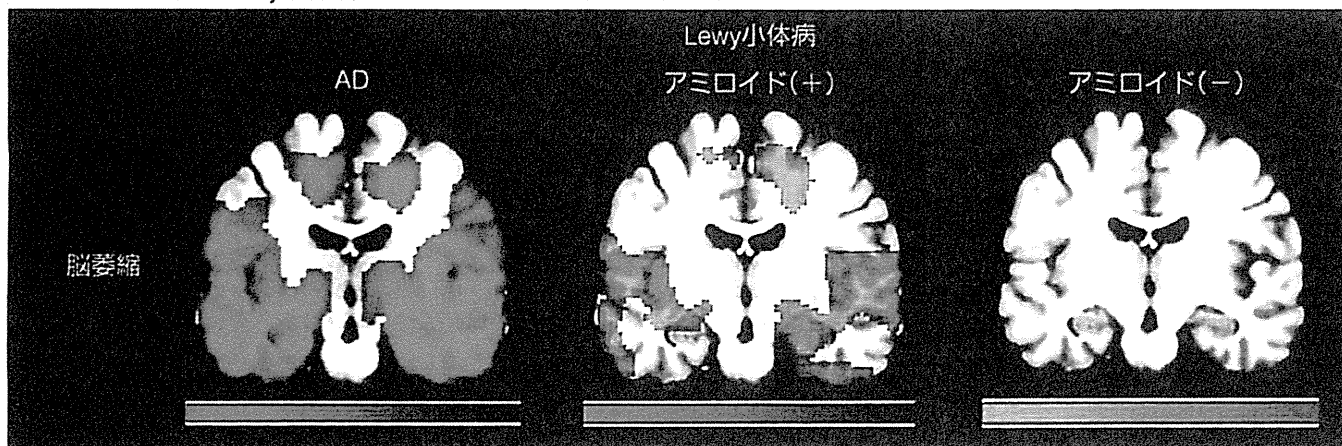


図4 認知症を伴うLewy小体病におけるPIB PET

左の症例では、大脳皮質に明らかなPIB集積を認めない。一方、右の症例は、側頭葉外側や楔前部などにアミロイド蓄積を示唆するPIB集積を認める。

図5 認知症を伴うLewy小体病におけるアミロイド蓄積と脳萎縮



脳が萎縮している領域をそれぞれ赤色、緑色、青色で示す。ADとアミロイドが蓄積した認知症を伴うLewy小体病においては、側頭葉と頭頂葉に脳萎縮を認める。

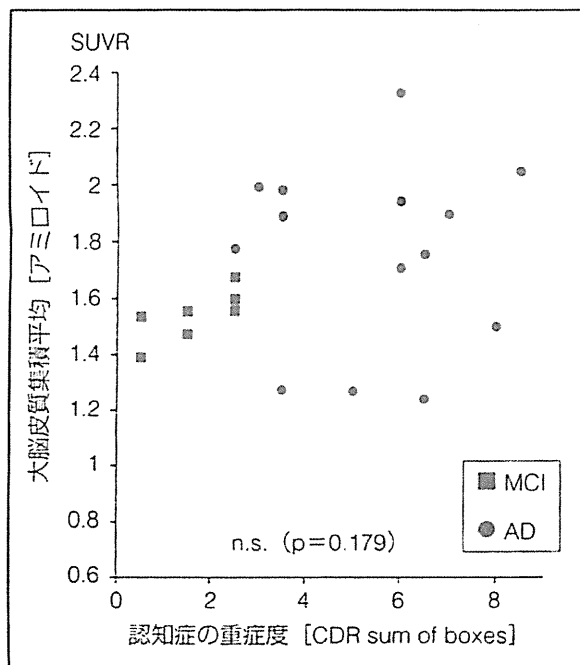


図6 アミロイド蓄積と認知症の重症度
[¹¹C]PIB PETを用いて評価した大脳皮質のアミロイド蓄積の程度と、認知症の重症度の指標であるCDR sum of boxesの関係を示す。両者の間には有意な相関は認められない。

表2 アミロイドPET臨床使用に関する米国のガイドライン(AA-SNM)

適切な使用
1. 持続性または進行性の原因不明のMCI 2. possible ADのcore clinical criteriaを満たす症例(非典型的臨床像、混合型など) 3. 若年発症(65歳未満)の進行性認知症
不適切な使用例
4. probable ADのcore criteriaを満たし発症年齢が典型的な症例 5. 認知症の重症度診断目的 6. 認知症の家族歴やApoE ε4保有というだけの理由の検査 7. 臨床評価で客観的裏付けのない認知機能障害の訴え 8. 遺伝性認知症の遺伝子保有が疑われるものに対して遺伝子検査の代わりに行う場合 9. 無症候者 10. 非医学的利用(法的、保険、雇用時のスクリーニングなどの目的)

(文献9より)

関与している可能性が想定されている。

□アミロイドイメージングの普及に向けた準備状況(表2)

アミロイドイメージング用PET製剤は、米国ではすでにデリバリー可能な¹⁸F標識の製剤としてFlorbetapir (AV-45, Amyvid[®]) (<http://jnm.snmjournals.org/content/51/6/913.long>のFigure 1を参照)⁷⁾とFlutemetamol (Vizamyl[™]) (図7)⁸⁾の2剤が米国食品医薬品局(FDA)の承認を受けている。日本でも2013年5月にFlorbetapirの合成設備の承認申請がなされている。まだ米国においても保険適応は限定的であり、わが国においても保険診療が直ちに認められるかどうかについては不透明な状況であるが、いずれにせよ近い将来、臨床の現場にアミロイドイメージングが登場すると考えられる。

米国ではすでに、アミロイドイメージングの臨床利用に関する適切な運用に関して、関連学会が合同で作成したガイドラインが発表されている⁹⁾。わが国でも、厚労科研アミロイドイメージング研究班と関連学会合同のガイドライン作成ワーキンググループが組織されており、近日中に日本版のガイドラインが公表される予定であるが、適応対象などについては、米国のガイドラインに近い内容となる見込みである。

タウイメージング

□タウイメージングの重要性

最近、AD患者を対象としたAβ標的抗体療法が、脳内Aβ蓄積は減少させることができた(図8)¹⁰⁾ものの、臨床症状の進行抑制効果を示すことができなかったという第Ⅲ相試験の結果が報告された。

Aβ抗体療法が期待された効果を得られなかった原因の1つとして、AβとならびADの中核病理をなすタウ病変の影響が挙げられる。Aβと異なり、タウはAD発症後も病理学的に進行すること、さらにAβよりもタウのほうが神経障害に密接に関与していることを示唆するさまざま

用語アラカルト

*2 cognitive reserve

認知的予備能。脳に病的状態が生じても症状が出ないようにする抵抗力、という概念。Katzmanらが死後脳研究において、AD様病理を認めながら、同年代の健常対照者よりも脳重量と神経細胞数が多く、認知機能が保たれる一群があることを報告したのが始まり¹⁾。近年では、高学歴者はこの予備能のため認知症の発症が遅れるが、発症後は急速に症状が進行すると想定されている。

f) Katzman R, et al: Clinical, pathological, and neurochemical changes in dementia: a subgroup with preserved mental status and numerous neocortical plaques. Ann Neurol, 23: 138-144, 1988.