

## 特発性正常圧水頭症における脳内アミロイド沈着と

### シャント術による治療反応性の関連

分担研究者 田代 学<sup>1)</sup>

研究協力者 平岡宏太良<sup>1)</sup>、成田 渉<sup>2)</sup>、菊池大一<sup>2)</sup>、馬場 徹<sup>2)</sup>、菅野重範<sup>2)</sup>、  
飯塚 統<sup>2)</sup>、岡村信行<sup>3)</sup>、古川勝敏<sup>4)</sup>、荒井啓行<sup>4)</sup>、岩田 錬<sup>5)</sup>、森 悦朗<sup>2)</sup>、谷内一彦<sup>1),3)</sup>

1) 東北大学サイクロトロン・RI センター サイクロトロン核医学研究部、

2) 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野、3) 同 機能薬理学分野、

4) 東北大学加齢医学研究所 老年医学研究分野、

5) 同サイクロトロン・RI センター 核薬学研究部

#### 研究要旨

[<sup>11</sup>C]BF-227 は、本邦で独自に開発され臨床試験が行われた最初のアミロイド β 蛋白を標的とした陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography、以下 PET) 用プローブである。特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus、以下 iNPH) の 18.5-67.6% においてアミロイド病変を認めたとの病理報告があり、アルツハイマー病やレビー小体型認知症との鑑別もしくは合併が iNPH の診断時に問題となることがある。本研究の目的は、iNPH において脳脊髄液シャント術前にアミロイド PET イメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連をみることである。脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例に対し、[<sup>11</sup>C]BF-227 PET を用いた脳アミロイドイメージングを行い、standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) をアミロイド沈着の指標とした。iNPH の大脳皮質 SUVR と、これまでに [<sup>11</sup>C]BF-227 PET の撮像を行った健常高齢者群 10 例、アルツハイマー病患者群 10 例の大脳皮質 SUVR と比較した。iNPH 例については PET 撮像後脳脊髄液シャント術を行い、3 カ月後に iNPH グレーディング・スケール、3m 起立歩行試験、ミニ・メンタルステート試験などにより治療効果を評価した。iNPH 群の SUVR は  $1.15 \pm 0.09$ 、健常高齢者群は  $1.12 \pm 0.04$ 、アルツハイマー病患者群は  $1.27 \pm 0.05$  であった。アミロイド PET の結果と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連性について検討した。

#### A. 研究目的

近年、超高齢社会の到来とともに認知症患者が増加しており、アミロイドイメージングが世界中で注目されている。[<sup>11</sup>C]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブである。これまでにこのプローブを用いて、日本人のアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease、以下 AD) 患者や軽度認知障害患者を対象として臨床評価が進められてきた。この [<sup>11</sup>C]BF-227 は、アミロイド β (Aβ) 蛋白に特異的に結合することが確認され、臨床評価においては standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) を用いること

により AD 患者群と健常者対照群が分離できることが確認された (図 1)。さらに、軽度認知障害 (MCI) から AD への converter を non-converter から分離することも可能であることが示されている。

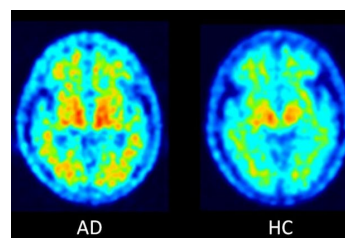


図 1. アルツハイマー病患者 (AD) と健常高齢者 (HC) の [<sup>11</sup>C]BF227 PET の SUVR 画像。AD において [<sup>11</sup>C]BF-227 の取込みの上昇がみられる。

正常圧水頭症は歩行障害、認知障害、排尿障害の三徴を有し、脳室拡大を認めるが髄液圧は正常で、髄液シャント術によって症状の改善が得られる病態として Hakim、Adams らによって 1965 年に報告された。正常圧水頭症のうちクモ膜下出血や髄膜炎などの先行疾患を認め原因の明らかなものは二次性正常圧水頭症と分類されるが、原因の明かでないものもあり特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus ; 以下 iNPH) と呼ばれる。iNPH は老年期に発症することより、高齢社会、超高齢社会を迎えた日本を含めた先進国において治療可能な認知症性疾患として近年益々注目を浴びている。2004 年に正常圧水頭症研究会の特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会によって特発性正常圧水頭症診療ガイドラインが出版された。国際的にも 2005 年に診療ガイドラインが出版され、これらを通じて iNPH はより正しく認識されるようになりつつある。しかし iNPH は最初の報告以来既に 50 年近く経過しても未だに「特発性」の接頭語がついたままであり、どのような病因でいかなる機序で生じてくるのかは未だ解明されていない。疾患の解明の基礎となる病理学、疫学の研究さえほとんどなされていない。

iNPH に関する病理研究で、18.5-67.6% の iNPH の患者において大脳皮質に老人斑や神経原線維変化といったアルツハイマー病の病理変化を認め、iNPH の患者では一般高齢者と比べてアルツハイマー病理を伴う確率が高いことが示唆されている。アミロイド前駆体蛋白の段階的蛋白分解の結果生成され細胞外に恒常的に放出されるアミロイド  $\beta$  蛋白が何らかの条件によって不溶化し、老人斑などとして細胞外で集積・凝集すると神経細胞を傷害し、発症を導くという「アミロイド仮説」が AD の発症機序としていわれているが、脳脊髄液中のアミロイド  $\beta$  蛋白の濃度が iNPH では AD と同様に低下していたと報告されており、iNPH では髄液循環障害があるためクリアランスが低下してアミロイド  $\beta$  蛋白が脳内に蓄積するという仮説もあり、AD の病理変化が iNPH の病態に関与している可能性が示唆される。

また Hamilton ら (2010) の研究では、髄液シャント術時に行った前頭葉皮質の生検による組織検査における AD 病理所見の程度と、髄液シャント術による症状の改善に負の相関がみられ、iNPH における AD 病理の合併と髄液シャント術の治療効果についての関連が示唆されている。

我々は iNPH の患者を対象として PET (Positron Emission Tomography ; 陽電子放射断層撮影) による脳画像を用いた臨床研究を行った。本研究の目的は、iNPH において脳脊髄液シャント術前にアミロイド PET イメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連をみることである。

## B. 研究方法

脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例 (平均年齢 78.1 歳、男女比 4 : 7) に対し、 $^{11}\text{C}$ BF-227 PET を用いた脳アミロイドイメージングを行い、小脳を参照領域とした大脳皮質の標準取込値 (Standardized Uptake Value) の比 SUV ratio (以下 SUVR) をアミロイド沈着の指標とした。iNPH の大脳皮質 SUVR と、これまでに  $^{11}\text{C}$ BF-227 PET の撮像を行った健常高齢者群 10 例 (平均年齢 70 歳、男女比 6 : 4)、AD 患者群 10 例 (平均年齢 69.9 歳、男女比 1 : 9) の大脳皮質 SUVR と比較した。iNPH 例については PET 撮像後脳脊髄液シャント術を行い、3 カ月後に iNPH グレーディング・スケール、3m 起立歩行試験、ミニ・メンタルステート試験 (MMSE) などにより治療効果を評価した。

## C. 研究結果

iNPH 群の SUVR は  $1.13 \pm 0.073$ 、健常高齢者群は  $1.09 \pm 0.035$ 、AD 患者群は  $1.24 \pm 0.053$  であった (図 2)。iNPH において大脳皮質 SUVR とシャント術による認知機能スケールの改善に有意な相関を認め (教育歴を制御変数に入れた偏相関、 $p < 0.05$ )、アミロイドの蓄積量が多いほど、シャント術による認知機能の改善は小さかった (図 3)。

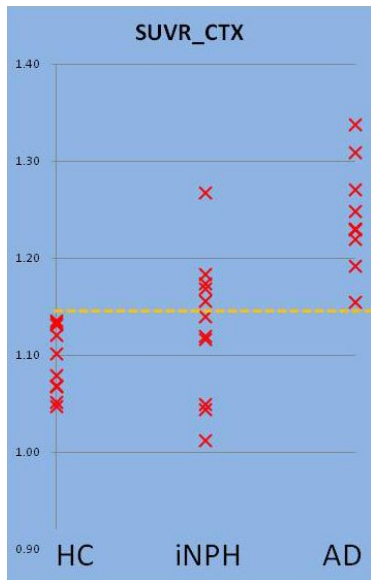


図 2. 健常高齢者 ( HC )、iNPH 患者、AD 患者の大脳皮質 SUVR

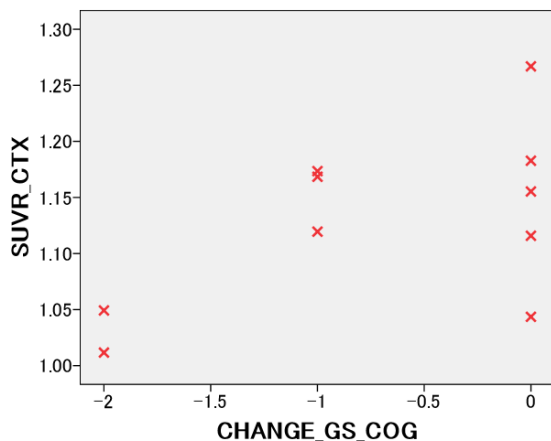


図 3. iNPH 患者における大脳皮質 SUVR とシャント術による認知機能スケールの改善の相関

#### D. 考察

本研究において iNPH にはアミロイド陽性の症例と陰性の症例があることが示された。iNPH においてアミロイドの蓄積量が多いほど、シャント術により認知機能の改善が小さいことが示された。ただし SUVR と MMSE などの認知機能検査の変化とは相関がみられなかった。この原因としては、症例数が少なかったこと、術後脳出血を起こしドロップアウトした症例以外全てシャント効果を認め、シャ

ント無効例が含まれなかったこと、術後の評価を 3 ヶ月目に行っており、まだ十分にシャント効果が現れていない場合があるかもしれないことなどが考えられた。

#### E. 結論

$[^{11}\text{C}]$ BF-227 PET をシャント術前に行うことによって、手術によってどの程度認知機能が改善するかを予測できる可能性がある。今後症例数をさらに増やした解析を進めていきたい。

また、東北大学では、アミロイドイメージング薬剤  $[^{11}\text{C}]$ BF-227 および  $[^{18}\text{F}]$ FACT に加えて、タウイメージング薬剤  $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 を用いた臨床試験も推進している ( 図 4 )。今後はこれらの知見も統合する形で引き続き AD 発症リスク予測法の実用化を多面的に推進していく計画である。

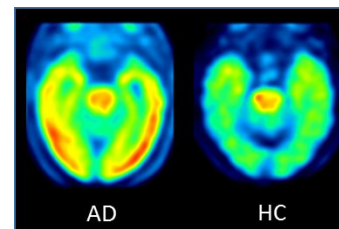


図 4. アルツハイマー病患者 ( AD ) と健常高齢者 ( HC ) の  $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 PET の SUVR 画像。AD において  $[^{18}\text{F}]$ THK-5117 の取込みの上昇がとくに側頭葉においてみられる。

#### F. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) 平岡宏太良 . 特発性正常圧水頭症の疫学、診断、病態に関する研究 . 東北医学会雑誌 . 2013;125(1):79-82.
- 2) Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand. 2012;126 (4):279-286.
- 3) Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K,

- Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [<sup>11</sup>C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol.* 2014;32(3):138-144.
- 4) Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Hiraoka K, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the <sup>18</sup>F-labelled amyloid imaging probe [<sup>18</sup>F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):32.
- 5) Sato H, Ito C, Tashiro M, Hiraoka K, Shibuya K, Funaki Y, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K. Histamine H receptor occupancy by the new-generation antidepressants fluvoxamine and mirtazapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;230(2):227-234.
- 6) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel <sup>18</sup>F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1420-1427.
- 7) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. Comparison of the binding characteristics of [<sup>18</sup>F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(1):125-132.

## 2. 学会発表

- 1) 平岡宏太良, 成田 渉, 菊池大一, 馬場 徹, 菅野重範, 飯塚 統, 田代 学, 岡村信行, 古川勝敏, 荒井啓行, 岩田 錬, 森 悦朗, 谷内一彦. iNPH における脳内アミロイド沈着とシャント術による治療反応性の関連. 第15 回日本正常圧水頭症学会. 大阪. 2014.2.1.
- 2) 田代 学, 岡村信行, 古本祥三, 四月朔日聖一, 平岡宏太良, 古川勝敏, 志田原美保, 石木愛子, 富田尚希, 松田 林, 稲見暁恵, 武田和子, 三宅正泰, 船木善仁, 岩田 錬, 工藤幸司, 荒井啓行, 谷内一彦. タウイメージング薬剤 <sup>18</sup>F-THK-5117を用いたPET臨床試験(速報). 日本核医学会北日本地方会. 仙台. 2013.10.5.
- 3) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. <sup>11</sup>C-doxepin-PET による抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. CYRIC共同利用実験第34 回研究報告会. 仙台. 2013.12.9.
- 4) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. <sup>11</sup>C-doxepin-PET による抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. 第53回日本核医学学術総会. 福岡. 2013.11.8-10.
- 5) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. <sup>11</sup>C-doxepin-PET を用いた抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. 第129回日本医学放射線学会 北日本地方会. 仙台. 2013.10.4- 5.
- 6) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. <sup>11</sup>C-doxepin を用いたPET による抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. NEURO2013. 2013.6.20-23.

## 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 |