

Fig. 4 Recurrent CAA-related ICHs associated with intraventricular, subdural and subarachnoid haemorrhages, and microinfarctions in an 87-year-old woman. A CT scan (a) showed left-sided occipital subcortical ICH extending into the left lateral ventricle (*white arrow*), and the subdural (*black arrows*) and subarachnoid space (*arrowhead*) around the occipital lobe. Seven months later, left-sided parietal subcortical ICH recurred and extended into the left ventricle. In addition to these haemorrhagic lesions, asymptomatic cortical microinfarctions (*arrows*) were identified on DWI 12 days after the first (c) and 13 days after recurrent ICH (d). *Arrowheads* indicated subdural, subarachnoid and intraventricular haemorrhages

In addition to other lobar haemorrhagic lesions, SS depicted predominantly in the supratentorial area has been increasingly recognised as one of the CAA-related abnormal findings [24]. A recent report has revealed that CAA-related SS as well as cSAH can be a warning sign of future intracranial haemorrhagic lesions [27].

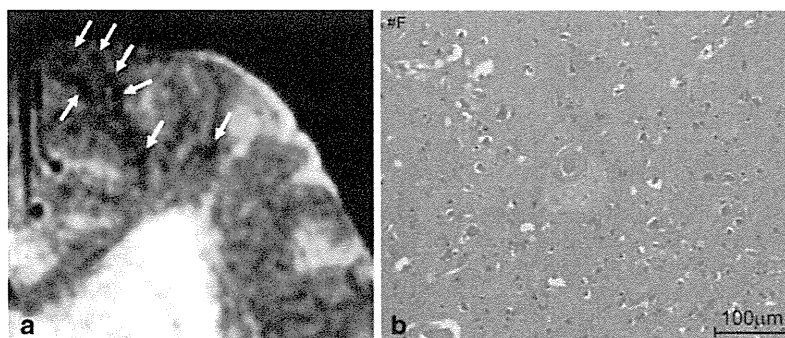


Fig. 5 Pathologically proved subcortical MBs in a 76-year-old man. An axial GRE T2*-weighted image (a) showed multiple cortical-subcortical hypointense foci suggestive of CAA-related MBs (*arrows*). A histopath-

Considering the marked difference of SS prevalence observed between CAA and non-CAA patients, the inclusion of SS in the modified Boston criteria may enhance their sensitivity for the diagnosis of CAA without a loss in specificity (Table 3) [19]. Furthermore, SS can be the important indicator of CAA in AD patients beyond the MBs or ICHs that are more readily recognised as being CAA-related haemorrhagic lesions (Fig. 7) [28].

CAA-related SS on GRE sequences showed the characteristic ‘gyriform’ pattern of a hypointense signal (Figs. 6 and 7). Generally, proton density and FLAIR images or unenhanced CT scans are used to identify acute SAHs and to distinguish them from chronic SS [27]. This abnormal signal intensity revealed a preference for the cerebral convexity and only exceptionally occurred in the infratentorial area [19]. This distribution explains why CAA-related SS may be associated with transient neurological manifestations and lacks the typical clinical presentation associated with the well-known SS, namely cerebellar and brainstem signs [19].

CAA-related inflammation—treatable form of a CAA-related disorder

In addition to haemorrhagic complications, a syndrome of perivascular inflammation and oedema has been recognised in the spectrum of presentations associated with CAA [29]. Pathologically, CAA-related inflammation reveals vascular amyloid deposition accompanied by perivascular, intramural and/or transmural inflammatory changes, with or without granuloma formation. The mechanism by which this immune response occurs is not well understood, although one possible factor is the increased frequency of the apolipoprotein E $\epsilon 4/\epsilon 4$ genotype [5, 29]. The clinical presentation of CAA-related inflammation typically manifests as headache, subacute cognitive decline and seizures [5, 29]. The apparent response of most patients to immunosuppressive therapy suggests that this disorder represents a treatable form of CAA, which highlights the importance of reaching this diagnosis in practice (Fig. 2).

ological section corresponding to MBs (haematoxylin and eosin stain) (b) revealed amyloid deposits in the vessel walls with perivascular leakage of erythrocytes and plasma

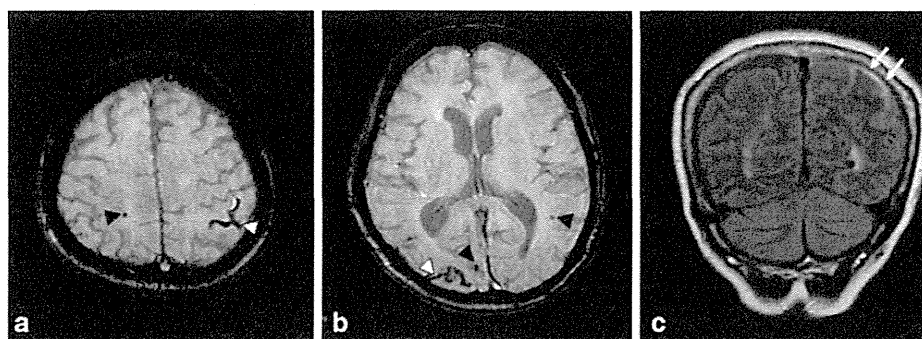


Fig. 6 Non-traumatic SAH at the convexity of the brain, microbleed and SS in a 72-year-old woman who was clinically diagnosed with AD. Axial 3D T2*-weighted images (a, b) showed bilateral subcortical MBs (black

arrowheads) and sulcal SS (white arrowheads) in the posterior dominant distribution. Additionally, SAH along the left parietal sulci (arrows) was identified on a coronal FLAIR image (c)

However, CAA-related inflammation could also be not only a stable/progressive disorder but also a relapsing disorder, and the proportion crossing over from “improved” to “relapsing” disease may increase with longer follow-ups [5].

CAA-related inflammation is characterised by large confluent asymmetric white matter lesions of abnormal

attenuation/intensity extending to the subcortical white matter and occasionally the overlying cortical grey matter with mass effect (Figs. 1 and 2). These lesions are depicted more clearly on MRI than on CT, especially on the FLAIR sequence, and involve one or more cortical territories, distributed almost equally across the frontal, parietal, temporal and occipital

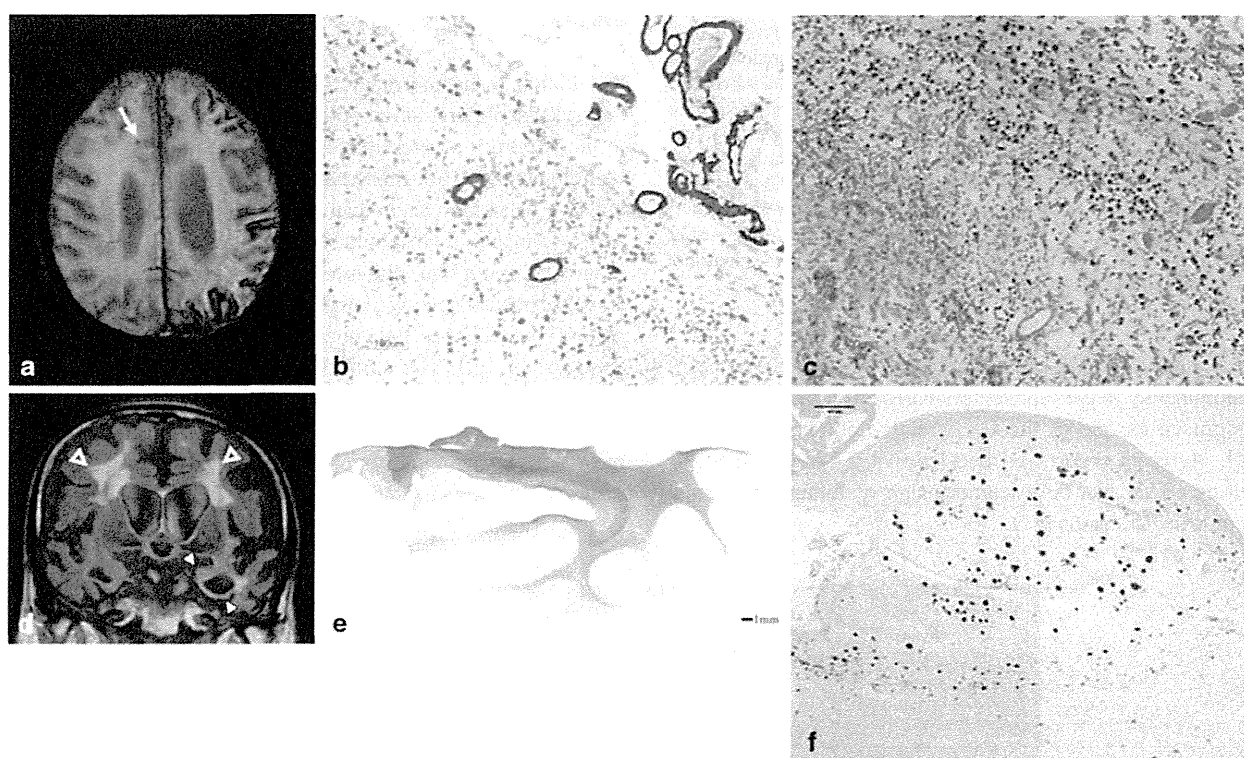


Fig. 7 CAA-related SS and MB in a 90-year-old man with pathologically proved AD. In addition to the right frontal subcortical MB (arrow), a 3D T2*-weighted image (a) demonstrated the typical gyrform low signals along the left cerebral sulci. Severe amyloid beta immunoreactive deposits were present in the leptomeningeal and cortical vessel walls of the parietal lobe (immunohistochemistry raised against monoclonal antibody A β 11–28) (b). The upper cortical layers were necrotic. Numerous haemosiderin-laden macrophages were present in the subarachnoid space and upper cortical layers (haematoxylin and eosin stain). These findings

were consistent with superficial siderosis. A coronal FLAIR image (d) demonstrated left dominant atrophy of the amygdala and parahippocampal gyrus (arrowheads), and symmetric deep white matter hyperintensities (open arrowheads). A section of the left posterior hippocampus revealed atrophy of the hippocampus proper, subiculum and parahippocampal gyrus. Pallor of the subcortical white matter was evident (Klüver-Barrera stain) (e). There were numerous A β 11–28 immunoreactive senile plaques in the hippocampus (f)

lobes without evident preferential laterality [5]. DWI and ADC maps can add further information suggestive of vasogenic oedema (Fig. 2). Interestingly, the clinical and neuroimaging feature of this condition is similar to the vasogenic oedema of amyloid-related imaging abnormalities (ARIA) associated with amyloid-modifying therapy. A potential connection between CAA-related inflammation and immunotherapy-associated ARIA has been recently suggested by identification of anti-A β autoantibodies in the CSF of a patient with the spontaneously occurring syndrome [30].

Leukoaraiosis: a common but by no means specific finding of CAA

Leukoaraiosis is a radiological term which describes the abnormal imaging changes in the deep cerebral white matter. Pathological changes include demyelination, axon loss and mild gliosis. CAA-related impairments of perfusion due to amyloid in the overlying cortical small vessels probably cause the leukoaraiosis in CAA patients [3, 32]. Another possible mechanism of leukoaraiosis in CAA is as a result of the accumulation of silent ischaemic lesions [3].

Leukoaraiosis appears as diffuse or focal low attenuation on CT or hyperintensity on T2-weighted and FLAIR images on MRI, which is prevalent in the centrum semiovale and deep white matter with sparing of the subcortical U fibres (Figs. 7 and 8) [8]. In contrast to CAA-related inflammation, this finding is irreversible. As well as hypertensive arteriopathy, CAA-related leukoaraiosis preferentially affects the same periventricular regions; however, some studies suggest the posterior dominant white matter involvement in CAA patients [3, 32] (Fig. 8). Although advanced CAA is associated with a large burden of white matter lesions compared with healthy elders and AD patients, these lesions are basically non-specific and not useful for the diagnosis of CAA.

Microinfarction: a clinically silent event suggestive of progressive arteriopathy

Recent studies using MR DWI, which is very sensitive to even small ischaemic lesions, have demonstrated that acute and subacute ischaemic infarctions are not infrequent in patients with advanced CAA, and occur in approximately 15 % of these patients [31, 32]. Analyses of autopsied brains with advanced CAA have identified lesions described as perivascular scars or small infarctions at frequencies ranging from 37 % to nearly 100 % [32]. These pathologically observed infarctions are frequently multiple and located in the cortical ribbon or underlying subcortical white matter. Impaired cerebral blood flow regulation due to CAA-related occlusive arteriopathy may be related to these ischaemic changes [32]. Their presence was shown to be unrelated to conventional vascular risk factors such as hypertension, diabetes and coronary artery disease, and was

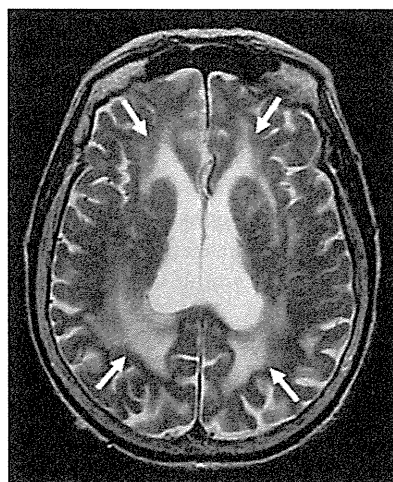


Fig. 8 Leukoaraiosis in an 87-year-old woman with pathologically proved CAA and AD. Axial T2-weighted images showed bilateral hyperintensities (arrows), which involved the posterior dominant periventricular and deep white matters

instead associated with the severity of white matter lesions and lobar MBs, which suggests that they are due to CAA-related occlusive arteriopathy [31]. These lesions appear to be clinically asymptomatic; however, the therapeutic implications and prognostic significance of these findings require further study.

On MRI, these lesions are located mainly in the subcortical white matter and cortical grey matter away from the site of previous ICHs [31, 32]. They may also be located in the cerebellum. Acute lesions were identified as small and mostly ovoid or round bright areas on DWI sequences and corresponding dark areas on ADC maps (Figs. 2 and 4).

CAA and AD—representation of two sides of a single condition: A β amyloidosis

Pathologically, CAA is commonly found in AD (Fig. 7), with a prevalence of more than 80 % [2]. The high prevalence of CAA in patients with AD as well as of cerebral parenchymal A β deposition (senile plaques) in patients with CAA can be explained by AD and CAA representing two sides of a single condition. Therefore, the degree of CAA in AD is more severe than that in non-AD patients. It is noteworthy that the presence of CAA may have a significant impact on the clinical course of AD. The coexistence of CAA with AD has been reported to impair cognitive performance more significantly than AD alone, even after adjustments for age, neurofibrillary tangle and amyloid plaque number, and infarctions [33].

Differential diagnosis

A single large cortical-subcortical ICH presenting with an acute neurological deficit is not entirely specific for a

diagnosis of CAA. Various disorders, including hypertensive arteriopathy, haemorrhagic tumours, vascular malformation, trauma, bleeding diatheses and illicit drug use such as amphetamines and cocaine, can cause cortical-subcortical ICHs [8]. Notably, infectious aneurysm can cause not only subcortical ICH but also SAH and MBs like signal change. In the diagnosis of subcortical haemorrhagic lesions, it is sometimes difficult to narrow the differential diagnosis because of its non-specific nature. Therefore, to evaluate other abnormal findings suggestive of CAA (i.e. MBs and SS) is mandatory for the precise diagnosis. Gadolinium enhancement and MR angiogram are also useful to evaluate the tumorous and vascular lesions, respectively.

The hypertensive arteriopathy as well as CAA is the most common cause of MBs. Less common causes include diffuse axonal injury, cerebral fat embolism, cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy (CADASIL), multiple cavernous malformations, vasculitis, radiation vasculopathy and so on. To understand the distinctive cortical-subcortical distributions that generally spare the basal ganglia and brainstem is important for the diagnosis of CAA. To check the other imaging findings such as restricted diffusion of axonal injury, multiple white matter lesions—especially in the temporal pole of CADASIL—and vascular lesions of vasculitis, are also contributory to diagnosis.

Convexal SAH and SS are important subtypes of nonaneurysmal subarachnoid bleeding and its sequela with diverse aetiologies. Although CAA is frequent in patients older than 60 years, a reversible vasoconstriction syndrome appears to be a common cause of cSAH in younger patients [24]. Other than those above, cSAH carries a broad differential diagnosis, including head trauma, posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES), dural sinus and cortical venous thrombosis, vascular malformation, vasculitis and anticoagulation [34]. Parenchymal abnormalities, including cerebral contusions and subcortical white matter lesions, are useful to diagnose head trauma and PRES. Additionally, to check the vascular lesion, especially the dural sinus and cortical vein, is crucial for the diagnosis of thromboses and malformations.

Because various pathological conditions, including PRES, infections (e.g. progressive multifocal leukoencephalopathy), acute disseminated encephalomyelitis and malignancies (e.g. primary CNS lymphoma and gliomatosis cerebri), can manifest as multiple white matter lesions [35], the essential step in the diagnosis of CAA-related inflammation is the recognition of CAA. In other words, GRE sequences including SWI and PRESTO images, which enable recognition of CAA-related MBs and SS, are fundamental in diagnosing CAA-related inflammation without invasive brain biopsy (Fig. 2) [5]. Considering that a part of the CAA-related inflammation may manifest as non-haemorrhagic white matter lesions, PiB-PET should be regarded as a supplementary diagnostic technique.

In addition to above-described imaging findings, it is also necessary to evaluate the medical history, physical examination findings and laboratory results to differentiate CAA from its mimickers. For example, typical medical history such as the elevated blood pressure and chemotherapy is usually associated with PRES and helps to clarify the diagnosis.

Conclusions

In the various types of CAA-related abnormal findings, haemorrhagic lesions, especially lobar restricted ICHs and MBs, cSAH and supratentorial SS, in the elderly can be crucial imaging findings of CAA. Furthermore, CAA can reveal other imaging findings including CAA-related inflammation and microinfarction. Radiologists should understand that MRI, especially GRE and FLAIR sequences, can non-invasively provide clues for the diagnosis of CAA-related disorders. CAA-related imaging findings are not always specific; therefore, it is necessary to combine with other CAA-related imaging findings for the diagnosis. Amyloid PET can be an important clue to differentiate CAA from other pathological conditions, such as hypertension and bleeding diatheses, which cause similar and mistakable haemorrhagic imaging findings.

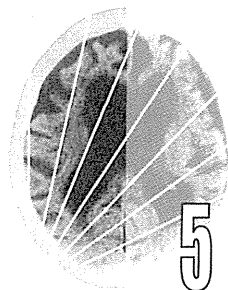
Acknowledgments We have received the support for the English proofreading from a Grant-in-Aid for Scientific Research (Kakenhi C) (24591785, K.S. and 23500435, M.T.), Research on Measures for Intractable Diseases (M.T.) (H24-nanchi-ippan-063, Nanchi-ippan-013) and the Comprehensive Brain Science Network (S.M., M.T.).

Open Access This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License which permits any use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and the source are credited.

References

1. Attems J, Lintner F, Jellinger KA (2004) Amyloid beta peptide 1–42 highly correlates with capillary cerebral amyloid angiopathy and Alzheimer disease pathology. *Acta Neuropathol* 107:283–291
2. Yamada M, Tsukagoshi H, Otomo E, Hayakawa M (1987) Cerebral amyloid angiopathy in the aged. *J Neurol* 234:371–376
3. Charidimou A, Gang Q, Werring DJ (2012) Sporadic cerebral amyloid angiopathy revisited: recent insights into pathophysiology and clinical spectrum. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83:124–137
4. Biffi A, Halpin A, Towfighi A, Gilson A, Busl K, Rost N, Smith EE, Greenberg MS, Rosand J, Viswanathan A (2010) Aspirin and recurrent intracerebral hemorrhage in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 75:693–698
5. Kinnecom C, Lev MH, Wendell L, Smith EE, Rosand J, Frosch MP, Greenberg SM (2007) Course of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Neurology* 68:1411–1416
6. McCarron MO, Nicoll JA (2004) Cerebral amyloid angiopathy and thrombolysis-related intracerebral haemorrhage. *Lancet Neurol* 3: 484–492

7. Greenberg SM, Finklestein SP, Schaefer PW (1996) Petechial hemorrhages accompanying lobar hemorrhage: detection by gradient-echo MRI. *Neurology* 46:1751–1754
8. Chao CP, Kotsenas AL, Broderick DF (2006) Cerebral amyloid angiopathy: CT and MR imaging findings. *Radiographics* 26:1517–1531
9. Charidimou A, Krishnan A, Werring DJ, Rolf Jäger H (2013) Cerebral microbleeds: a guide to detection and clinical relevance in different disease settings. *Neuroradiology* 55:655–674
10. Sakurai K, Kawaguchi T, Kawai T, Ogino H, Hara M, Okita K, Yamawaki T, Shibamoto Y (2010) Usefulness of 3D-PRESTO imaging in evaluating putaminal abnormality in parkinsonian variant of multiple system atrophy. *Neuroradiology* 52:809–814
11. Knudsen KA, Rosand J, Karluk D, Greenberg SM (2001) Clinical diagnosis of cerebral amyloid angiopathy: validation of the Boston criteria. *Neurology* 56:537–539
12. Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, Bergström M, Savitcheva I, Huang GF, Estrada S, Ausén B, Debnath ML, Barletta J, Price JC, Sandell J, Lopresti BJ, Wall A, Koivisto P, Antoni G, Mathis CA, Långström B (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55:306–319
13. Greenberg SM, Grabowski T, Gurol ME, Skehan ME, Nandigam RN, Becker JA, Garcia-Alloza M, Prada C, Frosch MP, Rosand J, Viswanathan A, Smith EE, Johnson KA (2008) Detection of isolated cerebrovascular beta-amyloid with Pittsburgh compound B. *Ann Neurol* 64:587–591
14. Fazekas F, Kleiwert R, Roob G, Kleiwert G, Kapeller P, Schmidt R, Hartung HP (1999) Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds. *AJNR Am J Neuroradiol* 20:637–642
15. Vinters HV (1987) Cerebral amyloid angiopathy. A critical review. *Stroke* 18:311–324
16. Arima H, Tzourio C, Anderson C, Woodward M, Bousser MG, MacMahon S, Neal B, Chalmers J, PROGRESS Collaborative Group (2010) Effects of perindopril-based lowering of blood pressure on intracerebral hemorrhage related to amyloid angiopathy: the PROGRESS trial. *Stroke* 41:394–396
17. O'Donnell HC, Rosand J, Knudsen KA, Furie KL, Segal AZ, Chiu RI, Ikeda D, Greenberg SM (2000) Apolipoprotein E genotype and the risk of recurrent lobar intracerebral hemorrhage. *N Engl J Med* 342:240–245
18. Rosand J, Muzikansky A, Kumar A, Wisco JJ, Smith EE, Betensky RA, Greenberg SM (2005) Spatial clustering of hemorrhages in probable cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 58:459–462
19. Linn J, Halpin A, Demaerel P, Ruhland J, Giese AD, Dichgans M, van Buchem MA, Bruckmann H, Greenberg SM (2010) Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 74:1346–1350
20. Schrag M, McAuley G, Pomakian J, Jiffry A, Tung S, Mueller C, Vinters HV, Haacke EM, Holshouser B, Kido D, Kirsch WM (2010) Correlation of hypointensities in susceptibility-weighted images to tissue histology in dementia patients with cerebral amyloid angiopathy: a postmortem MRI study. *Acta Neuropathol* 119:291–302
21. Werring DJ, Frazer DW, Coward LJ, Losseff NA, Watt H, Cipolotti L, Brown MM, Jäger HR (2004) Cognitive dysfunction in patients with cerebral microbleeds on T2*-weighted gradient-echo MRI. *Brain* 127:2265–2275
22. Greenberg SM, Eng JA, Ning M, Smith EE, Rosand J (2004) Hemorrhage burden predicts recurrent intracerebral hemorrhage after lobar hemorrhage. *Stroke* 35:1415–1420
23. Cordonnier C, van der Flier WM (2011) Brain microbleeds and Alzheimer's disease: innocent observation or key player? *Brain* 134:335–344
24. Kumar S, Goddeau RP Jr, Selim MH, Thomas A, Schlaug G, Alhazzani A, Searls DE, Caplan LR (2010) Atraumatic convexal subarachnoid hemorrhage: clinical presentation, imaging patterns, and etiologies. *Neurology* 74:893–899
25. Beitzke M, Gattringer T, Enzinger C, Wagner G, Niederkorn K, Fazekas F (2011) Clinical presentation, etiology, and long-term prognosis in patients with nontraumatic convexal subarachnoid hemorrhage. *Stroke* 42:3055–3060
26. Raposo N, Viguier A, Cuvinciu V, Calviere L, Cognard C, Bonneville F, Larrue V (2011) Cortical subarachnoid haemorrhage in the elderly: a recurrent event probably related to cerebral amyloid angiopathy. *Eur J Neurol* 18:597–603
27. Linn J, Wollenweber FA, Lummler N, Bochmann K, Pfefferkorn T, Gschwendtner A, Bruckmann H, Dichgans M, Opherk C (2013) Superficial siderosis is a warning sign for future intracranial hemorrhage. *J Neurol* 260:176–181
28. Feldman HH, Maia LF, Mackenzie IR, Forster BB, Martzke J, Woolfenden A (2008) Superficial siderosis: a potential diagnostic marker of cerebral amyloid angiopathy in Alzheimer disease. *Stroke* 39:2894–2897
29. Eng JA, Frosch MP, Choi K, Rebeck GW, Greenberg SM (2004) Clinical manifestations of cerebral amyloid angiopathy-related inflammation. *Ann Neurol* 55:250–256
30. DiFrancesco JC, Brioschi M, Brighina L, Ruffmann C, Saracchi E, Costantino G, Galimberti G, Conti E, Curtò NA, Marzorati L, Remida P, Tagliavini F, Savoirdo M, Ferrarese C (2011) Anti-A β autoantibodies in the CSF of a patient with CAA-related inflammation: a case report. *Neurology* 76:842–844
31. Kimberly WT, Gilson A, Rost NS, Rosand J, Viswanathan A, Smith EE, Greenberg SM (2009) Silent ischemic infarcts are associated with hemorrhage burden in cerebral amyloid angiopathy. *Neurology* 72:1230–1235
32. Viswanathan A, Greenberg SM (2011) Cerebral amyloid angiopathy in the elderly. *Ann Neurol* 70:871–880
33. Pfeifer LA, White LR, Ross GW, Petrovitch H, Launer LJ (2002) Cerebral amyloid angiopathy and cognitive function: the HAAS autopsy study. *Neurology* 58:1629–1634
34. Spitzer C, Mull M, Rohde V, Kosinski CM (2005) Non-traumatic cortical subarachnoid haemorrhage: diagnostic work-up and aetiological background. *Neuroradiology* 47:525–531
35. Chung KK, Anderson NE, Hutchinson D, Synek B, Barber PA (2011) Cerebral amyloid angiopathy related inflammation: three case reports and a review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82:20–26



アミロイドイメージングの基礎

石井賢二 (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)

老年精神医学雑誌 24 : 503-512, 2013

はじめに

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイド β (amyloid β ; A β) の脳内沈着を非侵襲的に画像化できる診断技術であり、この技術の実用化が、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の臨床研究にブレークスルーをもたらした。これは、従来は死後脳の病理学的検索から類推されていた A β 脳内沈着と AD 発症との関係が、生きた人の経時的観察によって検証できるようになったからである。アミロイドカスケード仮説¹⁾では、A β 脳内沈着が AD の最も早期のイベントとして無症候のうちに始まり、それに引き続く神経機能障害、タウ沈着、神経細胞脱落、それらの総和的結果としての認知機能障害の発現、という病態進展の流れが想定されている。現在 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究をはじめとする追跡研究によって細部の病態メカニズムを確認しながら、疾患の早期診断・発症予測法を確立するとともに、どのようなタイミングで、どのような介入を行うことがこの疾患の克服につながるのかが検討されつつある。

アミロイドイメージングが脳における老人斑の密度を推定する診断技術であるならば、その有用性は臨床診断や他の画像診断との対比ではなく、死後ないし生検脳病理所見と PET 所見とを対比することによってしか検証することはできない。

世界的標準薬として使われている ¹¹C-PiB (Pittsburgh Compound-B) や、現在治験の進められている診断薬では、AD 診断に匹敵するレベルの老人斑密度では、PET と病理の相関がきわめて良好にあることが確認されつつあり²⁾、アミロイドイメージングを用いた臨床研究の意義もよりいっそう明確なものとなってきている。

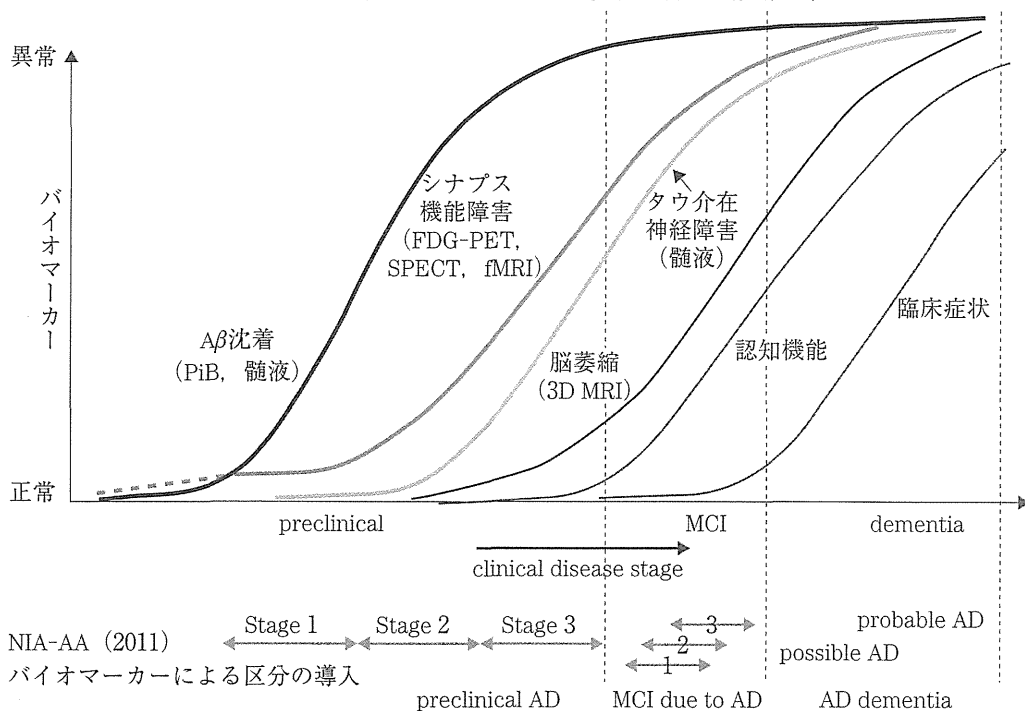
2011年に27年ぶりに改訂されたADの臨床診断基準には、病態進展を客観的に示す指標として、アミロイドイメージングを含むバイオマーカーが組み込まれた(図1)³⁾。こうした流れを背景に、2012年4月、アメリカ食品医薬品局(FDA)はアミロイドイメージング診断薬¹⁸F-florbetapir (AV-45)を新薬として承認し、日常臨床での使用も可能となった。本稿では、アミロイドイメージングについて、これまでの知見を概説するとともに、今後のAD診療や治療薬開発になにをもたらすのかについて考察したい。

I. アミロイドイメージング診断薬開発の現状

これまで提案されたアミロイドイメージング診断薬は、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2)。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、世界の多数の施設でこれを用いた臨床研究が積み

Kenji Ishii
〒173-0015 東京都板橋区栄町 35-2

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



(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 より改変引用)

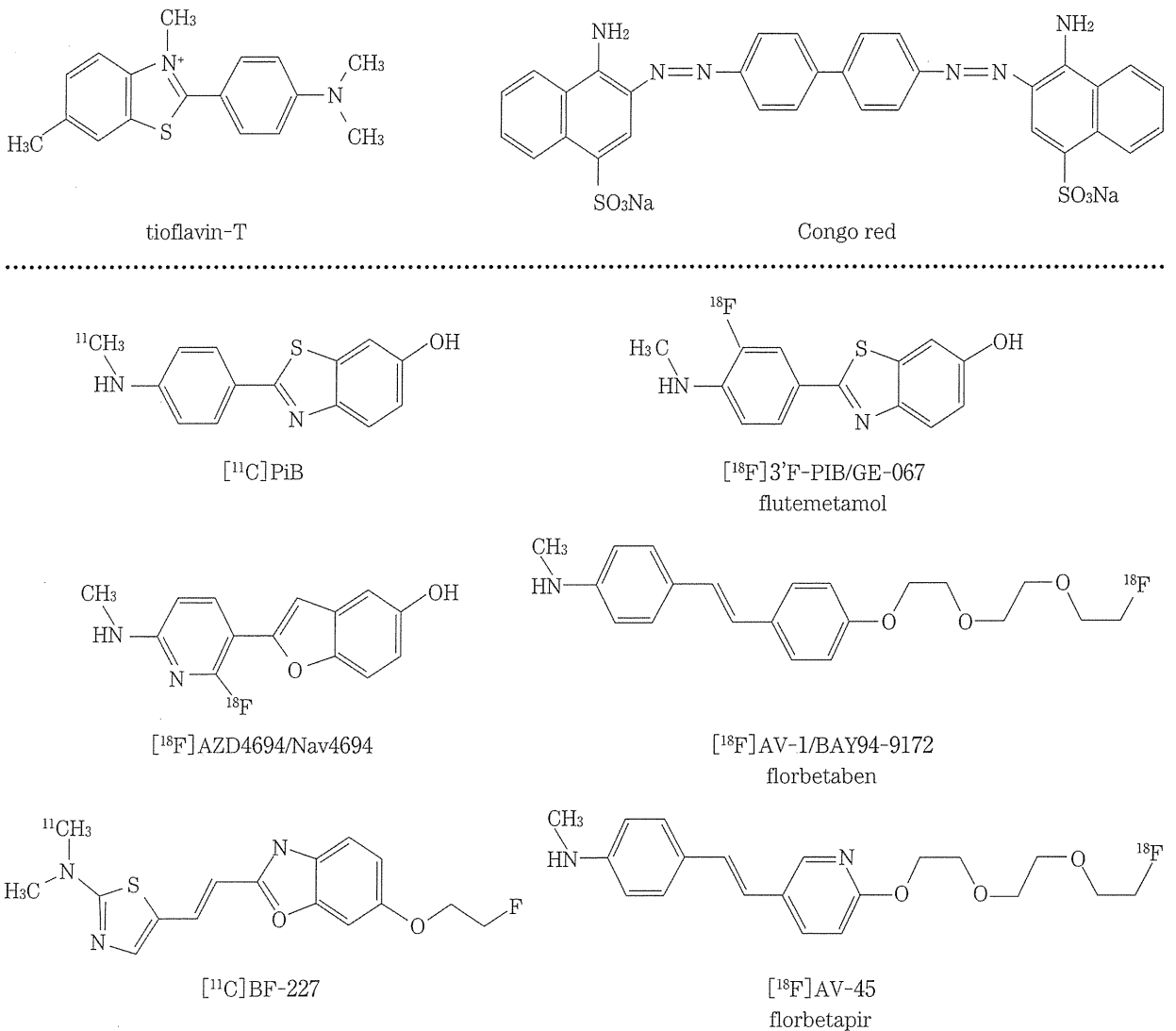
図1 新しいアルツハイマー病診断基準 (NIA-AA 2011) とバイオマーカー

重ねられて¹⁶⁾, ADの初期病態研究に新たな境地を切り開いた。¹¹C-PiBは、半減期約20分の放射性同位元素 [¹¹C] で標識されているため、検査を実施するためには、院内サイクロトロンおよび合成装置のハードと、製造および品質管理のソフトを併せ持つことが必要で、普及には大きな壁がある。現在わが国に約300あるPET施設のうち、¹¹C-PiB検査が実施可能な施設はわずか20施設程度にとどまる。半減期の長い [¹⁸F] で標識したアミロイドイメージング診断薬が開発され、供給体制が整えば、現在腫瘍診断に広く用いられている¹⁸F-FDG (¹⁸F-fluorodeoxy glucose)と同様、PET撮影装置さえあれば、アミロイドイメージング検査が実施可能となる。これまで¹⁸F-florbetaben (BAY94-9172), ¹⁸F-flutemetamol (GE-067), ¹⁸F-florbetapir (AV-45)の第Ⅲ相試験が実施された。3薬のうちAV-45は北米のAD観察研究ADNI-2においても採用されるとともに、

2012年4月にはいち早くFDAの承認を受けた。3薬についてはこれまで臨床研究や治験の結果が論文として発表されているが^{26, 32, 33)}, その性質はよく似ており、集積の特性も¹¹C-PiBの結果ともよく相関し、十分な実用性があると期待される。ただし、これら3薬は¹¹C-PiBと比べて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やや低いのではないかといわれている。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イメージング診断薬として期待されており⁶⁾, ¹¹C-PiBとほぼ同等の集積特性を有しているといわれる²⁷⁾。

II. アミロイドイメージング臨床研究の進展

ADと臨床診断された患者におけるアミロイドPET所見は、おおむね9割以上の陽性率が報告されている^{13, 16)}。AD患者における陰性所見は、



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 の類似化合物が多く用いられている。
 図2 代表的なアミロイド PET 診断薬

むしろ臨床診断基準による偽陽性（誤診）を検出していると考えられている。アミロイド PET 陰性であるが病理学的には AD である症例が存在する可能性は、否定はできないが現実的にはきわめてまれであろうと考えられている。Aβ に対する脆弱性の高い個体において、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、コンフォメーションの違いにより ¹¹C-PiB 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、アミロイド構造を形成しにくい変異型 Aβ の関与する AD³¹⁾などが想定される。

アミロイド PET でみた Aβ の脳内集積は、前頭葉、楔前部および後部帯状回でとくに高く、側頭頭頂葉の外側部、線条体がこれに次ぎ、後頭葉や一次運動感覚野では相対的に低い^{13,16)}(図3)。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められる Aβ の脳内集積の分布⁴⁾とおおむね一致している。

Aβ の沈着が AD 脳でなぜこのような分布をとるのかについてはまだよくわかっていない。脳の部位による synaptic reserve の違い、default mode network (DMN) と呼ばれる安静時局所脳活動との関連⁵⁾、脳局所における遺伝子発現の違い、可

溶性 A β と線維型 A β の分布の違い、老人斑と神経原線維変化の分布の違いなどに基づいた仮説の構築が試みられている。

A β 沈着と認知機能の指標、あるいは局所脳糖代謝や脳萎縮との相関は予想されたほど必ずしも明瞭ではない^{13, 16, 25)}。A β 沈着から神経細胞障害そして認知機能障害の発症に至るまでには、複雑な物質のプロセスが介在し長い時間を要するので、上流と下流の現象に同時的な相関が見だしにくいというのが一つの解釈である。それゆえ、アミロイド PET は臨床症状進展の指標としては適切ではなく、AD 発症前に潜行する A β 蓄積のイベントを感度よく検出するマーカーとして考えられるようになった。

軽度認知障害 (mild cognitive impairment ; MCI) における ¹¹C-PiB 検査結果は多数報告されているが、多くが 60~70% 程度の陽性率を報告している^{13, 15, 25)}。MCI 症例の ¹¹C-PiB 集積量は、AD 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。このことは、A β 沈着が MCI 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。また、アミロイド PET 陽性を呈する MCI は高率に AD に移行することも指摘

されている^{10, 17)}。

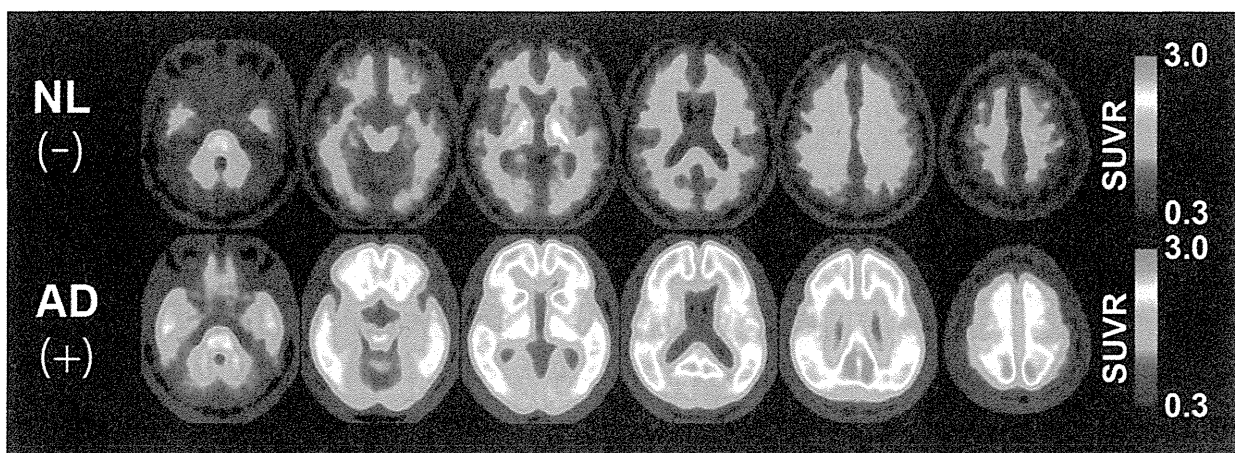
さらに、健常高齢者でも、10~30% の陽性者が存在することが一貫して報告されている^{13, 16, 21, 22)}。これは、従前の死亡時に認知機能正常であった高齢者における病理学的検索において、30% 前後で A β 沈着が認められるという報告とよく一致する^{3, 23)}。

アポリポタンパク E (apolipoprotein E ; ApoE) ϵ 4 型は AD の最も強いリスクとして知られているが、ApoE4 保有者では非保有者に比べてアミロイド PET 陽性率や集積量が高いことも明らかになり²⁴⁾、ApoE4 はアミロイド蓄積を促進することにより AD のリスクとなることが示唆された。

¹¹C-PiB 集積は髄液 A β_{1-42} 濃度と逆相関の関係にあることをワシントン大学のグループが報告し⁷⁾、その後多くのデータにより追認され、この両者が脳内 A β 沈着のマーカーとしておおむね同等の意義があることもわかった。

Ⅲ. 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

このような臨床研究の成果を基盤として、AD の臨床診断基準として広く用いられてきた



上段：集積のない健常者（陰性画像 10 例の平均）、下段：集積のあるアルツハイマー病患者（陽性画像 10 例の平均）。¹¹C-PiB 投与後 40~60 分に撮影した画像における集積を、小脳皮質への集積により基準化して表示した。陰性画像では大脳白質、視床、小脳髄質、脳幹部に非特異的な少量の集積がみられるが灰白質への集積は少ない。陽性画像では灰白質とくに前頭葉、楔前部・後部帯状回、側頭葉、頭頂葉、線条体腹側部への集積が白質への非特異的集積を大きく上回る。

図 3 ¹¹C-PiB によるアミロイドイメージング

NINCDS-ADRDA 診断基準 (1984)¹⁹⁾がアメリカ国立老化研究所 (National Institute on Aging ; NIA) とアルツハイマー病協会 (Alzheimer's Association ; AA) により 27 年ぶりに改訂された^{1, 20, 30)}。NIA-AA 2011 基準では、これまでのように AD を認知症に至って初めて発症する臨床疾患としてではなく、 $A\beta$ の脳内沈着に始まり、無症候期から長い複雑なプロセスを経て最終的に神経細胞障害とその結果としての認知症に至る疾患として定義し直された。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 (臨床前期アルツハイマー病) とし、バイオマーカー (髄液 $A\beta_{42}$, タウ τ , p-tau, MRI, FDG-PET,

アミロイドイメージング等) がそのなかに組み込まれたことが大きな特徴である (図 1)。バイオマーカーは、 $A\beta$ の脳内沈着を示すマーカーと、機能変化と形態変化の両者を含有したかたちの細胞障害を示すマーカーの 2 つに区分された (表 1)¹⁾。アミロイドイメージングは髄液 $A\beta_{42}$ 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加減されるかたちになっている。また、preclinical AD は認知機能正常の健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, さらに自覚的もの忘れなど、何らかの軽微な認知・行動障害が伴えば stage 3 と分類する (表 2)³⁰⁾。

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

- 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. 髄液タウ/リン酸化タウ
 - 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

(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)

この臨床診断基準が提案されたことにより、病態仮説に基づいた AD 克服に至る道筋が明確になった。今後 AD の根本治療薬の治験は、神経細胞障害の軽い、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発症予防に向けた臨床研究も加速している。

この臨床診断基準の実用上の問題点のひとつは、AD 以外の病態と $A\beta$ との関係がまだ十分わかっていない点である。レビー小体型認知症 (dementia with Lewy bodies ; DLB) の病理では老人斑を伴うタイプ (common form) と伴わないタイプ

表 2 Preclinical Alzheimer's disease の分類

ステージ	状態の説明	$A\beta$ マーカー (PET/CSF)	神経障害マーカー (タウ, FDG, MRI)	軽微な臨床症状
stage 1	無症候性脳アミロイドーシス	陽性	陰性	なし
stage 2	無症候性脳アミロイドーシス + 神経変性の徴候	陽性	陽性	なし
stage 3	脳アミロイドーシス + 神経障害 + 軽微な認知・行動障害	陽性	陽性	あり

(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)

(pure form) があることが Kosaka ら¹⁸⁾によって報告されたが、アミロイドイメージングでも臨床例でこのことが確認されつつある。前頭側頭型認知症でも、健常者とおおよそ同等の頻度でアミロイド陽性者が存在することが報告されている。高齢者では複合病理の共存はまれではなく、複合病理における $A\beta$ の存在が、単に無症候陽性者と同様なのか、併存する病理と相加／相乗効果をもった臨床的意義を有するののかの見極めが必要となる。AD 以外の変性型認知症でも preclinical stage が存在するはずであるから、このような視点をもった病態研究の展開とともに、NIA-AA 2011 の実用的な適用方法を検討していく必要がある。

IV. Preclinical AD の臨床研究

$A\beta$ 沈着を認めるにもかかわらず認知機能が正常な人の脳では一体なにが起こっているのかを確認するために、無症候性アミロイド陽性者を対象とした臨床研究が最近盛んに行われており、AD の発症とその予防をめぐる近年のトピックとなっている。健常者における ^{11}C -PiB 陰／陽性とエピソード記憶や他の認知指標は相関があるという報告とないという報告がある。機能的 MRI (fMRI) で検出した default mode network の機能的相関が ^{11}C -PiB 陽性健常者では ^{11}C -PiB 陰性健常者よりも低下しており、この方法が最も早期の脳機能変化をとらえている可能性が指摘されている²⁰⁾。Mormino ら²¹⁾は、健常者における大脳への ^{11}C -PiB 集積量と海馬容積に逆相関があることを報告している。

これらの結果は、健常者における脳 $A\beta$ 沈着と認知機能低下、脳萎縮が関連することを示唆しているが、いずれも統計学的な相関レベルは低く、やはり両者の間には介在する複数のプロセスと時間が存在することを示唆している。こうした見失われている病態プロセスの詳細を盛り込んだモデルの構築と検証が必要とされる。

V. アミロイドイメージングと発症予防介入研究

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ので、疾患克服の究極的な目標は発症予防であることはいうまでもない。ここ数年 AD 発症者を対象としたアミロイド制御薬の治験がことごとく期待はずれの結果に終わり、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、それは自立的に進展し、その時点で $A\beta$ 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。この点からも、AD 発症者に対して効果がなかったアミロイド制御薬を、より早期の段階で、望むらくは発症前のリスク保有者に適用し、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、常染色体優性遺伝型の家族性アルツハイマー病を対象とした追跡介入研究のプロジェクトが立ち上げられ、未発症キャリアに対する薬物介入により、発症遅延が可能かを検証しようとしている。そのひとつはワシントン大学（セントルイス）を中心とする Dominant Inherited Alzheimer Network (DIAN) 研究で、対象となる常染色体優性型の AD はアミロイド前駆体タンパク (APP)、プレセニリン-1 (PS1)、PS-2 変異例で、保因者は平均 43 歳で AD を発症し、浸透率は 8 割とされており、未発症者への薬物介入による発症遅延を試みる十分な倫理的基盤があると考えられている。アリゾナ大学の Reiman らは、コロンビアの優性遺伝アルツハイマー病家系 (presenilin-1 E280A) に属する約 300 人を対象とした観察および介入研究 Alzheimer's Disease Prevention Initiative (API) 研究をスタートさせた。

これらの常染色体優性遺伝型 AD は、高齢者に

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はコロンビア家系に属する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

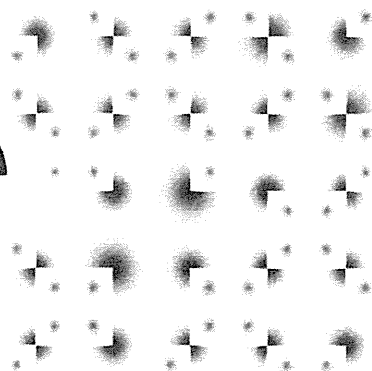
- 1) Albert MS, Dekosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 270-279 (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する場合とがあります。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。

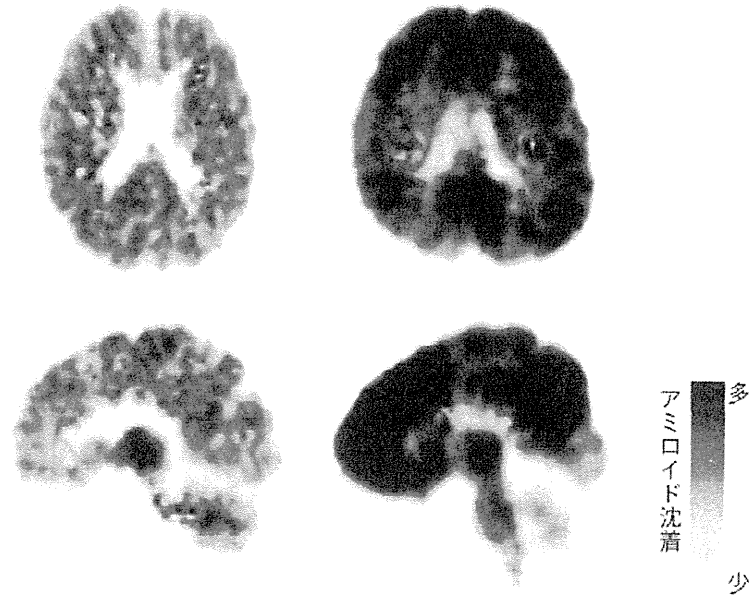
老人斑も神経原線維変化も、いわば処理しきれなくなったゴミが脳にたまった状態と考えられますが、老人斑が先か神経原線維変化が先か、アミロイドβが先かタウが先か、という議論が長年なされてきました。しかし、アミロイドβの沈着あるいは老人斑の形成がより上流にあることが、さまざまな証拠によって確かめられ、アミロイド仮説が支持されるようになりました。

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

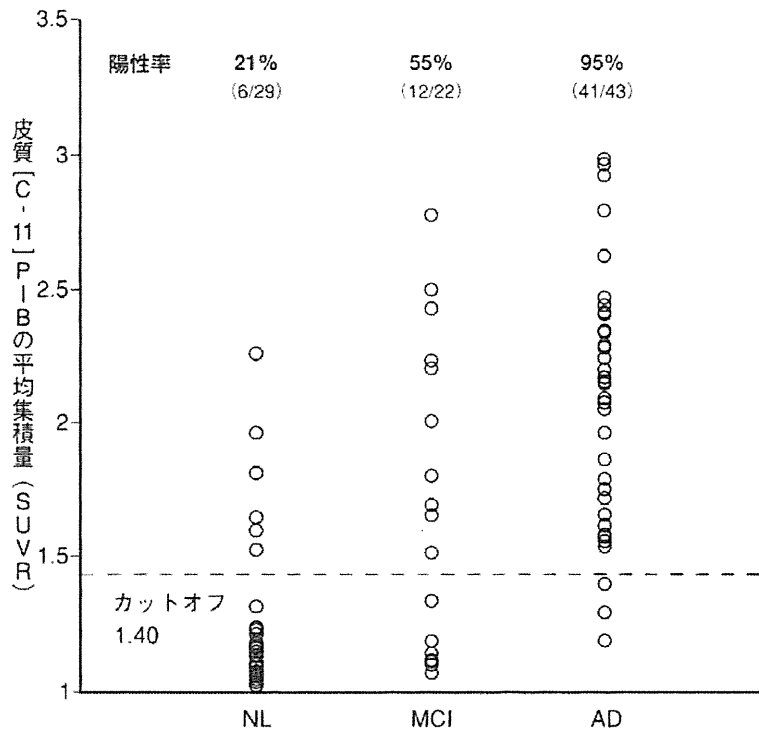
染まります。これをアミロイド染色と呼びます。従来は死後に解剖して脳を取り出し、この染色法などで脳の組織をくわしく調べることが、老人斑の存在を確認する唯一の方法でした。10年ほど前に、アミロイド染色を行う色素に放射性同位元素の印を付けて、生きたヒトに投与し、その分布を撮影することで、老人斑の有無を生きたまま判定することのできる診断法が開発されました。この診断法はPETという装置を用いて撮影しますが、PETでがんの診断を行うのと同様の原理です。つまり、がんによく集まる性質をもった薬に放射性同位元素で印を付けてPETで撮影すればがんの所在やその大きさがわかるのと同様に、老人斑(アミロイド β)によく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