

PET によるアルツハイマー病の 早期診断

Early diagnosis of Alzheimer's disease with PET

国立長寿医療センター長寿脳科学研究部／部長

伊藤 健吾^{*}

1. はじめに

アルツハイマー病（AD）の根本的治療法は今日まで確立されていないが、現状でも、早期診断と薬物、非薬物療法の効果的な実施により症状の進展を遅らせることは可能である。とくに薬物療法に関しては、日本でも臨床使用が可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のほかワクチン療法やγセクレターゼ阻害薬といったより本質的な治療法の開発が進んでいる。ADでは症状発現の10年以上前から、老人斑などの病理学的変化が生じているとされ、今後は出来る限り早期にADを診断して治療を開始することが治療法開発の進展につれて重要となってくる。

ADでは物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。ADの診断の基本はNINCDS-ADRDA、DSM-IVなどの臨床診断基準に基づく診断であるが、病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。とくに物忘れのみを主訴とするmild cognitive impairment (MCI)の段階ではADへの進展を予測することは困難である。PET/SPECTやMRIなどの脳画像、髄液中の τ など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されている訳ではない。

このような状況で単光子放出型断層撮影single photon emission computed tomography (SPECT) /陽電子放出型断層撮影positron emission tomography

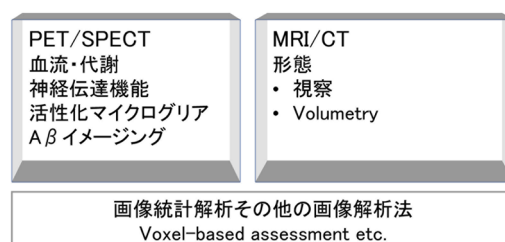


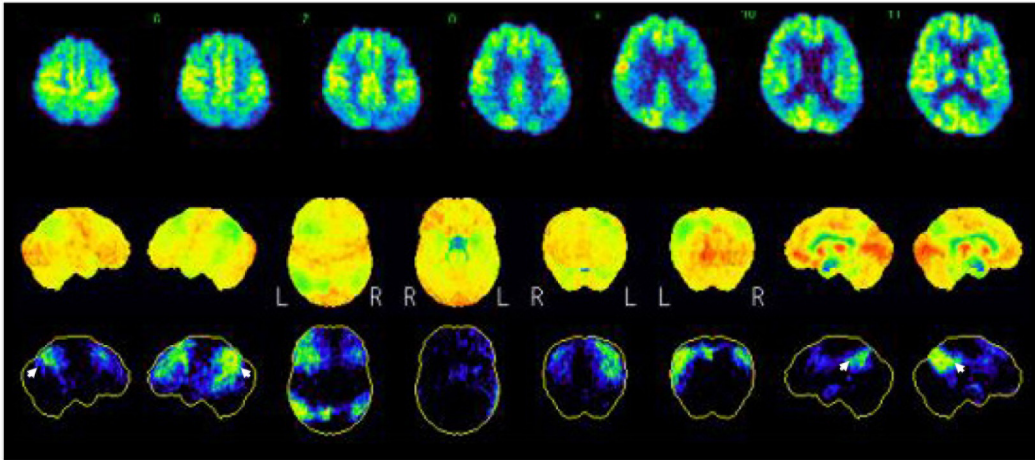
図1 アルツハイマー病の画像診断

(PET)や磁気共鳴画像magnetic resonance imaging (MRI)など脳画像に対する期待はとくに大きい(図1)。

2. FDG-PET による AD の診断

FDG-PETによるADの典型的な所見は大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である(図2)。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方、一次感覚運動野、一次視覚野、基底核、視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域はPETの断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発されたSPM (statistical parametric mapping)、3D-SSP (stereotactic surface projection) といった画像の統計解析手法を用いると容易に認識できるようになる(図2)。

^{*} 現) 独立行政法人国立長寿医療研究センター認知症先進医療開発センター脳機能画像診断開発部／部長
Kengo Ito, M.D., Ph.D.: Head, Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology

図2 ^{18}F -FDG PET images of AD

これまで用いられてきた断層画像の視察による評価あるいは関心領域を設定する評価法では、読影者の主観的要素を排除できなかったが、この問題を解決してより客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。

Silvermanのレビュー¹⁾では、ADの診断能は、剖検脳の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、NINCDS-ADRDA, DSM-IVなどの臨床診断基準による診断でprobable ADは感度66%、特異度77%であるが、FDG-PETによる診断では、感度91.5%、特異度70%と報告され、臨床診断基準によるよりもFDG-PETの診断能が高いとされている(図3)。SPMや3D-SSPなどの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比ではprobable ADを対象とした場合、視覚的評価の感度79%、特異度88%から、3D-SSPでは感度94%、特異度99%に診断能が向上したと報告されている²⁾。

Sensitivity	Specificity	Basis of AD diagnosis
66% ± 17%	77% ± 23%	Clinical evaluation, probable AD
90.5% ± 5.5%	55.5% ± 5.5%	Clinical evaluation, probable + possible AD
91.5% ± 3.5%	70% ± 3%	^{18}F -FDG PET, AD pattern

Silverman DHS.J Nucl Med 2004; 45:594-607

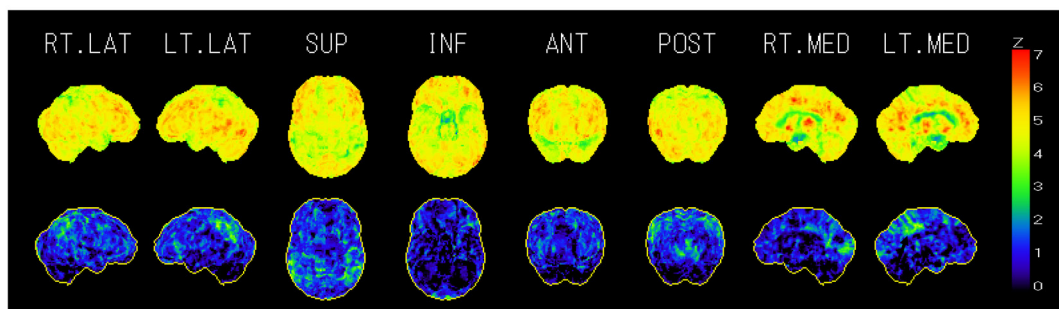
図3 アルツハイマー病の診断精度

3. FDG-PET による早期診断の可能性

認知症の前段階であるMCIでも早期のADと同様に楔前部から後部帯状回にかけてのグルコース代謝の低下が見られるものは短期間に進行してADへ移行する可能性が高いといわれているのでSPMや3D-SSPを用いた画像の統計解析による診断が有用である。

図4には物忘れを主訴に当施設の外来を受診したMCIの症例を提示する。初診時には臨床的にADの診断基準を満たさず、MCIとされたが1年後にADへ移行した症例である。初診時のFDG-PETの3D-SSP所見ではこの時点ですでに後部帯状回のみならず、頭頂葉皮質に糖代謝の低下が見られ、早期ADが疑われる所見である。

FDG-PETによるADの早期診断の報告としては3D-SSPを用いた検討で、感度94%、特異度99%が報告されている²⁾。また、大規模な多施設共同試験によるものでは、MMSE $\geq$ 27の超早期例に限って解析しても感度83%、特異度82%と報告されている³⁾。ただし、この研究では画像統計解析ではなく、画像の解剖学的標準化と関心領域による解析を組み合わせている。また、最近ではMCIを対象に2年以内でのADへの進展予測を3D-SSPで検討し、感度92%、特異度89%と報告され、APOE genotypeとの併用によりさらに精度が上がると報告されている⁴⁾。



Mild cognitive impairment (MMSE 29/30) 1st visit

AD (MMSE 23/30) 1 year later

図4 Conversion to AD

4. SEAD-Japan

FDG-PETによるADの早期診断は大いに期待されているが、FDG-PETがADと前頭側頭型認知症との鑑別において保険適用されている米国でも早期診断などそれ以外の適応については科学的エビデンスが不十分とされている。

こうした状況を踏まえ、日本ではFDG-PETによるADの早期診断について科学的エビデンスを確立するため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学共同研究事業の一環として「MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究」が2005年度から開始された。この研究の、英語名「Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan」の略がSEAD-Japanである⁵⁾。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断におけるFDG-PETの役割を明らかにすることを目的とした多施設共同の前向きコホート研究である。MCI患者を前向き登録し、登録時にFDG-

PET, MRI, 神経心理検査を実施し、MCIからADへの進展を確認するために初回評価後3年間の追跡調査を行って、それらの予測診断能を総合的に評価する(図5)。本研究の成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで科学的エビデンスに基づいたADの早期診断、早期治療が可能となり、高齢化社会における社会的要請にも応えることができる。

現在の研究進捗状況であるが、2007年3月末までで115症例が登録された。2007年6月30日現在約1/3の症例が1年目の追跡調査の期限を迎えている。

5. アミロイドイメージング

最近の論文でIngelssonらはADの生化学的・神経病理学的経過を示すモデルを提唱している⁶⁾。そこでは正常加齢からMCIに至る間に前駆期を想定し、この期間中は老人斑の主要構成成分であるアミロイドβ(Aβ)が徐々に蓄積するが、神経

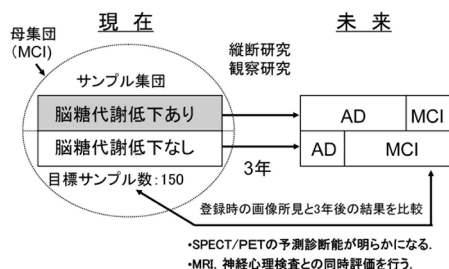
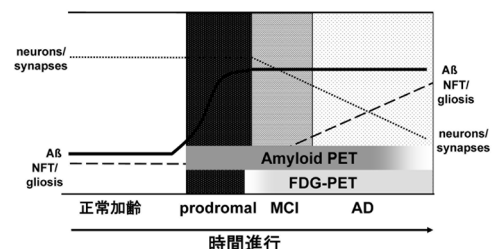


図5 研究デザイン：多施設共同の前向きコホート研究 (Prospective Cohort Study)



Hypothetical model of the temporal pattern of biochemical and neuropathologic changes in the Alzheimer neocortex. (Ingelsson M et al. 2004)

図6 アルツハイマー病 (AD) の進行

原線維変化や神経細胞脱落は見られないとしている。このモデルに従えば前駆期での診断が真の意味でのADの早期診断ということになる(図6)。

このため、 $A\beta$ のそのものをイメージする放射性薬剤の開発が世界的に進められている。1999年にBarrioらが発表した $[18F]FDDNP$ ⁷⁾を始め、Klunkらの $[11C]6-OH-BTA-1$ (PIB)⁸⁾、Kungらの $[123I/125I]IMPY$ ⁹⁾など、1) $A\beta$ への高い親和性と特異的結合、2) 脳内への高い移行性、3) 非特異結合からの速やかな洗い出しを目標として開発が進められていて、臨床データも蓄積されつつある。また、日本でも $[11C]BF-227$ がKudo¹⁰⁾らにより開発され、臨床応用が始まっている。

6. ADNI

米国ではADに関する大規模な前向き臨床試験として、2005年から北米50施設以上が参加して、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が始まっている¹¹⁾。この試験は、MCI 400例、AD 200例、正常200例という大規模な症例集積を行って、ADの早期診断のみならず、進行評価におけるMRI、PET、生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている。この研究ではPETについてFDGに加えてPIBによるアミロイドイメージングも評価の対象としており、PET研究の最新の成果を踏まえて今後のAD治療薬の臨床試験の精度向上、効率化のために総合的な評価システムの確立を最終目標としている。また、ADNIではADを評価する代替指標(サロゲートマーカー)としての画像、生物学的マーカーの標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのためわが国でもJ-ADNIとして今年から研究が開始される。

7. おわりに

PETによるアルツハイマー病の早期診断に関する最近の進歩と科学的エビデンスを確立するための臨床試験について紹介した。

参考文献

- 1) Silverman DH: Brain $18F$ -FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias: comparison with perfusion SPECT and with

- clinical evaluations lacking nuclear imaging. J Nucl Med. 45:594-607, 2004
- 2) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borcht T, Tran DD, Kuhl DE: Alzheimer disease: improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology 198:837-43, 1996
- 3) Herholz K, et al: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage 17:302-16, 2002
- 4) Drzezga A, et al: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. J Nucl Med 46:1625-32, 2005
- 5) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: <http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/>
- 6) Ingelsson M, et al. Early Abeta accumulation and progressive synaptic loss, gliosis, and tangle formation in AD brain. Neurology 62:925-31, 2004
- 7) Shoghi-Jadid K, et al. Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. Am J Geriatr Psychiatry. 10:24-35, 2002
- 8) Klunk WE, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol. 55:306-19, 2004
- 9) Kung MP, et al. IMPY: an improved thioflavin-T derivative for in vivo labeling of beta-amyloid plaques. Brain Res. 956:202-10, 2002
- 10) Kudo Y, et al. 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. J Nucl Med. 48:553-61, 2007
- 11) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>

この論文は、平成19年7月28日(土)第21回老年期痴呆研究会(中央)で発表された内容です。