

# アミロイドペット検査の臨床的有用性

## Clinical Significance of Amyloid PET

大阪市立大学大学院医学研究科老年内科学／教授

三木隆己\*

### はじめに

アルツハイマー病 (AD) に対する新規治療薬が複数認可され、AD が医学的にも、社会的にも注目されている。これまでの AD の診断は、心理検査や MRI を中心とする頭部画像検査等による除外診断が主体である。一方、AD は組織診断が確定診断であり、臨床的診断と病理学的診断との間に大きなギャップが生じている。髄液 A $\beta$  やアポ E 遺伝子検査も、一部の研究機関では実施されているが、このギャップを埋める手段の一つとして、アミロイドペット検査 (PIB-PET) が臨床的に普及してきた。

ここでは、PIB-PET 検査について、現状での臨床的意義を中心に記載する。

### AD の進行と臨床評価

AD 認知症の原因の物質の一つとされるアミロイド A $\beta$  (A $\beta$ ) の蓄積は物忘れ等の認知症症状が出現

する 10 年以上前から脳の中には A $\beta$  の沈着が始まっている。その後、病気の進行とともに徐々に脳細胞崩壊が生じ、脳におけるブドウ糖の取込が低下し、FDG-PET の取込が低下し、髄液 Tau 増加、さらに脳萎縮が MRI で捉えられるようになる<sup>1)</sup> (図 1)。さらに進行すると、認知機能低下症状が出現してくる。

### 早期 AD の臨床的新たな分類

認知症への進行が予測される患者を早期の段階で診断し、進行を防止しなければ、医療や介護費用の抑制は困難であるとの考えから、早期の段階で A $\beta$  蓄積の評価や髄液バイオマーカー等の結果と臨床的特徴の関係が明確にされ<sup>2)</sup> (図 2)、早期の認知症を、髄液 A $\beta$  や Tau、PIB-PET、ブドウ糖代謝、脳血流検査、頭部 MRI などの臨床検査から、細かく分類する提案もされている (表 1)。

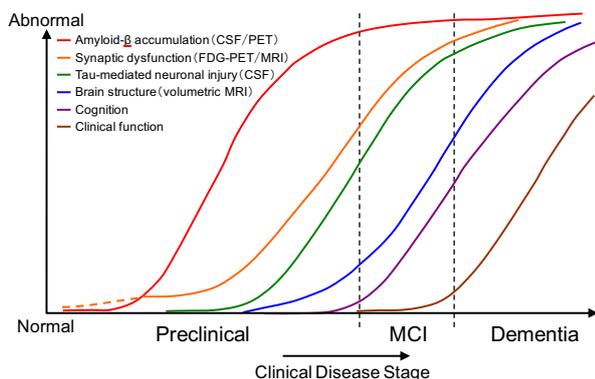


図 1 アルツハイマー病の病理変化と臨床診断 (文献 1 より引用)

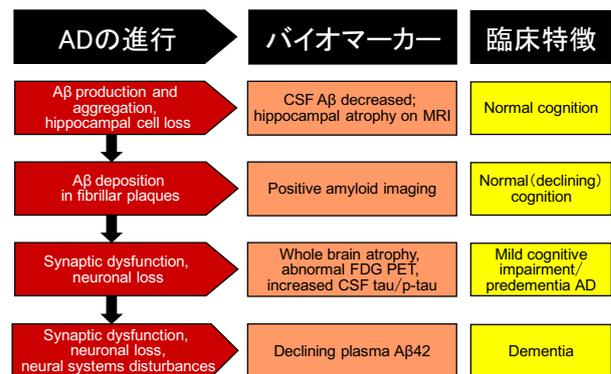


図 2 アルツハイマー病の進行と組織変化、バイオマーカー変化、および臨床症状の進行 (文献 2 より引用)

\* Takami Miki: Professor, Department of Geriatric Medicine, Graduate School of Medicine, Osaka City University

表 1 早期アルツハイマー病の分類と検査

Stage	Description	Aβ (PET or CSF)	Markers of neuronal injury (tau, FDG, sMRI)	Evidence of subtle cognitive change
Stage 1	Asymptomatic cerebral amyloidosis	Positive	Negative	Negative
Stage 2	Asymptomatic amyloidosis + “downstream” neurodegeneration	Positive	Positive	Negative
Stage 3	Amyloidosis + neuronal injury + subtle cognitive/behavioral decline	Positive	Positive	Positive

Abbreviations: AD, Alzheimer’s disease; Aβ, amyloid beta; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose (18F); sMRI, structural magnetic resonance imaging. (文献 2 より引用)

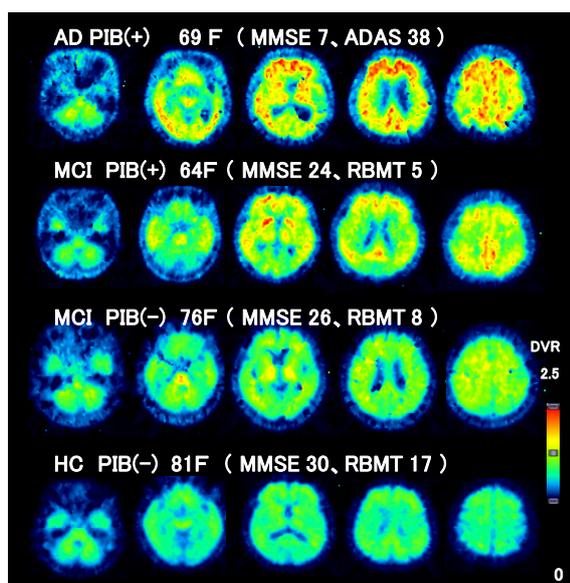


図 3 PIB-PET 画像

AD：アルツハイマー型認知症、PIB (+)：アミロイド要請、PIB (-)：アミロイド陰性、RBMT：リバーミード

PIB-PET

PIB-PET (図 3) は通常の PET 検査と同様に、患者に大きな負担をかけないで実施できる。Aβ が陽性との判断は、目視的に行われているが、小脳を標準とした皮質の蓄積の程度を数値 (mean cortical distribution volume ratio = MCDVR) として評価でき、初心者でも評価が可能である。これまで我々の施設で実施した 85 名の物忘れ外来通院中で髄液検査等に同意を得られた患者さんの MCDVR はほぼ正規分布をしている (図 4)。

PIB-PET 陽性者では、陰性者に比べると、髄液の Aβ 42 は有意に低く、tau 蛋白やリン酸化 tau (p-tau) 蛋白が有意に高い<sup>3)</sup>。また、Aβ 蓄積の程度と髄液 Aβ 1-42 の濃度との間には有意の負の相関関係も認められる。髄液 Aβ 42 から PIB-PET 評価による蓄積量を推定する試みも報告されている<sup>4)</sup>。一方、臨床的に

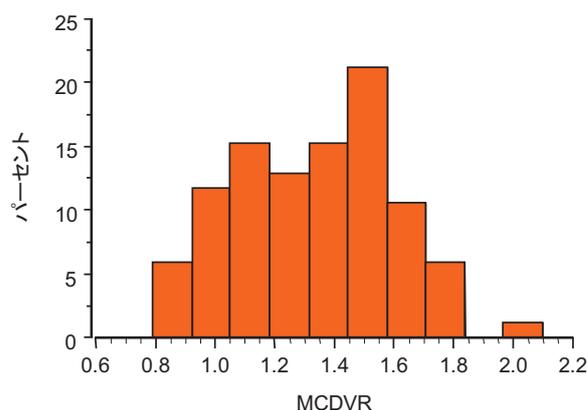


図 4 PIB-PET による皮質の MCDVR (mean cortical distribution volume ratio) の分布

物忘れで精査希望者 (平均 85 才) に PIB-PET 実施した。MCDVR は 0.8~2.2 のほぼ正規分布を示した。

表 2 PIB-PET 陰性の認知症で考慮すべき疾患

- 嗜銀顆粒性認知症
- 神経原線維優位型認知症
- レビー小体型認知症
- 前頭側頭型認知症

AD と考えられる症例の中に PIB-PET 陰性の症例が存在する<sup>3)</sup>。その理由として、AD とは異なったタイプの症例の可能性 (表 2)、異なった形態の Aβ が沈着している可能性、或いは PIB-PET 測定感度の問題などが考えられ、今後の症例蓄積により、さらに認知症を鑑別できるようになると思われる。

Aβ に対する抗体などの治療などにより、PIB-PET 検査で脳内の Aβ が減少する可能性のあることが明らかにされている<sup>5)</sup> (図 5)。残念ながら、減少の程度と認知機能改善との関係は明らかではないが、AD 治療効果を客観的に評価でき、薬剤の効果判定にも

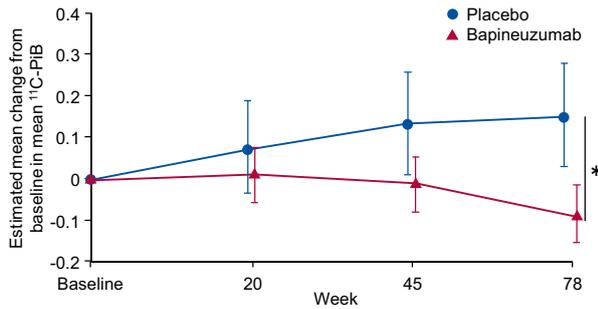


図5 抗体治療によるアミロイドの変化

Bapineuzumab 投与 78 週目には、対照群に比べて有意の差を認めた。  
(文献 5 より引用)

利用可能と考えられる。我々のこれまでの研究で、PIB-PET の結果と髄液検査アミロイド濃度とは相関があり、 $A\beta$  蓄積の程度 (MCDVR) を従属変数とし、年齢、MMSE、髄液  $A\beta$  1-42、p-tau を独立変数として多変量解析したところ、 $A\beta$  蓄積は髄液の  $A\beta$  42 ( $p < 0.01$ ) や p-tau ( $p < 0.05$ ) が、年齢や MMSE とは独立した危険因子であることがわかった。

#### 認知症患者の経過観察と PIB-PET の変化

MCDVR による PIB-PET 測定誤差は約 10% であり、経過観察にも利用できると思われる。しかし、平均 74 歳の物忘れ患者を 1 年半から 2 年後に 2 回目の PIB-PET 検査をした結果、MCDVR は平均 3.3% の増加を認めたが、統計学的に有意ではなく (図 6)、比較的早期の物忘れ患者の PIB-PET による経過観察には 2 年以上の経過を見る必要があると考えられる。認知機能正常者で PIB-PET 陽性者では年間 8% 増加するとの報告もあり<sup>6)</sup>、蓄積の増加率は早期の認知症に高い可能性が考えられる。

#### おわりに

PIB-PET による  $A\beta$  蓄積の評価は臨床的に可能となり、病理診断との乖離はかなり少なくなると思われる。また、 $A\beta$  を標的にした治療効果判定にも役立つことが期待され、治療薬の開発に弾みがつくものと思われる。しかし、臨床的に AD と考えられる患者の中に PIB-PET 陰性の患者も存在することや、 $A\beta$  抑制が臨床的改善をもたらすかどうかは、今後の大きな関心事である。

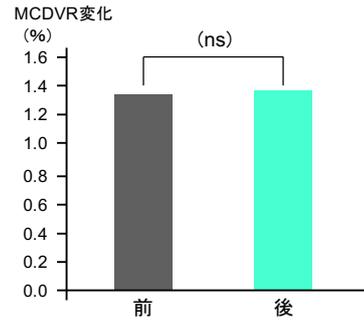


図6 AD/MCI患者のMCDVR値の1.5-2年間の経年変化

平均 3.3% の増加を認めたが、個々の症例において、有意の増加ありと判断できる症例は少なかった。

#### 文献

- 1) 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. *Alzheimer's & Dementia* 7:280-292, 2011
- 2) Cummings JL.: Biomarkers in Alzheimer's disease drug development. *Alzheimer's & Dementia* 7: e13-e44, 2011
- 3) Shimada H., Ataka S., Takeuchi J., et al.: Pittsburgh compound B-negative dementia -A possibility of misdiagnosis of patients with non-Alzheimer disease-type dementia as having AD. *Geriatr Psychiat Neurology* 24, 3:123-126, 2011
- 4) Weigand SD., Vemuri P., Wiste HJ., et al.: Transforming cerebrospinal fluid  $A\beta$ 42 measures into calculated Pittsburgh compound B units of brain  $A\beta$  amyloid. *Alzheimer's & Dementia* 7: 133-141, 2011
- 5) Rinne JO., Brooks DJ., Rossor MN., et al.: <sup>11</sup>C-PiB PET assessment of change in fibrillar amyloid-beta load in patients with Alzheimer's disease treated with bapineuzumab: a phase 2, double-blind, placebo-controlled, ascending-dose study. *Lancet Neurol.* 9:363-372, 2010
- 6) Vlassenko AG., Mintun MA., Xiong C., et al.: Amyloid-beta plaque growth in cognitively normal adults: longitudinal [<sup>11</sup>C] Pittsburgh compound B data. *Ann Neurol.* 70:857-61, 2011

この論文は、平成 23 年 7 月 30 日 (土) 第 25 回老年期認知症研究会で発表された内容です。