
アミロイド PET と Preclinical AD

Amyloid PET and Preclinical AD

大阪市立大学大学院医学系研究科老年内科・神経内科／准教授

嶋田裕之*

はじめに

2004年にKlunkら¹⁾によって報告されたPiBを用いたアミロイドイメージングは、その後の研究により脳内のアミロイドを画像化できる技術としてその有用性が確立してきた。本総説ではアミロイドイメージングの認知症診断における有用性からアルツハイマー病の新しい診断基準で提唱されたPreclinical ADについて概説したい。

アミロイド PET

PiBはアミロイドイメージング用のリガンドとしてすぐれた製剤で有り、脳内にアミロイドが病的に蓄積しているアルツハイマー病患者の場合皮質に高い集積を認め、蓄積していない正常健常者との鑑別は比較的容易である。しかし¹¹Cにて標識されるためサイクロトロンを有する施設でないと撮影できなかったが、最近はF体製剤も開発されている。

認知症患者におけるアミロイド PET

認知症患者でアミロイドPET撮影を行った場合、臨床的にアルツハイマー病と診断されるなら、その患者の背景病理はほぼ間違いなくアルツハイマー病であるといえる。一方アルツハイマー病以外にレビー小体型認知症や前頭側頭型認知症の一部でも脳内にアミロイドの蓄積が陽性になることが報告されている。また皮質基底核変性症の一部²⁾やPosterior cortical atrophy³⁾では背景病理がアルツハイマー病であることも報告されており、それらの疾患の背景病理の推測にアミロイドPETは有用である。

MCI とアミロイド PET

アルツハイマー病の早期診断としてPetersenらによってMCIの概念が提唱されたが、そのなかでアルツハイマー病に進行する患者を種々のバイオマーカーを用いて診断する研究としてADNI研究が行われた。その結果amnesic MCIでアミロイドPETが陽性なら、アルツハイマー病に進行する病態と考えられ、MCI due to AD⁴⁾と呼ばれている。

未発症者におけるアミロイド PET

ADNI研究のもたらした知見の一つに、未発症健常者におけるアミロイドPET陽性者の存在があげられる。本来なら陰性と予想されていた認知症のない健常高齢者における脳内のアミロイド蓄積が何を意味するのか非常に興味を持たれるところであったが、その後の研究により、その蓄積は単なる加齢性変化による蓄積ではなく、アルツハイマー病病理の始まりとして存在していると考えられるとする研究結果が多数報告された。また一方で遺伝性のアルツハイマー病家系の中の未発症者を対象としたDIAN研究⁵⁾により、脳内のアミロイド蓄積がアルツハイマー病の最も早期の病理学的変化であることが、アミロイドPETやその他の様々なバイオマーカーを測定することにより証明された。これらの研究の結果、図1のように孤発性アルツハイマー病患者の脳内でも同様の変化が生じていると考えられている。

Preclinical AD

2011年に発表されたNIA/AAの新しい診断基準⁶⁾では、従来のアルツハイマー病の診断基準以外に研究用の診断基準も提唱され、MCIとともに認知症を

* Hiroyuki Shimada, M.D., Ph.D: Associate Professor, Department of Geriatrics & Neurology Osaka City University Graduate School of Medicine
現) 大阪市立大学大学院医学研究科 認知症臨床研究センター 特任教授

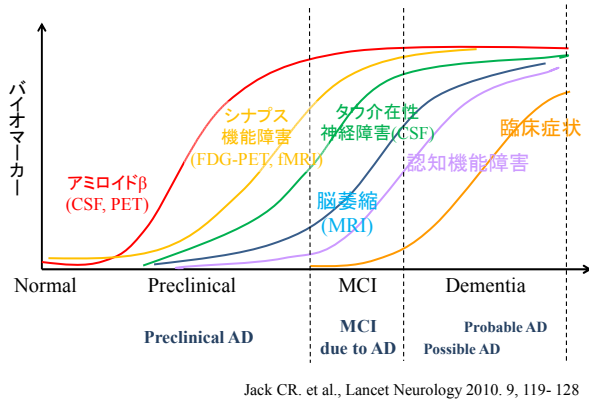


図 1 AD の進展とバイオマーカーの変化

発症していないが脳内にすでにアミロイド蓄積が認められる健常高齢者をPreclinical ADと定義した。そしてアミロイド蓄積だけが認められる段階をStage 1、神経障害が始まっている段階をStage 2、MCIの様にはっきりと認知機能の低下が認められるわけではないが、軽度な認知機能の低下が始まろうとしている段階をStage 3と分類した（表1）。

先制医療

これらの認知症を発症していないアミロイド蓄積のみが認められるPreclinical ADの健常者を対象とした治療介入研究がアメリカで開始されようとしている。また遺伝性のアルツハイマー病患者を親に持つ未発症の子供を対象とした介入研究のDIAN-TTUも開始された。またコロンビアの大家系を対象とした介入研究APIも始まっている。これらの介入試験はすべて抗アミロイド抗体によるものである。すなわち神経障害が進んでいない、まだ回復可能な段階において脳内からアミロイドを除去することにより、その後のバイオマーカーの変化が遅れたり、症状の出現が遅れば、本格的なアルツハイマー病に対する病態修飾療法が可能となる時代が到来することが期待される。日本においても治療介入は行わないが、Preclinical ADをfollowしようとするJ-ADNI2、またDIAN研究の日本版も始まろうとしている。

おわりに

現在日常臨床において認知症以外の疾患における発症前診断や早期の診断を可能とするバイオマーカーが確立されているが、認知症には有用なマーカーがなく、発症して臨床症状が出現しないと診断できないとされてきた。しかしアミロイド PET はアルツハイマー病の発症前診断を可能にしつつあると考え

表 1 NIA/AA の新アルツハイマー病診断基準

- **AD: Probable AD, Possible AD**
Core clinical criteriaを満たせば画像などの検査必要なし
- **MCI**
 - ✓ Core clinical criteria: 臨床診断で有りDLB, FTLD, VaD等が含まれる可能性がある。
 - ✓ Clinical research criteria: Aβ蓄積のバイオマーカーが陽性になる。MCI due to AD
- **Preclinical AD**
 - ✓ Stage 1 asymptomatic cerebral amyloidosis
 - ✓ Stage 2 amyloid positivity + evidence of synaptic dysfunction and/or early neurodegeneration
 - ✓ Stage 3 amyloid positivity + evidence of neurodegeneration + subtle cognitive decline

られているが、本当にそれが正しいかどうかはこれからの研究を待たねばならない。

参考文献

- 1) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer’s disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 2004; 55:306-319.
- 2) Burrell JR, Hornberger M, Villemagne VL, Rowe CC, Hodges JR. Clinical profile of PiB-positive corticobasal syndrome. *PLoS One* 2013; 8:e61025.
- 3) Wolk DA, Price JC, Madeira C, et al. Amyloid imaging in dementias with atypical presentation. *Alzheimers Dement* 2012; 8:389-398.
- 4) 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* 2011; 7:270-279.
- 5) Bateman RJ, Xiong C, Benzinger TL, et al. Clinical and biomarker changes in dominantly inherited Alzheimer’s disease. *N Engl J Med* 2012; 367:795-804.
- 6) 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* 2011; 7:280-292.

この論文は、平成 25 年 11 月 30 日（土）第 20 回 東北老年期認知症研究会で発表された内容です。