

診断

アミロイドイマー ジングの進歩

篠 遠 仁

はじめに

2002年に Shoghi-Jadid K¹⁾らが¹⁸FFDDNPを用いたPET研究を報告し、続いて2004年に Kunk²⁾らが¹²CPIBを用いたPET研究を報告し、アミロイドイマージングの時代が幕を開けた。この技術は、ヒトの脳内のアミロイド蛋白の蓄積を見ることができ、技術であり、アルツハイマー病(AD)の診断を大きく変えようとしている。

ここではアミロイドイマージングの進歩について述べ、MRIによる早期AD診断支援システムとしてわが国で広く応用されているブイ

スラドプラス[®]との組み合わせによる研究結果についても紹介する。

アミロイドイマージング

ADではアミロイド蛋白が凝集して不溶性の線維形成がなされてアミロイドとなり脳に沈着し、老人斑を形成する。アミロイド蛋白の脳への蓄積はADの発症の10年以上も前から始まると考えられており、早期にアミロイド蛋白の脳への蓄積を制御することがADの発症と進行を食い止めることに繋がるのではないかと期待されている。現在、抗アミロイド療法とし

てアミロイド 蛋白の産生を阻害する ・ および ・ セクレターゼの阻害薬、アミロイド

蛋白の凝集を阻害する薬物、蓄積したアミロイド 蛋白を取り除く治療法として抗体療法、ワクチン療法などの開発が進められている。こうした状況から、アミロイドイメーシングにはA Dの超早期診断法と抗アミロイド療法のみならず法としての2つの大きな有用性があると考えられる。

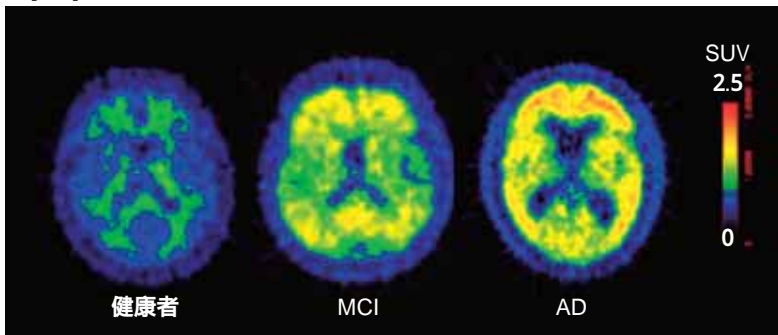
アミロイドイメーシング剤は、アミロイドの染色剤が基本構造となっており、これを血液脳関門を通りやすいように変えてアイソトープで標識した化合物である。これまで多くのアミロイドイメーシング剤が開発されてきたが、このうちピッツバーグ大学で開発した¹²⁵I-CPBはアミロイド 蛋白に高い親和性を持って結合する優れたPET用のイメーシング剤である。欧米、オーストラリア、日本、韓国において数多くの研究施設で用いられている。放射線医学総合研

究所では2005年8月から¹²⁵I-CPBを用いた認知症研究を行ってきた。

¹²⁵I-CPB PETの画像と臨床研究の結果

¹²⁵I-CPBを健康成人に静脈投与すると、いったん脳全体に取り込まれた後に速やかに洗い出される。静脈投与から30分以降には大脳皮質および小脳皮質における集積は低く、大脳および小脳の白質、脳幹に中等度の¹²⁵I-CPBの結合が見られる(図①左)。大脳および小脳の白質、脳幹への集積はアミロイド 蛋白とは関係がない非特異的結合と考えられている。これに対してAD症例では、大脳皮質に高い¹²⁵I-CPB結合が見られ、白質よりは¹²⁵I-CPB結合が高くなる(図①右)。大脳皮質の中では、とくに前頭皮質、外側および内側頭頂皮質(楔前部)に高く集積する。AD症例においても小脳皮質では健康者と同様に¹²⁵I-CPB結合が低いので、小脳皮質を参照領域として大脳皮質との比をとり、こ

① ^{11}C PIB PET の画像



^{11}C PIB を静脈投与40分から60分にかけての画像である。Standardized Uptake Value (SUV) で表示した。健康者では大脳皮質の ^{11}C PIB 結合は低く、白質の結合がやや高くなっている。軽度認知障害 (MCI) 症例では、大脳皮質と白質の ^{11}C PIB 結合が同程度となっており、アルツハイマー病 (AD) では、大脳皮質の方が白質の ^{11}C PIB 結合よりも高くなっている。

れを ^{11}C PIB 結合の指標とすることが多い。 ^{11}C PIB 結合の指標に一定の基準を設けて、PIB 陰性、PIB 陽性と判定される。

軽度認知障害 (MCI) は、もの忘れはあるが、日常生活は保たれている状態であり、MCI のうち年に約12%程度の症例がADに移行する。こうしたことからMCIのうちの多くの症例がADの前駆状態と考えられている。MCI を対象として ^{11}C PIB PETを行うと、60%程度の症例がPIB陽性となる(図①²)。その後の経過を追うとPIB陽性例がADに移行していくことが示されている³。

多数の高齢の健康者において ^{11}C PIB PETを行うと、10%から20%の症例がPIB陽性であることが分かってきた^{4,5}。これらの高齢者がいずれMCIからADに至るのか、そのまま健康者のまま留まるのかは明らかでなく、現在、世界のアミロイドイメージングを行っている施設において経過が追われているところである。

またPIB陽性であることが必ずしもADに疾患特異的ではないことも明らかとなった。PIB陽性となるAD以外の疾患としては、アミロイドアンギオパチーがある⁶。PIBは老人斑のアミロイド 蛋白に特異的に結合するのではなく、脳血管のアミロイド 蛋白にも結合する。ただし、アミロイドアンギオパチーでは¹¹CPIB結合の分布がADとは異なり、後頭皮質に比較的高いと報告されている⁶。その他、レビー小体型認知症の80%程度の症例においてPIB陽性となる^{7,8}。これはレビー小体型認知症では多くの症例で老人斑を伴っているためと考えられている⁹。

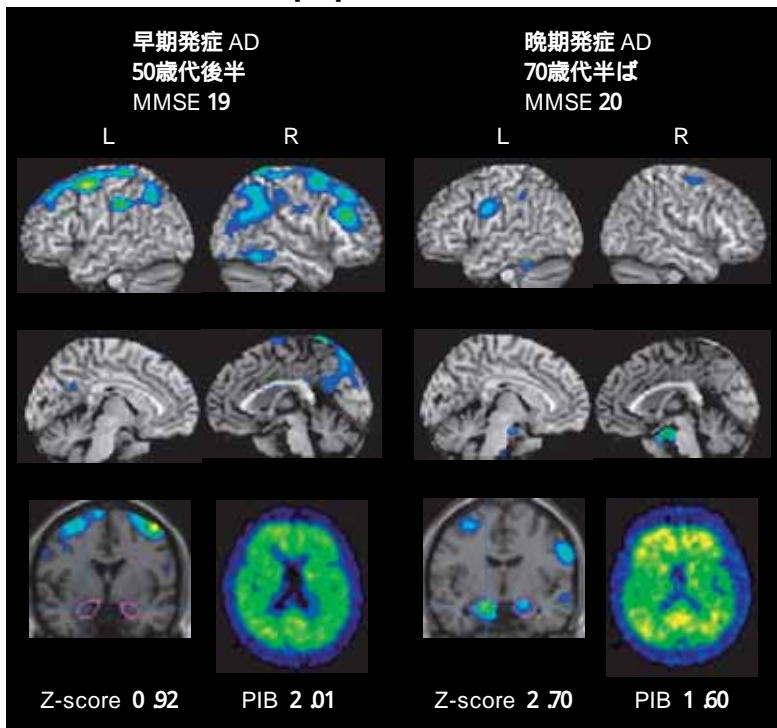
早期発症ADと晩期発症AD

ブイエスラド[®]は早期AD診断支援のためのMRI解析用のソフトウェアであり、ボクセル単位でADの各症例の脳の灰白質の容積を健康成人データベースと比較して低下部位を示すこ

とができる。海馬・海馬傍回の一部を含む領域に関心領域を設けており、この関心領域の灰白質の容積をZスコアで表示して萎縮度の指標とする。最近、グレイドアップされたブイエスラド[®]プラスでは、さらに大脳皮質および小脳皮質の灰白質容積の低下（Zスコア）をカラスケールで脳表に投射して表示できるようになった。

晩期発症のADでは、海馬・海馬傍回の関心領域のZスコアが高値である症例がほとんどであるが、65歳未満で発症する早期発症のADでは、必ずしも関心領域のZスコアが高くはならない症例が多い。この点についてブイエスラド[®]プラスと¹¹CPIB PETを組み合わせた検討を行った。対象は早期発症AD8例と晩期発症AD11例である。これらの症例はいずれも¹¹CPIB PETで、PIB陽性であることが確認された症例である（図②）。その結果、早期発症ADでは、海馬・海馬傍回の萎縮が見られず、楔前部および外側頭頂皮質の萎縮が見られる症例が

② ブイエスラド® プラスと ^{11}C PIB PET の画像



左の画像は早期発症のアルツハイマー病 (AD) 症例の画像である。早期発症 AD では、海馬・海馬傍回の一部を含む関心領域のZスコアは0.92と正常である。脳表示画像では灰白質容積の低下が楔前部および外側頭頂皮質、外側前頭皮質に見られる。なお、左図の中の右下の図は ^{11}C PIB PET の画像で PIB 陽性である。右の画像は晚期発症 AD の画像である。晚期発症 AD では関心領域のZスコアは2.70と高く、萎縮があることを示す。しかし、脳表にはほとんど萎縮が見られない。右図の中の右下の図は ^{11}C PIB PET の画像で PIB 陽性である。

③ 早期発症および晩期発症アルツハイマー病 (AD) のブイエスラド® プラスの所見

	Zスコア15以上	楔前部の萎縮	外側頭頂皮質の萎縮
早期発症 AD (n = 8)	5例 (62%)	4例 (50%)	5例 (62%)
晩期発症 AD (n = 11)	9例 (82%)	0例 (0%)	4例 (36%)

約半数あることが確認された。晩期発症ADでは、海馬・海馬傍回の萎縮がほとんど(82%)の症例で見られ、楔前部の萎縮が見られる症例は1例もなかった(表③)。

おわりに

アミロイドイメージングのみで、ADの早期診断、鑑別診断することが必ずしもできるわけではないことが明らかとなった。しかし、アミロイドが全く沈着していない症例はADとは考えられな

いことから、アミロイドイメージングは他の診断法と組み合わせながら今後も活用されていく重要な診断法であると考えられる。

放射線医学総合研究所

分子イメージングセンター 上席研究員

旭神経内科リハビリテーション病院

副院長

文献

- 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)
- Klunk, WE., et al.: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann. Neurol.*, 55, 306~319(2004)
- Wolk, DA., et al.: Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann. Neurol.*, 65, 557~568(2009)
- Mintun, MA., et al.: [¹¹C]CPIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology*, 67, 446~452(2006)

- 5 Aizenstein, HJ., et al. : Frequent amyloid deposition without significant cognitive impairment among the elderly. *Arch. Neurol.*, 65, 1509~1517(2008)
- 6 Johnson, KA., et al. : Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann. Neurol.*, 62, 229~234(2007)
- 7 Edison, P., et al. : Amyloid load in Parkinson's disease dementia and Lewy body dementia measured with [¹¹C] PIB positron emission tomography. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, 79, 1331~1338(2008)
- 8 Gomperts, SN., et al. : Imaging amyloid deposition in Lewy body diseases. *Neurology*, 71, 903~910(2008)