

# 認知症の診療と研究における PET 検査

## Current and future prospects of PET in dementia

伊藤健吾<sup>※1)2)3)</sup>, 竹中章倫<sup>1)</sup>, 木村泰之<sup>1)2)</sup>, 加藤隆司<sup>1)2)</sup>, 中村昭範<sup>2)</sup>

ランニングタイトル：認知症の PET

キーワード：アルツハイマー病、PET、アミロイド、タウ

### 1. はじめに

認知症の診断では、脳血流 SPECT、糖代謝 FDG-PET (以下、FDG-PET) などの核医学診断法は、補助診断法と位置付けられてきた。しかし、患者数が飛躍的に増加し、より精度の高い診断が求められる状況で、アミロイド PET など核医学診断の進歩は認知症の診断に大きな変革をもたらしている。

2011 年、27 年ぶりに AD の臨床診断基準 NINCDS-ADRDA が改訂されたが、これまでの AD の診断基準に加えて、軽度認知障害 (MCI, mild cognitive impairment) の段階と発症前 (preclinical) の段階での診断基準 (preclinical の段階については臨床研究専用) が提案された。いずれの段階においても MRI、FDG-PET、アミロイド PET が髄液の A $\beta$ 、タウとともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられた<sup>1-4)</sup>。

改訂された AD の診断基準においても、画像バイオマーカーの情報なしでの臨床診断は可能であるが、より確信度の高い診断を必要とする場合には、画像バイオマーカーとして FDG-PET、アミロイド PET を活用していくことになる。

### 2. アミロイド PET による診断

アミロイド PET に使用する放射性薬剤としては<sup>11</sup>C-PiB が代表的であるが、半減期が 20 分の<sup>11</sup>C 標識薬剤は院内製造のみで使用可能である。このため、半

減期が 110 分の<sup>18</sup>F 標識の薬剤が望まれ、<sup>18</sup>F-AV-45、<sup>18</sup>F-AV-1、<sup>18</sup>F-PiB などの<sup>18</sup>F 標識の薬剤の開発が行われた。これら 3 種類の薬剤は米国で医薬品として FDA の承認を得ており、日本でも 3 剤を院内製造するための自動合成装置が医療機器として承認を取得した。また、合成装置に続いて<sup>18</sup>F-AV-45 と<sup>18</sup>F-PiB が医薬品としての製造販売承認を取得している。現在アミロイド PET の保険償還は EU の一部のみで認められているが、米国、日本においても今後の保険収載が期待され、臨床使用のガイドラインが関係学会によって公表されている。

<sup>18</sup>F 標識の薬剤の開発以前に事実上の標準となっていたのは PiB である。現在までに集積されたアミロイド PET の知見の大半は、PiB-PET 検査によるものである。図 1 の左側に PiB 陽性と陰性の典型像を示す。

AD は、最初の症状が記憶障害であるとは限らず FTLD を含む前頭側頭型変性症 (FTLD) と紛らわしい場合がある。このように、非定型的な発症の認知症の鑑別診断に、病理特異性の高いアミロイド PET が期待される<sup>5)</sup>。AD と FTLD の鑑別に関する FDG と PiB の診断成績の比較研究<sup>6,7)</sup>によると、両者はほぼ同等の高い鑑別診断能を持つが、AD を検出する感度は、PiBの方が高く、特異度に関しては、同等ないし、FDGの方が高い。これらの研究は、臨床診断を基準としているためにさらに検証が必要であるが、アミロイド PETの方が AD 病理を検出する感度の高いことは予想された結果である。PiB は有力な検査方法であるが、臨床症候と PiB 所見が対立する場合など、FDG が補完的役割を果たす可能性もある。

Kengo Ito<sup>※1)2)3)</sup>, Akinori Takenaka<sup>1)</sup>, Yasuyuki Kimura<sup>1)2)</sup>, Takashi Kato<sup>1)2)</sup>, Akinori Nakamura<sup>2)</sup>

※ 責任著者：Corresponding Author

1) 国立長寿医療研究センター放射線診療部：Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, National Center for Geriatrics and Gerontology

2) 国立長寿医療研究センター脳機能画像診断開発部：Department of Radiology, National Center for Geriatrics and Gerontology

3) 国立長寿医療研究センター治験・臨床研究推進センター：Innovation Center for Clinical Research, National Center for Geriatrics and Gerontology

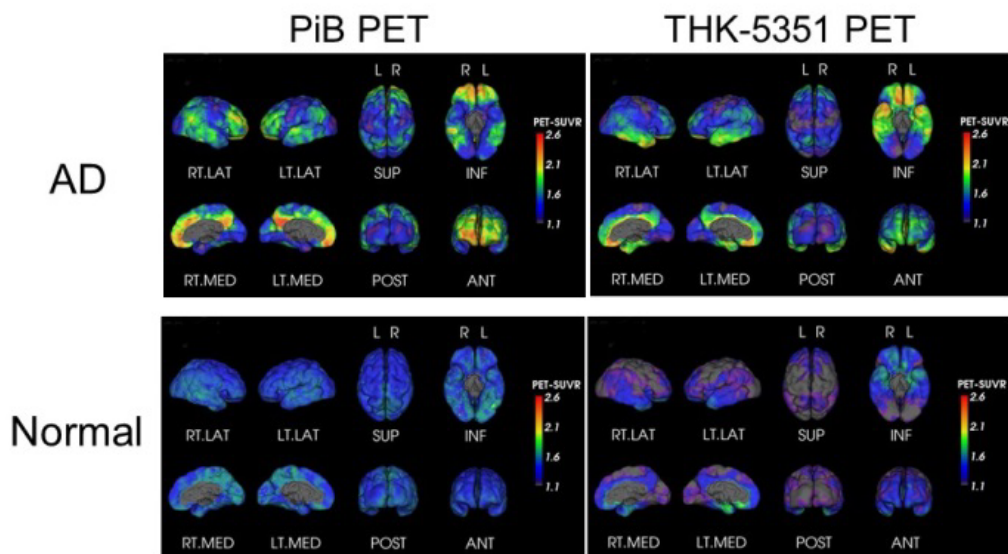


図1 Examples of brain surface projection images of amyloid PET and tau PET imaged at our facility. In an AD patient, a marked accumulation in amyloid PET was found in the frontal lobe, cingulate gyrus, and anterior wedge. In tau PET, a high degree of accumulation in the medial temporal lobes and lower frontal lobes, and a mild accumulation in the cingulate gyrus and the anterior portion of the wedge were observed (upper row). In a normal subject, accumulation in amyloid PET was not observed, and in tau PET only a mild accumulation was observed inside the temporal lobes (lower row).

MCIは、AD以外の様々な病因を含む可能性がある。Zhang Sらのmeta analysis<sup>8)</sup>によると、AD移行予測のプールされた感度と特異度は、それぞれ PiB-PET が 93.5%, 56.2%, FDG -PET が 78.7%, 74.0%であった。PiB-PETは、FDG-PETと比較して、感度は高いが特異度は低い。PiB陽性であることが、短期でのAD発症に結びつくわけではないことを示している。

### 3. タウPETによる診断

アミロイドPETのみではADの診断には不十分であり、もう一つの必須病理、神経原線維性変化の構成要素であるタウ蛋白のイメージングが、診断精度の向上に必要と考えられる。アミロイドとタウ蛋白は相互に影響をしながら神経細胞障害をきたすと考えられているが、凝集したβアミロイドの量に比較して、凝集したタウ蛋白の量は、より神経細胞障害や認知機能低下と関連し、ADの重症度を反映するバイオマーカーと考えられている。

初めての選択的タウイメージング用PET放射性薬剤として、放射線医学総合研究所より<sup>11</sup>C-PBB3が報告された<sup>9)</sup>。<sup>11</sup>C-PBB3はタウ蛋白への親和性が高く、βアミロイドに対して約50倍の選択性を有する。<sup>11</sup>C-PBB3は幅広いアイソフォームおよび形状のタウ病変に結合することが明らかになっており、後述する

他のPETリガンドに比べてより多くのタウオパチーで利用できる可能性がある。

現在臨床で最も用いられているPET薬剤は<sup>18</sup>F-AV-1451である<sup>10)</sup>。<sup>18</sup>F-AV-1451は、βアミロイドに対して約30倍の選択性を有し、そのPETイメージはADにおける既知のタウ蛋白病変の分布とよく一致し、疾患の重症度とよく相関する<sup>11)</sup>。<sup>18</sup>F-THK5351は東北大学で開発されたPET薬剤である(図1右側)。<sup>18</sup>F-THK5351は、ADに認められる3リピートタウと4リピートタウの混合病理だけでなく、4リピートタウ単独の病変にも結合することが報告されているが<sup>12)</sup>、タウ以上にMAO-Bに結合していることが最近明らかになった。

タウイメージングによって、ADおよびMCIの患者において、健常高齢者と比較して<sup>18</sup>F-AV-1451の集積が高値であることが明らかになっている<sup>11)</sup>。<sup>18</sup>F-AV-1451の集積は病期の進行とともに、Braakらが剖検脳で明らかにした神経原線維変化の分布パターンに近い分布の変化を示す事が報告されている<sup>13)</sup>。

### 4. 認知症治療薬の開発とPET検査

画像バイオマーカーとしてのPET検査は、ADの鑑別診断に加えて、薬物あるいは非薬物療法によるADへの早期介入を行う場合に、MCIあるいはそれ以前の段階での症例選択(早期診断)および介入による治療

効果の判定のための代替指標（サロゲートマーカー）としての役割が期待される。現在行われている病態修飾薬の開発においては、被験者の組み入れにアミロイド PET による脳内アミロイド沈着の確認が必須となっているし、薬剤の作用機序にもとづいてアミロイド PET やタウ PET が治療効果判定のサロゲートマーカーとして使用されている。

## 5. 今後の展開

PET を含むバイオマーカー研究の進展により、バイオマーカーをベースにしてアルツハイマー病の病態を精細に規定する提案が最近発表されている<sup>14)</sup>。アミロイド、タウ、神経変性の3因子の組み合わせで、プレクリニカル AD から臨床的 AD、さらには non-AD まで病態別に分類しようとする試みである。

研究用の分類であり、ただちに実臨床に応用できる訳ではないが、病態修飾薬が現実のものとなれば臨床の現場でも求められるものである。

PET 検査は高額な検査であるため、実臨床では限られた条件下での使用が現実的と思われ、より安価で導入が容易な血液バイオマーカーとの組み合わせが望まれる。筆者らの所属するグループでは、現在脳内アミロイドの沈着を予測する高精度の血液バイオマーカーを開発中であり<sup>15)</sup>、PET 検査との組み合わせにより、AD の実用的な評価体系の確立を目指している。

## 6. まとめ

現在導入されつつあるアミロイド PET は、アルツハイマー病 (AD) の早期診断とともに鑑別診断にも極めて有用であるが、画像バイオマーカーとしては、FDG-PET と相補的な意味合いも持っている。また、開発中のタウ PET は AD のより高い精度の評価を実現するのみでなく、AD 以外の認知症における応用が期待されている。今後これらの画像バイオマーカーは薬物あるいは非薬物療法による AD への早期介入を行う場合に、症例選択および介入による治療効果の判定において欠かせないが、より安価な血液バイオマーカーと組み合わせ使用することが期待される。

## 参考文献

1) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, et al. Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:257-262.  
2) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, 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*. 2011;7:263-269.  
3) 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.  
4) 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.  
5) Rowe C, Ng S, Ackermann U, et al. Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology*. 2007; 68:1718-1725.  
6) Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology*. 2011;77:2034-2042.  
7) Rostomian AH, Madison C, Rabinovici GD, et al. Early <sup>11</sup>C-PIB frames and <sup>18</sup>F-FDG PET measures are comparable: a study validated in a cohort of AD and FTL. *J Nucl Med*. 2011;52:173-179.  
8) Zhang S, Han D, Tan X, et al. Diagnostic accuracy of [<sup>18</sup>F]FDG and [<sup>11</sup>C]PiB PET for prediction of short-term conversion to Alzheimer's disease in subjects with mild cognitive impairment. *Int J Clin Pract* 2012;66:185-198.  
9) Maruyama, M, Shimada H, Suhara T, et al. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron* 2013;79:1094-1108.  
10) Xia CF, Arteaga J, Chen G, et al. [(18)F]T807, a novel tau positron emission tomography imaging agent for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 2013;9:666-676.  
11) Johnson KA, Schultz A, Betensky RA, et al. Tau positron emission tomographic imaging in aging and early Alzheimer disease. *Ann Neurol* 2016;79:110-119.  
12) Kikuchi A, Okamura N, Hasegawa T, et al. In vivo visualization of tau deposits in corticobasal syndrome

- by  $^{18}\text{F}$ -THK5351 PET. *Neurology*. 2016;87:2309-2316.
- 13) Schwarz AJ, Yu P, Miller BB, et al. Regional profiles of the candidate tau PET ligand  $^{18}\text{F}$ -AV-1451 recapitulate key features of Braak histopathological stages. *Brain* 2016;139:1539-1550.
- 14) Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, et al. NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2018;14:535-562.
- 15) Nakamura A, Kaneko N, Villemagne VL, et al. High performance plasma amyloid- $\beta$  biomarkers for Alzheimer's disease. *Nature*. 2018;554:249-254.
- この論文は、平成30年7月28日(土)第32回老年期認知症研究会で発表された内容です。