

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2007年4月1日～2011年3月31日

課題番号：19390307

研究課題名(和文) 早期認知症患者におけるアミロイドPET検査の臨床的有用性の検討

研究課題名(英文) Clinical evaluation of amyloid-PET in mild cognitive impairment patients

研究代表者 三木 隆己 (MIKI TAKAMI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号：90174002

研究代表者の専門分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科学

キーワード：認知症、老年精神医学、アミロイド画像診断

## 1. 研究計画の概要

(1) 脳内アミロイド蓄積の程度をアミロイドPET(PIB-PET)検査にて脳内アミロイド蓄積の程度を視覚的および数量的評価し、認知症、特に軽度認知障害(MCI)の診断や治療における、PIB-PETの臨床的有用性を明らかにすることが目的である。

(2) PIB-PET検査を実施できた認知症患者の脳内アミロイド蓄積の程度および髄液バイオマーカーを検査する。また、PIB-PETの視覚的評価と数量的評価の関係および測定変動についても検討する。1-2年後にPIB-PETの再検査を実施し、心理検査による経時的変化との関連性を明らかにする。

## 2. 研究の進捗状況

(1) 視覚的にPIB-PET陽性と判定した18名と陰性者9名を対象に、皮質のMCDVR(Mean Cortical distribution volume ratio)を求めた。視覚的に陽性群のMCDVRは1.57、陰性群は0.98で、MCDVR1.3をカット値とすれば、両群を分離することが明らかになり、判定に習熟していない医師でも、習熟した医師と同程度の判定が可能と考えられた。

(2) 3名ADを対象に、初回PIB-PET検査から2週間以内に同一条件で再測定を行い、MCDVRの測定変動

を求めた。平均誤差7.6%で、PIB-PETの再現性試験では測定誤差が10%以内であることが明らかになった。

(3) PIB-PETで陽性率は、アルツハイマー群(AD、45名)では86.7%、MCI群(49名)では51.7%、健常者(25名)では33.3%で、AD群にもPIB-PET陰性者が存在し、逆に健常者と思われている中にも陽性者いることが明らかになった。

(4)  $A\beta 42$ は、AD群およびMCI群で、PIB-PET陽性群が有意( $p < 0.01$ )に低値を示した。 $A\beta 42/40$ 比も、AD群およびMCI群で、PIB-PET陽性群が有意( $p < 0.01$ )に低値を示した。逆に、T-tauはAD群およびMCI群において有意な高値( $p < 0.03$ )を示した。

p-tauも同じ傾向があり、MCI群において陽性群は高値を示した( $p < 0.01$ )。また、 $A\beta 42$ ( $r=0.524$ )および $A\beta 42/40$ 比( $r=0.465$ )とMCDVRとの間には、有意の負の相関関係を認めた。

(5)  $A\beta E4$ の有無と髄液マーカーの間には、今のところ有意の関連性は見られていない。

(6) 33名のPIB-PETを平均16.9か月後に再度検査を実施した。MCDVRは、AD群では1.35から1.35、MCI群では、1.32から1.37で、有意な変化は認めなかった。

### 3. 現在までの達成度

<区分>②おおむね順調に進展している。(理由)

(1)家族性認知症、前頭側頭型認知症、 $\beta$ -小体型認知症を含めて、PIB-PETは延べ194回、133名に実施。

(2)遺伝子検査および髄液検査、さらに PIB-PET を少なくとも2回実施できた完全検査症例は40名である。一部の症例では試験的に経時的に3回実施し、安定性を確認した。まだ、遺伝子検査や髄液検査結果が明らかでない症例があり、完全に評価できる症例は増える。また、2回目の PIB-PET 検査実施予定者もある。

(3)現在のところ、最終的結論を得るだけの症例数には満たないが、現在の予定から判断すると、ほぼ予定通り達成できていると考える。

(4)ガンマゲロブリン治療による PIB-PET の変化を検討したり、非AD患者に対する検査の一環として PIB-PET 検査を実施し、ADとの鑑別の意義についても検討していることから、 $\beta$ プラズαの成果も得られると考えている。

### 4. 今後の研究の推進方策

(1)すでに採取済みの髄液および血液検体の生化学検査および遺伝子検査を早急に実施する。

(2)PIB-PETの2回目の症例を優先して実施するが、1年半程度の経過では測定変動を超えるアミロイド集積を捉えることは困難であると推定され、可能な限り初回の検査からの間隔を空ける予定である。

### 5. 代表的な研究成果

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計6件)

①VL. Villemagne, S. Ataka, T. Mizuno, WS. Brooks, Y. Wada, M. Kondo, J. Gareth, Y. Watanabe, R. Mulligan, M. Nakagawa, T. Miki, H. Shimada, H. Mori, C.C. Rowe.: High Striatal Amyloid-Peptide Deposition Across Different Autosomal Alzheimer Disease Mutation Types. Arch Neurol

66:1537-1544, 2009、査読有り

②Miyake Y, Sasaki S, Tanaka K, Fukushima W, Kiyohara C, Tsuboi Y, Yamada T, Oeda T. Miki T., Kawamura N, Sakae N, Fukuyama H, Hirota Y, Nagai M.: Dietary fat intake and risk of Parkinson's disease: A case-control study in Japan.. J Neurol Sci 288 :117-122, 2010、査読有り

③ H. Shimada, T. Miki, A. Tamura, S. Ataka, M. Emoto, Y. Nishizawa: Neuropsychological status of elderly patients with diabetes mellitus. Diabetes Reseach and Clinical Practice 87:224-227, 2010、査読有り

④その他 3件、査読有り

[学会発表] (計9件)

①竹内潤 安宅鈴香 嶋田裕之 中弘志 正木秀樹 中西亜紀 三木隆己 渡邊恭良; PIB-PETの再現性の評価と脳内アミロイド集積の追跡検査、第51回日本老年医学会総会 2009.6.18 横浜

②竹内潤 安宅鈴香 嶋田裕之 中弘志 中西亜紀 三木隆己 渡邊恭良: 臨床的にはアルツハイマー型認知症の診断であったが、PIB-PET陰性で嗜銀顆粒性認知症が疑われた1例:第20回日本老年医学会近畿地方会 2009.12.05、大阪

③ S. Ataka H. Shimada, J. Tkeuchi, J. Kawabe, M. Shigematu, Y. Wada, A. Nakanishi, T. Tutada, S. Shiomi, H. Mori, Y. Watanabe, T. Miki: 11C-PIB-PET image and cognitive statement in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healty aging:1-1.5 year follow-up study. Neuroscience, シカゴ, 2009.10.20

④その他6件