

機関番号：24402
研究種目：基盤研究(B)
研究期間：2007～2010
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・医学研究科・教授
研究者番号：90174002

研究成果の概要(和文)：脳アミロイドイメージング(PIB-PET)の有用性を、心理検査および髄液バイオマーカー、および経時的観察にて検討した。小脳を基準とした皮質の平均値(MCDVR)の測定変動(CV)は5.22%、カットオフ値は1.3であった。PIB-PET結果は、認知症の髄液バイオマーカーおよびAPOE遺伝子と有意な関連があり、アルツハイマー病(AD)の臨床評価に役立つ。ただし、観察期間が短期ではアミロイドの増加を確認するのは困難であり、また、臨床的にADと診断されるもアミロイド蓄積が証明できない症例も一部存在する。

研究成果の概要(英文)：Clinical significance of amyloid imaging (PIB-PET) was investigated by comparison with psychological tests and biomarkers of CSF. The cut-off value of mean cortical value based on cerebellar cortex was 1.3, and co-efficient of variation was 5.22%. Although the PIB-PET negative patients were not rare in spite of the clinical diagnosis as Alzheimer disease, the cortical value was significantly correlated with biomarkers of CSF and apoE4, and PIB-PET imaging was a powerful tool for evaluation of Alzheimer disease. For the detection of amyloid accumulation increase, longer observation period would be required.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	3,900,000	1,170,000	5,070,000
2008年度	2,800,000	840,000	3,640,000
2009年度	3,200,000	960,000	4,160,000
2010年度	3,200,000	960,000	4,160,000
年度			
総計	13,100,000	3,930,000	17,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・精神神経科

キーワード：認知症、老年精神医学、アミロイド画像診断

1. 研究開始当初の背景

高齢者の増加に伴い、アルツハイマー病(AD)患者が増加し、介護に伴う社会的経済的負担の増加が問題となりつつある。アルツハイマー病など、

認知症の症状が進行してから治療しても脳の機能回復は期待できず、患者のQOL改善による社会、経済的メリットは小さい。したがって、早期の段階で診断し、治療や予防にて進行を

抑制することが重要である。軽度認知障害

(MCI) は、アルツハイマー病への進行する可能性は高く、アルツハイマー病の発症前段階と考えられている。しかし MCI 患者の中にはほとんど症状が進行しない患者もいると考えられる。そのため、早期の診断とともに、進行するかどうかを予測する方法を確立することが重要と考えられる。これまでの評価は、心理検査や日常生活に基づく評価が主体であり、評価者により結果が変わる可能性があり、客観的で安定した評価法の確立が必要であった。すでに頭部 MRI 検査や脳血流検査は一般に普及しているものの、診断の特異性や進行予測には不十分で、新たな評価方法が求められていた。

アルツハイマー病の発症には脳アミロイドの蓄積が基礎にあり、脳内のアミロイド蓄積の有無、部位および程度が評価できれば、アルツハイマー病の診断に役立つのみならず、抗体治療などの治療の効果判定にも役立つと考えられる。

当時、脳内アミロイドに結合能が高く、生体に投与して安全で、血液脳関門を通過する物質 (Pittsburg compound B, PIB) を利用した、脳内のアミロイドイメージング (PIB-PET) が開発された (*Anne M Fagan, et al. ICAD, IC-P-054, 2006*)。アルツハイマー病の診断や進行予測とともに、軽度認知障害からアルツハイマー病患者への進行の予測にも役立つ可能性も考えられた。我が国には、この PIB-PET 検査が臨床レベルで実施できる施設はなかった。我々は PIB を作成し、動物実験では脳アミロイドと結合することを明らかにし、少数例ではあるが、我が国ではじめて PIB-PET による健常人、MCI 患者、およびアルツハイマー病患者に応用し、検査の有用性を示唆する結果を報告した (*安宅鈴香他：日本認知症学会 2006*)。

PIB-PET 検査が、アルツハイマー病の早期診断、進行予測、さらには治療効果予測にどの程度役立つか、また、どのように実施するか、副作用を含めてどのような問題があるか、さら

に、髄液中の認知症のバイオマーカーとされるアミロイド A β 42、P-tau などとの関連性も不明であった。

2. 研究の目的

PIB-PET 検査の測定方法の確立とともに、測定変動の程度、検査の臨床的意義、副作用や測定変動を明らかにしすることを目的とした。

具体的には、認知機能と PIB-PET 検査結果が、どの程度一致するか、他の脳変性疾患による認知症との鑑別診断に役立つのか、臨床的に AD と診断された患者に対する PIB-PET 検査の感度と特異度、さらに取り込みの程度と認知症の重症に関連があるかを明らかにする。

縦断的検討により、アミロイドの蓄積量の変化を捉えるだけの感度があるのか、また、心理検査の変化と PIB 取り込み量の変化を明らかにする。

認知症に関係したバイオマーカーと PIB-PET 画像との関連を調べ、この検査法の特徴を明らかにする。同時に、バイオマーカーと PIB-PET 画像検査との組み合わせが、認知症の客観的診断能を高め、病気の進行の評価に役立つかどうかを明らかにする。

3. 研究の方法

対象患者の選択：本研究の趣旨に書面により同意が得られた健常人、物忘れ外来に通院中患者、あるいは新たに紹介された患者を対象とした。また、認知症患者の評価や鑑別が困難な症例で、PIB-PET の臨床的意義を確認するために同意を得たうえで対象とした。

物忘れ外来には 1346 名が登録されている。平均年齢は 77.3 \pm 7.9 才である。そのうち本研究申請が認められてから新たに物忘れ外来患者として登録されたのは、620 名 (平均年齢は 77.3 \pm 7.8 才、HDSR=19.5 \pm 5.8 点、MMSE は 20.9 \pm 4.8 点、ADAS は 14.2 \pm 7.2 点) のなかで、本研究の趣旨を説明し、髄液検査、PIB-PET 検査に対する文章による同意を得ら

れた症例を対象とした。

PIB-PET は健常対象者を含む 160 症例（年齢 69.9 ± 10.0 才、MMSE = 24.0 ± 4.8 点）に実施した。このうち 62 症例で複数回の検査を実施し（最大 4 回）、縦断的に経過観察した。認知症との判断は MMSE が 23 点以下、または 24~26 点で CDR が 1.0、MCI は 24~26 点で CDR が 0.5、健常者は MMSE が 26 点以上で CDR が 0 とした。MMSE が 26 点以上で、CDR が 0.5 の場合は主治医の判断に従った。AD は 70 名、MCI は 49 名、健常者は 12 名で、その他には、レビー小体型認知症や前頭側頭型認知症、その他の脳神経変性症も、PIB-PET 検査の有用性を明らかにするために対象とした。

認知症に関するバイオマーカーの測定： 髄液中のバイオマーカー（ $A\beta 1-42$ 、 $A\beta 1-40$ 、リン酸化タウ蛋白:p-tau）、アポE遺伝子多型を測定した。ただし、健常者については、髄液検査は負担が大きいため実施しなかったが、対照群であっても、PIB-PET 画像で異常があれば、改めて同意を得たのちに、髄液バイオマーカーの測定を実施した。

心理検査： 心理士により、MMSE、HDS-R、ADAS を実施し、軽症例についてはハーミッドを実施した。

PIB-PET 検査： PIB の合成は Klunk ら (*Klunk WE, et al., 2004*) に準じて作成し、PET 検査を実施した。翌日に FDG-PET 実施した。一部の症例で、経時的評価のために 1-2 年後にも実施した。認知症に対する試験的な治療効果判定のためには 3 カ月後に再検査し、測定変動評価のためには、1-2 週間の間隔において 2 回実施した。なお、PIB-PET の評価は、特定の医師が視覚的に判断するのみならず、数値化するために、小脳を基準とし、前頭葉、頭頂葉、precuneus、後部帯状回、側頭頭葉における Distribution Volume Curve (DVR) を求め、それらの平均値 (MCDVR, mean cortical DVR) を用いて統計処理した。

4. 研究成果

(1) PIB-PET の目視判定と MCDVR 判定：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 を求めた。視覚的に、陽性群の平均 MCDVR は 1.57、陰性群は 0.98 で、MCDVR 1.3 をカットオフ値とすれば、両群を分離できた。この数値で判定すれば、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。具体的には、MCDVR が 1.3 以上の場合を陽性、MCDVR が 1.3 未満の場合を陰性とし、1.3 前後の場合に限り、アミロイド集積を目視判断することも可能であることがわかった。

(2) **PIB-PET の測定誤差：** 平均 78.3 ± 0.6 才の 3 名の軽症 AD（平均 MMSE 22.7 ± 3.5 点）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。初回の 3 名の平均 MCDVR は 1.50 ± 0.06 で、平均測定変動は 7.6% ($-9.89 \sim 7.61$) で、平均 CV は 5.22% であり、標準偏差の 2 倍を超える変化を有意変動とすれば、アミロイド蓄積量が 10.44% 以上の増加がなければ、有意増加との判定ができないことが明らかになった。

(3) **PIB-PET 陽性率：** 臨床的に AD 群 ($n=70$ 、年齢 70.2 ± 8.8 才、MMSE 21.3 ± 4.0 点) の目視判断では 86.7% が PIB-PET 陽性と判断された。一方、MCI 群 ($n=49$ 、年齢 72.3 ± 6.8 才、MMSE 27.4 ± 1.4 点) では 56.3%、健常者 ($n=12$ 、年齢 70.2 ± 8.8 才、MMSE 29.3 ± 0.9 点) では 25.0% が PIB-PET 陽性（弱陽性を含む）であった。AD との臨床診断を受けた患者の中に、PIB-PET 陰性者が 13.3% 存在し、逆に健常者（平均 68.8 才）の中にも、割合は少ないものの、陽性者のいることが明らかになった。なお、レビー小体型認知症 3 名の中では 1 名が、また、前頭側頭型認知症 7 名の中で 1 名が PIB-PET 陽性であった。非アルツハイマー型認知症患者における PIB 陽性患者を、アルツハイマー型認知症の合併と考えるか、異なった病型とする

かは、今後の長期経過観察で明らかにする必要がある。

(4)バイオマーカーとの関係： PIB 陽性群は陰性群に比べ、髄液 p-tau が有意に高値で、A β 1-42 が有意に低値(p<0.05)であった。MCDVR は髄液 A β 42 (r=-0.410, p<0.01) および A β 42/40 比 (r=-0.466, p<0.01) とは有意な負の相関関係を認めた。逆に、髄液 T-tau とは正の相関関係を認めた (r=0.301, p<0.05) を認めた。しかし、髄液 A β 40、血漿 A β 42、血漿 A β 40、および血漿 A β 42/40 比との間には有意の相関関係は認めなかった。また、MCI 群に限定しても、MCDVR は髄液 A β 42 (r=-0.402, p<0.05)、A β 42/40 比 (r=-0.511, p<0.01) とは有意な負の相関関係を認めるも、血漿バイオマーカーとは有意な関連は認めなかった。

(5) A β E4 遺伝子と認知症バイオマーカー：対象症例における A β E4 遺伝子を有する割合は 43.6%で、非 E4 遺伝子群に比べて、髄液 A β 42 は有意に低値 (A β E4 群=82.8 \pm 40.5 pg/ml、非 A β E4 群=125.1 \pm 63.5 pg/ml、p<0.01) で、A β 42/40 比も有意に低値であった (A β E4 群=0.064 \pm 0.022、非 A β E4 群=0.090 \pm 0.04、p<0.01)。しかし、血漿 A β 42 および血漿 A β 42/40 比は A β E4 群では低い傾向は認められるも、統計学的には有意差は得られなかった。

(6) PIB-PET の縦断検討：二次性認知症を除外した 54 例において、平均 486 \pm 194 日の経過において、再度 PIB-PET 検査を実施し、その間の変化を調べた。MMSE は 25.9 \pm 3.1 点から 25.0 \pm 3.7 点でほとんど変化を認めなかった。MCDVR 値は 1.315 \pm 0.297 から 1.342 \pm 0.258 にわずかに増加するも有意差はなかった。ApoE4 を有する群に限定した検討でも、MMSE および MCDVR には有意な変化は認めなかった。

しかし、MCDVR が 1.3 以上の症例の中で、1.3 未満 (になった症例は 4%であったのに対

し、MCDVR が 1.3 未満 (の中で 1.3 以上になった症例が 31.8%あり、少なくとも一部の症例では MCDVR が高くなった。この MCDVR 増加症例の多くが、A β E4 が陽性であったことから、A β E4 群では 1 年半程度で MCDVR が高くなる可能性がある。ただし、MCDVR の増減 (%) が一部の症例で大きいため、平均 486 日間の経過観察では統計学的に有意な増加 (%) を示すことができなかった。

(7) 運動神経障害を伴う認知症への応用：検討した症例数がすくないものの、ほとんどの症例で PIB-PET 検査は陰性であり、PIB-PET 検査が認知症の鑑別に役立つと考えられた。一部で陽性症例があり、AD の合併の可能性が高いと考えたが、将来の臨床的経過観察にて確認する必要がある。

(8) 治療効果判定への試み：受動的免疫治療が病理学的に改善させる可能性が示唆されている。 γ -グロブリン製剤の中にも A β A β イロイ' に対する抗体が存在すると考えられ、同意が得られた 2 例に、 γ -グロブリン 0.4 g/kg を試験的に 3 回投与し、投与前と投与終了 1 ヶ月後に、PIB-PET を施行した。MMSE では一部改善を認めるも、PIB-PET における有意な変化は認められなかった。

(9) まとめ：これまで 160 名 (延べ 232 回) の PIB-PET を実施し、112 例の髄液バイオマーカーの測定を実施した。その間、臨床的副作用やトラブルはなく、臨床研究が遂行できた。これまでの経験から、PIB-PET 検査は認知症の鑑別に有用であり、髄液検査と言う患者に対する負担を軽減すると考える。また、認知症の危険因子の評価には役立つと考えられる。ただし、PIB-PET 検査単独では陰性症例も少なからず存在することや、C11 標識の PIB-PET 検査は、半減期が短いため特殊施設でなければ実施できず、効率が悪く、一般医療機関でも検査可能にするには、F 18 標識の PIB-PET

検査への移行が必要と考える。

5. 主な発表論文等

(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 16 件)

- ① Y. Yamakawa, H. Shimada, S. Ataka, A. Tamura, H. Masaki, H. Naka, T. Tsutada, A. Nakanishi, S. Shiomi, Y. Watanabe, T. Miki. Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography. *Neurol Sci.* 2011 Feb 5. 2011[Epub ahead of print] **査読有り**
- ② H. Shimada, S. Ataka, J. Takeuchi, H. Mori, S. Wada, Y. Watanabe, T. Miki. PiB-negative dementia—a possibility of misdiagnosis of patients with non-Alzheimer’s disease (AD) type dementia as having AD. *J Geriatric Psychology*, in-press, 2011 **査読有り**
- ③ Mizuma, H, Shukuri, M, Hayashi, T, Watanabe, Y, Onoe, H. : Establishment of in vivo brain imaging method in mice under conscious condition. *J. Nucl. Med.* 51:1068-1075, 2011 **査読有り**
- ④ Katsuyama, N, Imamura, K, Onoe, H, Onoe, K, Tsukada, H, Watanabe, Y: Cortical activation during color discrimination task in macaques as revealed by positron emission tomography. *Neurosci. Lett.* 484:168-173, 2011 **査読有り**
- ⑤ H. Shimada, T. Miki, A. Tamura, S. Ataka, M. Emoto, Y. Nishizawa: Neuropsychological status of elderly patients with diabetes mellitus.

Diabetes Research and Clinical Practice 87:224-227, 2010 **査読有り**

- ⑥ VL. 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**
- ⑦ Tomiyama, T. Nagata, T. shimada, H. Teraoka, R. Fukushima, A. Kanemitsu, H. Takuma, H. Kuwano, R. Imagawa, M. Ataka, S. Wada, Y. Yoshika, E. Nishizaki, T. Watanabe, Y. Mori, H. : A new amyloid β variant favoring oligomerization in Alzheimer-type dementia. *Ann of Neurology*, 63 : 377-387, 2008 **査読有り**

〔学会発表〕 (計 20 件)

- ① 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内潤、三木隆己、和田康弘、渡辺恭良、河邊讓治、下西裕裕、塩見進：撮影条件の異なる[11C]PiB-PET画像、J-ADNIと大阪市大プロトコールの比較：第50回日本核医学会学術集会総会：2010年11月12日(埼玉)
- ② 竹内潤、安宅鈴香、嶋田裕之、河連讓治勢、和国康弘、蔦田強司、塩見進、中西亜紀、三木隆己、森啓、渡辺恭良：1231-MIBG心筋シンチグラフィによるPiB陰性認知症の鑑別診断の検討：第29回日本認知症学会学術集会：2010年11月6日(名古屋)
- ③ H. Takechi, S. Ataka, M. Nishida, , T. Miki, H. Shimada : Characteristics of Neuropsychological Findings of Clinically Diagnosed Alzheimer’s

Disease and Mild Cognitive Impairment Patients Who Show Negative Results in Amyloid Imaging. ICAD 2010

(ICAD), 2010年7月12日, ハワイ(米国)

- ④ M. Takaya, T. Tanaka, S. Ataka, H. Shimada, T. Morihara, T. Miki, H. Kazui, M. Takeda : PiB-PET Images, Compared With MRI, FDG-PET, and IMP-SPECT images of a Patient With Alzheimer's Disease With Presenilin-1 Mutation (Met233Leu) Showing a New Phenotype : ICAD 2010 (ICAD)、2010年7月12日、**ハワイ(米国)**
- ⑤ S. Ataka, H. Shimada, J. Takeuchi, J. Kawabe, K. Takahashi, Y. Wada, A. Nakanishi, T. Tsutada, S. Shiomi, H. Mori, Y. Watanabe, T. Miki : Both PiB positive and negative MCIs have similar risk of conversion to dementia. ICAD 2010 (ICAD)、2010年7月12日、**ハワイ(米国)**
- ⑥ **安宅鈴香、嶋田裕之、竹内潤、河邊譲治、金本元勝、伊藤和博、山川義宏、葛田強司、下西祥裕、渡辺恭良、三木隆己 : 軽度認知障害(MCI)においてPiB-PETは認知症へ移行するリスクをどの程度予測できるか : 第51回日本神経学会 2010年6月21日(東京)**
- ⑦ S. Ataka H. Shimada, J. Takeuchi, J. Kawabe, M. Shigematu, Y. Wada, A. Nakanishi, T. Tsutada, S. Shiomi, H. Mori, Y. Watanabe, T. Miki : 11C-PiB-PET image and cognitive statement in Alzheimer's disease, mild cognitive impairment and healthy aging: 1-1.5 year follow-up study. Neuroscience, シカゴ, 2009年10月20日
- ⑧ **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 渡辺恭**

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年6月8日 横浜

- ⑨ **安宅鈴香、嶋田裕之、山川義宏、葛田強司、三木隆己、塩見進、森啓、渡辺恭良 : AD、MCI、健常高齢者での PiB-PET によるアミロイド集積と認知機能の経時的変化 : 日本認知症学会 2008年10月11日群馬**
- ⑩ Shimada H., Ataka S., Kawabe, J., Wada, Y., Shiomi, S., Mori, H., Miki, T., Watanabe, Y., Characteristics of the PiB negative patients who were clinically diagnosed as AD. Neuroscience 2008年11月15日, Washington

6. 研究組織

(1) 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

(2) 研究分担者

嶋田 裕之 (SHIMADA HIROYUKI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・准教授

研究者番号 : 90254391

渡辺 恭良 (WATANABE YASUYOSHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号 : 40144399

(3) 連携研究者

森 啓 (MORI HIROSHI)

大阪市立大学・大学院医学研究科・教授

研究者番号 : 10159189

中西 亜紀 (NAKANISHI AKI)

大阪市立弘済院附属病院・部長

研究者番号 : 30453137