

## アルツハイマー病の最新診断法

岡村 信行

Okamura Nobuyuki

わが国における認知症患者数は約 500 万人と推計されており、人口の高齢化とともに患者数は増加の一途をたどっている。認知症は病名ではなく、後天的な脳の器質的障害によって知能が低下した病態の総称である。アルツハイマー病 (AD) が認知症の最大の原因疾患であり、脳血管性認知症、レビー小体型認知症がこれに次いで多い。各疾患の発症に至るメカニズムは大きく異なるため、原因別に治療・予防対策を施すことが求められる。まず一人の患者が複数の病態 (例えば AD と脳血管障害) をあわせ持つことも珍しくなく、個々の患者において脳内病変を正確に把握する必要がある。

認知症診断においては、原因疾患を特定するために様々な診断補助検査が利用される。まず認知症の診断の前提として、生理的な加齢を逸脱した記憶障害や他の認知機能障害が存在することを証明しなければならないので、ミニメンタルステート検査 (MMSE) や長谷川式簡易知能評価スケール (HDS-R) などの質問式の神経心理検査を実施する。これに加えて、画像診断や脳脊髄液検査、脳波検査など様々な検査が個々の病態に応じて併用される。とりわけ画像診断は、病変の質的情報に加えて、臨床症状と密接に関係する病変の空間的拡がりに関する情報も入手できるので、認知症診断において欠かすことのできない検査である。本稿では、平成 27 年度放射線安全取扱部会年次大会のシンポジウムにて講演した内容を中心に、認知症の新しい画像診断法について紹介する。

### 1. 認知症の画像診断法

画像診断は Computed Tomography (CT) や Mag-

netic Resonance Imaging (MRI) などの形態画像診断と、Positron Emission Tomography (PET) や Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) などの機能画像診断に大別される。形態画像診断は、脳梗塞や出血、脳腫瘍、正常圧水頭症などのように、治療によって回復の可能性が残されている疾患の発見に用いられ、また脳萎縮の評価にも使用される。これに対し機能画像診断は、脳血流や代謝、神経伝達などの生理機能の評価に利用され、形態画像のみでは診断することが難しい神経変性疾患の鑑別に役立つ。PET や SPECT などの核医学検査では、使用する放射性薬剤を使い分けることによって、様々な側面から脳機能を評価することができる。

AD は進行性の神経変性疾患であり、神経病理学的には老人斑 (主成分: アミロイド  $\beta$  タンパク) と神経原線維変化 (主成分: タウタンパク) の沈着を特徴とする。近年、PET を用いたアミロイド  $\beta$  タンパクとタウタンパクのイメージングが実現し、AD の詳細な病態が明らかにされつつある。アミロイド PET やタウ PET では、それぞれのタンパク線維に対して結合性を持つ低分子有機化合物を  $^{11}\text{C}$  や  $^{18}\text{F}$  などのポジトロン核種で標識し、プローブとして使用する。

### 2. アミロイド PET

アミロイド PET プローブとして  $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$  が今世紀初頭に実用化され<sup>1)</sup>、その後複数の  $^{18}\text{F}$  標識プローブも開発されている。アミロイド PET 検査はまだ保険適用が認められていないが、薬剤の標識合成装置が医療機器として認可されている。老人斑は神経原線維変化とともに AD 確定診断 (病理組織診断)

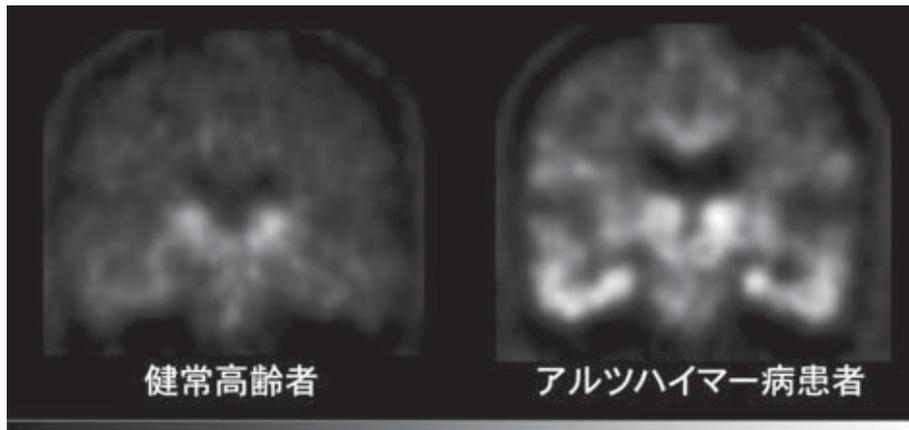


図  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$  を用いたタウ PET 画像 (左: 健常高齢者, 右: アルツハイマー病患者)

の指標であるため、アミロイド PET プローブの脳内集積は AD 臨床診断を支持する根拠となる。しかしながら、AD 以外の疾患でもアミロイド沈着の併発がしばしばみられることから、本所見のみを根拠に AD の診断は確定されない。逆にアミロイド PET で陰性所見を示す場合には、AD を否定する強い根拠となる。

アミロイド  $\beta$  タンパクは認知症を発症する前から脳内に蓄積する。アミロイド PET 陽性所見を示す高齢者は“プレクリニカル AD”と呼称され、その頻度は加齢とともに上昇する。80 歳以上の高齢者の約半数が陽性所見を示すとの報告もある。アミロイド PET 陽性所見は認知症の発症リスクが高いことを意味するが、発症を決定づけるものではない。それはアミロイド  $\beta$  タンパクが蓄積し始めてから認知症を発症するまで、15~20 年にわたる長いインターバルが存在するためである。現時点においてはまだ AD の予防的治療法は確立されていないため、アミロイド PET を発症前診断の根拠として使用することは推奨されていない。当然のことながら、アミロイド PET を雇用時の健康診断や保険契約など医療以外の目的で使用することは慎むべきである。最近、アミロイド PET 陽性者に抗アミロイド薬を予防的に投与し、AD の発症を予防できるかどうかを検証する臨床研究が海外で始まっている。このような研究を通じて AD の予防的治療法が確立されれば、治療対象者の選抜にアミロイド PET が積極的に活用されることになると思われる。

### 3. タウ PET

アミロイド PET の実用化から遅れること 10 年、複数のタウ PET プローブが近年相次いで実用化された。タウ PET プローブの開発においては、わが国の研究者が先導的な役割を果たしてきた。 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$  は放射線医学総合研究所の丸山、樋口らによって開発され、日本国内で最初に実用化された<sup>2)</sup>。AD 患者の神経原線維変化を検出するほか、AD 以外の様々な神経疾患への応用も試みられている。筆者らもタウ PET プローブの候補化合物としてキノリン誘導体を発見し<sup>3)</sup>、これまでに 3 種類のタウ PET プローブ ( $[^{18}\text{F}]\text{THK-5105}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5117}$ ,  $[^{18}\text{F}]\text{THK-5351}$ ) を実用化している<sup>4,5)</sup>。図に示したように、タウ PET プローブはアルツハイマー病患者のタウ病変好発部位である側頭葉に集積し、健常人の脳と明瞭に区別することができる。 $[^{18}\text{F}]\text{AV-1451}$  (T807) は Avid Radiopharmaceuticals 社で臨床評価が進められているタウ PET プローブであり、世界的に広く使用されている<sup>6)</sup>。AD 患者を対象とした臨床研究ではコントラストの優れた画像が得られており、先に述べたプレクリニカル AD を対象とした予防的介入研究にも導入されている。

#### 参考文献

- 1) Klunk WE, *et al.*, *Ann Neurol.* **55**, 306-319 (2004)
- 2) Maruyama M, *et al.*, *Neuron.* **79**, 1094-1108 (2013)
- 3) Okamura N, *et al.*, *J. Neurosci.* **25**, 10857-10862 (2005)
- 4) Okamura N, *et al.*, *Brain.* **137**, 1762-1771 (2014)
- 5) Harada R, *et al.*, *J Nucl Med.* **57**, 208-214 (2016)
- 6) Johnson KA, *et al.*, *Ann Neurol.* **79**, 110-119 (2016)

(東北医科薬科大学医学部)