

## 特別講演 アルツハイマー病の病態と診断 —PET 検査の役割と問題点—

岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野准教授  
米澤久司

アルツハイマー病は、病理学的には老人斑におけるアミロイドの沈着と神経原線維変化が知られており、その確定診断には病理学的な所見が求められる。これはアルツハイマー病を研究していく上では臨床的なクライテリアで診断するのではなく、病理学的に均一な集団での検討をしていく上では重要なことである。

一方臨床的に生きている人を対照とした場合は、脳生検をしない限り確定的な診断にはならなかった。われわれは初期には PET により脳血流や酸素代謝などを見ながらそのパターンで診断や病態を見てきた。アルツハイマー病の進行期には misery perfusion の様に酸素摂取率が上昇することも分かったが、確定診断には不十分であった。

Pittsburgh compound-B (PiB) の出現により、in vivo で PET を用い脳内のアミロイドの沈着を可視化ができるようになったことは、診断学上大きな進歩と言える。これによりアルツハイマー病の診断・研究に大きな進歩がもたらされた。私たちが仁科記念サイクロトロンセンターでアミロイドの沈着を、別なトレーサーである  $^{18}\text{F}$ -AV-45 を用い検査を行っている。このトレーサーでも臨床的にアルツハイマー病と診断された症例でアミロイドの沈着が示され、対照とした前頭・側頭葉型の認知症では大脳皮質には全く蓄積がみられないことを示した。Mild cognitive impairment (MCI) 例でも沈着が認められている例があり、将来アルツハイマー病に移行する例があることが分かる一方、MCI でも、別な認知症へと移行していく例では沈着がみられないことが分かった。

さて、アルツハイマー病の病態上では、アミロイドカスケードによる仮説がある。ベータアミロイド (A $\beta$ ) は前駆体である amyloid precursor protein (APP) から  $\beta$ -secretase と  $\gamma$ -secretase の 2 つの酵素によって切り出されることが知られている。A $\beta$  のモノマーは神経毒性を示さず、そのオリゴマーが毒性を示す。このためこのアミロイドの産生抑制や、アミロイド蛋白除去ができれば病気の本体を根本から治療できる可能性があり、大きな期待をよせていた。事実  $\gamma$ -secretase 阻害薬と抗アミロイド  $\beta$  薬の治験が行われ私たちの教室でも参加させていただいた。アミロイド PET でもアミロイドの沈着の低下が確認された。このため近いうちに何らかの根本治療が完成することが期待され、こうした背景の基で、私たちは  $^{18}\text{F}$ -AV-45 を用い正常対象者にも PET を行ってきた。以前に PiB 検査でも指摘されていたが、全く臨床症状のない正常対象者の中に、アミロイド陽性者が見つかった。将来この症例が AD に移行するかは全く不明であり、よく呼ばれる「preclinical A」という用語には抵抗があるが、根本治療法が出現できていれば、早期解決につながることを期待された。しかし実際には  $\gamma$ -secretase 阻害薬と抗アミロイド  $\beta$  薬のいずれも成果を出せず治験は中止となった。この結果はアルツハイマー病の病態について根本的に考え方をあらためなければならない可能性も示唆された。倫理面についても再考が必要かもしれない。今後の研究に多いに期待がよせられている。