

¹⁸F-AV-45による脳アミロイドPETを施行した amnestic MCI、AD 群の 長期経過の検討

佐藤光信¹、米澤久司¹、工藤雅子¹、柴田俊秀¹、小原智子¹、石塚直樹¹、高橋純子¹、
寺山靖夫¹、佐々木敏秋²、齊藤義弘³、寺崎一典²、世良耕一郎²

¹岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野

020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロトロンセンター

020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

³日本アイソトープ協会仁科記念サイクロトロンセンター

020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

1 はじめに

アルツハイマー病の確定診断は老人斑と神経原線維変化を剖検脳で確認する必要がある¹。アミロイドイメージングの出現により、AD 脳における病理学的変化を生前に確認することができるようになり、病態を推測することができるようになってきた。これに合わせ、臨床的にもより正確な診断がなされるようになってきた。また、Positron Emission Tomography (PET) や髄液マーカーなどのバイオマーカーが NIA-AA 2011² や IWG-2³ などの診断基準に用いられ始めた。しかしこういった検査は一部の専門機関でなければ実行することは困難でもある。

我々は PET 検査を用い ¹⁸F-AV-45 (Florbetapir: ¹⁸F-AV-45)^{4,6} をトレーサーとして、アルツハイマー病 (AD) 28 例、軽度認知機能障害 (MCI) 14 例、前頭側頭葉変性症 (FTLD) 11 例、正常対照 (HC) 8 例に対し standardized uptake value ratio (SUVR) を指標としたアミロイド PET の有用性を検討した⁷。この結果、¹⁸F-AV-45 は、脳アミロイドイメージングトレーサーとして有用であることが確認された。各症例の臨床診断は PET 施行時にそれぞれの診断基準を用いて判断したが、AD 例、MCI 例の中に SUVR が低値な例、すなわちアミロイド非集積例が認められた。今回これらの非集積例を中心に、SUVR 値とその後の臨床経過について検討した。特に MCI については AD への移行状況および最終臨床診断名についても検討した。また、アミロイドが集積していた HC、FTLD のその後の臨床経過についても検討する。

2 対象と方法

¹⁸F-AV-45 の検査については 2010 年 10 月から 2015 年 2 月に検査を行い、文献 7 で報告した症例のうち、3 年以上追跡しえた症例を対象とした。具体的には AD28 例中 26 例、MCI14 例中 14 例、FTLD11 例中 10 例(ただし 1 例は措置入院で 1 年しか追跡できなかったが、Pick type の FTD で診断には変化ない)。HC は 8 例中 5 例(1 例のみ ApoE アレルを検索している)であった。表 1 にこれらの患者背景を示す。これらの症例について臨床経過について調査した。

	N Sex(F/M)	Age	Education (year)	ApoEε4 carrier
AD	26 (11/15)	69.3±11.0	13±3	11/26 *
MCI	14 (7/7)	67.1±6.1	13±3	6/14 *
FTLD	10 (3/7)	65.5±11.8	14±3	1/10
HC	5 (3/2)	66.8±13.7	14±2	1例のみ検査し 陽性

* p<0.05 Compared with FTLD

表 1 調査し得た症例の患者背景

3 結果

3.1 AD の経過

AD と診断し追跡可能であったのは、28 例中 26 例であったが、以下のような経過であった。

3.1.1 AD として経過を見られたもの

経過を見られた 26 例中 24 例が AD の診断のままであった。1 例は同病名のまま既に永眠していた。しかし剖検の同意は得られなかった。

3.1.2 MCI へリポート例

1 例については診断・検査時に遂行機能障害、社会生活への支障があったために、初期 AD と診断されていたが、診断後、環境整備などにより、現在まで MCI として経過観察されていた(図 1)。

3.1.3 SUVRs 低値の 1 症例

SUVRs 値が最も低かった症例(図 1)は、レビー小体型認知症(DLB)と診断した。診断根拠については以下に症例を提示する。

症例

63 歳男性。主訴は物忘れであった。元大学教授。現病歴では 60 歳から漢字が思い出せないことがあった。家族 3 人で旅行に出かけた歳に、ショッピングセンターで妻・娘を見失い、呆然とすることがあった。また

新しい機械類やリモコンの操作方法がわからなくなった。物忘れは緩徐に進行。63歳時に当科を受診し精査入院した。認知機能検査では HDS-R は 19 点で近時記憶障害が目立った。改訂版ウェクスラー記銘力検査 (WMS-R) でも注意集中力は保たれていたが、遅延再生の指標が 50 未満と顕著に低下していた。脳の MRI では軽度の海馬の萎縮が認められた (図 2 a)。以上の結果から Probable AD と診断。しかしアミロイド PET 施行したが非集積であった (図 1 赤丸)。そのほかに神経学的な脱落症状はなく、パーキンソニズムは認められなかった。

PET 検査後 2 年、発症から 5 年目に REM 睡眠行動異常症が出現。神経学的には軽度の筋固縮、動作緩慢が出現しパーキンソニズムと判断した。¹²³I-MIBG 心筋シンチで H/M 比は早期相で 1.26、後期相で 1.12、Washout rate 33.91% (図 2 b) と著明に低下していた。DLB の診断基準⁵から probable DLB と診断した。

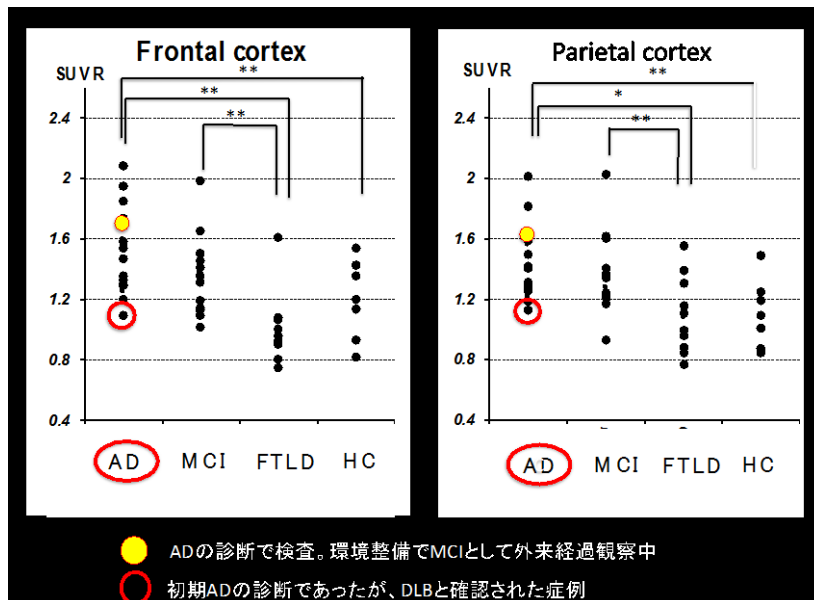


図 1 代表的な前頭葉、側頭葉での SUVRs 値を表す。

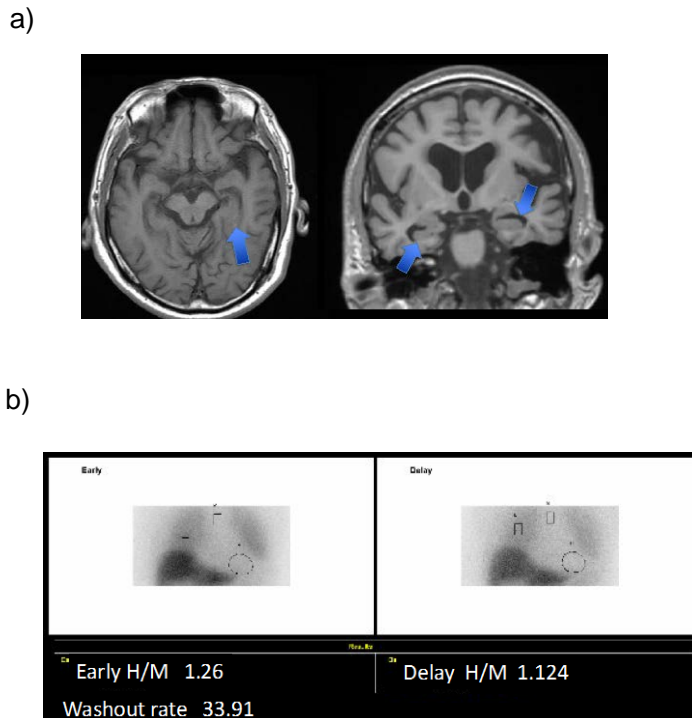


図2 報告時ADと考えられたアミロイドPET SUVRs 低値症例に対する脳MRI水平断、冠状断像と¹²³I-MIBG心筋シンチグラフィ

a) MRIでは軽度の海馬の萎縮が見られる。

b) ¹²³I-MIBG心筋シンチでの取り込み低下が認められる。

3.2 MCIの経過

MCIについては14例とも経過観察がなされていた。

3.2.1 MCIからADへのコンバート例

ADにコンバートした症例は6例あり42%であった(図3a)。

3.2.2 MCIのままの症例

MCIのままの症例は4例(うち治験参加1例)、29%であった。ただし検査時MCIで障害領域がsingle domainであった2例では障害領域がmultiple domainになっていた(図3b)。このうちの一例については2年後に2度目の¹⁸F-AV-45の検査が行われ、SUVR値が上昇していた(図3c)。

3.2.3 MCIからのリバート例

回復した症例(リバート)が4例、29%であった(図3d)。

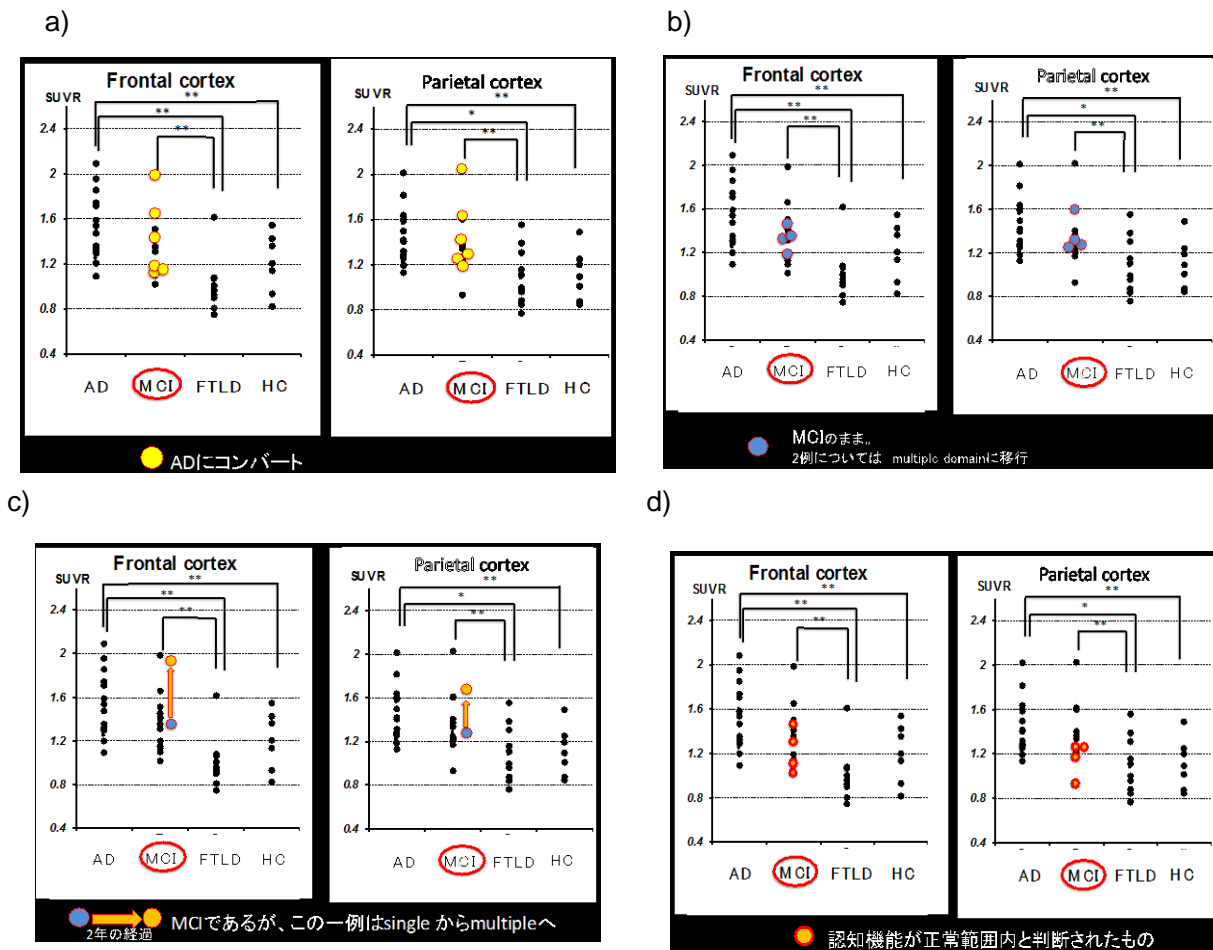


図3 MCIにおける経過

a) は MCI から AD へのコンバート例 (黄色丸) を、 b) は MCI のままであった症例 (青丸) を示している。 c) は 2 年の経過で single domain の MCI から multiple domain へ移行し、2 度の PET 検査を施行した 1 例で、SUVR 値の変化を示した。 d) は MCI と診断されていたが、認知機能が正常化した例を示している。

3.3 Healthy controls の経過

3.3.1 MCI を経て AD へのコンバート例

8 例のうち 1 例が、その後に物忘れが出現し、MCI となり、3 年後に初期 AD と診断されている。(図 4 青矢印、青丸)

3.3.2 Apo E ε4 を有する症例

アポプロテイン E ε4 アレルを持つ 1 例は、皮質にアミロイドの集積が確認されている。ただし認知症は未発症であった。(図 4 赤-黄色丸)

3.3.3 HC でアミロイド陽性例

正常者で SUVR 値が高かった症例は現時点ではやはり認知機能には問題がない (図 4)。

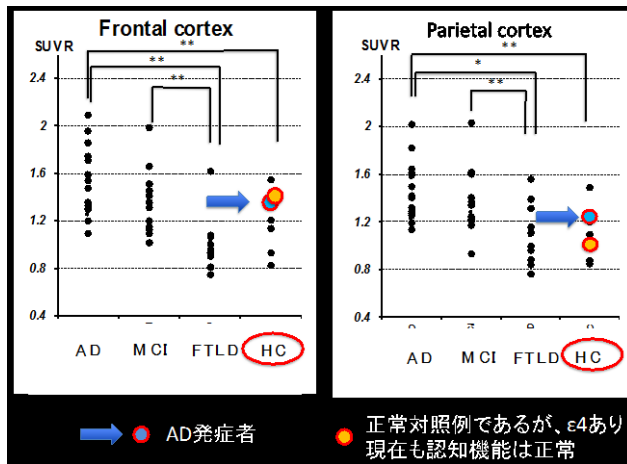


図 4 正常対照の経過

1 例が AD を発症。 ApoE ε4 を持つ症例では前頭葉の集積が高いが、認知症は発症していない (検査時 56 歳女性 赤-黄色丸)。一番 SUVR 値の高かった症例は 77 歳女性であるが、認知機能は正常と判断されている。

3.4 その他

3.4.1 FTLD について

11 例中 1 例は追跡できなかったが、Pick type の FTLD の診断で、措置入院になった症例が病名には変化しない。FTLD のサブタイプで Semantic type と診断された 7 例は診断が変わらなかった。

3.4.2 アミロイドの蓄積が認められたが、進行性核上麻痺 (PSP) が疑われた症例

アミロイドの蓄積が顕著であった症例は、Semantic type の FTLD が疑われた症例は、抑うつ症状が強く、その後 parkinsonism が出現。SPECT を用いた脳血流検査で前頭葉内側の血流低下があり、MRI 上は中脳被蓋の萎縮もあるため進行性核上性麻痺と診断した。左右差のある前頭葉皮質の血流低下、基底核の血流低下もあったため、corticobasal syndrome が鑑別に上がっている (図 5)。

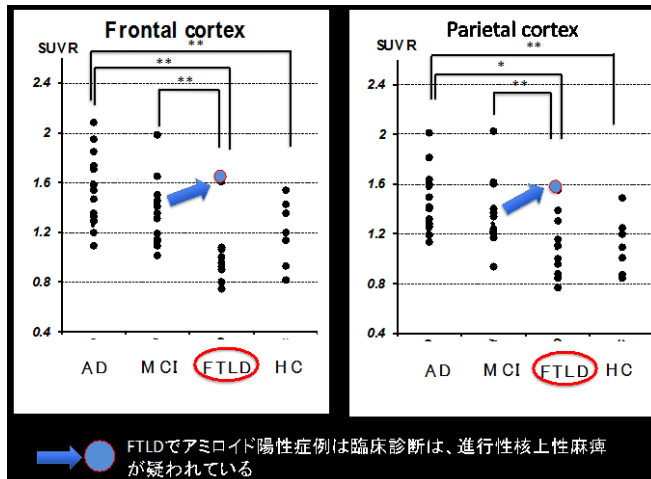


図5 FTLDのSUVR値は1例を除き低値である。1例のみSUVRが高い症例があったが、ADではなく進行性核上麻痺と診断されている。

4 考察

我々が過去に報告した¹⁸F-AV-45によるアミロイドPET検査を受けたAD、MCI、HC、FTLD⁷について、数年の経過でどのように臨床症候が変化し初期診断がどの程度の正当性があったかについて検討した。

臨床診断がアルツハイマー病と考えられていた症例のうち、¹⁸F-AV-45によるアミロイドPETで集積が見られなかった1例は、primary age-related tauopathy (PART)⁸としては65歳未満の発症であり可能性は低く、嗜銀顆粒性認知症(AGD)などを疑っていた。近年MCIレベルの認知機能低下者では20%程度でアミロイドマーカー陰性例があり、Suspected non-Alzheimer pathophysiology (SNAP)と呼ばれる様⁹になった。我々の症例は既に明らかに認知機能の低下を呈しており、非典型ではあるが、臨床診断¹上probable ADとして経過をみた。後にLewy小体型認知症と診断でき、改めてアミロイドPETの有用性が示された。このような用例については早期に¹²³I-MIBG心筋シンチ^{10,11}やドパミントランスポータシンチグラフィ¹²を施行することで診断¹³ができたかもしれない。

1例がADの診断から臨床的にMCIと判断されていたが、ADの残り92%の症例に関してはアミロイドPETでの皮質への集積と経過を辿ったADとしての臨床診断と解離せず一致していた。

MCIからADへの移行率は42%であり¹⁴、約4年の過去の報告では5~15%/年であり、おおよそ一般的な報告に一致する。またリポート率については16~41%/年と幅が広い^{14,15}が、今回の検討では29%であり、これも過去の報告と大きな変化がない。4症例ともWMS-Rの遅延再生の点数も改善していた。4例に共通してみられたのはうつ病・うつ症状の定義には様々な診断基準をもちいても当てはまらないが、リポート前より後の方が質問に対する応答が早まった印象があるため、ごく軽度のうつ症状があった可能性は否定できない。我々の施設ではMCIと判断されたときから、デイサービスの利用や、地域コミュニティへの参加などができるよう環境整備介入を行っているが、ソーシャルサポートがうつ症状を改善させるとの報告¹⁶もあり、こうした取り組みが奏効している可能性もある。

リポートした症例の50%の2例でPET検査でアミロイドの蓄積が認められていた。どのようなメカニズムでリポートしたかについては不明であるが、病理学的な背景が改善した可能性は低いいため今後の認知機能については慎重に経過を見る必要がある。

MCIのまま経過している4例のうちSUVR値の低い2例は記憶力低下の進行が遅く、前述のSNAPやPARTの可能性が否定できない。また2例はアミロイドの蓄積があり、今後もADに移行していかこともあるため今後の症状の変化については重要である。1例については記憶力障害単独であったsingle domainのMCIであったが、multiple domainとなった時期に¹⁸F-AV-45 PETの再検査が行われた。一般的にタウ蛋白の蓄積と異なり病状とアミロイド蓄積量は平行しないことが知られ、MCIの段階で脳内アミロイド量はプラトーに達しているほど蓄積していることが示されているが、本症例のようにearly MCIからlate MCIの間にはさらなるアミロイドの蓄積が見られる例もあることが示された。

HCの中にADを発症した例があり、検査時にはアミロイドの蓄積が認められていた。ApoEアレルε4を持つ一例はアミロイドの集積は高かったが認知機能は保たれていた。IWG-2の診断基準ではバイオマーカーとしてアミロイドの蓄積がありA symptomatic at risk for AD³にあたる。しかしながらε4はADの原因遺伝子ではなく診断の特異性は不十分¹⁷であるとされている。しかし遺伝的危険因子ではある^{18,19}ので十分な注意は必要と思われる。

今回の検証で、我々が発表した¹⁸F-AV-45のAD診断は、非集積例がADではなく他疾患であったことを考えるとその有用性⁷はより担保されたと考えられた。

現在日本でも¹⁸F-AV-45は使用可能になっているが保険未収載の状態である。ただし使用に対しては適正使用ガイドライン²⁰があり遵守する必要がある。

現在根本治療を目指した認知症の治療薬はアミロイドカスケード説^{21,22}に基づきアミロイドに対する抗体療法とβセクレターゼ(BACE)阻害薬の開発・治験が行われている。しかし、現在まで進行性したアルツハイマー病では効果を出せず、治験対象はMCIまたは早期のADに限られ行われている。

特にMCIについてはamnesic MCIを選択してもアミロイドPETや髄液のバイオマーカー所見、認知機能検査により80%近くが脱落し、治験の組み入れ率は20%程度であるとされている。このようにMCIは、amnesiaに特化しても不均一な集団であり、正確に予後を予測できる臨床診断の難しいのが現状と思われる。また我々の症例ではタウオパチーであるPSPまたはCBSが疑われる症例でアミロイドの蓄積が見られたが、ADにDLB病理が合併するなどの複合病理所見が存在する可能性²³もあり、診断を確定するためにはより慎重さが求められる。

AD典型例については、臨床診断のみでもある程度の感度特異度が得られる一方、非典型症例については1度の検査に頼らず、経過を十分に見ながら診断を確定して行くことが重要であると考えられた。

5 結語

^{18}F -AV-45 などのアミロイド PET は、優れたバイオマーカーである一方、臨床診断と乖離する症例もみられる。認知症発症例では複合病理の問題もある。

バイオマーカーが陽性の asymptomatic at risk for AD や Preclinical AD が AD の前段階であるかは慎重に検討する必要がある。

文献

- 1) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et.al: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34: 939– 944, 1984
- 2) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH: 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. *Alzheimer's Dement* 7: 270–279, 2011
- 3) Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol.* 2014 13 :614-29. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2014 13 :757.
- 4) Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, Beach TG, Bilker WB :AV45-A07 Study Group :Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA.* 2011;305:275-283.
- 5) Fleisher AS, Chen K, Liu X, et al. Using positron emission tomography and florbetapir F18 to image cortical amyloid in patients with mild cognitive impairment or dementia due to Alzheimer disease. *Arch Neurol.* 2011 ; 68:1404-1411.
- 6) Wong DF, Rosenberg PB, Zhou Y, et al. In vivo imaging of amyloid deposition in Alzheimer disease using the radioligand ^{18}F -AV-45 (florbetapir F 18). *J Nucl Med.* 2010 ; 51:913-920.
- 7) 柴田俊秀、米澤久司、高橋純子他. ^{18}F -AV45 (Florbetapir)を用いた認知症における脳アミロイドイメージング. *脳循環代謝* 26:11-18, 2015
- 8) Crary JF, Trojanowski JQ, Schneider JA, et al. Primary age-related tauopathy (PART): a common pathology associated with human aging. *Acta Neuropathol.* 2014;128:755-66.
- 9) Jack CR Jr, Knopman DS, Ch  telat G, et al Suspected non-Alzheimer disease pathophysiology--concept and controversy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12:117-24.
- 10) Yoshita M, Arai H, Arai H, et al. Diagnostic accuracy of ^{123}I -meta-iodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in dementia with Lewy bodies: a multicenter study. *PLoS One.* 2015 20;10:e0120540.

- 11) Tiraboschi P, Corso A, Guerra UP, SCILLA Working Group. (123) I-2β-carbomethoxy-3β-(4-iodophenyl)-N-(3-fluoropropyl) nortropane single photon emission computed tomography and (123) I-metaiodobenzylguanidine myocardial scintigraphy in differentiating dementia with lewy bodies from other dementias: A comparative study. *Ann Neurol.* 2016 ;80:368-78.
- 12) McKeith I, O'Brien J, Walker Z, et.al DLB Study Group. Sensitivity and specificity of dopamine transporter imaging with 123I-FP-CIT SPECT in dementia with Lewy bodies: a phase III, multicentre study.*Lancet Neurol.* 2007;6:305-13.
- 13) McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW et al Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium.*Neurology.* 2017 4;89:88-100
- 14) Mitchell AJ, Shiri-Feshki M. Rate of progression of mild cognitive impairment to dementia--meta-analysis of 41 robust inception cohort studies.*Acta Psychiatr Scand.* 2009 ;119:252-65
- 15) Roberts R, Knopman DS. Classification and epidemiology of MCI.*Clin Geriatr Med.* 2013 ;29:753-72.
- 16) Leung P, Orrell M, Orgeta V. Social support group interventions in people with dementia and mild cognitive impairment: a systematic review of the literature. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2015;30:1-9.
- 17) Saunders AM, Strittmatter WJ, Schmechel D, et al. Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late-onset familial and sporadic Alzheimer's disease. *Neurology.* 1993;43:1467-72
- 18) Knopman DS, Roberts RO, Geda YE, et al. Association of prior stroke with cognitive function and cognitive impairment: a population-based study. *Arch Neurol.* 2009 ;66:614-9.
- 19) Schmechel DE, Saunders AM, Strittmatter WJ, et.al . Increased amyloid beta-peptide deposition in cerebral cortex as a consequence of apolipoprotein E genotype in late-onset Alzheimer disease. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1993 15;90:9649-53
- 20) 厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン. 第1版、2015
- 21) Hardy J: Alzheimer's disease: the amyloid cascade hypothesis: an update and reappraisal. *J Alzheimers Dis* 9: 151– 153, 2006
- 22) Selkoe DJ: Alzheimer's disease is a synaptic failure. *Science* 298: 789–791, 2004
- 23) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, Emre M, et.al Consortium on DLB. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.*Neurology.* 2005 27;65:1863-72.

Investigation of the long-term course of patients with amnesic mild cognitive impairment (MCI) or Alzheimer's disease (AD) using cerebral amyloid positron emission tomography (PET) with ^{18}F -AV-45

M. Sato¹, H. Yonezawa¹, M. Kudoh¹, T. Shibata¹, S. Obara¹, N. Ishizuka¹,
J. Takahashi¹, Y. Terayama¹, T. Sasaki², Y. Saitoh³, K. Terasaki² and K. Sera²

¹Department of Neurology and Gerontology, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

³Nishina Memorial Cyclotron Center, Japan Radioisotope Association
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

[Purpose] Standardized uptake value ratio (SUVR) was measured using florbetapir (^{18}F -AV-45) in patients with Alzheimer's disease (AD) or amnesic mild cognitive impairment (MCI), and the association between SUVRs and clinical diagnosis after a 3-year follow-up was investigated.

[Methods] AD was diagnosed using the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV (DSM-IV) and National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA), and amnesic MCI was diagnosed using the diagnostic criteria of Peterson et al. (Peterson RC. Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med.* 2004 ;256(3):183-194). Subjects were patients who could be followed-up for at least 3 years from among 28 AD patients and 14 amnesic MCI patients in whom SUVR was measured using ^{18}F -AV45 between October 2010 and February 2015. The association between SUVRs at PET and clinical diagnosis 3 years later was examined.

[Results] Twenty-six of the 28 AD patients and all 14 of the amnesic MCI patients could be followed-up. The patient with the lowest SUVR among the AD patients later fulfilled the diagnostic criteria for dementia with Lewy bodies. One patient diagnosed with early AD who had high SUVR was later diagnosed with MCI after environmental modification and other measures. The remaining 24 AD patients retained the same diagnosis of AD. Six of the 14 MCI patients transitioned to AD, and 4 retained the same diagnosis of MCI. Memory normalized in 4 of the MCI patients, 2 of whom showed high SUVRs.

[Discussion] Amyloid PET with ^{18}F -AV-45 is an excellent biomarker in AD, but MCI does not parallel SUVR and patients with MCI were found to be a heterogeneous group.