

社会医療法人財団慈泉会 脳画像研究所 平成 26 年度活動報告会

日付： 平成 27 年 4 月 24 日金曜日

時間： 18:00～20:00

会場： 相澤病院ヤマサ大ホール

<プログラム>

18:00 開会挨拶

慈泉会医学研究研修センター長 小林茂昭

18:05 - 19:00 慈泉会脳画像研究所活動・研究報告

座長 慈泉会脳画像研究所 四方聖二

1. 脳画像研究所平成 26 年度活動報告

慈泉会脳画像研究所・相澤病院 PET センター 小口和浩

2. 脳アミロイド血管症の PiB-PET 所見の検討

慈泉会脳画像研究所・相澤病院 PET センター 小口和浩

3. PiB-PET が鑑別に有用であった認知症 2 例の検討 ー陽性例と陰性例ー

慈泉会脳画像研究所 相澤病院神経内科 橋本隆男

道傳 整

相澤病院神経内科 佐藤宏匡

4. メチオニン PET を用いた脳腫瘍放射線治療後の脳放射線壊死と再発腫瘍の鑑別

慈泉会脳画像研究所・相澤病院ガンマナイフセンター 四方聖二

19:00 - 19:50 特別講演

座長 慈泉会脳画像研究所 橋本隆男

「アミロイドーシスの最新情報 ーアルツハイマー病から ATTR アミロイドーシスまでー」

信州大学医学部 脳神経内科 リウマチ・膠原病内科

信州大学 バイオメディカル研究所

准教授 関島 良樹 先生

19:50 閉会挨拶

慈泉会脳画像研究所 橋本隆男

社会医療法人財団慈泉会 脳画像研究所 平成 26 年度の主な活動

慈泉会脳画像研究所

小口和浩（相澤病院 PET センター）

橋本隆男（相澤病院神経内科）

四方聖二（相澤病院ガンマナイフセンター）

慈泉会は、相澤病院 PET センターの設備を活用し、保険診療として行われる PET 検査のみならず、保険診療外の様々な薬剤を用いた脳全身の分子イメージングを用いて各種疾患の臨床研究を積極的に行うべく、平成 25 年度に慈泉会脳画像研究所を開設した。以下に平成 26 年度の主な活動を報告する。

平成 26 年度の活動

1. 平成 26 年 5 月 23 日に「平成 25 年度研究活動報告会」を相澤病院ヤマサ大ホールで行った。信州大学医学部精神医学講座天野直二先生をお招きし「4 大認知症の歴史と今後」の特別講演を拝聴した。
2. ホームページを開設した (<http://www.ai-hosp.or.jp/nougazou/index.html>)
3. 現行の脳アミロイドイメージング剤 C-11 Pittsburgh compound-B (PiB) と、アミノ酸代謝イメージング剤 C-11 Methionine の 2 つの PET 診断薬に加え、新たに F-18 Sodium Fluoride(NaF)の合成を開始した。
4. 継続研究：以下の 3 つの臨床研究テーマについて継続した。(カッコ内は本年度施行症例数：累計症例数)
 - 1) PiB-PET を用いた認知症診断の確立 (14 : 23)
 - 2) 脳アミロイド血管症のステロイド治療の有効性に関する研究 (3 : 6)
 - 4) C-11 メチオニン PET を用いた脳腫瘍に対する放射線治療後に生じた脳放射線壊死と腫瘍再発の鑑別方法の確立 (10 : 19)
5. 研究の新規開始・中止
 - 1) 信州大学第三内科学教室の臨床研究「アミロイド PET を用いた、肝移植後家族性アミロイドポリニューロパチー患者における脳血管アミロイドーシスの有病率に関する研究」の共同研究施設として PiB-PET を担当し、8 例を施行した。
 - 2) 相澤病院循環器内科主導による、新規に合成を開始した F-18 NaF-PET を用いた「陽電子放射断層撮影装置 (PET) による冠動脈プラークの不安定性と炎症の検討」について、倫理委委員会の承認を得た上で 3 月より新規に研究を開始し、3 例に NaF-PET 検査を施行した。
 - 3) 「C-11 メチオニン PET および MRI (ADC map、FA) を用いた転移性脳腫瘍に対する定位放射線治療後の局所制御予測」は諸事情により中止した。

6. 以下の学術発表を行った。

- 1) 橋本隆男：総説 認知症医療の近未来 -発症前診断で認知症医療はどう変わるか-。長野医報 2014；622：27-28
- 2) 橋本隆男：認知症のメカニズム～予防法について（講演）。筑北村社会福祉協議会、平成27年3月、筑北村
- 3) 道傳 整：病理学的に診断された脳アミロイド血管症の再出血に関する検討（ポスター発表）平成26年3月15日 第39回日本脳卒中学会総会 大阪国際会議場
- 4) 道傳 整：脳アミロイド血管症関連脳出血の臨床・画像所見と病理診断に関する検討（ポスター発表）平成26年5月21日 第55回日本神経学会学術大会 福岡国際センター
- 5) 小口和浩：PiB-PETにおける脳アミロイド沈着パターンの検討（一般演題）平成26年7月19日 第19回信州脳循環代謝カンファランス 長野市 ホテル国際21
- 6) 小口和浩：脳アミロイドPETの初期経験：わかること、わからないこと(教育講演) 平成27年2月14日 第26回信州脳神経シンポジウム 松本市 信州大学
- 7) 小口和浩：脳アミロイド血管症疑い症例のPiB-PET所見（ポスター発表）平成27年3月7日 第44回日本神経放射線学会 名古屋 キャッスルプラザ

以上

脳アミロイド血管症の PiB-PET 所見の検討

慈泉会脳画像研究所

小口和浩（相澤病院 PET センター）

橋本隆男（相澤病院神経内科）

道傳 整（相澤病院神経内科）

PiB-PET は脳へのアミロイド沈着を信頼性高く診断できるため、アルツハイマー病（以下 AD）の研究に用いられている。また、脳アミロイド血管症（以下 CAA）の PiB-PET の報告があり、AD とは異なる集積分布を呈するとされている。今回我々は、CAA 疑い 6 症例に PiB-PET 検査を施行したので、その所見について報告する。

対象方法)

対象は CAA 疑い 6 例、67～86 歳、男性 3 例、女性 3 例。Boston criteria で Probable CAA 5 例、Possible CAA 1 例。発症前に認知症なし 3 例、血管性認知症(VD) 1 例、アルツハイマー病(AD) 1 例、不明が 1 例であった。PiB-PET は、 ^{11}C -PIB 約 600MBq 静注 50 分後より 20 分間の頭部 3D-PET 撮像を行い、橋を基準に正規化しが画像(SUV_R-P)を作成し、PiB 集積分布を視覚的に評価した。

結果)

今回 PiB-PET を施行した CAA 疑い 6 例全例で、大脳皮質領域への PiB 集積を認めた。1 は後頭葉を含む全脳に淡い集積がみられた。他の 5 例の集積は、前頭葉、側頭葉、楔前部から後部帯状回で強く、後頭葉の集積は相対的に低く、AD と同様の分布であった。CAA の病理では血管へのアミロイド沈着は後頭葉に最も強いとされており、従来の PiB-PET の報告では、後頭葉を含む脳全体に淡い集積を呈するとされる。今回我々の経験した症例の PiB-PET 所見は、1 例を除きこれに合致しなかった。

結語)

ADに関連してCAAを発症することが多く、今回の検討ではPiB-PETによるCAA特異のアミロイド沈着の診断には限界があると思われた。しかし、その後の経験症例において興味ある所見が得られており、さらなる症例の積み重ねが必要と思われる。

PiB-PET が鑑別に有用であった認知症 2 例の検討 —陽性例と陰性例—

慈泉会脳画像研究所

橋本隆男（相澤病院神経内科）

道傳 整（相澤病院神経内科）

相澤病院

佐藤宏匡（相澤病院神経内科）

症例1は60歳台の男性。REM睡眠障害ありクロナゼパム内服にて治療中。既往歴と家族歴には特記すべきことなし。職業は施設バスの運転をしていた。半年前から徐々に物忘れを自覚。心配となり一人で受診した。軽度抑うつがあり、MMSE 23/30（時間の見当識-2、計算-4、作文-1）。うつとの鑑別のためにPiB-PETを行い、前頭葉と頭頂葉を中心として集積がありアルツハイマー病と診断した。本人とご家族は診断が明確になったことで逆に不安が軽減し、アルツハイマー病の治療に専念しようとする意欲がみられた。症例2は80歳台の男性。自己免疫性膵炎の既往がある。2年前に左前頭葉外側部から島にかけて皮質梗塞を発症し、中等度の失語症が残った。歩行は正常で精神的には活発だった。1年3か月前、小刻み歩行が出現し傾眠となり入院。頭部MRIは新しい病変はなかった。髄液は細胞数10/mm³、蛋白94mg/dLと上昇しており、脳波では全般性徐波化がみられた。抗甲状腺抗体、抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体は陰性であったが、血清抗Ma2抗体が陽性であり抗Ma2抗体陽性辺縁系脳炎と診断した。ステロイドパルス療法を開始して症状は明らかな改善がみられた。プレドニン内服に切り替えて漸減中止したところ活動性は緩徐に低下した。4か月前に全身性けいれん発作を起こし入院。MRIでは新規病変はなかったが、脳萎縮が進行していた。けいれん発作は薬物で再発はなかったが、認知機能、言語機能、歩行障害はさらに悪化した。脳機能低下の原因精査のためにPiB-PETを施行したが集積はなく、アルツハイマー病は否定でき、辺縁系脳炎による脳機能低下と考えられた。プレドニン20mg内服を開始して脳機能はやや改善した。本例では、アルツハイマー病が否定できたことで、より明白な根拠をもってステロイド治療を行うことができた。

悪性脳腫瘍に対する放射線治療後に生じた脳放射線壊死と腫瘍再発の鑑別に おける11-CメチオニンPETの有用性

慈泉会脳画像研究所

四方聖二（相澤病院ガンマナイフセンター）

小口和浩（相澤病院 PET センター）

【目的】

悪性脳腫瘍（原発性脳腫瘍WHOグレードIII以上もしくは転移性脳腫瘍）に対する放射線治療後に照射病変の造影拡大や脳浮腫の拡大が見られることがあり、脳放射線壊死と腫瘍局所再発の鑑別が時に困難なことがある。これら病態鑑別の補助的手段として11-CメチオニンPETの有用性について検討した。

【方法】

悪性脳腫瘍に対する定位放射線治療後の経過観察中に造影MRIで腫瘍造影範囲の拡大があり、脳放射線障害か腫瘍再発のいずれかが疑われるが、その判定が困難であり、関心病変の造影範囲の最大径が1cm以上であり症候性であるものを対象とした。2013年8月から2014年12月までに16症例17病変について11-CメチオニンPETが施行された。各種の集積を対側正常脳組織と関心病変のSUVmaxの比であるT/N比で評価し、先行研究を参考にしてT/N比のCut-off値は暫定的に1.4に設定した。これらを参考に診断を行い、その後の治療方針を決定した。

【結果】

男性12例、女性4例で、年齢中央値は69歳（49-76）、原疾患は全て転移性脳腫瘍で肺癌が10例を占めた。関心病変に対する放射線治療回数は9病変で1回、8病変で2回以上行われていた。定位放射線治療からPET検査施行までの期間は中央値24ヶ月（4-111）であった。11-CメチオニンPETで陰性（放射線壊死）と判定したものが10例、陽性（局所再発）と判定したものが7例であった。その後の臨床経過・病理検査に基づいて1病変を除く16病変で診断確定した。その結果、感度：88%、特異度75%：陽性適中率：78%、陰性適中率：86%であった。ROC曲線におけるAUCは0.87（95% CI：0.69-1）であった。特異度と感度の和が最大となるT/N比のCut-off値は1.39-1.48であった。

【結語】

11-CメチオニンPETの初期使用経験を報告した。診断補助検査として一定の臨床的有用性が認められた。T/N比のCut-off値を1.4に設定することは妥当と考えられた。

特別講演

アミロイドーシスの最新情報 ー アルツハイマー病から ATTR アミロイドーシスまで ー

信州大学医学部 脳神経内科, リウマチ・膠原病内科
信州大学 バイオメディカル研究所
関島 良樹

アミロイドは正常に折りたたまれた蛋白質が構造変化（ミスフォールディング）し、凝集することにより不溶化した線維状の細胞外沈着物質である。病理学的にはコンゴアレッド染色で赤橙色に染色され、偏光顕微鏡下では緑色複屈折性を呈する。アミロイドーシスはアミロイドの基となる前駆蛋白により分類され、現在までに31の前駆蛋白が同定されている。アミロイドーシスは大きく、全身性と限局性に分類され、代表的な全身性アミロイドーシスにはATTRアミロイドーシス、ALアミロイドーシス、AAアミロイドーシスがある。一方、限局性アミロイドーシスの中で重要なのが脳アミロイドーシスで、特にA β アミロイドの沈着によるアルツハイマー病は、本邦での患者数が300万人を越えるcommon diseaseである。

アルツハイマー病の治療としては、既にアセチルコリンエステラーゼ阻害薬と NMDA 受容体拮抗薬が本邦で認可されているが、いずれも対症療法であり A β アミロイドの沈着を制御する disease modifying therapy の開発が望まれている。様々な治療研究の中で、この10年間最も精力的に研究されてきたのが、A β に対するワクチンや抗体を中心とする免疫療法である。1999年にA β ワクチンをADモデルマウスに投与することにより脳へのA β 沈着を抑制できることがNature誌に発表され、2000年からヒトでの臨床試験も開始された。しかし、残念ながら脳炎を中心とする有害事象（死亡例を含む）が発生しこの臨床試験は中止となった。その後の経過観察により、ワクチン投与によってヒトでも脳へのA β 沈着は抑制できることが確認されたが、認知症の重症度や生存率の改善効果が得られなかったことが明らかになった。現在も様々な改良を加えながら多数のワクチン療法・抗体療法の臨床試験が行われているが、未だに有効性を証明するに至っていない。この最大の原因として、臨床的に認知症や軽度認知機能障害が発症した段階では既に脳のアルツハイマー病理は進行期となっているため効果がないのではないかと考えられている。そこで、家族性アルツハイマー病の原因遺伝子を保有する未発症者に対する治療介入試験が世界的に開始されている（DIAN study）。我々も厚生労働省の研究班としてDIAN-Japanを組織し、早期介入による治療効果を検討する予定である。

ATTRアミロイドーシスは、代表的な全身性アミロイドーシスで、トランスサイレチン（TTR）を前駆蛋白とするアミロイドが全身組織に沈着する疾患である。ATTRアミロイドーシスには、野生型TTRの沈着による野生型ATTRアミロイドーシス（老人性全身性アミロイドーシス）と変異TTRの沈着による遺伝性ATTRアミロイドーシス（家族性アミロイ

ドポリニューロパチー)が存在する。

遺伝性 ATTR アミロイドーシスは, *TTR* 遺伝子の変異を原因とする常染色体優性の遺伝性疾患である。本症では, アミロイドは主に末梢神経, 自律神経, 心臓, 眼, 消化管に沈着し, これらの臓器の機能不全をきたす。遺伝性 ATTR アミロイドーシスの治療については, *TTR* 蛋白のほとんどが肝臓で産生されることから, 1990 年代に本症に対する肝移植が試みられ, 現在ではその有効性が確立している。しかし実際には, 移植適応外の患者が多く, より一般的で侵襲性の低い新規治療法の開発が望まれていた。我々は, 本症の発症に *TTR* 蛋白の天然構造である四量体から単量体への解離が必要であり, 更に *TTR* 遺伝子変異により四量体構造が不安定化されることを見いだした。この病態に基づき, *TTR* 四量体を安定化する低分子化合物 (ジフルニサル, タファミディス) を用いた *TTR* アミロイドーシスに対する新規治療法を考案し, その臨床応用に成功した (図)。*TTR* 四量体を安定化する薬剤は, 遺伝性 ATTR アミロイドーシスのみならず野生型 ATTR アミロイドーシスに対する有効性も期待される。更に, 同様のストラテジー (蛋白質の天然構造の安定化) による他のアミロイドーシスや蛋白質ミスフォールディング病に対する新規治療法開発も期待される。

この他に, ALアミロイドーシスに対するボルテゾミブなどの新規薬剤を用いた化学療法, AA アミロイドーシスに対する生物学的製剤など各アミロイドーシスの病態に基づいた **disease modifying therapy** の有効性が証明されており, アミロイドーシスは早期診断により治療可能な疾患となりつつある。

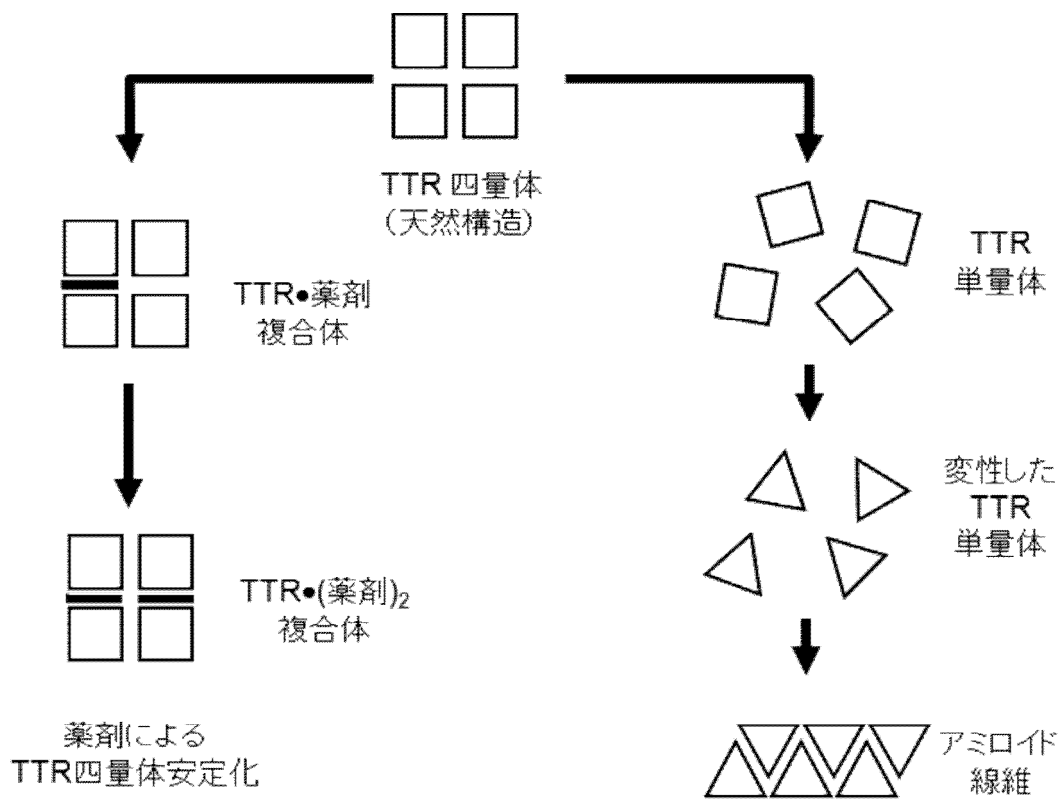


図. ATTR アミロイドの形成過程と TTR 四量体安定化薬の作用機序

ATTR アミロイドの形成には天然構造である四量体から単量体への解離と単量体の変性（ミスフォールディング）が必要である。ジフルニサルやタファミジスが TTR の四量体に結合すると、四量体構造がエネルギー学的に安定化され（native state stabilization）アミロイド線維形成が抑制される。