

認知症治療薬の登場でPET診断の普及が進む

◆厚生労働省がアルツハイマー病治療薬レケンビを承認

2023年9月、厚生労働省はエーザイとバイオジェンが共同開発したアルツハイマー病治療薬レケンビ（一般名レカネマブ）を承認した。アルツハイマー病は、高齢化に伴う患者数の増加が社会問題となっている認知症の約7割を占める。従来の治療薬は認知症の記憶障害や行動障害などの症状を改善させるものが中心で、大脳の神経細胞の死滅による器質的障害の進行を抑えることはできなかった。レケンビは、アルツハイマー病による認知機能低下の進行を抑制（偽薬比較で約27%、約5.3カ月の進行抑制に相当）することができる初めての医薬品となる。レケンビは、アルツハイマー病の原因物質とされるアミロイドβ（Aβ）に対する抗体（Aβ標的抗体）で凝集したAβを脳から除去することで効果を発揮する。

レケンビの登場で、Aβの大脳での蓄積がアルツハイマー病の原因（Aβ仮説）であることがほぼ確定した。23年9月、イーライ・リリーはAβ標的抗体ドナネマブの承認申請を厚生労働省に対して行った。ドナネマブは認知機能の低下を約35%抑制する。製薬各社は、Aβを標的とする同効薬の開発を急いでおり、今後、多くの治療薬が登場するだろう。

◆治療薬の使用可否判断と効果の判定に必要なPET

レケンビなどのAβ標的抗体は、軽度認知障害（MCI）が生じているか、あるいは初期のアルツハイマー病患者に使用可能だ。神経細胞が死滅し、脳の器質的障害が進んだ患者に効果はない。またアルツハイマー病以外の認知症に対する効果は期待できない。つまり、脳にAβの蓄積が確認されていることが使用の前提条件となる。またAβ標的抗体が効いているかどうかの判定にもAβの消失の確認が必要である。さらに、Aβ標的抗体には、ARIAと呼ばれる脳炎症の副作用があり、加えて非常に高価（米国で約400万円相当）であるため、使用は効果が期待できる患者に限る必要がある。そのため、Aβ標的抗体の使用には、陽電子放出断層撮影（PET：Positron Emission Tomography）による脳でのAβ蓄積の確認、あるいは脳脊髄液検査による脳でのAβの存在の推定が必要だ。蓄積の程度と場所を

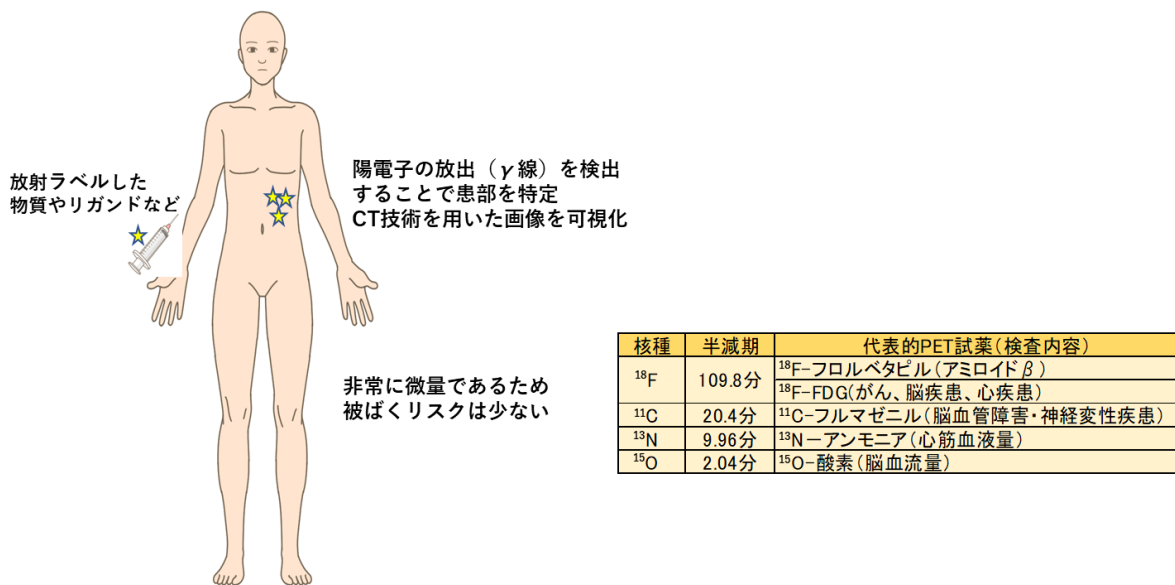
直接確認できる前者がより好ましい。

◆がん診断や脳機能解析に利用されていたPET

PETは、 ^{18}F や ^{11}C などの陽電子放出核種で標識した化学物質（リガンド）を用いる（図表右）。特定の化学物質が、がんなどの患部に集積しやすい性質を利用する。例えば、がん細胞は正常細胞より活動が活発で多くのグルコースを必要とする。 ^{18}F で標識したグルコース誘導体（ ^{18}F -FDG）が集積する部位ががん腫瘍である可能性が高い（図表左）。脳や心臓、肺などの機能解析にもPETが使用される。

陽電子放出核種は、陽電子を放出して崩壊する。放出された陽電子は、即座に電子と結合し高エネルギーの γ 線となる（電子対消滅）。この γ 線を検出し、画像化することでリガンドが集積した患部を特定する（図表左）。小さながん腫瘍も発見できることから、がんの再発や転移の確認に威力を発揮する。放射性物質を投与することから被ばくが懸念されるが、被ばく量は3～5mSvと自然放射能の暴露レベル（年間2.3mSv）の1.5倍程度で、CT検査（5～14mSv）より少ない。半減期が短いため、検査終了後の隔離を必要としない。

現在、日本では、がん診断や脳機能解析などにおけるPET使用に対して健康保険の適用が可能だ。また、レケンビの使用を前提とした、アルツハイマー病患者に対するPET検査にも健康保険が適用される見込みである。



図表 PETの仕組み（左）と代表的なPET核種と試薬（右）（各種資料を元にARC作成）

◆PET試薬：特殊な装置で作る特殊な医薬品

半減期が極めて短い核種（図表右）は（ゆえに不安定でもある）、医療機関内あるいは近傍で調製し、迅速に提供する必要がある。核種の製造には、サイクロトロンと呼ばれる加速器が用いられる（図）。酸素の安定同位体¹⁸Oを含む水（H₂¹⁸O）に加速した陽子（水素イオン）をぶつけて¹⁸Fを得る。作成した¹⁸Fから目的とするPET試薬（¹⁸F-FDGなど）を作製する。PET試薬は放射性物質であることから、取り扱いには注意を要する。被ばくリスクを避けるためには十分な距離と遮へいが必要であり、人体に投与する医薬品であることから無菌環境で調製する。そのため、専門の特殊な施設と教育・訓練された人員が必要となる。



（住友重機工業発表資料を元に ARC 作成）

図 PET試薬のできるまでの工程

◆アルツハイマー病のPET検査可能な施設の普及はこれから

23年10月4日時点で、日本核医学会PET核医学分科会に登録されたPET検査が可能な施設数は229ヵ所、サイクロトロンが設置された施設は151ヵ所となっている。PETは前述のようにがん検査などに主要な用途が限られており、特殊な施設が必要であるため、がんセンターや大学病院などの大規模な医療機関に施設が局在する。アルツハイマー病の診療を行う脳神経内科や精神科へのPET検査施設の設置あるいは既設のPET検査施設との連携はこれからだ。

日本には、約540万人の認知症患者が存在する。また、治療効果が期待できるとされるMCI有病者数は約400万人と推計されている。レケンビが使えるかどうかは、脳でのAβの沈着具合の確認が必要となるため、今後多くのアルツハイマー病が疑われる患者へのPET検査が行われていくだろう。 【毛利光伸】