

脳疾患診断薬「ダットスキャン®静注」の概要と 運動障害疾患分野における今後の展望

日本メジフィジックス株式会社 創薬研究所
大西 崇子

はじめに

新しい診断用放射性医薬品である「ダットスキャン®静注」(以下、本剤)は、2013年9月に製造販売承認を取得し、2014年1月27日より発売された。本剤の有効成分であるイオフルパン (^{123}I) (Fig. 1) は、米国Research Biochemicals Internationals社のNeumeyerらによって1994年に報告されたフェニトロパン系の化合物であり、ドパミントランスポーター (以下、DAT) に対して高い親和性を有している¹⁾。

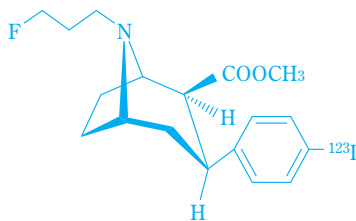


Fig. 1 Structure of ^{123}I -ioflupane

DATは、線条体内に存在する黒質線条体ドパミン神経の終末部に高発現しており、黒質線条体ドパミン神経の終末部より放出されるドパミンの再取込みを行っている膜タンパク質である。パーキンソン症候群の主要な疾患であるパーキンソン病、及びレビー小体型認知症では、黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落に伴い、線条体のDAT密度が低下することが知られている^{2),3)}。

本剤を用いた単一光子放射断層撮影 (以下、SPECT) は、ガンマ線を放出する放射性同位体を含む薬剤を患者に投与し、当該薬剤の脳内分布を画像化することにより、線条体におけるDATの密度を確認するための技術である。Fig. 2に本剤のSPECT断層画像の代表例を示す。本態性振戦やアルツハイマー型認知症など、黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落を伴わない疾患では、水平断層像において、尾状核及び被殻にほぼ均等の放射能分布を認め、その集積は左右対称の三日月型

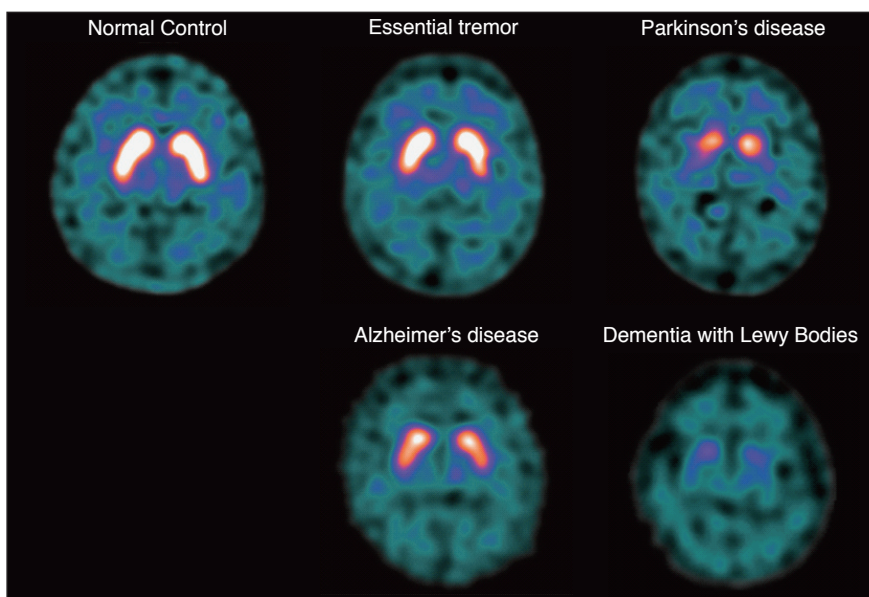


Fig. 2 SPECT images with ^{123}I -ioflupane

又はカンマ型の形状を呈し、バックグラウンドとのコントラストは良好である。一方、パーキンソン病やレビー小体型認知症など、黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落を伴う疾患では、尾状核のみが描出され集積は円形又は卵形の形状を呈するか、線条体への集積が全体的に低下する。

本剤を用いたSPECT検査は、臨床症状やMRIなどの形態学的検査に加えて、黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落の有無に関する情報を提供することにより、パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断精度の向上や治療方針の決定に寄与することが期待される。

本剤に期待される臨床的有用性

1. パーキンソン症候群の早期診断

パーキンソン症候群は、パーキンソン病で見られるパーキンソン症状（パーキンソン病の4大徴候である安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害のうち2つ以上を有する状態）を呈する疾患の総称である。パーキンソン病は、中枢神経系の黒質線条体ドパミン神経細胞の障害による運動障害を主徴とする神経変性疾患であり、パーキンソン症状を呈する患者の約80%を占めると海外で報告されている⁴⁾。パーキンソン症状又は類似の症状を呈する運動障害疾患は複数あり（Table 1）、黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落を伴うものと伴わないものに大別される^{5), 6)}。黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落を伴う疾患は、基本的に抗パーキンソン病薬による治療の対象となる。

Table 1 Movement disorders With/Without striatal dopaminergic deficit^{5), 6)}

With striatal dopaminergic deficit	Without striatal dopaminergic deficit
Parkinson's disease	Drug-induced parkinsonism
Multiple system atrophy	Vascular parkinsonism
Progressive supranuclear palsy	Normal pressure hydrocephalus
	Wilson's disease
	Essential tremor

国際的なパーキンソン病の臨床診断基準としては英国のUK Parkinson's disease society brain bank clinical diagnostic criteria⁷⁾が一般的に用いられ、国内では厚生労働省特定疾患調査研究班（神経変性疾患に関する調

査研究班）の診断基準⁸⁾が用いられる。いずれの診断基準でも主要な診断指標として、臨床症状（パーキンソン症状の4大徴候（安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害）の出現）及び治療所見（抗パーキンソン病薬による症状改善）が用いられている。しかし、パーキンソン病の病初期では、パーキンソン症状が非定型であるか又は軽度に出現し進行が緩徐であるため、診断に時間を要する。このことから、病初期のパーキンソン病患者において、臨床診断をサポートする客観的な生物学的指標が適切な治療管理のために求められている⁹⁾。

近年、複数の臨床研究において、パーキンソン病の治療では抗パーキンソン病薬による早期の治療開始によって予後が改善することが示されており、早期治療開始が主流になっている¹⁰⁾。一方、黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落を伴わない運動障害疾患の場合、外科的手術や抗パーキンソン病薬以外の薬物療法等を第一選択とするため、この点からも黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落を早期に確認することのできる方法が求められている。

線条体のDAT密度は、パーキンソン病の臨床症状が発現する段階において、すでに正常の半分に以下に低下していることが報告されている³⁾。国内外での本剤の第Ⅱ相試験では、軽度のパーキンソン病患者において、パーキンソン症状発現対側の線条体における明らかな本剤の集積低下が示されている。また、初期のパーキンソン症状の見られる患者を3年間経過観察した海外第Ⅲ相試験では、臨床診断に本剤を用いたSPECT断層画像による黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落に関する情報を加えることで、診断の未確定なパーキンソン症候群患者における診断の特異度が向上することが示された。これは、臨床診断の未確定なパーキンソン症候群患者において、本剤を用いたSPECT検査が、抗パーキンソン病薬による治療の必要な患者又は不要な患者を専門医がより正確に判断する上で有用であることを示している。

さらに、診断が未確定なパーキンソン症候群患者を対象とし、本剤を用いたSPECT検査が患者管理に与える影響について長期間の追跡調査を行った海外第Ⅲb/Ⅳ相試験では、臨床診断に本剤を用いたSPECT断層画像の情報が加わった場合、被験者の72.0%（85名）において患者管理の方針に1つ以上の変更がなされた（新たな治療の開始（41名）、治療の中止（18名）、予定していた検査の取りやめ（28名）など）。

以上のことから、既存の臨床診断に本剤を用いたSPECT検査による黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落の有無に関する情報を加えることにより、パーキンソン病の発症早期の段階において精度の高い診断が可能になると考えられ、本剤のSPECT断層画像は専門医が治療方針を決定する上で有用な情報となることが期待される。

2. レビー小体型認知症の早期診断

レビー小体型認知症は、認知症状を必須の臨床症状とし、加えて幻視やパーキンソン症状が高頻度で見られる神経変性疾患である¹¹⁾。1970年代後半に小阪らが報告し¹²⁾、1995年に開催されたレビー小体型認知症に関する国際ワークショップにおいて臨床診断基準（以下、CDLBガイドライン）が作成された¹³⁾。レビー小体型認知症は、幻想、妄想等の精神症状が出やすく抗精神病薬が頻繁に使用されるが、抗精神病薬に対する過敏症を有する。特に、パーキンソン症状等の錐体外路系症状が悪化し、日常生活活動が著しく低下する場合があるため、アルツハイマー型認知症よりも慎重に使用することが求められている¹⁴⁾。また、レビー小体型認知症は、アルツハイマー型認知症よりも転倒による外傷は4倍、誤嚥による肺炎は2倍高いという報告があり¹⁵⁾、転倒が原因で骨折したり、誤嚥から肺炎を繰り返したりするなど、アルツハイマー型認知症とは異なった臨床的特徴がある。これらのことから、誤った診断結果に基づいて治療やケアを進めることは、症状の悪化や介護者の負担増大につながる可能性が高く、疾患の特徴に合わせた治療及びケアのために、レビー小体型認知症の早期診断は非常に重要である^{14), 15)}。

1995年に作成されたCDLBガイドラインの大きな問題点は、特異度は高い(>87%)が感度が低く(22~58%)¹⁶⁾、レビー小体型認知症を見逃していることであった。これを踏まえ、CDLBガイドラインが2005年に第3版¹⁷⁾として改訂されており、この改訂ではDATイメージングによる画像診断結果が重要な示唆症状として追加された。

認知症患者を対象とした本剤の海外第Ⅲ相試験では、組入れから1年後の臨床診断を真のスタンダードとした場合、本剤を用いたSPECT検査の診断能は感度78.5%、特異度92.8%であった。さらに、剖検時の病理診断を真のスタンダードとした海外医師主導試験では、本剤を用いたSPECT検査の診断能は、感度77.8%、特

異度84.6%であり、臨床診断の診断能（感度：77.8%、特異度：46.2%）を上回っていた。

CDLBガイドライン第3版¹⁷⁾において、レビー小体型認知症の臨床的な特徴を表す最も重要な症状は中核症状であるが、示唆症状は中核症状に次いで重要な症状である。示唆症状のうち、DATイメージングによる黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落の確認以外の項目は臨床症状による基準であるため、レビー小体型認知症の病態を客観的に示すことのできる項目はDATイメージングのみである。少なくとも1つの中核項目が確認されpossible DLB（レビー小体型認知症疑い）と診断された場合に、本剤によるSPECT検査で黒質線条体ドパミン神経の変性・脱落が確認されればprobable DLB（レビー小体型認知症ほぼ確実）となるなど、当該検査はレビー小体型認知症をより正確に把握する上で必須となっている。

以上のことから、本剤のSPECT断層画像は、possible DLBと判定された症例について、probable DLBとしての可能性を専門医がより正確に判断し治療やケアの方針を決定する上で有用な情報となることが期待される。

運動障害疾患分野における今後の展望

初期のパーキンソン症状の見られる患者を3年間経過観察した海外第Ⅲ相試験では、臨床診断でパーキンソン病と診断されたにも関わらず本剤によるSPECT検査で異常のない症例が21%報告されており¹⁸⁾、これらの患者はSWEDD（Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit）と呼ばれ、本剤が新しい診断基準を提供することとなった。SWEDDは診断困難な本態性振戦などを含むと考えられており、既存の臨床診断ではパーキンソン病と誤診されてしまう¹⁸⁾。本剤はパーキンソン病が疑われる又はパーキンソン病と臨床診断された患者集団からSWEDDを除外することが可能であり、パーキンソン病患者の適切な患者管理やSWEDD症例における無用な抗パーキンソン病薬の長期投与の回避に寄与することが期待される。また、今後の新規抗パーキンソン病薬の治験では、SWEDDを除外してより正確にパーキンソン病患者を組入れることが必要になってくると思われる。

抗パーキンソン病薬の開発に本剤が利用されている事例として、日本、米国及び欧州の計10箇国で2006~2009年に実施された「Pramipexole On Underlying Disease (PROUD) study」がある¹⁹⁾。当該試験は、早

期パーキンソン病患者535名を対象に、薬物治療の開始時期の違いによる臨床転帰を比較するプラミペキソールの第IV相試験であり、副次評価項目の一つとして、ベースライン時と15箇月後に本剤を用いたSPECT検査を実施し、DAT密度の変化を比較している。

さらに、2010年に米国、英国、ドイツ、イタリア及びオーストリアにおいて「The Parkinson's Progression Markers Initiative」(以下、PPMI)が開始された²⁰⁾。PPMIは新規抗パーキンソン病薬の開発に有用な客観的な生物学的指標(バイオマーカー)の探索を目的とする初めてのプロスペクティブ多施設共同研究であり、パーキンソン病患者400名、健康成人200名及びSWEDD約70名を対象に、神経学的観察、並びに脳脊髄液検査、画像検査及び遺伝子検査を実施して、3~5年間にわたり病態進行を追跡調査する²¹⁾。PPMIの画像検査では、本剤による黒質線条体ドパミン神経細胞の変性・脱落の有無の検査が評価項目となっている。本剤による検査所見の経時的な変化と臨床での病状改善効果又は問題症状発生率の関連性に関する知見が蓄積されることで、近い将来、本剤が新規抗パーキンソン病薬の開発の標準的評価項目となる可能性がある。

今後、本剤のSPECT断層画像の視覚的評価に加えて、信頼性の高い定量法を開発することにより、本邦発の抗パーキンソン病薬であるトレリーフ®(一般名:ゾニサミド)のように神経保護作用などの新しい機序を有する治療薬や、iPS細胞由来神経細胞移植による機能再生治療法など、新しい治療薬や治療法の開発において、本剤によるSPECT検査が標準的な評価方法となり、パーキンソン病治療の発展に貢献することが望まれる。

引用文献

- 1) J.L. Neumeier, S. Wang, Y. Gao, R.A. Milius, N.S. Kula, A. Campbell, R.J. Baldessarini, Y. Zea-Ponce, R.M. Baldwin and R.B. Innis, *J. Med. Chem.*, **37**, 1558 (1994).
- 2) H.B. Niznik, E.F. Fogel, F.F. Fassos and P. Seeman, *J. Neurochem.*, **56**, 192 (1991).
- 3) M.A. Piggott, E.K. Perry, E.F. Marshall, I.G. McKeith, M. Johnson, H.L. Melrose, J.A. Court, S. Lloyd, A. Fairbairn, A. Brown, P. Thompson and R.H. Perry, *Biol. Psychiatry*, **44**, 765 (1998).
- 4) 久野 貞子, 老年精神医学雑誌, **19**, 1167 (2008).
- 5) S. Fahn, *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, **991**, 1 (2003).
- 6) A. Rajput, C.A. Robinson and A.H. Rajput, *Neurology*, **62**, 932 (2004).
- 7) W.R.G. Gibb and A.J. Lees, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, **51**, 745 (1988).
- 8) 厚生省特定疾患・神経変性疾患調査研究班(班長:柳澤信夫), “厚生省特定疾患神経変性疾患調査研究班パーキンソン病診断基準 1995年度研究報告書”(1996), p.22-7.
- 9) E. Tolosa, T.V. Borghet and E. Moreno; the DaTSCAN Clinically Uncertain Parkinsonian Syndromes Study Group, *Mov. Disord.*, **22**, 2346 (2007).
- 10) 水野 美邦, “神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療”, 第4版, 医学書院 (2010), p.938-71.
- 11) 水野 美邦, “神経内科ハンドブック 鑑別診断と治療”, 第4版, 医学書院 (2010), p.928-30.
- 12) K. Kosaka, S. Oyanagi, M. Matsushita and A. Hori, *Acta Neuropathol.*, **36**, 221 (1976).
- 13) I.G. McKeith, D. Galasko, K. Kosaka, E.K. Perry, D.W. Dickson, L.A. Hansen, D.P. Salmon, J. Lowe, S.S. Mirra, E.J. Byrne, G. Lennox, N.P. Quinn, J.A. Edwardson, P.G. Ince, C. Bergeron, A. Burns, B.L. Miller, S. Lovestone, D. Collerton, E.N.H. Jansen, C. Ballard, R.A.I. de Vos, G.K. Wilcock, K.A. Jellinger and R.H. Perry, *Neurology*, **47**, 1113 (1996).
- 14) C. Frank, *Can. Fam. Physician*, **49**, 1304 (2003).
- 15) H. Hanyu, T. Sato, K. Hirao, H. Kanetaka, H. Sakurai and T. Iwamoto, *Eur. J. Neurol.*, **16**, 212 (2009).
- 16) D.S. Knopman, S.T. DeKosky, J.L. Cummings, H. Chui, J. Corey-Bloom, N. Relkin, G.W. Small, B. Miller and J.C. Stevens, *Neurology*, **56**, 1143 (2001).
- 17) I.G. McKeith, D.W. Dickson, J. Lowe, M. Emre, J.T. O'Brien, H. Feldman, J. Cummings, J.E. Duda, C. Lippa, E.K. Perry, D. Aarsland, H. Arai, C.G. Ballard, B. Boeve, D.J. Burn, D. Costa, T. Del Ser, B. Dubois, D. Galasko, S. Gauthier, C.G. Goetz, E. Gomez-Tortosa, G. Halliday, L.A. Hansen, J. Hardy, T. Iwatsubo, R.N. Kalara, D. Kaufer, R.A. Kenny, A. Korczyn, K. Kosaka, V.M.-Y. Lee, A. Lees, I. Litvan, E. Londos, O.L. Lopez, S. Minoshima, Y. Mizuno, J.A. Molina, E.B. Mukaetova-Ladinska, F. Pasquier, R.H. Perry, J.B. Schulz, J.Q. Trojanowski and M. Yamada; the Consortium on DLB, *Neurology*, **65**, 1863 (2005).

- 18) V.L. Marshall, C.B. Reiningger, M. Marquardt, J. Patterson, D.M. Hadley, W.H. Oertel, H.T.S. Benamer, P. Kemp, D. Burn, E. Tolosa, J. Kulisevsky, L. Cunha, D. Costa, J. Booij, K. Tatsch, K.R. Chaudhuri, G. Ulm, O. Pogarell, H. Höffken, A. Gerstner and D.G. Grosset, *Mov. Disord.*, **24**, 500 (2009).
- 19) A.H. Schapira, M.P. McDermott, P. Barone, C.L. Comella, S. Albrecht, H.H. Hsu, D.H. Massey, Y. Mizuno, W. Poewe, O. Rascol and K. Marek, *Lancet Neurol.*, **12**, 747 (2013).
- 20) “Parkinson’s Progression Markers Initiative, Investigators Meeting; March 18-19, 2010 NY.”, PPMI (Parkinson’s Progression Markers Initiative) ホームページ, <http://www.ppmi-info.org/wp-content/uploads/2012/11/March-2010-Investigators-Meeting-Slides.pdf> (参照 2014/5/8).
- 21) “The Parkinson’s Progression Markers Initiative (PPMI), Date of Protocol: October 14, 2013, Final Version: 8.0”, PPMI (Parkinson’s Progression Markers Initiative) ホームページ, <http://www.ppmi-info.org/wp-content/uploads/2014/01/PPMI-AM7-Protocol.pdf> (参照 2014/5/8).