

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

MCIを対象とするアルツハイマー病の
早期診断に関する多施設共同研究に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊藤 健吾

平成18（2006）年 3月

目 次

I. 総括研究報告

- MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 ----- 1
伊藤 健吾

II. 分担研究報告

1. アルツハイマー病の診断におけるFDG-PETの数値解析に関する研究 ---- 3
伊藤 健吾
2. MCIにおけるMRI拡散強調画像のFA値の意義に関する研究 ----- 7
福山 秀直
3. MCIにおけるFDG-PET検査の有効性に関する研究 ----- 9
千田 道雄
4. 3D-SSPを使った脳ブドウ糖代謝画像と脳血流画像の標準変更時の誤差の検討
若年者と高齢者の検討に関する研究 ----- 13
尾内 康臣
5. MCIを対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究 (SEAD-J)
におけるMCIの診断基準に関する研究 ----- 17
鷲見 幸彦

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ----- 19

IV. 研究成果の刊行物・別刷

- V. 添付資料 1
2
3

MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究

主任研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター部長

本研究は MCI を対象とした前向き多施設共同試験により、アルツハイマー病（AD）の早期診断に関する FDG-PET の有用性を中心とする科学的エビデンスの確立を目的としている。本年度は研究初年度として、以下のような検討を行った。1）研究実施計画の詳細を検討し、確定した。2）PET、MRI、神経心理検査の実施細目を検討し、症例登録用紙、症例記録用紙等の作成を行った。3）大学病院医療情報ネットワーク研究センター（UMIN）と共同で、臨床試験登録、症例の web 登録システムの開発、研究ホームページの開設などを行った。4）以上の経過を経て平成 17 年 12 月より症例登録を開始した。また、各分担研究者は本研究と関連する個別研究をそれぞれ行った。

分担研究者

福山秀直 京都大学大学院医学研究科教授
千田道雄 先端医療センター研究所副所長
尾内康臣 県西部浜松医療センター医長
鷺見幸彦 国立長寿医療センター部長

討と症例登録用紙、症例記録用紙等の作成

3）臨床試験登録、症例の web 登録システムの開発、研究ホームページの開設
4）症例登録の開始

また、各分担研究者は本研究と関連する個別研究を以下のように行った。

A. 研究目的

本研究では AD の早期診断において現状で最も期待されている FDG-PET に MRI、神経心理検査も比較の対象に加えて軽度認知障害（MCI）を対象とした前向き多施設共同試験により、AD の早期診断に関する FDG-PET の有用性を中心に日本発の高いレベルのエビデンスを確立することを目的とする。その研究成果を日本における AD の診療体系に反映させることでエビデンスに基づく AD の早期診断、早期治療が可能となり、高齢化社会における社会的要請にも応えることができる。

5）FDG-PET 画像の数値診断法 AD-tusm の検討（伊藤）

6）アルツハイマー病の早期診断における MRI 拡散強調画像 FA 値の有用性に関する検討（福山）

7）PET 画像の評価法と診療に与えるインパクトについての検討（千田）

8）画像統計解析ソフト 3D-SSP の PET の脳血流画像への適用についての検討（尾内）

9）本研究で採用する MCI の診断基準に関する検討（鷺見）

B. 研究方法

全体研究としては下記のように検討を進めた。

- 1）研究実施計画の詳細を検討と確定
- 2）PET、MRI、神経心理検査の実施細目を検

C. 結果

全体研究の結果は以下のとおりである。

- 1）研究実施計画の検討では、細目の追加・修正を行う過程で臨床経過観察の期間について、MCI から AD への移行をより多数例で確認するため、研究グループとしては長寿総合科学研究

事業としての研究期間が終了後も臨床経過観察を行うこととした（資料1）。

2) 症例登録用紙、症例記録用紙等の作成した（資料2）。

3) 臨床試験登録（UMIN Clinical Trials Registry）、症例の web 登録システムの開発、研究ホームページの開設を行った（資料3）。

4) 症例登録の開始は当初の予定より遅れ、平成17年12月から開始した。

また、個別研究の結果は以下のとおりである。

5) FDG-PET 画像の数値診断法 AD-tusm の検討では、AD の診断における有用性を確認した（伊藤）。

6) アルツハイマー病の早期診断における MRI 拡散強調画像 FA 値の有用性に関する検討では MCI 段階での有用性が示唆された（福山）。

7) 研究実施において PET 画像はブラインドによる中央読影とすること、また、PET 検査の診療に与えたインパクトを評価することが重要であること示された（千田）。

8) PET の脳血流画像も脳ブドウ糖代謝画像と同様に画像統計解析ソフト 3D-SSP で扱えること示した（尾内）。

9) 本対象とする Amnesic MCI の診断基準を明確にするため、操作的基準を設けた（鷺見）。

D. 考察

全体研究としては当初スケジュールより進捗の遅れが見られたが、研究実施計画の追加・修正、web 登録システムの整備等により、レベルの高い臨床試験として症例登録を開始できた。平成18年度は症例登録開始時期の遅れを可能な限り取り戻すため、可及的速やかに症例登録を進めるとともに、登録終了後に臨床データおよび画像データの解析を行う必要がある。

分担研究者による個別研究では研究実施計画の確定に必要な関連する項目の検討がなされた他、二次的な画像解析に係わる種々の検討がなされ、全体研究の今後の進展に寄与すると

考えられた。

E. 結論

MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究の初年度としてスケジュール的な遅れはあったが、レベルの高い臨床試験としての体裁を整備して症例登録を開始した。また、関連する個別研究も全体研究に寄与するものであった。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

研究成果の刊行に関する一覧表および分担研究報告書参照。

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

アルツハイマー病の診断におけるFDG-PETの数値解析に関する研究

分担研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部部長

「MCI（軽度認知障害）を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設研究（SEAD-Japan）」の初年度において、MCIに対するFDG-PET検査の有用性を明らかにするために、画像を統計学的に解析してえた数値で診断する方法AD-tsumの検討を行った。AD-tsum法は、アルツハイマー病と健常者の鑑別に非常に高い診断能を示した。また、MCIにおけるconverterとnon-converterの予測にも有用である可能性が示された。

A. 研究目的

厚生労働科学研究・長寿科学総合研究事業「MCI（軽度認知障害）を対象とするアルツハイマー病（AD）の早期診断に関する多施設研究（SEAD-Japan）」は、amnesic MCI (mild cognitive impairment, Petersen 1997) の患者を対象に、FDG-PETによる脳糖代謝低下とMRIによる脳萎縮の評価を行い、アルツハイマー病への進展を予測する上での有用性を検討する研究である。

本年研究の初年度の分担研究として、アルツハイマー病の統計学的数値診断の検討を行った。先行研究によると、MCIからADへのconverterとnon-converterでは、群間比較では脳糖代謝変化に統計学的に有意差が認められるが、個々の症例では必ずしも明確に鑑別できるとは限らないことが予想される。また、ADと健常者の鑑別であってもその正診率は100%ではない。解決法の一つとして期待されるAD-tsum法の有用性の検討を行った。同方法は、個々の症例における脳糖代謝変化のADらしさを、統計学的な数値として表す方法で、分担研究者も参画した欧州連合および日本の多施設共同研究で開発された。

B. 研究方法

対象とした患者は、AD (NINCDS-ADRDA) 36例 (69.7±7.5 (51-79) 歳), amnesic MCI 5例 (75.5±2.0 (72-77) 歳) うちconverter 2例, non-converter 3例, そして subjective memory complaint 3例 (55-71 歳), 健常対照群 (volunteers) 35例 (64.7±7.0 (50-77) 歳) だった。

PET camera は、ECAT EXACT HR47 で、370 MBq [F-18] FDG 静注 40 分後から 10-20 分間撮像した。こうして得た脳 FDG PET 画像から AD-tsum 値を計算し、5%の危険率に対応する値をカットオフ値として診断した。また、同画像に対して 3D-SSP 処理を行って、断層像とあわせて視察により 5 段階評価で診断した。

C. 結果

AD-tsum 法は、画像的には AD 36 例中 34 例を AD, 2 例を健常と診断した。また健常者 35 例全例を健常者と診断した。感度 0.94, 特異度 1, 正診率 0.97, 陽性適中率 1, 陰性適中率 0.95 であった。偽陰性となった一例は、AD 的な糖代謝低下はあるものの、その程度はきわめて微弱であった。AD-tsum 値は 9462 (診断閾値 11089) で、AD であると診断してそれ

が間違いである危険率は $P < 0.091$ であった。Converter 2 例, non-converter 3 例を全例正しく予測診断できた (図 1)。

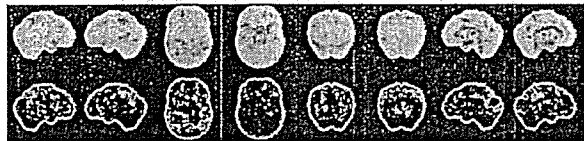


図 1. Converter 症例. AD-tsum 値 14297. $P < 0.01$

Subjective memory complaint だけの症状の一例では, AD-tsum 値は 2003 で, AD であると診断してそれが間違いである危険率は $P < 0.224$ であった。

D. 考察

AD-tsum 法の原理はつぎのようなものである。まず, PET マルチセンター・スタディで得られたアルツハイマー病と健常者の大規模データベースを元に, 健常者との比較においてアルツハイマー病で脳糖代謝が特異的に低下する部位を標準脳座標系上であらかじめ決定しておく。これを AD-mask と呼ぶ。個々の症例の PET 画像を解剖学的に標準化し, あらかじめ標準化されて用意された大規模健常者データベースと間で pixel by pixel の t 検定を行う。そして, 前述の AD-mask 内 t 値の総和を AD-tsum 値として求める。

従って, AD-tsum 値が高いほど, 糖代謝変化が AD 的特徴を持つことを意味する。

今回の用いたカットオフ値 (診断閾値) は, AD であると診断してそれが間違いである危険率が 0.05 の値 (AD-tsum 値 11089) を採用した。今回の検討の診断成績が高特異度よりになったのは, それが原因と考えられる。

個々の症例の診断で見た場合, AD-tsum 値で 11089 に達しない AD の症例が存在する。危険率という尺度で行う統計学的診断が避けることが出来ない点である。逆に言えば, FDG PET 画像がどの程度 AD 的か数量的に示す

ことで, 臨床診断の補助として役立つことが期待できる。

また, 図 2 に示すように, カットオフ値の近傍には, これに近い値を示す領域には, 種々の病的状態が存在すると考えられる。

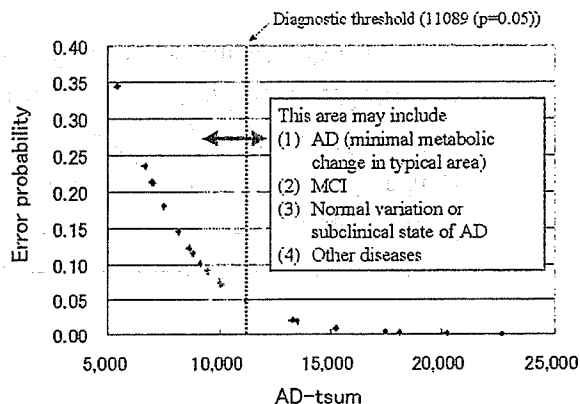


図 2. AD-tsum 値と危険率

今回の症例では, MCI から AD への進展を正確に予測できたが, 症例が少なくさらなる検討が必要である。

E. 結論

AD-tsum 法は, AD か正常かの診断に高い精度を持ち, AD の補助診断法としてゆうようであると考えられる。今後は, さらに大規模なデータにおいて, MCI からの convert の予測能を評価することが必要である。

共同研究者, 協力者

国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部 加藤隆司, 河津省司, 旗野健太郎, 中村昭範
国立長寿医療センター神経内科 鷺見幸彦, 武田章敬, 新畑 豊, 阿部祐士, 岩井克成, 放射線科 二橋尚志, 加藤力雄

F. 研究発表

論文発表

伊藤健吾, 加藤隆司, 阿部祐士, 新畑 豊:
パーキンソン病および類縁疾患の PET/SPECT.
脳の形態と機能, p117-125, 振興医学出版社,

東京, 2005

学会発表

(1) Kengo Ito. PET/SPECT for dementia. International Symposium Functional and Molecular Imaging of Stroke and Dementia: Updates in Diagnosis, Treatment, and Monitoring, October 15, 2005, Kyoto

(2) Kato T, Ito K, Abe Y, Washimi Y, Arahata Y, Iwai K, Kawatsu S, Nagano-Saito A, Nihashi T, Hayasaka K, Nakamura A, Hatno K, Kachi T. A clinical study of the imaging diagnosis of Alzheimer's disease with FDG-PET and AD-tsum method. Featured Research session in the 45th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine Nov 11-13, 2005, Tokyo, Japan

G. 知的財産の取得

なし

MCIにおけるMRI拡散強調画像のFA値の意義

分担研究者 福山秀直 京都大学大学院医学研究科教授

研究要旨 アルツハイマー病の high risk 群とされる amnesic mild cognitive impairment (MCI) を対象として、PET による脳ブドウ糖代謝 (FDG-PET) および MRI 拡散強調画像 (DTI) によって得られる拡散異方性の指標である FA 値を求めた。FDG-PET では、MCI 群と年齢を一致させた健常群との間に有意差を認めなかった。両側海馬皮質下にて FA 値の有意な低下を認めた。MRI 拡散強調画像によって得られた FA 値の低下所見が MCI に特異的所見であると考えられた。また、FA 値の測定がアルツハイマー病の早期診断に有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

神経線維微細構造の統合性を反映するとされる拡散テンソル画像 (DTI) が、Mild cognitive impairment (MCI) の白質病変を描出する早期画像診断として有用であるかについて検討した。また、同時に脳代謝 PET 画像を検討した。

B. 研究方法

臨床的に Petersen らの提唱する amnesic MCI の定義 (Petersen RC, et al. 2001) を満たす患者群 13 名 (男性 5 名、女性 8 名) と、健常群 6 名 (男性 1 名、女性 5 名) を対象とした。ただし、MRI 画像にてラクナ、皮質梗塞など脳血管性病変を示唆する信号変化を認めるものは除外した。

全例に対して FDG-PET 画像 (Advance, General Electric Medical Systems) と 3T-MRI 画像 (Trio, Siemens) を施行し

た。MRI 拡散強調画像では拡散異方向性 (fractional anisotropy, FA) 値を算出した。FDG-PET 画像では regions of interest 法を用いて、各脳皮質の対小脳カウント値比を求めた。また、MRI 拡散強調画像においては皮質下白質の FA 値を測定した。

[倫理面での配慮]

本研究は京都大学附属病院の倫理委員会の承認を得て、すべての被検者に口頭および文書にて十分な説明を行い、文書にて同意を得て施行された。

C. 研究結果

FDG 画像では MCI 患者群と健常者群の間に有意差を指摘できなかった。MRI 拡散強調画像では両側海馬皮質下 (海馬采) FA 値の低下が有意に認められた (図 1)。

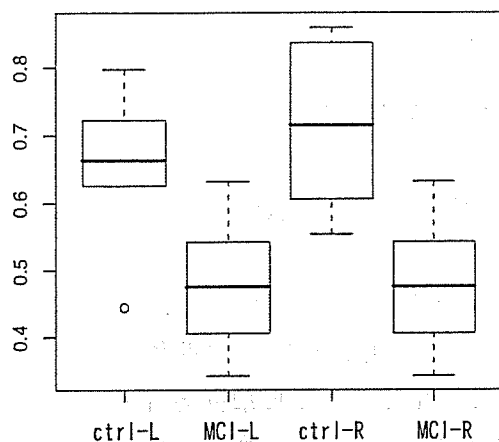


図 1. 海馬采における FA 値の比較

(MCI-L: MCI 症例の左側、MCI-R: MCI 症例の右側、ctrl-L: 健常者の左側、ctrl-R: 健常者の右側、左右ともに MCI と ctrl の間に有意差 $p < 0.05$ を認めた)

D. 考察

今回対象とした MCI 群は、症状として記憶障害のみを有する群である。記憶の中核と考えられている海馬にて FA 値の低下を認めたことは、この症状に合致する所見と考えられる。MCI 群にはアルツハイマー病の初期と考えられる症例から、今後少なくとも数年は症状の進展を認めない群が混在している。海馬における FA 値の低下は、両群に共通する症状である記憶障害に対応する海馬を含む神経線維の障害を表すものであると考えられた。また、アルツハイマー病に移行する群と移行しない群について、海馬を含めた FA 値が有用である可能性が考えられる。

E. 結論

MRI 拡散強調画像によって得られた FA 値の低下所見が MCI に特異的所見であると考えられた。また、アルツハイマー病

の早期診断に有用である可能性が示唆された。

F. 研究発表

吉田英史、福山秀直、その他、第 47 回日本神経学会総会発表予定 (2006 年 5 月 11~13 日: 東京)

G. 所有権の所得状況

実用新案、特許の所得なし

MCIにおけるFDG-PET検査の有効性に関する研究

分担研究者 千田道雄 先端医療振興財団先端医療センター研究所副所長

「MCI（軽度認知障害）を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設研究（SEAD-Japan）」の初年度において、MCIに対するFDG-PET検査の有用性を明らかにするプロトコールを作成するため、先端医療センターにて実施している「もの忘れ精密検査」の症例を検討する一方、米国での類似の研究の状況を調査した。その結果、PET画像の読影はブラインドによる中央読影とすること、さらに、各施設でのPET検査の結果がその後の診療にどのようなインパクトを与えたかを評価することが重要であることがわかった。

A. 研究目的

厚生労働科学研究・長寿科学総合研究事業の「MCI（軽度認知障害）を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する多施設研究（SEAD-Japan）」では、もの忘れを訴えるが認知症に至らないいわゆる amnesic MCI の患者を対象に、FDG-PET による脳糖代謝のイメージングとMRIによる脳萎縮の評価を行い、その後3年間認知機能を追跡してアルツハイマー病に進展するかどうかを評価し、PETやMRIのアルツハイマー病早期診断に対する有効性を明らかにする。

本年度はこの研究の初年度であり、分担研究として、先端医療センターにて以前より実施しているもの忘れ患者を対象とするPET検査の症例を調査した。また、PET画像の評価判定方法に関して、類似の前向き研究が進行中の米国の状況を調査した。これらに基づいて、このSEAD-JapanのプロトコールにおけるPETの方法の詳細をデザインした。

B. 研究方法

先端医療センター（神戸市中央区）にて実施している「もの忘れ精密検査」を受診して

FDG-PETとMRI検査を受けた患者で、その後1年以上経過を追跡した症例を調査した。

「もの忘れ精密検査」とは、神戸市内と近辺の提携医療機関からもの忘れを訴える患者の紹介を受け、先端医療センターにて詳細な問診・診察とFDG-PET検査、MRI検査、神経心理学的検査、血液検査などを行い、検査結果を総合的に判定して紹介医師に報告するもので、私費診療で行われている。

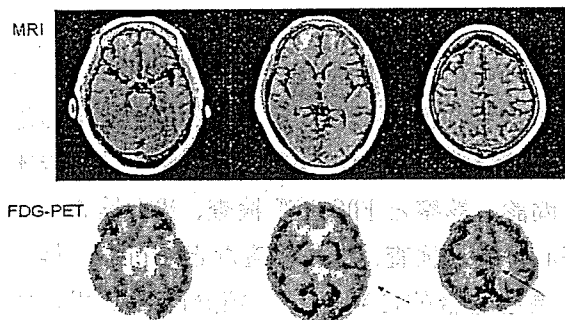
さらに、症例調査に基づき、SEAD-JapanのプロトコールにおけるPET画像の評価判定方法について検討した。その際、今年度招へい研究員として来日したUCLAのSilvermanらによって米国で行われている同様の研究の状況を参考にした。

C. 結果

先端医療センターの「もの忘れ精密検査」にて経験した1症例を図に示す。

本症例は77歳女性で、初回検査の2年ほど前より物をなくすことが増えたことを自覚し、1年ほど前より初めての場所へ行く際にバスの乗継ができずとまどうことがみられた。初回検査では、もの忘れの訴え以外に

は精神神経学的症候を認めず、MMSE 28 点、ADAS-Jcog 3 点、WMS-R LM 8 Delay 3、CDR 0.5 と、神経心理学的検査上は認知機能はよく保たれていた。MRI では基底核周囲に微小脳梗塞を認めたが海馬領域を含めて目立った萎縮は無かった。FDG-PET 検査では、頭頂側頭連合野および後部帯状回から楔前部にかけて糖代謝の低下が認められ(矢印)、いわゆるアルツハイマーのパターンを示した。これらの所見に基づき、依頼医師に対してアルツハイマー型認知症の可能性が示唆されるむね報告した。初回検査から9ヶ月後には、MMSE 24 点、ADAS-Jcog 4 点と、軽度の認知機能の低下が見られた。さらに初回検査から12ヶ月後にはMMSE 21 点、ADA-Jcog 10 点と、さらに認知機能の低下が見られた。



本症例は、初回検査時は認知機能がよく保たれ、MRI でも特にアルツハイマーを疑う異常所見を認めなかったが、FDG-PET にてアルツハイマーパターンの糖代謝低下が認められ、その後の経過観察でアルツハイマー型認知症と診断された症例である。

D. 考察

ここで提示した症例のように、もの忘れを訴えるがそれ以外に精神神経学的症候を認めず、神経心理学的検査でも認知機能がよく保たれている患者(いわゆる amnesic MCI)で、MRI でも目立った異常所見を認めないが、FDG-PET にて頭頂側頭連合野および後部帯状回から楔前部にかけて糖代謝の低下(いわゆる

アルツハイマーのパターン)が認められる例が散見される。このような患者を追跡すると、認知機能の低下を示し、臨床的なアルツハイマー型認知症に進行する例がしばしば経験される。したがって、FDG-PET はアルツハイマー型認知症の早期診断に役立つことが期待され、外国ではそれを示唆する論文もいくつか出ている。実際に先端医療センターなどですでに診療として行われている現状であるが、それをサポートする臨床研究データは、とくにわが国ではいまだ不十分である。したがって、わが国でそれを実証する前向き研究を行う意義がある。

先端医療センターの「もの忘れ精密検査」は診療として行っているため、PET 画像の読影の際には、病歴と臨床所見、神経心理学的検査結果および MRI 画像を含むすべての情報を参照し、総合診断を行っている。しかし、研究として PET 検査の診断能を評価するためには、PET 画像だけでどれだけの診断精度が得られるかを評価しなければならない。各施設での PET 画像の読影評価の際には、これらの背景情報を伏せてブラインド読影を強いることは実質的に不可能である。また、施設によって、さらに同じ施設でも日によって、経験の異なる医師が読影する。そこで、これらの条件を一定にした PET 画像のみの診断精度を評価するため、「中央読影」として、あらかじめ決めた複数の医師が、同じ画像を同じ条件で観察して、しかも他の情報を参照しないブラインドで読影を行うことが望ましい。ただし、加齢変化を考慮するために年齢を、また器質的病変や脳の形態異常や萎縮を考慮するために MRI 画像を、それぞれ参照する必要がある。Silverman らが米国で実施している多施設研究でも、読影は年齢と MRI 画像のみを参照する方式で行われている。なお、PET 画像の読影判定方法としては、アルツハイマーに特徴的な、頭頂側頭連合野および後

部帯状回から楔前部にかけて糖代謝の低下が見られるかどうかを判定し、さらにFDG-PET画像のパターンを正常型、AD型、FTD型など7つに分類する Silverman の方法 (Silverman, JAMA 2001; 286:2120-2127) が適当である。また、これらを評価判定したときの「確信度」も指標として役立つ可能性がある。

一方、各施設でのPET検査結果が当該患者のその後の診療にどのようなインパクトを与えたかを評価することも重要である。PET検査の結果を主治医に報告すればその後の治療にバイアスがかかるが、わが国では、結果を主治医に報告しないというプロトコルでは主治医や患者の協力を得ることが困難である。むしろ、PET検査の結果をどのような言葉とニュアンスで主治医に報告したか、そしてそれがその後の診療にどのようなインパクトを与えたかを評価することが重要である。将来MCI患者に対するFDG-PET検査が広く診療として行われる可能性を想定すると、このようなインパクトの評価は、医療経済効果の評価するための基礎データにもなる。

E. 結論

amnesic MCI患者から将来アルツハイマー型認知症に進行する群を見出すために、FDG-PET検査が有用である可能性が大いにあり、わが国で前向き研究を行う意義ある。その際に、PETの診断精度をより正確に評価するためには、PET画像の読影は中央読影として、年齢とMRI画像だけを参照するブラインド形式で行うべきである。一方、将来MCI患者に対するPETが診療として広く行われる可能性を考えると、各施設でのPET検査の結果がその後の診療にどのようなインパクトを与えたかを評価することも重要である。そのため、各施設でのPETの読影はすべての

臨床情報を参照する総合診断として行い、主治医にどのように報告しそれによって診療方針がどのように変わったかを記録すべきである。

本年度SEAD-Japanのプロトコルを作成する際には、このような考え方に基づいてPETの方法の詳細を決めた。

共同研究者、協力者

先端医療センター 分子イメージング研究グループ 河内崇、坂本攝、塩崎俊城、濱中大三郎、北田香織、松本圭一、清水敬二、前田知子、富永英之。

先端医療センター 看護科 米谷久美子、鈴木美帆。

カリフォルニア大学ロサンゼルス校 ダニエル・シルバーマン。

F. 研究発表

論文発表

1. Nakamoto Y, Sakamoto S, Okada T, Matsumoto K, Minota E, Kawashima H, Senda M. Accuracy of image fusion using a fixation device for whole-body cancer imaging. *Am J Roentgenol.* 2005;184 (6) :1960-6.
2. Matsumoto K, Kitamura K, Mizuta T, Tanaka K, Yamamoto S, Sakamoto S, Nakamoto Y, Amano M, Murase K, Senda M. Performance characteristics of a new 3-D continuous-emission and spiral-transmission high-sensitivity and high-resolution PET camera evaluated with the NEMA NU 2-2001 standard. *J Nucl Med.* 2006;47 (1) :83-90

G. 知的財産の取得

なし

3D-SSP を使った脳ブドウ糖代謝画像と脳血流画像の標準変換時の誤差の検討

若年者と高齢者の検討

分担研究者 尾内康臣 県西部浜松医療センター医長

3D-SSP のパッケージソフトである Neurostat の処理過程で、 $H_2^{15}O$ を用いた脳血流(CBF)画像のテンプレートでも精度良く標準化されるか否かを、 ^{18}F FDG 画像テンプレートと比較検討した。さらに、それらを若年健常者と高齢健常者にかけて検討した。結果は、 $H_2^{15}O$ の標準化後の基準点は、coreg を使って ^{18}F FDG に重ね合わせた後に swarpreg で標準化する方が、stereo のみで標準化する時よりも誤差は小さいことがわかった。健常人では、若年と高齢者に関係なく、CBF 画像テンプレート使用時の誤差は上記過程で行うことが望ましい。 $H_2^{15}O$ 脳 PET 画像も Neurostat によって脳血流の脳表変化を評価でき、代謝画像と直接比較することが可能である。この予備的検討から、今後の認知症患者の脳内反応性を調べる PET に応用できると思われた。

A. 研究目的

3D-SSP は元来組織コントラストの良い ^{18}F FDG を利用した統計画像解析ソフトで、今では血流トレーサーを用いた SPECT にも広く応用されている。脳組織の代謝と血流は共役していると考えられているが、病態によってはしばしば乖離することがある。一人の患者で上記を評価することは個々人の治療を考える上で重要である。その病態評価をする前に重要な基礎的検討をした。今回、 $H_2^{15}O$ と ^{18}F FDG 画像を NEUROSTAT のテンプレートを用いて標準化し、両者の標準化画像の位置ずれを検証した。健常者 29 名に対し、同一日に $H_2^{15}O$ と ^{18}F FDG-PET を施行した。 $H_2^{15}O$ と ^{18}F FDG の両画像上に周囲の pixel より突出した基準点を設定し、Stereo プログラムで標準化した後に両画像間で基準点が 3 次元方向にどれだけずれているかを検討した。その結果、両基準点はほとんどの被験者でよく一致し、ずれは最大 3 pixel (6.75mm) だった。 $H_2^{15}O$ 脳 PET 画像も NEUROSTAT によって脳血流の脳表変化を評価

でき、代謝画像を直接比較することが可能である。

B. 研究方法

<PET 測定>

装置 浜松ホトニクス製頭部用 PET SHR12000

被検者 正常若年者 29 人、平均 46.8

正常高齢者 8 人、平均 72.6 歳

解析プログラム Neurostat (UNIX 版)

解析プラットフォームは SUN

SPARCstation(Blade2500)を使用した。

<画像解析>

2 種類の標準化の方法: 1) $H_2^{15}O$ 画像をそのまま stereo 処理で標準化する。2) $H_2^{15}O$ 画像をまず coreg オプションを使って FDG 画像に重ねた後に、warpreg を使って標準化する。標準化誤差の検討: オリジナルの脳表に基準点を置き、標準変換後に 2 種類の方法でどの程度基準点がずれているかを検討した。この解析を若年者と高齢者集団で行った。

C. 結果

誤差 = $ABS([FDG_pixel] - [H2O_pixel])$
 を計算すると下記のようになった。

stereo 法での誤差

x	y	z
0.72±0.73	0.96±0.84	0.74±0.76

coreg + swarpreg 法での誤差

x	y	z
0.70±0.70	0.50±0.54	0.38±0.54

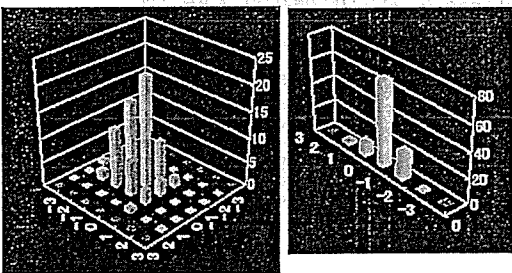


図1. stereo 法のみ

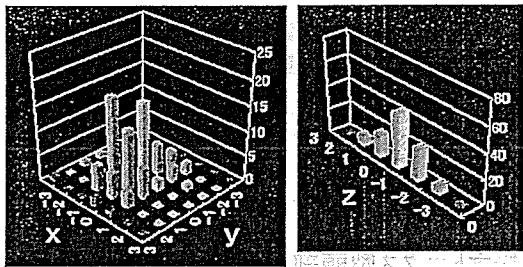


図 2. coreg + swarpreg 法のみ

両者ともに、誤差の最大： 3 pixel (6.75mm) だった。

若年と高齢者では有意な違いは見られなかった。

標準化した脳表描出画像の例

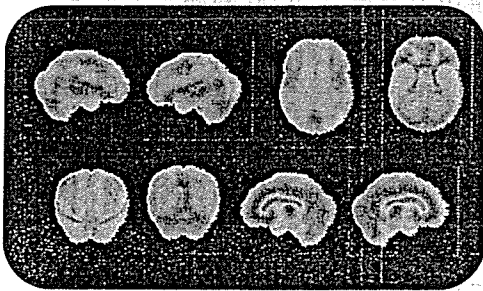


図 3. stereo 法のみ

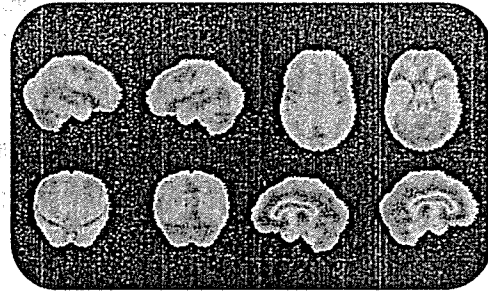


図 4. coreg + swarpreg 法のみ

E. 結論

H2¹⁵O 脳 PET 画像も Neurostat によって脳血流の脳表変化を評価でき、代謝画像と直接比較することが可能である。これによって、MCI のエネルギー代謝だけでなく、脳血流情報の変化も平行して捉える事が可能となる。

共同研究者

県西部浜松医療センター先端医療センター

菅野敏彦

県西部浜松医療センター神経内科

坂本政信

県西部浜松医療センター脳神経外科

中山禎二

浜松ホトニクス

岡田裕之、吉川悦次

F. 研究発表

論文発表

- 1 Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T, Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K. Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study. Neuroimage. 2005; 24:70-81
- 2 Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T. Microglial activation and dopamine terminal loss in early

- Parkinson's disease.
Ann Neurol. 2005; 57:168-175
- 3 Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Kaneko M. Neural substrates in judgment process while playing go: a comparison of amateurs with professionals. Cognitive Brain Research. 2005; 23:164-170
2. 学会発表
- 1 Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Ogusu T, Okada H, Minoda K, Doi H. Brain activation during muscle relaxation stimulations on the paravertebral and sacrofemoral muscles : a preliminary PET report. 第2回 疲労科学国際シンポジウム 平成17年2月(軽井沢)
 - 2 尾内康臣、岡田裕之、坂本政信. パーキンソン病におけるミクログリア活性とドパミントランスポーター密度の関係. 第46回日本神経学会 平成17年5月(鹿児島)
 - 3 Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Ogusu T, Nakamura F, Torizuka T, Okada H, Sekine Y Differences in brain activation during imagining and assuming of standing posture. 第11回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成17年6月(トロント)
 - 4 Sekine Y, Ouchi Y, Takei T, Yoshikawa E, Nakamura K, Minabe Y, Futatsubashi M, Okada H, Tsukada H, Iyo M, Mori N. Serotonin Transporter Loss and Aggression in Methamphetamine Users. 第11回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成17年6月(トロント)
 - 5 尾内康臣. PETの医力 -10年間の実績. 第2048回診療協議会 平成17年7月(浜松)
 - 6 尾内康臣、菅野敏彦、吉川悦次、小楠智美、岡田裕之. 美野田啓二、土居弘幸. ヒトにおける筋緩和刺激の脳神経反応について. 第28回日本神経科学大会 平成17年7月(横浜)
 - 7 尾内康臣、菅野敏彦、吉川悦次、小楠智美、岡田裕之. PETを用いた早期痴呆の病態生理研究. 第7回早期痴呆学会 平成17年9月(平塚)
 - 8 Ouchi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Nakamura F, Okada H, Torizuka T. Microglial activation in Parkinson's disease studied by PET. 第45回日本核医学会総会 平成17年11月(東京)
 - 9 尾内康臣. 脳PET -認知症に関して- 第2回光イメージング勉強会 平成17年12月(浜松)
 - 10 尾内康臣. PETでみる心の世界. 第6回浜松医大公開講座 平成17年12月(浜松)
 - 11 尾内康臣. Parkinson's disease and brain inflammation. 第11回脳・精神平和探求国際会議(Mind/Brain会議) 平成18年2月(浜松)
- G. 所有権の取得状況
実用新案, 特許の取得なし

分担研究報告書

MCI を対象とするアルツハイマー病の早期診断に関する
多施設共同研究（SEAD-J）における MCI の診断基準

分担研究者 鷺見 幸彦 国立長寿医療センター 外来診療部長

研究要旨

MCI を対象としたアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究(Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: SEAD-J)での MCI の診断基準について検討した。MCI の定義や診断基準は変遷や混乱がみられる。そのため多施設共同研究においては診断基準をできるだけ明確にする必要がある。SEAD-J 研究においては対象とする Amnesic MCI の診断基準を明確にするため、過去の研究の文献的検討を行い、どのような疾患群を対象にしたのか、具体的にどのような神経心理検査バッテリーを用いたかを明確になるように操作的基準を設けた。

A. 研究目的

近年認知症をより早期に発見しようという試みが多くなされるようになった。現在の mild cognitive impairment (MCI) の概念は Petersen らが 1995 年に提示した概念であるが、その後さまざまな変遷を経ている。そのため多施設共同研究においては MCI の定義や診断基準を明確にしておく必要がある。本研究では最近の画像診断の論文での MCI の取り扱い方を文献的に調査し、認知症の早期診断における PET の有用性を調査する、MCI を対象としたアルツハイマー病の早期診断に関する多施設共同研究(Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: SEAD-J)での MCI の診断基準について検討した。

B. 研究方法

先行研究から本研究の MCI の診断基準を作成する。

- 1) 研究等の対象とする個人の人権擁護
- 2) 研究等の対象となる者の理解と同意

- 3) 研究等によって生ずる個人への不利益並びに危険性

対象者への接触はないため人権上の問題、直接の不利益はないと考えられる。研究の性質上危険性はない。

C. 研究結果

2005 年 1-6 月中旬までの MCI の論文数は PubMed で検索すると 194 件にのぼり、そのうち画像に関する論文は 23 件であった。そのうち入手可能な 17 編について検討したところ記載のなかった 3 編を除きいずれも Petersen のクライテリアを使用していた。(2001 年 7 編、1999 年 5 編、1996 年 2 編) 一方具体的な評価方法を示している論文は少なく 6 編のみであり、そのうち 3 編のみが具体的な評価基準まで記載されていた。少なくとも画像関連の論文では具体的な評価基準が十分記載されていない。SEAD-J における対象は FDG-PET 検査を実施可能な軽度認知機能障害患者である。その選択基準は 1) Amnesic MCI 2) 明らかな神

経疾患、精神疾患を認めない。3) 神経学的徴候を認めない。4) 精神医学的徴候を認めない。の4点である。amnesic MCI の定義は2001年 Petersen らの amnesic MCI のクライテリアを採用した。さらにこのクライテリアに対する操作的な基準として以下のようなツールを用いた。1) 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある事の裏づけとして数井らが日本語版を作成した生活健忘チェックリストを用いた。2) 全般的な認知機能は正常であることの裏づけとして MMSE が 24 点以上であることとした。3) 日常生活活動は正常であることの裏づけとして CDR を用い、記憶の項目が 0.5 でありかつその他の下位項目はすべて 0.5 以下とした。4) 認知症ではないこと の条件として、NINCDS-ADRDA の probable AD の基準を満たさないこととした。5) 記憶障害が年齢を考慮しても客観的に示されるために、WMS-R 論理的記憶 I が 13 点以下かつ論理的記憶 II が 8 点以下という操作的基準を設けた。

D. 考察

現在 MCI の概念は拡散しつつある。すなわちその初発症状を記憶の障害だけでなく記憶以外の認知機能障害にまで広げていること、単独の病因だけでなく複数の病因を考慮すべきであるという方向に向きつつある。この考え方は確立した概念ではなく今後も流動的であり、変遷していく可能性が高い。そのため MCI を臨床研究の対象とする際には MCI の定義を明確にしておく必要があり、可能な限り操作的な基準を設けて、どのような疾患群を対象にしたのか、具体的にどのような神経心理検査バッテリーを用いたかを明確にしておくことが重要である。SEAD-J 研究においては対象とする Amnesic MCI の診断基準を明確にするため、1) 記憶障害の自覚、または情報提供者の証言がある 2) 全般的な認知機能は正常 3) 日常生活活動は正常 4) 認知症では

ない 5) 記憶障害が年齢を考慮しても客観的に示されることに対して操作的基準を設けた。

E. 結論

MCI を臨床研究の対象とする際には MCI の定義を明確にしておく必要があり、可能な限り操作的な基準を設けて、どのような疾患群を対象にしたのか、具体的にどのような神経心理検査バッテリーを用いたかを明確にしておくことが重要である。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

MCI について一臨床研究における MCI の考え方一. 認知神経科学. 8 : (印刷中) 2006

2) 学会発表

第 10 回認知神経科学会学術集会

MCI について一臨床研究における MCI の考え方一 2005.7.9 京都

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
伊藤健吾 加藤隆司 阿部祐士 新畑豊	パーキンソン病および類縁疾患のPET/SPECT	福田寛	脳の形態と機能	振興医学出版社	東京	2005	P117-125
伊藤健吾	脳神経 PET症例2 アルツハイマー病	仙田宏平 前田壽登	核医学Q&A	丸善プラットフォーム(株)	東京	2005	P208-211

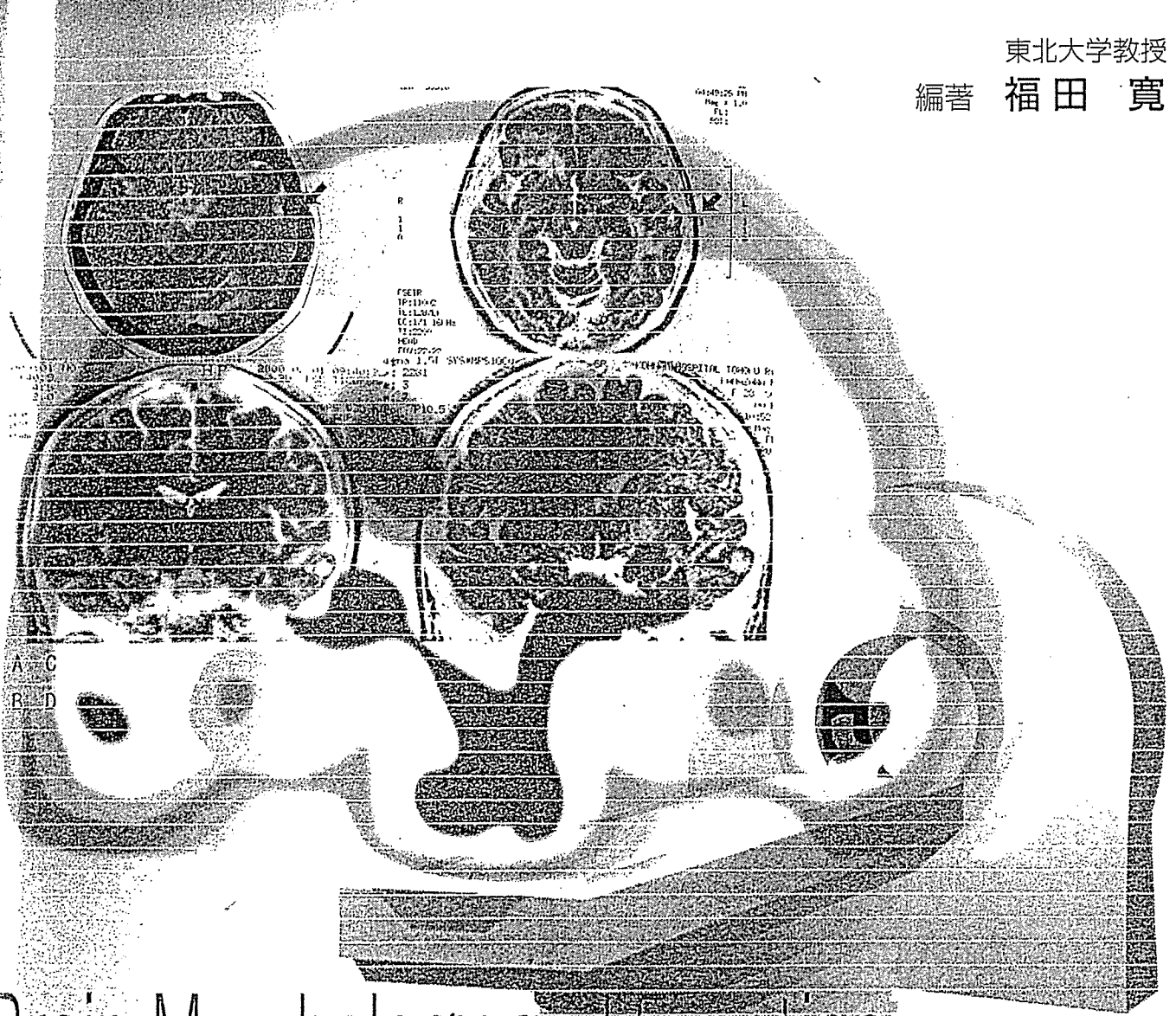
雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ouchi Y, Yoshikawa E, Kanno T, Futatsubashi M, Sekine Y, Okada H, Torizuka T, Tanaka K.	Orthostatic posture affects brain hemodynamics and metabolism in cerebrovascular disease patients with and without coronary artery disease: a positron emission tomography study.	Neuroimage	24	70-81	2005
Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, Futatsubashi M, Kanno T, Ogusu T, Torizuka T.	Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease.	Ann Neurol	57	168-175	2005
Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Okada H, Torizuka T, Kaneko M.	Neural substrates in judgment process while playing go: a comparison of amateurs with professionals.	Cognitive Brain Research	23	164-170	2005

脳の形態と機能

画像医学の進歩

東北大学教授
編著 福田 寛



Brain Morphology and Function
Recent Development in Neuroimaging

株式会社 新興医学出版社

第9章

パーキンソン病および
類縁疾患のPET/SPECT

パーキンソン病 (PD) は安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害などの運動障害を中心症状とし、中脳黒質のドパミン神経細胞減少とレビー小体 (LB) の出現をそのおもな病理学的変化とする疾患である。当初は運動症状のみが注目されたが、近年では、認知機能障害、精神症状、自律神経不全症状を呈する疾患であることが認識されている。このため PD およびその類縁疾患を対象とした PET/SPECT による脳機能イメージングでは、ドパミン系神経のシナプス前機能およびシナプス後機能 (受容体) のイメージングのみならず、認知機能障害、精神症状の発現に関与する大脳皮質の血流、代謝の評価も重要である。

本稿では PD およびその類縁疾患を対象とした PET/SPECT による脳機能イメージングについて、1) 臨床応用の現況、2) EBM のツールとしての利用、3) 認知機能障害との関連、の順に紹介する。

1. 臨床応用の現況

中脳黒質のドパミン神経細胞減少という PD の病態から、対象となる神経伝達系は、ドパミン系が中心である。現在使用されている PET/SPECT 用の放射性薬剤の一覧 (表 1) とシナプスの模式図 (図 1) を示す。シナプス前機能を評価するために PET では以前からドパミン合成能 (aromatic L-amino acid decarboxylase : AADC 活性) と貯蔵能力を反映する ^{18}F -FDOPA が使用され、鑑別診断、早期診断、重症度診断などパーキンソン病および類縁疾患の診断における有用性は確立している。PD の運動症状の発現は、中脳黒質緻密部のドパミン神経細胞の減少に起因し、正常の 50% 程度以下に細胞数が減少した時に臨床的にパーキンソニズムが発症するといわれている。 ^{18}F -FDOPA では、黒質線条体ドパミンニューロンの投射先である線条体部分にもっとも高い集積がみられる。PD では黒質の外側より神経細胞脱落がはじまるとされるが、 ^{18}F -FDOPA を用いた PET ではこの所見を反映し、初期では被殻の後外側より取り込み低下がみられるようになり、経