

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

平成18年度 総括・分担報告書

主任研究者 伊藤健吾

平成19（2007）年3月

目 次

I. 総括研究報告書	1
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 伊藤健吾	2
II. 分担研究報告	4
1. MCI を対象とする VSRAD によるアルツハイマー病 早期診断の多施設共同研究 伊藤健吾	5
2. MRI 画像診断解析の現状 福山秀直	8
3. 脳 FDG-PET 画像解析における 3D-SSP 正常データ ベースに関する研究 千田道雄	10
4. PET による脳ブドウ糖代謝画像とセロトニン神経画像 の比較-正常者での検討、アルツハイマー病患者への 応用に向けて- 尾内康臣	14
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 (Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease- Japan: SEAD-J) における 登録患者の現状報告 鷺見幸彦	18
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	20
IV. 研究成果の刊行物・別刷	24

I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

総括研究報告書

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

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、アルツハイマー病（AD）の早期診断に関する FDG-PET の有用性を中心に科学的根拠の確立を目的としている。研究 2 年目の本年度は、以下のような進捗状況となった。1）平成 17 年 12 月より開始した症例登録を継続し、平成 19 年 3 月 20 日までに 108 例の登録を達成した（登録は同年 3 月末で終了予定）、2）登録症例の神経心理検査等臨床データの解析を行った、3）登録症例の PET 画像について中央読影を実施した、4）登録症例の MRI 画像について画像解析を検討した。また、本研究と関連する個別研究も行われた。

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

影（千田）、3）MRI 画像の画像解析（福山および伊藤）を分担して実施した。

また、関連する個別研究も以下のように行われた。1）脳 FDG-PET 画像解析における 3D-SSP 正常データベースに関する研究（千田）、2）PET による脳ブドウ糖代謝画像とセロトニン神経画像の比較（尾内）。

A. 研究目的

本研究では AD の早期診断において現状でも期待されている 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科学的根拠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根拠に基づく 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。

B. 研究方法

全体研究として、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た。並行して、登録された症例について、1）神経心理検査等臨床データの解析（鷺見）、2）PET 画像の中央読

C. 結果

平成 17 年 12 月から開始した症例登録は、平成 18 年 11 月末までの 1 年間では予定症例数をかなり下回ることが予想されたため、年度途中で症例登録期間を平成 19 年 3 月末まで延長した。また、平成 18 年度から新規に東北大学、大悟病院・藤元早鈴病院の参加を得た。この結果、平成 19 年 3 月 20 日までに 108 例の症例を登録することが出来た。同年 3 月末が登録のメ切となるが、当初見込みの 75% 程度を達成できる見通しである。

並行して行われたデータの解析結果は以下のとおりである。ただし、前向きのコホート研究であるため、研究途中で解析結果を全て公表することは今後の経過観察にバイアスとなるのが予想されるので一部の詳細は省略する。1）神経心理検査等臨床データの解析では、WMS-R の遅延再生での障害が目立った。また、

生活健忘チェックリストではMCIのレベルの患者でも介助者と患者の間に記憶障害に対する認識の乖離が見られた（鷺見）。

2) PET 画像の中央読影では、AD の画像所見とする判定が70%を越えていた。また、中央読影における読影者間の判定の一致率は満足すべき値であり、今回の読影基準の妥当性が示された（千田）。

3) MRI 画像の画像解析のうち、voxel-based morphometry (VBM) による解析では症例の50%以上に海馬傍回の萎縮が認められ、これは脳全体の萎縮傾向とは独立した挙動を示した。また、MRI 撮像の方法により VSRAD の萎縮評価に誤差が生じる可能性が示された（伊藤）。3T 装置による正常群と 1.5T 装置による MCI 群の statistical parametric mapping (SPM) による群間比較では磁場強度の差が結果に大きく影響する事がわかった（福山）。

また、個別研究の結果は以下のとおりである。

1) FDG-PET 画像の読影評価にあたっては、視覚読影に加えて 3D-SSP による画像統計解析を併用するが、それに用いる正常データベースとして他施設のデータベースを用いた場合にどのような影響が出るかを検討した。その結果、分解能と雑音の程度をコントロールすれば、他施設のデータベースや複数施設の正常データを混合したデータベースでも、定性的にはあまり影響しないことが予想された（千田）。

2) 正常被験者でのセロトニン・トランスポーター密度を調べ、その加齢変化と糖代謝定量画像 (CMRG 画像) との加齢変化を比較した。その結果、CMRG は前帯状回や前頭前野で加齢と共に低下するが、セロトニン・トランスポーター密度は前頭葉眼窩部皮質や大脳基底核で低下を示すことが分かった。加齢と共にセロトニン神経の皮質投射系の機能低下が生じやすくなっていることが示唆された。preliminary ではあるが、3名のアルツハイマー病患者のセロトニン・トランスポーター密度は加齢変化を超

えて低下していた（尾内）。

D. 考察

全体研究としては当初症例登録の遅れが見られたが、平成19年3月20日までに108例の症例を登録することが出来たので研究継続に必要な最低限の症例確保は達成できる見通しである。

登録された症例のデータ解析の結果は暫定的なものであるが、本研究で集積されている MCI 症例の臨床的特性が一部明らかにされた。

PET は SPECT に比べて分解能が高く、加えて機種間および施設間較差が小さいことが予想されるが、今回の解析結果で AD の画像所見の陽性率が高いこと、正常データベースの施設・機種依存性が小さいことはそれを裏付けている。

MRI の VBM による萎縮の評価は検査の簡便性、普及性から期待されているが、今回の検討では機種、撮像法の違いが結果に大きく影響していることを示唆され、検査法の標準化、VBM の高精度化などが課題と思われる。

E. 結論

前向き多施設共同研究の2年目として年度末までに必要最低限の症例登録を達成できた。また、登録症例のデータ解析が開始され、症例の画像を含めた臨床的特性の一部が明らかにされた。

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

Ⅱ. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

MCIを対象とするVSRADによるアルツハイマー病早期診断の多施設共同研究

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2年目において、MCIに対するMRIとVSRADによる脳萎縮評の有効性と問題点を明らかにするための中間評価を行った。MCIにおいては、海馬傍回の萎縮は、全脳の萎縮とは独立して生じ、萎縮度1が病態の違いを反映する閾値となる可能性が示された。AD診断への有用性が期待される。また、MRI装置、撮像法の違いより萎縮評価の誤差を生じる場合が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「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）」は、軽度認知症(amnestic 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（Alzheimer's disease, AD）への進展を予測する研究である。

MRIによる脳萎縮の評価法の一つとして、VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease, Matsuda H) を用いる。

VSRADは、ADと健常者を鑑別するために最適化された関心領域を海馬傍回付近に設定し、同域内における灰白質体積を測定し、健常者データベースと比較して、その体積減少（萎縮）の程度を数値的として表す。MMSE24点以上のAD患者とMMSE26点以上の健常者を鑑別した場合の正診率は、87.8%であったと報告されている。この数字は理想には届いていないが、対象が軽症のAD患者であることを考慮すれば、現時点での診断成績としては、良好なものである。

しかし、VSRADの有効性は、まだ限られ

た施設で検証されているに過ぎない。VSRADソフトが内部に持っている健常者データベースとMR撮像の機種、撮像条件が異なる患者の画像を処理した場合、問題を生じるのではないかという懸念も指摘されている。

本研究の最終結果は、3年目以降にならないと出ない。そこで、本年度分担研究報告では、高分解能3D-MRI画像をVSRADソフトウェアで処理を行うVoxel based morphometry (VBM)の中間結果（対象とするamnestic MCI患者における脳萎縮の特徴）とVSRAD処理に関する技術的問題点（撮像条件格差）について報告する。

B. 研究方法

対象としたデータは、は、SEAD-Jの基準を満たすamnestic MCI患者22例（71.2±7.6 (55-78)歳）であった。MR撮像として、T1強調の3D撮像を実施した。VSRADで処理し、海馬傍回萎縮度などのスコアを計算した。VSRAD処理の健常者データベースとして、54-86歳の幅広いものと、それぞれの年齢に近い健常者データベース（54-69歳あるいは70-86歳のいずれか）、の二つを選んだ。

また、健常者に対してMRIを様々な条件の

T1-3D 撮像を行い、その VSRAD 処理の結果を比較した。

C. 結果

MCI 患者の脳萎縮の特徴

Amnestic MCI 患者 22 例中 12 例で、海馬傍回の軽度以上の萎縮が認められた(有所見率 55%, 表 1)。

その脳萎縮の特徴を、脳全体における萎縮との関連性を評価することで、検討した。

その結果、脳全体の萎縮部位の割合と海馬傍回の萎縮度との間には、相関関係がなかった(図 1)。

関心領域の中で萎縮している領域の割合の脳全体の中で萎縮している領域の割合に対する比は、海馬傍回萎縮度と高い正の相関が認められた(図 2)。

また、馬傍回と脳全体の萎縮域率比は、海馬傍回の萎縮度の閾値である 1 をこえる症例から上昇しだしている(図 2)。

表 1. 海馬の萎縮度

Score	N	評価
0~1	10	萎縮なし
1~2	7	軽度萎縮
2~3	4	中等度萎縮
3~4	1	重度萎縮

図 1. 海馬傍回の萎縮と脳全体の萎縮の関係

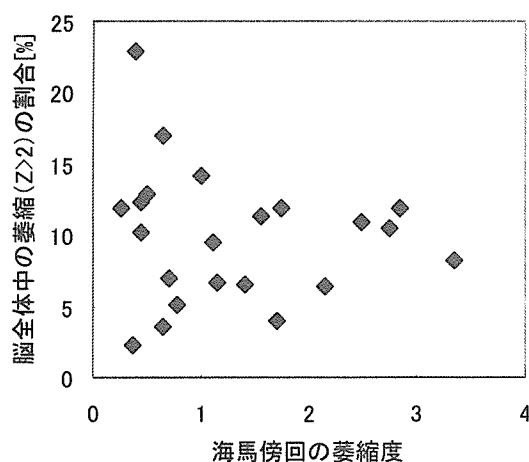
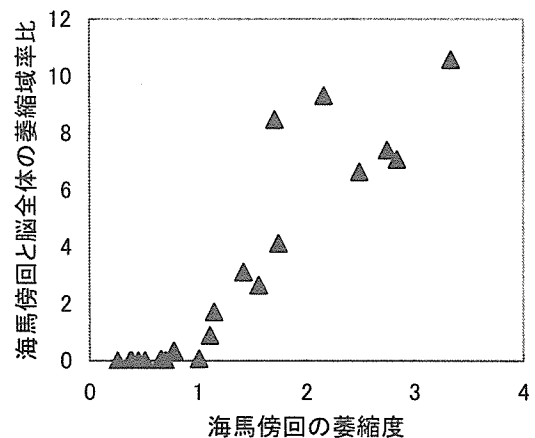


図 2. 海馬傍回と脳全体の萎縮領域率比



機種間および撮像条件格差

撮像条件によっては、灰白質のセグメンテーションにエラーを生じるものがあつた。その結果、灰白質でない部分を灰白質と間違つて見なしてしまう場合があつた。また、マルチチャンネル・コイルの場合、信号の不均一性が生じて、セグメンテーションのエラーの原因になることがわかつた。

D. 考察

MCI 患者の脳萎縮の特徴

Amnestic MCI では、年 12% ずつ 5 年間で 60% の患者が、AD に移行すると言われている。本中間評価では、MCI 患者の 55% で海馬傍回が認められており、AD の移行率と比較的合致した結果となっている。この患者群が今後 AD に移行するか否かが、注目される。

MCI 患者においては、脳全体の萎縮部位の割合と海馬傍回の萎縮度との間には、相関関係がなかった。海馬傍回の萎縮度 1 未満あるいは 1 以上に限定しても相関は認められない。このことから、海馬傍回では、脳全体の萎縮とは、独立して萎縮が生じていると考えられる。

海馬傍回の萎縮度は、灰白質体積減少の Z 値が正の値をとるボクセルの Z 値の総和をそ

のボクセル数で除したものである。これに対して海馬傍回と脳全体の萎縮域率比は、海馬傍回関心領域内および全脳内それぞれで $Z > 2$ を示すボクセルの割合の比である。海馬萎縮度が 1 より小さい場合、海馬傍回関心領域内では、 $Z > 2$ のボクセルはほとんど存在しないことが図 2 からわかる。病的萎縮の特徴と関係している可能性があると考えられた。

機種間および撮像条件格差

VSRAD では、磁気共鳴 T1 強調像の信号から、灰白質、白質、脳脊髄液、その他にセグメンテーションを行う。従って信号が想定範囲をこえると、正しくセグメンテーションを行うことが出来ない。本検討では、機種や撮像条件によってそのようなエラーが生じることがわかった。特に最近のマルチチャンネル撮像用コイルを用いた場合に、信号の不均一性を生じることがわかった。

たとえば、信号が高くなる領域では、白質の体積が過大評価、灰白質体積が過小評価となった。MRI 機器メーカーは、このような信号の不均一性を補正するソフトを提供しているが、視覚的画像診断には十分でも、統計学的画像解析に耐える水準に達していないものがあることが明らかになった。

VSRAD による脳萎縮の評価を行うためには、撮像条件の質的管理、信号の不均一性の補正を高い水準で行う必要がある。

E. 結論

Amnesic MCI 患者の約 55% で海馬傍回の萎縮が認められ、これは脳全体の萎縮傾向とは独立した挙動を示した。MRI 撮像の方法により VSRAD の萎縮評価に誤差が生じる可能性があり、質的管理が必要である。

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、篠野健太郎、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、岩井克成、山岡朗子、精神科 服部英幸、吉山顕次、内科 三浦久幸、放射線科 二橋尚志、加藤力雄

F. 研究発表

論文発表

(1) Ito K. PET/SPECT for dementia - early diagnosis of Alzheimer's disease. International Congress Series 1290 (2006) 123-127.

(2) 伊藤健吾, 加藤隆司, 新畑 豊, 鷺見幸彦 FDG-PET を用いた早期診断 認知症・セミナー Medical Practice 23(7):1179-1182, 2006.

(3) 伊藤健吾, 加藤隆司, 新畑 豊, 鷺見幸彦: PET. 老年期認知症ナビゲーター 平井俊作監修, 荒井啓行, 浦上克哉, 武田雅俊, 本間 昭編, メディカルレビュー社, 東京, p246-247, 2006

学会発表

(1) 伊藤健吾 MCI の評価における FDG-PET の意義—SEAD-Japan の試み— アルツハイマー型痴呆研究会第 7 回学術シンポジウム 東京 2006 年 4 月 8 日

(2) Kato T, Ito K, Arahata Y, Abe Y, Washimi Y, Iwai K, Takeda A, Nakamura A, Nagano-Saito A, Kawatsu S, Nishashi T, Hatano K, Kachi. Age related change of cerebral glucose metabolism and gray matter volume, a PET and MRI study. 9th Congress of World Federation of Nuclear Medicine and Biology October 27 (October 22-27), 2006 COEX Seoul, Korea

(3) 加藤隆司, 伊藤健吾, 西尾正美, 小島明洋, 玉井伸一, 玉木恒男. 脳 FDG PET 検診の試み—第 1 報 正常データベースの構築 2006 年 11 月 9-11 日 鹿児島市 かごしま県民交流センター

G. 知的財産の取得

なし

分担研究報告書

MRI 画像診断解析の現状

分担研究者 福山 秀直

京都大学医学研究科附属高次脳機能総合研究センター 脳機能イメージング領域 教授

A. 研究目的

MRI 画像データおよび所見その他の提出状況およびその問題点を評価する。

えられず、この解析で検出された領域は、3 テスラ MRI 機と 1.5 テスラ MRI 機の機械特性の差異を反映していると考えられた。

B. 研究方法

各施設より提出された MRI 画像データを集計した。又、異なる施設の異なる機種から得られた MRI データを同じ解析方法で評価し比較することで、多施設で異なる機種の MRI データを解析するうえでの問題点につき考察した。

D. 考察

このように、他施設間でのデータの比較を行う際に、1.5 テスラ MRI 機と 3 テスラ MRI 機の機械特性の差異を考慮に入れねばならないことがわかった。同様に、1.5 テスラ MRI システムで得られたデータも、機種間の相違を考慮に入れる必要があるかもしれない。

C. 研究結果

1. 採取データ数

現時点で、我々の施設に集められたデータ数を示す。

- 施設 A 京都大学 4 症例
- 施設 B 先端医療センター 13 症例
- 施設 C 県西部浜松医療センター 15 症例
- 施設 D 姫路循環器病センター 5 症例
- 施設 E 都立老人医療センター 2 症例
- 施設 F 中部療護センター 12 症例
- 施設 G 長寿医療センター 4 症例
(FLAIR なし、3 症例)

E. 結論

今後、各施設で得られたデータを、いかに比較検討していくかが課題となろう。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. Yamada M, Hirao K, Namiki C, Hanakawa T, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T. Social cognition and frontal lobe pathology in schizophrenia: A voxel-based morphometric study. *Neuroimage*. 2007 Mar;35(1):292-298.

2. Oishi N, Hashikawa K, Yoshida H, Ishizu K, Ueda M, Kawashima H, Saji H, Fukuyama H. Quantification of nicotinic acetylcholine receptors in parkinson's disease with 123I-5IA SPECT. *J Neurol Sci* (in press).

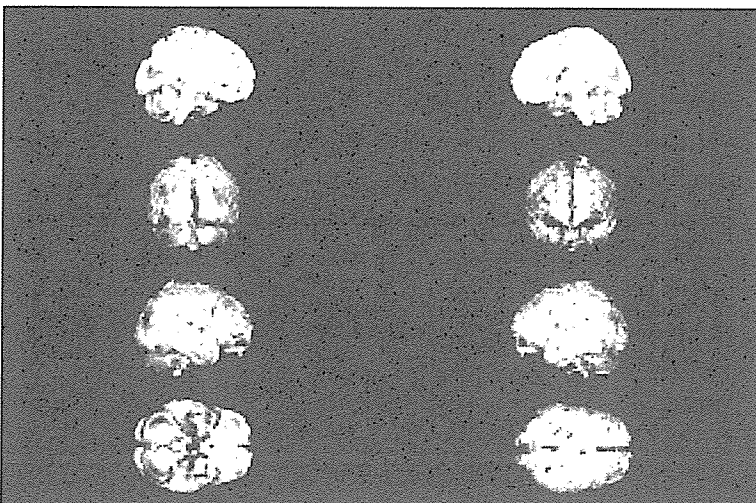
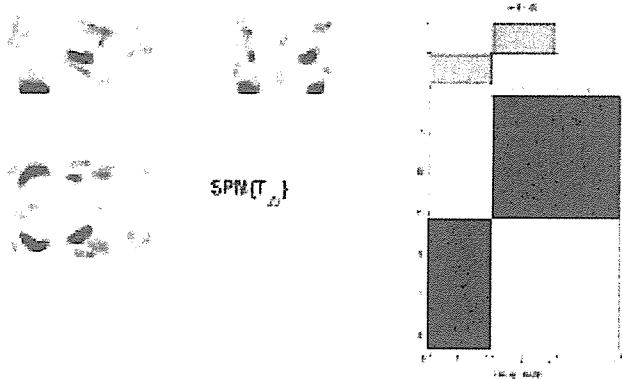
2. 高齢健常者群（3T-MRI 撮像）と MCI 群（施設 C）1.5T-MRI 撮像）の比較検討

我々は、3 テスラ MRI で撮像した 15 名の高齢健常者の T1 強調画像と、施設 C で得られた MCI 群 15 名の T1 強調画像を用い、SPM2 を使用して、standard VBM を行い、MCI 患者における体積減少部位の検索を行った。ところが、図に示すように、多くの体積減少部位を検出したが、小脳領域にも減少部位を検出してしまった。病態を考えると、これは、MCI の正しい体積減少部位を反映しているとは考

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

result



脳FDG-PET画像解析における3D-SSP正常データベースに関する研究

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）」においては、被験者のFDG-PET画像をパターン分類にしたがって読影評価し、いわゆるアルツハイマーパターンの有無によってアルツハイマー病へ進行を予測できるかを検討する。FDG-PET画像の読影評価にあたっては、視覚読影に加えて3D-SSP統計解析を併用するが、それに用いる正常データベースとして当該施設の正常データを用意することを義務付けるのは現実的ではない。そこで、他施設のデータベースを用いた場合にどのような影響が出るかを検討した。その結果、分解能と雑音の程度をコントロールすれば、他施設のデータベースや複数施設の正常データを混合したデータベースでも、定性的にはあまり影響しないことが予想されることがわかった。

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。

FDG-PET画像の読影評価は、Silvermanによるパターン分類を用いて行う。これは、FDGの集積の脳内分布をN1, N2, N3, P1, P1+, P2, P3の7型に分類するもので、このうちP1がいわゆるアルツハイマー型パターンすなわち、後部帯状回・楔前部と頭頂側頭連合野が低下しているパターンである。Silvermanら（JAMA 2001;286:2120-2127）は、この分類が認知症患者の鑑別診断に有効であり、P1パ

ターンを呈する患者はアルツハイマー病である可能性が高いことを示している。

本多施設研究でのFDG-PET画像の読影は、PET画像を視覚的に読影する方法（視覚読影）と、3D-SSPによる統計解析画像を併用して読影する方法（視覚+統計画像）の2通りを実施する。3D-SSPは被験者の脳画像を解剖学的標準化し、正常データベースと比較して、統計的に低い部位をZスコアでマップするソフトウェアである。これを用いれば、被験者のどの部位が正常レンジに比べて有意に低いかが客観的にわかるので、画像の読影評価に役立つ。しかし、被験者によっては、解剖学的標準化のプロセスが適切に行われず、誤った結果が出力されることがある。また、用いる正常データベースの正常人の集め方にバイアスがあると、それも結果に影響する。そこで、本多施設研究では、統計画像の出力を機械的に判定するのではなく、もとのPET画像と統計画像を合わせて視覚的に判定する方法を採用することにした。

PET 画像は PET カメラの機種、FDG の投与量、待機時間、撮像モード、データ収集時間、画像再構成条件などによって変わるので、3D-SSP で用いる正常データベースは、当該施設にて、患者と同じ PET カメラを用い、同じ方法で撮像したデータを用いるのが理想である。しかし、自施設同条件収集の正常データベースを作るにはかなりの手間と時間とコストがかかり、すべての施設に対してそれを義務付けるのは現実的でない。そのうえ、本多施設研究の結果アルツハイマー病の早期診断に PET が有効であることが実証されたとしても、PET 画像の評価に自施設同条件収集の正常データベースが必要ということになれば、この方法の普及の妨げになる。そこで、他施設のデータベースを解析に用いた場合、どの程度の影響が出うるかを検討した。

B. 研究方法

SEAD-Japan 参加施設のうち、5つの施設（長寿医療センター、東京都老人研、県西部浜松 PET センター、先端医療センター、姫路中央病院）から正常データの提供を受けた。このうち3施設（A, B, C）からは当該施設の正常データベースの提供を受けた。他の2施設（D, E）は、この時点で正常データベース構築中だったので、少数の正常データの提供を受けた。

また、これらの5施設から45-79歳の被験者を10例ずつ無作為に抜き出した50例で混合データベース（混合DB）を作成した。混合する例数を35例としたもの（混合35）、および提供された229例すべての正常データを混合したもの（混合229）も作成した。

まず、各データベースの平均値画像を作成し、定性的に比較するとともに、データベース間で有意差が無いか、ピクセル毎に群比較した。

次に、データベースの標準偏差（SD）画像を作成し、そのピクセル値のヒストグラムを作って比較した。その際、もとの画像の再構成条件を変えてその影響を調べた。

最後に、ある患者のFDG-PET画像をA, B, C、および混合DBを用いて3D-SSP解析し、データベースの違いによる差を検討した。

なお、臨床データの収集に当たっては、各施設にて倫理委員会の承認を得たうえ各被験者に説明して同意をとるなど、必要な手続きを行った。

C. 結果

図1は、A, B, C各施設の正常データベース、D, E施設の正常データ、およびそれらを混合したデータベース（混合DB）、混合の仕方を変えたもの（混合35、混合229）を3D-SSPで解剖学的標準化した平均画像である。定性的にはどれもほとんど同じような分布となった。

しかし、定量的にデータベース間で群比較すると、データベース毎に比較的低値をとる部位と高値をとる部位があることがわかった。図2はA施設のデータベースと混合データベースの群比較である。

次に、正常データベースのSD値の分布をみた。図3はA, B, C施設のデータベースのSD画像の値の度数分布である。3施設のSD値の分布は比較的良好に一致していた。

元の画像の画像再構成フィルタを変えてスムージングをかけると、SD値のヒストグラムは低くなる（すなわちばらつきが小さくなる）方向に移動した。

最後に、ある症例を異なるデータベースを用いて3D-SSP解析し結果を比較した。図4は、B施設の一症例をB, A, C、および混合DBを用いて3D-SSP解析した結果で、定性的にはよく似た出力が得られた。

図 1

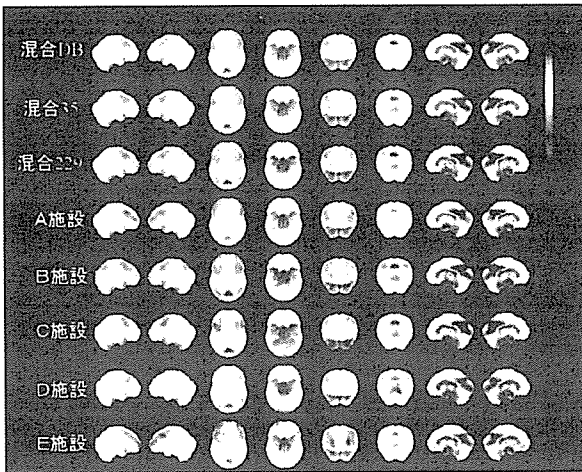


図 2

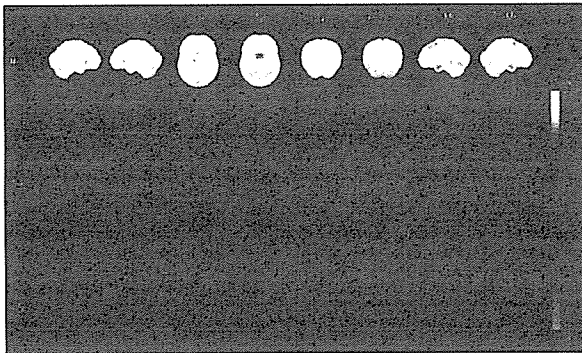


図 3

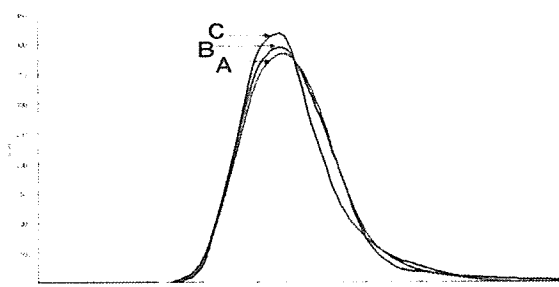
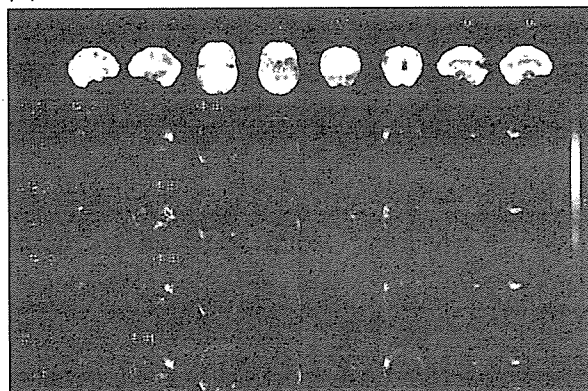


図 4



D. 考察

FDG-PET 画像はPETカメラの機種と撮像モード（2D, 3D）および投与量と収集時間、画像再構成条件によって、分解能と雑音が変わるほか、散乱線や計数率特性の影響をうけ、視野内の均一性が微妙に変わる可能性がある。またFDGの集積時間（注射後撮影開始までの時間）によって、脳内の分布も微妙に変わりうる。さらに、正常人の年齢分布や正常の定義によっても、脳の糖代謝の分布とばらつきが変わりうる。したがって、どの正常データベースを使うかによって3D-SSPの出力が変わる。

しかし、今回の検討では、定性的にはどのデータベースを使ってもたいした差は見られないことがわかった。もちろん定量的には、差があったが、診断や評価に影響を与えなければ、差し支えないと考えられる。この点に関しては、本多施設研究にてブラインドで読影実験をするなどの方法で検証する必要がある。

3D-SSPにおいて、もしもどのデータベースを使っても定性的に大きな違いが無いならば、特定の施設のデータベースを用いるよりは、複数の施設のもの混合させたほうがバイアスが下がると考えられる。したがって、SEAD-Japanの中央読影では、混合データベースを用いるのが適当である。

今回の検討ではすべてのPETカメラや撮像条件を試したわけではなく、また事前に現存するすべての機種と可能な撮像方法について比較検討することは不可能である。機種や施設によっては、脳内分布が極端に異なる可能性もありえないわけではない。したがって、実際に新しい施設のデータを解析する場合には、ファントムと少数の正常データによる確認が必要になると考えられる。どのような確認方法が適当かも今後の課題となる。

今回の検討で、雑音が異なるとSD値が変わることがわかった。したがって、画像の雑音とそれに関係する空間分解能に関しては、何らかの基準を設けることが望ましいと考えられる。

E. 結論

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のための、FDG-PET 画像の読影評価に用いる 3D-SSP 用の正常データベースは、異なる施設のデータベースを用いても読影判定結果にはそれほど影響しない可能性が大きい。したがって、FDG-PET がアルツハイマー病の早期診断に有効であると実証されその成果を臨床利用する場合に、各施設に正常データベースの構築を義務付ける必要はなさそうであることが示唆された。共通に用いるデータベースとしては、バイアスを減らすために、複数施設の正常データを組み合わせた混合データベースが適当である。

ただし、将来正常データベースを持たない施設でこの共通データベースを用いる場合には、当該施設の機種と撮像法で極端に分布が異なったりSD値が大きくなりすぎないことを、ファントムや少数の正常データで予め確認する必要がある。

今後は、SEAD-Japan の中央読影において、異なるデータベースが画像評価に与える影響を、画像評価の再現性とあわせて検討する。また、新しい施設のデータを受け入れる際に必要となるファントム実験や少数正常データの評価方法に関しても検討する。

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：松本圭一、清水敬二、河内崇、北村暢康、宮武麻美、富永英之。
先端医療センター看護科：鈴木美帆。

長寿医療センター：伊藤健吾、加藤隆司。
東京都老人研：石井賢二。
県西部浜松 PET センター：尾内康臣。
姫路中央病院：坂本攝。

F. 研究発表

論文発表

1. 松本圭一、清水敬二、北村圭司、渡辺英治、村瀬研也、千田道雄：二次元および三次元PET収集における雑音等価計数と再構成画像の画質の評価 日本放射線技術学会雑誌 62(8):1111-1118, 2006
2. Yamamoto Y, Sakamoto S, Matsumoto K, Senda M: Development of a flexible end-shield using tungsten curtains for 3D PET. IEEE Trans Nuclear Sci 53(5):2671-2674, 2006

学会発表

千田道雄：「アルツハイマー病に対する脳FDGのエビデンスをめざして」PETサマーセミナー2006。2006.8.21.名古屋。

G. 知的財産の取得

なし

厚生労働科学研究費補助金(長寿科学総合研究事業)
分担研究報告書

PETによる脳ブドウ糖代謝画像とセロトニン神経画像の比較
正常者での検討、アルツハイマー病患者への応用に向けて
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

18FDGを用いた脳ブドウ糖代謝(CMRG)画像は脳局所の組織活性度を反映し、特に神経シナプス活動の間接的な指標となると考えられている。通常安静状態では、CMRGと脳血流はカップリングしているが、神経活動の変動時や様々な脳疾患でこのカップリングが成立しなくなることはよく知られている。アルツハイマー病でもCMRGと脳血流はカップリングしないことが知られている。脳内には様々な神経伝達物質系が存在し、興奮性、抑制性の伝達をシナプスを介して行っているが、全般的なシナプス活動の指標とされるCMRGとニューロトランスマッター活動との関係はあまり検討されていない。特に鬱病などの精神疾患で重要とされるセロトニン神経の活動とCMRGの関係は不明である。臨床的に、アルツハイマー病の発症には初期段階でうつ症状などの精神症状が先行することや、アルツハイマー病の病気の進行とともに幻覚や妄想などの精神症状が出現することから、セロトニン神経の関与は容易に推察できる。今回は、アルツハイマー病のこれらの変化の検討に先立って、正常被験者でのセロトニン・トランスポーター密度を調べ、その加齢変化とCMRG画像との加齢変化を比較した。その結果、CMRGは前帯状回や前頭前野で加齢と共に低下するが、セロトニン・トランスポーター密度は前頭葉眼窩部皮質や大脳基底核で低下を示すことが分かった。加齢と共にセロトニン神経の皮質投射系の機能低下が生じやすくなっていることが示唆された。preliminaryではあるが、3名のアルツハイマー病患者のセロトニン・トランスポーター密度は低下していたことから、アルツハイマー病では加齢変化を超えたセロトニン神経の機能異常が存在している可能性がある。

A. 研究目的

3D-SSPは元来組織コントラストの良い¹⁸F¹⁸FDG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¹⁸F¹⁸FDG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¹⁸F¹⁸FDG-PETを施行した。 $H_2^{15}O$ と¹⁸F¹⁸FDG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

FDG 検査: 正常人合計 32 人、(男性 16 人:

57.0±11.3 歳(37-77 歳)、女性 16 人:

53.4±20.2 歳(23-78 歳))

DASB 検査: 平均 49.6 歳(男 5 女 6、36-71 歳)

MRI: PET 撮像前に 3D 収集を行う。

PET: [11C]DASB 92 分間のダイナミック撮像
動脈採血施行、TLC 代謝物分析施行。

[18F]FDG 45-60 分間の収集を行い、
SUV 画像に変換する。<画像解析>

[11C]DASB, classical Logan plot 法から
BP 算出。

[18F]FDG, SUV 画像作成

いずれも画像標準化後に statistical parametric
mapping (SPM2)を用いて、統計処理を行う。

Peak intensity $p < 0.005$ を有意差ありとした。

。

C. 結果

1. 男性では、前帯状回やシルビウス裂側頭葉
皮質で年齢とともに低下した。(図 1)

2. 女性では、シルビウス裂側頭葉皮質前方部
で年齢とともに低下した。(図 2)

3. 正常人の DASB 結合は、前頭葉脳梁下皮質、
中脳被蓋、視床で年齢とともに低下するのが示
された。(図 3)

4. Alzheimer 病患者の DASB 結合は、大脳皮
質、視床、大脳基底核で全般的に低下していた。
(図 4)

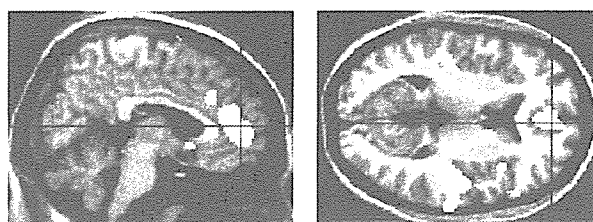


図1.正常男性被験者の FDG 集積の加齢変化

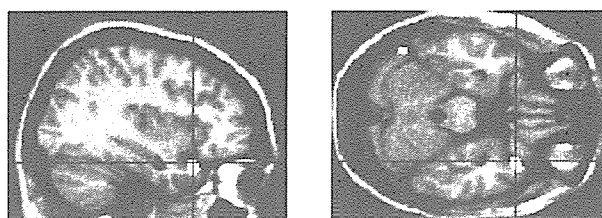


図 2.正常女性被験者の FDG 集積の加齢変化

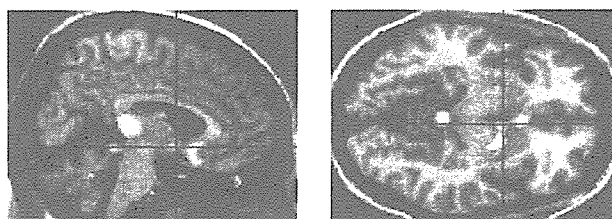


図 3.正常被験者のセロトニントランスポーター密度の加齢変化

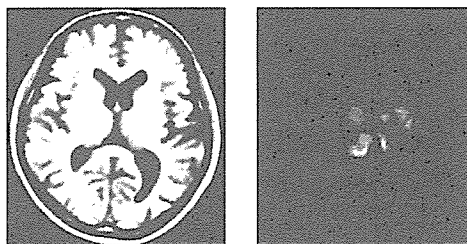
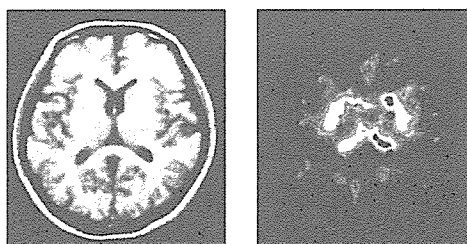


図 4. DASB 結合能(上:正常者、下:患者)

D. 考察と結論

男性は前頭葉内側皮質やシルビウス周囲皮質
の代謝が加齢と共に低下するが、女性では前頭

葉内側領域での低下は目立たなかった。男性では加齢と共に前頭側頭領域の代謝の低下、延いては neuronal loss が生じやすいことが推察された。

男女間の検討はできなかったが、加齢とともにセロトニン神経の皮質投射系機能が低下することが示唆された。アルツハイマー病ではさらに低下することから、アルツハイマー病ではセロトニン神経機能異常がその病態に重要であることが示唆された。

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

中山禎司

浜松ホトニクス

岡田裕之、吉川悦次、ニッ橋昌実

F. 研究発表

論文発表

- 1 Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Futatsubashi M, Okada H, Minabe Y, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Tsukada H, Iyo M, Mori N. Brain Serotonin Transporter Density and Aggression in Abstinent Methamphetamine Abusers. Arch Gen Psychiatry. 2006;63:90-100
- 2 Ohmae E, Ouchi Y, Oda M, Suzuki T, Nobesawa S, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Ueda Y, Okada H, Yamashita Y. Cerebral hemodynamics evaluation by near-infrared time-resolved spectroscopy: Correlation with simultaneous positron emission tomography measurements. Neuroimage 2006;29:697-705
- 3 Torizuka T, Nakamura F, Takekuma M, Kanno T, Ogusu T, Yoshikawa E, Okada H, Maeda

M, Ouchi Y. FDG PET for the assessment of myometrial infiltration in clinical stage I uterine corpus cancer. Nucl Med Commun. 2006;27:481-7

- 4 Ouchi Y, Kanno T, Okada H, Yoshikawa E, Shinke T, Nagasawa S, Minoda K, Doi H. Changes in cerebral blood flow under the prone condition with and without massage. Neurosci Lett. 2006;407:131-5
 - 5 Sekine Y, Ouchi Y, Takei N, Yoshikawa E, Okada H, Minabe Y, Nakamura K, Suzuki K, Iwata Y, Tsuchiya KJ, Sugihara G, Mori N. Perospirone is a new generation antipsychotic: evidence from a positron emission tomography study of serotonin 2 and D2 receptor occupancy in the living human brain. J Clin Psychopharmacol. 2006;26:531-3
 - 6 Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Shinke T, Torizuka T. In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus. J Cereb Blood Flow Metab. 2006 in print
 - 7 Kono S, Shirakawa K, Ouchi Y, Sakamoto M, Ida H, Sugiura T, Tomiyama H, Suzuki H, Takahashi Y, Miyajima H, Hattori N, Mizuno Y. Dopaminergic neuronal dysfunction associated with parkinsonism in both a Gaucher disease patient and a carrier. J Neurol Sci. 2007 ;252:181-4.
- ##### 2. 学会発表
- 1 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)
 - 2 尾内康臣、坂本政信、中山禎司. 特発性正常圧水頭症におけるドパミン節前・節後神経機能. 第47回日本神経学会 平成18年5月(東京)
 - 3 Ouchi Y, Kanno T, Yoshikawa E, Ogusu T, Nakamura F, Torizuka T, Okada H, Sakamoto M, Nakayama T. Pre- and postsynaptic dopaminergic function in

idiopathic normal pressure
hydrocephalus. 第12回 Annual Meeting
of the Organization for Human Brain
Mapping 平成18年6月(フィレンチエ)

- 4 尾内康臣. PET検査の役割と有用性「脳循環代謝」第27回 心臓核医学研究会 平成18年6月(静岡)
- 5 尾内康臣、菅野敏彦、吉川悦次、小楠智美、岡田裕之、杉原玄一、鳥塚達郎. パーキンソン病における起立姿勢の想像と動作に対する脳活動について. 第29回 日本神経科学大会 平成18年7月(京都)
- 6 尾内康臣、菅野敏彦、吉川悦次、ニッ橋昌実、岡田裕之、谷崎靖夫、鳥塚達郎. PETによる特発性正常圧水頭症におけるドパミン神経機能の検討. 第45回 日本核医学 平成18年10月(東京)
- 7 野崎孝雄、佐藤晴彦、澤下光二、宮本恒彦、杉浦康仁、酒井直人、尾内康臣、難波宏樹. 破裂脳動脈瘤術後に高次大脳機能障害を有する患者の[11C] MP4A-PET. 第65回 日本脳神経外科学会総会 平成18年10月(京都)
- 8 尾内康臣. 神経症候学の謎を解き明かす分子イメージング. 分子イメージング研究シンポジウム2007 平成19年1月(神戸)

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（Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan: SEAD-J）
における登録患者の現状報告

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(SEAD-J)の患者登録が平成 17 年 11 月から開始された。2006 年 9 月 30 日現在研究参加施設数は 9 施設、登録症例数は 52 症例である。平均年齢は 72.1 歳で男女比は 1:1 であった。WMS-R の遅延再生での障害が目立った。生活健忘チェックリストでは MCI のレベルの患者でも介助者と患者の間に記憶障害に対する認識の乖離が見られた MCI の定義を明確にするため、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たが、そのため当初患者登録数が思うようにのびなかった。

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。その背景には、高齢社会の進展に伴う認知症の増加に伴う社会的要請の高まりがある。そのため認知症における疫学、画像、神経心理学、バイオマーカーなどの診断技術、治療のあらゆる分野にわたって早期の認知症に対する関心が高まっている。また認知症ことにアルツハイマー病（AD）の進行を停止する薬剤の開発が進んできており、早期診断、早期治療のための臨床評価指標の必要性が高まってきている。すでに画像診断においてはポジトロン断層撮影（PET）に代表される機能画像が認知症初期の軽微な異常を検出しうることで報告されてきているが、この診断法が AD の早期診断に対して有用かどうか、前向き研究が必要な時期に来ている。全国の多施設共同研究として PET の有用性を検討する SEAD-Japan 研究が開始され平成 17 年 11 月から患者登録が開始さ

れた。登録患者の登録状況を報告する。

B. 研究方法

登録に際しては参加各施設の倫理委員会の承認を得、登録患者を同定できない形でオンライン登録する。登録に際しては本人、及び介護者の両者から同意書をえた。昨年度の報告書で報告したように、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) Amnestic 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。amnestic MCI の定義は 2001 年 Petersen らの amnestic 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