

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研究

I. 本研究の目的

本研究ではアルツハイマー病 (AD) の早期診断において現状で最も期待されている FDG(2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose)を用いる PET (positron emission tomography) に MRI (magnetic resonance imaging) ,神経心理検査も比較の対象に加えて軽度認知障害 (Mild cognitive impairment: MCI)を対象とした前向きな多施設共同試験により, ADの早期診断に関する各検査法の役割を明らかにして日本発のレベルの高いエビデンスを確立することを目的とする。

II. 背景と根拠

高齢化社会の進展に伴い認知症の増加は深刻な問題であり, その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 (AD) の制圧は社会的要請である。現状でも, 早期診断と薬物, 非薬物療法の効果的な実施により症状の進展を遅らせることは可能である。とくに薬物療法に関しては, 日本でも臨床使用が可能なアセチルコリンエステラーゼ阻害剤のほかワクチン療法やγセクレターゼ阻害薬といったより本質的な治療法の開発が進んでいる。AD では症状発現の 10 年以上前から, 老人斑などの病理学的変化が生じているとされ, 今後は出来る限り早期, できれば発症前に AD を診断して治療を開始することが求められる。

AD の診断の基本は NINCDS-ADRDA, DSM-IV などの臨床診断基準に基づく診断であるが, 病初期においては臨床診断基準を満たさない場合もある。とくに物忘れのみを主訴とする MCI の段階では AD への進展を予測することは困難である。PET/SPECT や MRI などの脳画像, 生物学的マーカー, 神経心理検査などによる早期診断が検討されているが, エビデンスに基づいた早期診断法は確立されていない。このため PET/SPECT のような機能画像に対する期待はとくに大きい。

AD の診断における PET/SPECT の有用性に関しては数多くの論文が出ているが, 米国神経内科アカデミーの報告では認知症の診断における核医学検査の有用性についてのエビデンスは未だ確立されていないとされ, 早期診断においても核医学検査はルーチンの検査法としては提唱されていない。そのためワシントン大学の蓑島が述べているように PET/SPECT について質の高い臨床研究に基づくエビデンスの確立が急務である。

また, 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。

III. 期待される成果

- 1) 認知症の診断ガイドラインへの利用
- 2) 認知症の早期治療への利用

IV. 対 象

1. 診断基準と病期・病型分類

本研究ではアルツハイマー病(AD)の早期診断を目標とするため、軽度認知障害 MCI の中でも AD への移行率が高いと考えられる軽度認知障害：健忘型 (amnesic MCI) を対象とする。

2. 適格基準

2.1 選択基準

軽度認知障害 (健忘型) 患者で FDG-PET, MRI, 神経心理検査を実施可能な患者性別は問わないが、上限は 79 歳までとする。

➤ 軽度認知障害患者の選択規準

1. amnesic MCI
2. 明らかな神経疾患, 精神疾患を認めない。
3. 神経学的症候 (片麻痺, 錐体外路徴候, 球麻痺, 運動失調, 眼球運動障害, 失語, 失行, 失認, 半側空間無視, 痙攣発作など) を認めない。
4. 精神医学的徴候 (うつ, 幻覚, 妄想など) を認めない (GDS10 点以下)。

➤ amnesic MCI の定義 (Petersen RC et al Arch Neurol 2001 の criteria)

1. 本人の記憶障害の自覚だけでなく, 情報提供者からの記憶障害の証言がある。
2. 記憶障害が年齢を考慮しても客観的に示される。
3. 全般的な認知機能は正常
4. 日常生活動作は正常
5. 認知症ではない。

➤ amnesic MCI 診断のための操作的手順

1. 本人の記憶障害の自覚だけでなく, 情報提供者からの記憶障害の証言がある。
2. 記憶障害が年齢, 教育を考慮しても客観的に示される。

Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)

論理的記憶 I 13 点以下 かつ論理的記憶 II 8 点以下

3. 全般的な認知機能は正常

MMSE(Minimental state examination) 24 点以上

4. 日常生活動作は正常

CDR(Clinical Dementia Rating)で記憶が 0.5 かつ記憶以外の下位項目も 0.5 以下

5. 認知症ではない。

NINCDS-ADRDA の probable AD の基準を満たさないこと

➤ 文書による患者の同意を得ていること

2.2 除外基準

- アルコール中毒の既往または治療中の患者
- てんかんの既往または治療中の患者
- 教育歴が6年以下
- 症状を評価する情報提供者が存在しない。
- インスリン治療中の糖尿病患者
- 抗うつ剤、向精神病薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）の投与をうけている患者。
- PET 検査前一ヶ月以内に塩酸ドネペジルの投与を受けている患者。
- 重篤な合併症（悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など）

V. 患者の同意

対象者には本調査研究への協力の同意および人権保護、プライバシー保護について文書および口頭により説明し、同意を得る。

① 調査研究内容の説明

患者本人および家族またはその代諾者に対し、本調査研究の内容を所定の「説明書」を用いて説明する。

② 同意書

本調査研究への参加については、患者本人と家族またはその代諾者の自由意志による「同意書」を得る。

③ 患者名の匿名化

本調査研究においては、患者名の匿名化を行い、プライバシーの保護に努める。登録票にて年齢、イニシャルを記入して事務局に送付、事務局より登録ナンバーを連絡する。ケースカード、PET および MRI データは登録ナンバーにておこなう事により匿名化を行う。

本研究実施にあたっては各施設の倫理委員会等の承諾を受け、施設内基準に準じた書面による同意を患者から得ることとする。個々の患者への説明内容に関しては各施設の基準による。なお、同意は登録前に確保する。

VI. 研究方法

- ① 軽度認知障害（MCI）患者を前向き登録し、登録時に所定の認知機能検査、FDG-PET 検査およびMRI 検査を行う。
- ② 認知機能検査とPET 検査、およびMRI 検査の間隔は2ヶ月以内とする。
- ③ 各施設にてPET 診断およびMRI 診断を行い、AD を示唆する画像所見の有無を記載する。別に中央にて、画像データを評価読影診断する。

- ④ 3年間の臨床経過観察にて、AD 進展例と非進展例を決定する。1年毎に認知機能検査と可能な限り PET および MRI 検査を行う。その結果を主治医に伝えた場合は、何を伝えたかを記録する。
- もし、治療を行った場合は、治療の内容、期間等を記載する。
- ⑤ 登録時 PET の AD 進展への予測診断能を算出する。また、AD への進展と画像所見の変化の関係を検討する。

登録時：登録票を事務局に送付。登録用件を事務局にて確認後、登録ナンバーを施設に連絡する。登録ナンバーにて、事務局に登録時症例記録用紙、PET データ、MRI データを送付する。ただし、インターネット医学研究データセンターによるシステムの準備が整い次第（平成 18 年 1 月予定）そちらへ移行する。

以下の神経心理検査を行う。

1. WMS-R 論理的記憶 I, II 記憶障害の客観的指標
2. MMSE 全般的な認知機能の評価 下位項目の内容が問題
3. CDR
4. 記憶障害の自覚、情報提供者の証言 (Everyday Memory Checklist)
5. ADAS-Jcog

以下の血液検査を行う。

Free T3, free T4, TSH, Vit B1, Vit B12, 葉酸, 梅毒反応 (TPHA), 血清カルシウム

追跡調査：

登録患者の神経心理学的検査を含めた臨床症候を経過観察し、症例記録用紙に記載する。血液、画像所見 (PET, MRI) 等について症例記録用紙に記載する。症例記録用紙、画像データを事務局に送付する。ただし、インターネット医学研究データセンターによるシステムの準備が整い次第（平成 18 年 1 月予定）そちらへ移行する。

追跡期間：

3年間行う。

追跡間隔：

1年毎に神経心理検査を含め患者の診察を行い、可能な限り PET と MRI を行う。但し、MRI 検査については3年間の経過観察終了時に T1 強調画像の撮像を必須とする。

しかし主治医が明らかに進展したと判断した際にはその時点で評価してもよい。

Ⅶ. エンドポイント

登録した対象者の認知症の発症

具体的な規準

① 主評価項目

CDR が 1 かつ NINCDS-ADRDA の probable AD の基準を満たした場合.

他の認知症：診断クライテリアを満たし、かつ CDR1 までフォローアップする.

② 副評価項目

臨床的な認知障害の進行を評価する.

Ⅷ. PET 検査

① PET 装置、精度管理および収集方法

PET 専用機または PET/CT 装置を用いる。機器メーカー推奨の方法に従って日常のメンテナンスと定期点検をおこなう。

PET データ収集法と画像再構成法は、頭頂部と小脳を含む脳全体がカバーされ、スライス面の空間分解能が 8mm(FWHM)かそれよりも良くなるようにする。吸収補正は必ず行う。

② FDG-PET 撮像

少なくとも 4 時間の絶食の後、FDG を静脈投与し、照明を落とした部屋にて 40-60 分間開眼安静ののち、PET カメラにて頭部の放射能分布を撮像する。

FDG 投与の際に、採血して血糖を測定する。

③ 施設読影の方法

施設における読影は、脳 PET 画像の読影に経験を積んだ医師が行う。臨床情報や MRI 画像を含めてすべての情報を参照する。

視覚読影は、連続スライス横断面画像をベースとし、必要に応じて矢状断、前額断も併用する。

原則的に視覚読影に 3D-SSP による統計画像を加えて用いる読影も行う。その場合は、レファレンスデータベースの対象者とその収集条件の詳細を記載する。正規化参照部位は全脳とする。

④ 施設読影の記録

アルツハイマー病の画像所見を呈しているかどうか、下記にて評価する。

連続スライス画像だけを用いる視覚読影結果と、統計画像を加えて視覚読影した結果をそれぞれ別に症例記録用紙に記載する。(連続スライス画像で後部帯状回から楔前部の糖代謝低下を評価する場合は体軸断に加えて必ず矢状断で評価する。)

(1) 画像のパターン分類

Silverman JAMA 2001;286:2120-2127 に従って、以下の7分類のどれにあてはまるかを判定する。N1: 正常型。N2: びまん性低下型。N3: 限局性低下型。P1: AD型(後方型)。P2: FTD型(前方型)。P3: 皮質型。P1+: AD型で他の部位の低下も認めるもの。

さらに、そのパターンであるという確信度を3段階(どちらかといえば、おそらく、確実に)で評価する。

(2) 下記の注目領域毎に糖代謝低下の程度を5段階で評価する。

注目領域その1: 後部帯状回から楔前部,

注目領域その2: 頭頂側頭連合野(左右別々に)

上記注目領域以外に糖代謝低下を認めた場合にはその他の領域として記載する。

5: 明らかに低下

4: おそらく低下

3: どちらともわからない

2: おそらく低下はない

1: 明らかに低下はない

(3) AD パターンの総合評価: 後部帯状回から楔前部と頭頂側頭連合野の両方あるいはどちらかの代謝低下を認め、それ以外の領域には代謝低下が無い軽度である場合に、アルツハイマー病の画像所見と考え、5段階で評価する。ただし、脳梗塞など器質的病変がある場合には、それを考慮に入れる。

+2: 確実にアルツハイマー病の画像所見を示している

+1: おそらくアルツハイマー病の画像所見を示している

±0: どちらともいえない

-1: おそらくアルツハイマー病の画像所見を示していない

-2: 決してアルツハイマー病の画像所見を示していない

⑤ 中央読影

施設読影とは別に、PET 画像診断委員会にて中央読影を実施する。中央読影は、本研究の被験者症例であることと年齢およびMRI 画像以外の情報を伏せて行う。視覚的評価と3D-SSPを加えた視覚的評価による解析を行う。

視覚読影は、予め決めた表示条件にて、横断面画像をベースとし、必要に応じて矢状断、前額断も併用する。

IX. MRI 検査

① MRI 装置とその精度管理

1.5 テスラの MRI 撮像装置であること、DICOM 形式でデータを取り出せることを必須条件とする。機器メーカー推奨の方法に従って日常および定期点検をおこなう。

② MRI 撮像

3D T1 強調画像、T2 強調画像、FLAIR 画像の撮像を行う。3D T1 強調画像については、初回登録時と、3 年間の経過観察終了時に施行する。

③ MRI 読影

脳血管障害の有無、脳萎縮を施設読影により評価する。

このうち脳萎縮については、下記の注目領域毎に脳萎縮を 4 段階で評価する。

注目領域：前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、海馬

上記注目領域以外に脳萎縮を認めた場合にはその他の領域として記載する。

4：高度

3：中等度

2：軽度

1：なし

また、白質病変の程度について、4 段階で評価する。

4：高度

3：中等度

2：軽度

1：なし

④ 画像の統計解析

正常データベースが利用可能な施設では各症例の脳萎縮の程度を、voxel-based morphometry を用いて定量的に評価する。AD に進展した群（進展群）と進展しなかった群（非進展群）の脳萎縮の程度の差を、voxel-based morphometry を用いて定量的に評価する。voxel-based morphometry は MRI 装置や装置ごとに異なる撮像パラメータによる影響を受けやすい。したがって、解析は施設ごとに行う。

X. 神経心理検査

ベースラインでの、WMS-R logical memory score, MMSE, MMSE 下位項目スコア, ADAS-Jcog, ADAS-Jcog 下位項目スコア, および Everyday Memory Checklist と PET および MRI 所見との関係を探索的に検討する。

ベースラインでの、WMS-R logical memory score, MMSE, MMSE 下位項目スコア, ADAS-Jcog, ADAS-Jcog 下位項目スコア, および Everyday Memory Checklist の AD 発症予測因子としての価値を探索的に検討する。

XI. 解析

1 次解析：登録された軽度認知障害 (MCI) 患者を 3 年間の臨床経過観察により, AD 進展例と非進展例を決定し, 登録時 PET の AD 進展予測診断における診断能 (sensitivity および specificity) を評価する。加えて中央で神経内科専門医 2 名以上により, 臨床的進展例, 非進展例を決定し, 登録時 PET の臨床的進展予測診断における診断能 (sensitivity および specificity) を評価する。

2 次解析：AD 進展群と非進展群の PET 画像, MR 画像, 神経心理検査について群間解析その他を評価する。

なお, 追跡経過観察不能症例は脱落として扱う。

XII. 目標症例数

FDG PET の先行研究の結果より, 参加施設全体で目標症例数は 150 例と設定した。

XIII. 研究期間

平成 17 年 11 月～平成 22 年 1 月

エントリー期間は原則 1 年間とし, 全症例について 3 年間臨床経過観察を行う。

XIV. 研究機関

全国 6～10 施設 (予定)

本研究は厚生労働科学研究・長寿科学総合研究事業として実施すること, 収集データの精度確保, 患者の人権およびプライバシー保護の観点から, 参加施設は以下の要件を満たす必要がある。

1. 患者の参加同意が文書で得られること
2. 脳 FDG-PET 検査が可能なこと
3. 脳 MRI 検査が可能なこと
4. 同意を得られた患者の連続症例登録が可能なこと
5. 3 年間の追跡調査が可能なこと

XV. 研究データの取り扱い

プライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう配慮する。データ管理責任者は、研究代表者とする。データベースへのアクセスはユーザーID およびパスワードによるセキュリティー管理のもとデータ管理責任者のみが可能であり、第三者がデータを閲覧することはできない。

本研究に関するデータは本研究実行委員会に帰属し、研究発表、論文投稿等は実行委員会が行うものとする。但し、各施設で登録された症例に限り、当該施設からの研究発表、論文投稿等はこの限りでない。

XVI. 研究実施体制

研究代表者：

国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部 伊藤健吾

実行委員会：

以下の4委員会を組織し、研究の円滑な推進、患者の人権、プライバシーの保護、収集データの精度向上について、医学専門家の見地から必要な事項についての検討、指示、要請を参加施設に行う。実行委員会が必要と認めた場合は別途専門委員会を設置する。

登録・臨床診断委員会 症例登録、追跡時の臨床診断の適否判定、疑問例の確認を行う。

また、収集された臨床診断データの適切な解析の指示を行う。

実行委員長：国立長寿医療センター病院外来診療部 鷺見幸彦

PET 画像診断解析委員会 PET 画像の収集および読影の品質管理、中央判定を行う。

実行委員長：財団法人先端医療振興財団先端医療センター 千田道雄

MRI 画像診断解析委員会 MRI 画像の収集および読影の品質管理、中央判定を行う。

実行委員長：国立大学法人京都大学高次脳機能総合研究センター 福山秀直

患者保護委員会 適正な研究参加、人権保護を推進するための指示、助言を行う。

実行委員長：県西部浜松医療センター先端医療技術センター 尾内康臣

事務局：

〒474-8522 愛知県大府市森岡町源吾 36-3

国立長寿医療センター 研究所 長寿脳科学研究部内

TEL 0562-46-2311 内線 5211 FAX 0562-44-6596

データセンター（予定）：

インターネット医学医学研究データセンター

〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1 東京大学医学部附属病院管理研究棟4階

TEL:03-5689-0729, FAX : 03-5689-072

参加施設（平成19年3月現在）：

国立長寿医療センター

国立大学法人京都大学

先端医療振興財団先端医療センター

国立大学法人神戸大学

県西部浜松医療センター

東京都高齢者研究・福祉振興財団東京都老人総合研究所

兵庫県立姫路循環器病センター

木沢記念病院中部療護センター

大悟病院・藤元早鈴病院

国立大学法人東北大学

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への参加のお願い

研究に参加していただく患者様へ

はじめに

高齢社会の進展にともなって、認知症の増加が社会問題となっています。物忘れで来院される方には、年齢相応の物忘れにとどまる人（良性健忘と言います）と、認知症に進展してしまう人がいる事がこれまでの研究でわかってきました。早い段階で良性健忘と認知症に進展する人を診断できれば、早期からの適切な治療および医療介護の早期開始が可能となります。

認知症では、脳の形態に目立った変化がみられないにも関わらず、脳の一部の糖代謝が低下することが判ってきており、糖代謝をみる FDG-PET 検査が認知症の早期診断に役立つかどうか、注目されています。

そこで、平成 17 年 11 月から軽度認知障害(Mild cognitive impairment: MCI)と診断された方を対象とした「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-Japan)」(主任研究者：国立長寿医療センター 伊藤健吾) がはじまりました。

本調査研究の目的

この調査研究は、厚生労働科学研究費補助金の援助を受けて、全国約 10 の病院で、軽度認知障害の患者様を対象として、認知症の早期診断に FDG-PET 検査、MRI 検査や神経心理検査が役立つかどうか調べることを目的としています。

このためには、一人でも多くの患者様に、検査やその後の認知機能を含めた健康状態を診断させていただき、資料を蓄積する事が大切になります。

参加の同意について

1) この調査研究への参加に、ご同意いただくか、否かは、あなたの自由です。

なお、あなたの意志でいつでも同意の取り消しができます。

2) なお、この調査研究に参加されても参加されなくても、また途中で同意を撤回した場合でも、診断および治療に不利益はありません。

ご協力いただきたい内容

今回お願いするのは、参加に同意されて以降 3 年間にわたって認知機能を含めた健康状態を調べさせていただき、そのデータを「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-Japan)」に使用させていただきたいということです。したがって、参加いただきましたら当院に通院していただくことになります。

調査は、同意をいただいてからすぐの時と、それから約 1 年ごと（おおよそ今頃の時期）に行います。調査内容は主治医によりその時の認知機能を含めた健康状態の診察で、具体的には以下のとおりです。

①医師の問診と診察

②神経心理検査

認知機能を調べるために心理検査を受けていただきます。

③MRI 検査

脳の萎縮を調べるために MRI 検査を行います。MRI 検査は通常行われている臨床検査であり、特に危険性はありません。

医師の間診と診察，神経心理検査，MRI 検査については保険診療の範囲内で行なわれ，通常のコスト負担が生じます。

④FDG-PET 検査

FDG-PET 検査は悪性腫瘍（大腸癌や悪性リンパ腫など）等の疾患では保険診療として認められ、日常診療として施行されていて安全性は確立されています。放射能を投与することによる被曝の危険性は、胃透視の検査と同程度です。なお、検査前には4時間以上の絶食が必要となります。

アルツハイマー病の診断に関しても、その有用性は認められているのですが、現在保険診療としては認められていません。

今回の研究において行なわれる PET 検査について検査料をいただくことはありません。

注) FDG-PET 検査は初回のみ，MRI 検査は初回と3年間の経過観察終了時が必須ですが，今後の通院時に主治医が必要と判断した場合は実施します。なお、3年間の経過観察中あるいは経過観察終了後も，通院時のあなたの健康状態によっては、上記以外の適切な診療行為が行われます。

患者様のプライバシー（秘密）の保護

いかなる場合におきましても、あなたのお名前や住所などプライバシーにかかわる事項は一切公表されることはありません。この調査研究では、参加のご同意後から患者様の名前を用いず、順番に付けられた番号で取り扱います。したがって、集計・解析においては、お名前がわからない状態になります。

研究結果の公表などについて

また、調査研究で得られた結果は、医学論文等に公表することを予定しています。研究の結果として特許権などが生じる可能性があります、その権利は研究機関および研究者などに属することになり、あなたには属しません。

問い合わせ、苦情等の窓口

この調査研究に関するお問い合わせなどありましたら、ご遠慮なく下記研究者または主治医にお尋ねください。

主任研究者 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部部長 伊藤健吾

分担研究者 国立長寿医療センター外来診療部部長 鷺見幸彦

連絡先 電話 0564-46-2311 (国立長寿医療センター代表)

同 意 書

主任研究者 国立長寿医療センター長寿脳科学研究部

伊藤健吾殿

私はこの調査研究「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-Japan)」の内容に関して十分な説明を受け、調査研究への参加は自由意志で決めることができること、不参加であっても不利益のないこと、いつでも参加の取り消しができること、日常の診断および治療に何ら相違のないこと、プライバシーが保たれること、および本研究の結果が公表されることなどを理解した上で、調査研究に参加することを同意します。

(ふりがな)

同意者署名： _____

家族（代諾者）署名： _____

同意年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日

住 所	(郵便番号： _____)
電 話	(_____) _____
ファックス	(_____) _____

説明医師署名： _____

説明年月日： _____ 年 _____ 月 _____ 日