

200718005A

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19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 伊藤健吾

平成20(2008)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. 分担研究報告書	4
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 (SEAD-Japan) : 登録時 MRI を対象とした VSRAD による海馬傍回萎縮度の評価と脳萎縮からみた MCI の病態の解析 伊藤健吾	5
2. MCI における MRI 視覚評価による各脳領域の萎縮程度と神経心理学的テストに関する研究 福山秀直	8
3. 多施設研究での脳 FDG-PET 画像の中央読影の意義 千田道雄	10
4. アルツハイマー病における脳ブドウ糖代謝とセロトニントランスポーターの変化 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臨床情報と PET データの解析 鷺見幸彦	18
6. 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における症例登録時データに関する解析 池田 充	21
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	25
IV. 研究成果の刊行物・別刷	30
V. 研究実施計画書	142

I. 総括研究報告書

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が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 3 年目の本年度は、登録症例の追跡調査を確実に進め、脱落症例を最小限にするよう努力するとともに、PET、MRI、神経心理検査の解析により、多くの新知見が得られた。3年間の追跡終了時には AD の早期診断に関する日本独自のエビデンスが世界に先駆けて発信される予定である。

分担研究者

福山秀直 京都大学大学院医学研究科
千田道雄 先端医療センター研究所
尾内康臣 県西部浜松医療センター
鷺見幸彦 国立長寿医療センター
池田 充 名古屋大学医学部

研究協力施設責任者

奥村 歩 木沢記念病院・中部療護センター
石井賢二 東京都老人総合研究所
石井一成 姫路循環器病センター
目黒謙一 東北大学大学院医学研究科
三山吉夫 大悟病院・藤元早鈴病院

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が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 19 年度は登録症例の追跡調査を確実に進め、脱落症例を最小限にするよう努力するとともに、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、池田）、2) PET 画像の中央読影の実施（千田）と PET 画像の画像解析（鷺見、伊藤）、4) MRI 画像の画像解析（福山および伊藤）を分担して実施し、登録された症例群の特徴を明らかにした。

また、5) 関連する個別研究としてアルツハイマー病における脳ブドウ糖代謝とセロトニントランスポーターの変化についての研究（尾内）が行われた。

C. 結果と考察

1) 登録時臨床データの解析

114 例の MCI 登録症例に対して神経心理検査を中心に解析を行った。男女比は 50:64 で平均年齢は 70.8 ± 7.5 歳。各神経心理検査の平均値は WMS-R(即時再生) 8.15 ± 3.46 、WMS-R(遅延再生) 3.15 ± 2.95 、MMSE 26.3 ± 1.86 、ADAS-Jcog 8.89 ± 4.53 、GDS 4.30 ± 2.20 であった。

PET におけるパターン分類(Silverman の 7 分類: JAMA 2001;286:2120-2127)、PET AD パターン総合評価のいずれにおいても、

WMS-R の遅延再生、健忘チェックリストにおける患者一家族間の評価の乖離との間に相関を示し、画像と臨床症状の関連を評価する指標として有用と考えられた。

2) 登録時 PET 画像の解析

FDG-PET 画像の委員会読影での判定では 69.9%が AD パターンと判定された。

AD パターンが症例の7割を占め、著しく偏っていたため、以下に述べる一致度や再現性を正しく評価することが困難であったが、一応集計を行った。Silverman の7分類は約半数の症例で3人の判定が完全一致した。「視覚のみ」に比べて「視覚+統計画像」では、有意ではないものの確信度が上がった。読影日を変えて同一症例を2回読影したときの Silverman7分類の再現性は、60-70% (3分類では70-85%)であった。データベースを変えたときの再現性はそれと同程度かそれ以上によく、データベースの選択が再現性のばらつきを上回る影響を与えることはないと考えられた。

また、MCI 登録症例の PET 画像を画像統計解析 (SPM) を用いて、正常データベースと群間比較を行ったところ、MCI 登録症例は群としても初期 AD に特徴的な所見を呈するとともに Silverman の分類毎に特徴的な所見を呈していた。さらに、CDR の結果ら分類した single domain 群 (I 群:64 例) と multiple domain 群 (II 群:49 例) と間で、FDG-PET 画像の群間比較を行ったところ、I 群と比較して、II 群では、楔前部～後部帯状回、後頭葉、頭頂側頭連合野、右前頭葉で相対的に糖代謝の低下が認められた。今後の経過観察で、I 群と II 群とで AD への移行率がどのように違うのかが注目される。

3) 登録時 MRI 画像の解析

登録された MCI 患者 112 名の MRI 画像を対象として、VSRAD を用いて海馬傍回の萎縮度 Z-score を求め、認知機能スコアとの関係などを検討した。

海馬傍回萎縮の陽性率は 69.7%、Z-score

平均値は 1.82 であった。視覚評価と Z-score は比較的一致し、VSRAD による評価は概ね信頼出来ると思われた。

健忘のみの群に比較し、健忘に加えてその他の症状を伴う群では、海馬傍回以外のより広い範囲の領域でも局所の萎縮が認められた。即時再生スコアと灰白質体積は、前部帯状回、下前頭回で正の相関を示し、遅延再生スコアは楔前部、海馬傍回で正の相関を示した。以上の結果は、遅延再生が海馬傍回機能と密接に関わること、single/multi-domain の MCI の病態に応じた局所脳萎縮が生じていることを示している。

4) 関連個別研究

AD 患者では後帯状回や頭頂側頭葉でブドウ糖代謝が低下し、セロトニントランスポーター密度が全体的に低下することがわかった。その低下と GDS (Geriatric Depression Scale) が相関することから、初期から中期にある AD では、セロニン神経機能が低下し、うつなどの精神症状が出現しやすい状態にあることが示唆された。AD では記憶や認知機能の責任領野の機能障害に加え、脳内セロニン機能低下がその病態に重要であると考えられた。

D. 結論

研究3年目の本年度は、確実な追跡調査とともに、登録時 PET、MRI、神経心理検査の解析により、多くの新知見が得られた。

E. 健康危険情報

なし

F. 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。

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Ⅱ. 分担研究報告書

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)
:登録時MRIを対象としたVSRADによる海馬傍回萎縮度の評価と
脳萎縮からみたMCIの病態の解析

主任研究者 伊藤健吾 国立長寿医療センター部長

研究要旨

「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)」の対象者114名の登録時MRI画像について、VSRAD Z-score(海馬傍回の萎縮度)を求めるとともに、脳の局所灰白質体積と脳機能との関連について検討した。VSRAD Z-scoreの陽性率は69.7%で、対象者全体のVSRAD Z-score 平均値は 1.82 ± 1.15 であった。健忘のみの群に比較し、健忘に加えてその他の症状を伴う群では、海馬傍回以外のより広い範囲の領域でも局所の萎縮が認められた。即時再生スコアと灰白質体積は、前部帯状回、下前頭回で正の相関を示し、遅延再生スコアは楔前部、海馬傍回で正の相関を示した。

A. 研究目的

VSRAD (Voxel-based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease)は、脳MRIデータから海馬傍回の萎縮度を評価して、アルツハイマー病の診断を支援するソフトウェアである。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共同研究(SEAD-Japan)」の分担研究として、VSRADを用いてSEAD-J登録時MRIの海馬傍回の萎縮度を求めて、有所見率や萎縮の視覚的評価との関係を調べた。さらに、神経心理スコアやSPM (statistical parametric mapping)などを組み合わせた解析を行い、脳萎縮からみたamnesic MCIの病態を検討した。

B. 研究方法

対象はSEAD-Jに登録されたamnesic-MCI患者114名(MRI画像が不備であった2名を含む)男性:50名、女性:64名、平均年齢: 70.8 ± 7.6 (35-79)才であった。

1. VSRADによるMRIの脳萎縮評価

・VSRAD解析:各施設により撮像された3D T1強調MR脳画像をVSRADで処理し、海馬傍回の萎縮度Z-scoreを算出した。

・視覚評価との比較:放射線科医2名によって海馬傍回の萎縮度を視覚的に3段階(萎縮なし・どちらとも言えない・萎縮あり)で評価し、VSRADのZ-scoreとの関係を調べた。

・SPMによる脳萎縮の群間比較:VSRAD Z-scoreが1未満(海馬傍回の萎縮なし)の群と1以上(海馬傍回の萎縮は軽度-重度)の2群に分け、灰白質体積をvoxel-basedで群間比較した。

2. MRI(局所脳萎縮)と神経心理検査の関係

・CDR(Clinical Dementia Rating)上、症状が健忘のみと判定された62名(I群)と健忘に加えてその他の症状を伴うと判定された49名(II群)の灰白質体積をSPMで群間比較した。

・WMS-R (Wechsler Memory Scale-Revised) logical memoryの即時再生と遅延再生のスコアと灰白質体積が相関する領域をSPMで求めた。

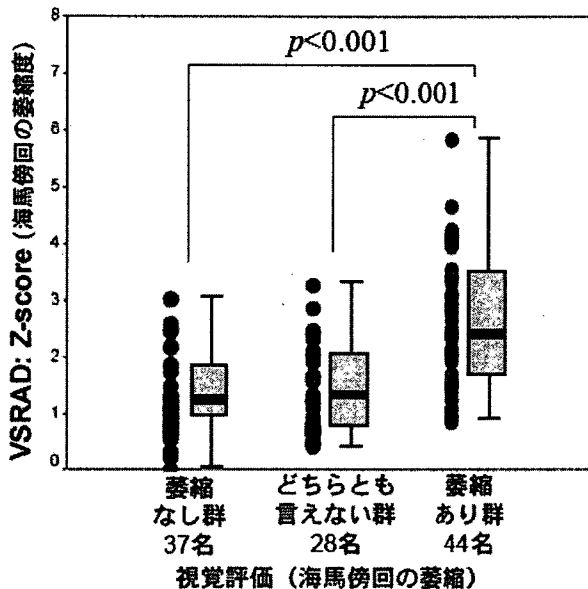
C. 結果

1. VSRAD による MRI の脳萎縮評価

・109名(112名中3名において灰白質抽出が不良なため、評価対象から除外)における VSRAD の Z-score は、1以上が76名、1未満が33名であり、陽性率は69.7%、Z-scoreの平均は 1.82 ± 1.15 であった。

・Z-scoreと視覚評価の関係を図1に示す。

図1. Z-scoreと視覚評価の関係



視覚評価による海馬傍回の萎縮なし群の Z-score の平均は 1.27 ± 0.75 、どちらも言えない群は 1.34 ± 0.80 、萎縮あり群は 2.58 ± 1.20 であった。萎縮あり群と他の2群との間には、それぞれ有意な差異を認めた。

・SPMによる群間比較の結果では、Z-scoreが1以上の群は、1未満の群と比較して、前部帯状回、上側頭回、下前頭回、海馬傍回に萎縮が認められた(図2)。

図2. Z-scoreが1以上の群の萎縮領域 (p<0.05)

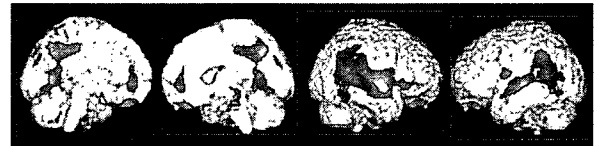


2. MRI 画像と神経心理検査の関係

・CDRの下位項目により分類したI群とII群の比較では、II群はI群と比較して、楔前部および後部・

前部帯状回、上・中側頭回で萎縮が認められた。海馬傍回での差異はなかった(図3)。

図3. II群の萎縮領域 (p<0.05)



・灰白質体積が、即時再生スコアと正の相関を示す領域として、前部帯状回、下前頭回、左中後頭回が(図4)、遅延再生スコアと正の相関を示す領域として、楔前部、海馬傍回、小脳が(図5)、それぞれ認められた。

図4. 即時再生スコアと正の相関を示す領域 (p<0.05)

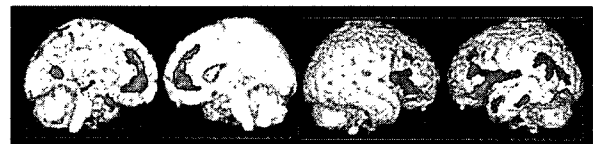
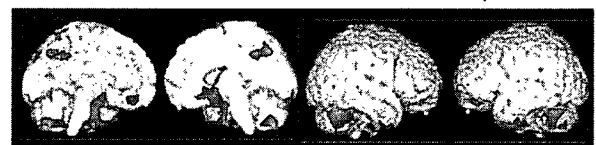


図5. 遅延再生スコアと正の相関を示す領域 (p<0.05)



D. 考察

1. VSRAD による MRI の脳萎縮評価

Amnesic MCI 患者は、年12%ずつADに移行し、4年間でその約半数がADに移行すると言われている。SEAD-Japan 登録症例中69.7%に海馬傍回の萎縮が認められた。今後この陽性群がADに移行するか否かが注目される。

VSRAD Z-score が高値を示す例では、視覚的に海馬傍回で萎縮ありと評価されることが確認された(図1)。

Amnesic MCI で VSRAD 陽性群では、前部帯状回、上側頭回、下前頭回、海馬傍回の萎縮が検出された(図2)。海馬傍回以外の部位で検出された萎縮が、ADの病態と関係したものであるか否かなどその意義は不明で、今後検討していく必要がある。

2. MRI 画像と神経心理検査の関係

CDR の下位項目で分類した I 群と II 群は、MCI のサブタイプである single-domain type と multi-domain type にそれぞれ相当すると考えることができる。I 群に比べて II 群で、認められたより広範囲での萎縮(図 3)は、このようなサブタイプの違いに対応していると考えられる。また、楔前部の萎縮は、AD で認められる糖代謝低下パターンとよく一致している。しかし、脳外側面の萎縮部位は必ずしも一致しておらず、対照群も健常者ではない。従って、単純に解釈することは出来ず、経過観察結果に基づく検討が必要である。

即時再生と遅延再生のスコアと正の相関を示すそれぞれの局所領域は、明確に分離して検出された(図 4, 5)。即時再生は、記憶機能としては、作業記憶の要素をより大きく含んでいると考えられている。前部帯状回は、作業記憶で活動する部位として知られており、本検討で得られた即時再生機能と前部帯状回との相関関係の結果(図 4)と対応していると考えられる。他方、遅延再生スコアと相関していた楔前部、海馬傍回は、記憶機能に関わる領域である。記憶の種類と脳萎縮部位の関連を示唆している。

E. 結論

Amenestic MCI で、次のことが認められた。

- ・VSRAD Z-score による陽性率は、69.7%であった。
- ・健忘以外の症状が認められる群では、より広範囲(楔前部、後部・前部帯状回、上・中側頭回)の脳萎縮が検出された。
- ・即時再生スコアと灰白質体積は、前部帯状回、下前頭回で正の相関を示し、遅延再生スコアは楔前部、海馬傍回で正の相関を示した。

共同研究者、協力者

国立長寿医療センター長寿脳科学研究部 加藤隆司、篠野健太郎、中村昭範、前野信久
国立長寿医療センター神経内科 鷲見幸彦、武田

章敬、新畑 豊、岩井克成、山岡朗子、精神科 服部英幸、吉山頭次、内科 三浦久幸、放射線科 二橋尚志、加藤力雄

F. 研究発表

1. 伊藤健吾: FDG-PETによるAlzheimer病の診断. 医学の歩み 220(5):399-403, 2007
2. 伊藤健吾、加藤隆司: 画像診断. 認知症の予防と治療, 長寿科学振興財団, p127-132, 2007
3. 伊藤健吾、加藤隆司: アルツハイマー病. 臨床医のためのクリニカルPET, 先端医療技術研究所, p182-186, 2007
4. 伊藤健吾: アルツハイマー病の診療における画像診断の意義—核医学検査を中心に. 青森県核医学研究会誌 22:10-16, 2007
5. Nihashi T, Yatsuya H, Hayasaka K, Kato R, Kawatsu S, Arahata Y, Iwai K, Takeda A, Washimi Y, Yoshimura K, Mizuno K, Kato T, Naganawa S, Ito K: Direct comparison study between FDG-PET and IMP-SPECT for diagnosing Alzheimer's disease using 3D-SSP analysis in the same patients. Radiat Med 25: 255-262, 2007
6. 加藤隆司、伊藤健吾: 特集 認知症の脳形態・機能画像: PET/SPECTによるMCIから初期認知症への進行評価. 老年精神医学雑誌 18(8); 834-840, 2007
7. 伊藤健吾: J-ADNIの先行研究としてのJ-COSMIC、SEAD-Japan. Cognition and Dementia, vol.6, No.4, 281-286, 2007
8. 加藤隆司、伊藤健吾、新畑 豊: 「脳神経、核医学」特集 高齢者における画像診断 —高齢者にみられる画像変化を中心に— 日獨医報 52(4), 460-469, 2007

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

MCIにおけるMRI視覚評価による各脳領域の萎縮程度と神経心理学的テストに関する研究

分担研究者 福山秀直 京都大学大学院医学研究科附属高次脳機能総合研究センター

研究要旨 SEAD-JAPAN研究に参加した9施設のMCI（軽度認知障害）患者113人のMRI像を視覚的に評価した。評価対象は左右前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉、海馬の萎縮の程度で、4段階（高度、中等度、軽度、なし）で評価した。同時に、神経心理学的テストとして、MMSE、Wechsler Memory Scale-Revisedから論理記憶IとII（WMS-R I, II）、およびAlzheimer's Disease Assessment Scale Cognitive subscale（ADAS）を行い、各脳領域の萎縮の程度との相関をみた。結果は、MMSEでは広範囲にわたる脳領域の萎縮と相関を見た。WMS-RやADASは記憶課題中心で構成され、それぞれ記憶と関連のある前頭葉、側頭葉、海馬などの萎縮と有意な相関を見た。以上より、MCIでも神経細胞の脱落が記憶障害に強く影響していることが示唆された。

A. 研究目的

現在、MCI患者の追跡調査研究（SEAD-JAPAN）が進行中であるが、エントリ一時の患者のMRI画像所見と神経心理学的特徴を横断的に検索し、MCI患者の認知機能障害と脳の形態異常がどのような関係があるか調査した。

B. 研究方法

SEAD-JAPANに参加9施設で、MCI患者113名に対して、3Tesla-MRI（4症例）、1.5Tesla-MRI（109症例）を用い、MRI撮像をおこなった。T1強調画像で各脳領域（両側前頭葉、両側側頭葉、両側頭頂葉、両側後頭葉、両側海馬）の萎縮の視覚的評価を行った。脳萎縮は、4段階（高度、中等度、軽度、なし）で評価した。FLAIR画像によって左右両半球の白質病変を評価した。白質病変は、4段階（高度、中等度、軽度、なし）で評価した。これらの評価は各施設ごとにおこなわれた。

神経心理学的テストは、MMSE、ADAS J-cog、WMS-Rから論理記憶課題I、論理記憶IIを用いた。

（倫理面への配慮）

各施設で得られたMCI患者のデータは完全に匿名化することによってプライバシーの保護に配慮した。

C. 研究結果

まず左右両半球間で左右差はなかった。後頭葉を除き、各脳領域で軽度萎縮の評価が多く、続いて萎縮なし中等度萎縮と割合はほぼ同一（約40%、約30%、約20%）であった。後頭葉では、ほぼ60%が萎縮なし、30%が軽度萎縮、10%が中等度萎縮であった。高度萎縮とした症例は、前頭葉と側頭葉1症例、頭頂葉1症例の2症例のみであった。ほとんどの脳領域の萎縮が年齢と強い相関していた。

神経心理学的テストとの相関では、WMS-Iは主に左前頭葉に有意にまた左側頭葉、海馬にも有意傾向の相関が見られた。一方、WMS-IIは両側海馬と相関を示した。MMSEは側頭葉を除く、ほとんどの脳領域で相関がみられた。ADASは海馬と強い相関が見られた。白質病変は神経心理学的テストにほとんど相関がなかった。

D. 考察

WMS-Iは左前頭葉と相関が見られた。これはWMS-Iが言語性課題で、なおかつ即時記憶を評価しているものと考えられ、ワーキングメモリーなど左前頭葉の機能を反映している可能性があると思われた。一方、WMS-IIは両側海馬と相関を示し、近時記憶機能を反映している可能性があると思われた。MMSEは、今後下位項目の解析が必要と思われた。ADASと海馬に強い相関が見られたのはADASが記憶課題の下位検査が多いことによると思われる。

E. 結論

MCI患者113人でMRIによる各脳領域の萎縮の程度と白質の程度の視覚的評価を行った。各脳領域の多くで年齢と強く相関した。これは萎縮の評価に年齢による萎縮の評価が影響している可能性がある。

また神経心理学的テストの相関もみた。MMSEは広範囲の脳領域との相関が見られた。WMS-R論理記憶課題I, IIでは、それぞれ、脳機能反映すると思われる部位に相関が見られた。

ADASも記憶課題が多いことから、両側海馬との相関が見られた。

MMSEとADASに関しては下位項目の解析も必要と思われた。白質病変は認知機能に相関はみられなかった。合併症は各脳領域の萎縮や白質病変と相関は見られなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表
準備中。
2. 学会発表
準備中

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
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

多施設研究での脳FDG-PET画像の中央読影の意義

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、PET 画像は各施設にて臨床データを参考にして読影が行われるため、画像の表示方法や読影判定基準が読影者に依存するほか、臨床情報によるバイアスもかかる。そこで、より普遍的なエビデンスとするため、決まった読影者が決まった読影環境と条件のもとで臨床情報をブラインドにして読影する「中央読影」を実施し、各施設における読影との差異を検討した。画像のパターンの7分類判定の結果は、約半数の症例で一致せず、多施設研究にて施設読影とは別に中央読影を行う意義が示唆された。

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）」は、もの忘れを訴えるが認知症に至らないいわゆる amnesic MCI（健忘型の軽度認知障害）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多施設研究である。

SEAD-Japan では、PET 画像は各施設にて担当医師により読影が行われ、その際には主治医からの臨床データも参照される。各施設での読影は、画像の表示方法などの読影環境と条件も統計画像解析に用いるデータベースの作成基準もまちまちであり、読影判定基準も読影者に依存するほか、臨床情報によるバイアスがかかるため、普遍的データとして扱いにくい。そこで、より普遍的なエビデンスとするため、決まった読影者が決まった読影環境と条件のもとで臨床情報をブラインド

にして読影する「中央読影」を実施し、各施設における読影との差異を検討した。また、中央読影の機会を利用して、読影の再現性や統計画像解析におけるデータベースが判定結果に与える影響も検討した。

B. 研究方法

中央読影は、脳PET画像のエキスパート3名を読影委員とし、SEAD-Japan のすべての登録時PETデータ（有効例数全113例）に対して、5回に分けて実施した。

これらのデータはSEAD-Japan に参加した9施設において、被験者登録時に収集されたFDG-PET 画像であり、各施設にて倫理委員会の承認を得たのち各被験者に説明し同意を得て収集し、匿名化して中央に集められたものである。

中央読影における画像の評価判定方法は施設読影と同じ方式を用いた。すなわち、Silverman によるパターン分類に基づいて、FDG-PET 画像のパターンを判定した。これは、FDGの集積の脳内分布をN1, N2, N3, P1, P1+, P2, P3 の7型に分類する方法である。NはNon-progressive type、すなわち認知機能障

害が進行しないと判定するもので、N1:正常型、N2:全般低下型(萎縮相応)、N3:限局低下型(脳梗塞など)に分かれる。また、PはProgressive typeすなわち認知機能障害が進行する神経変性疾患によると考えるもので、P1:AD(アルツハイマー)型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、P2:FTD(前頭側頭認知症)型、P3:HD(ハンチントンまたは皮質下)型である。さらに、P1+:AD類似型としてADパターンプラス後頭葉など他の部位も低下している型を定めておりDLB型がこれに含まれる。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。

中央読影では、施設読影と同様、まず視覚的にFDG-PET画像を判定し(視覚のみ)、続いて3D-SSPによる統計解析画像を併用して判定する方法(視覚+統計画像)の2通りの方法を実施した。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。正常データベースとしては、本研究で構築した多施設混合データベースを用いた。これは、本研究参加施設のうち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)から提供された45-79歳の健常被験者データを10例ずつ無作為に抜き出した50例の混合データベース(混合DB)である。

中央読影のセットアップは、各読影委員の前にディスプレイを3台ずつ設置し、共通のコンピュータで制御して常に同じ画像を表示するようにした。PET画像(axial, sagittal, coronal)は白地黒画像で原則Upperを最大値Lowerを10% cut、MRI(axial T1, T2, FLAIR)

は黒地白画像で、それぞれ表示して「視覚のみ」読影判定を行い、つぎに3D-SSP画像(混合データベース使用)を表示して「視覚+統計画像」判定を行った。判定項目は施設読影と同様、Silvermanの7分類、確信度(3段階)、ADパターン総合判定(5段階)等とした。臨床データは年齢と性別のみ与えた。

通常各施設での読影は、カラー表示でUpperとLowerを調節しながら行う読影者が多いが、今回の中央読影では、読影者の操作による影響もなくすために、表示を固定した。そのため、カラー表示ではUpperとLowerに依存によってコントラストが不自然になることがあるので、白黒表示とした。

「視覚+統計画像」にてSilvermanの7分類が3人完全一致しない場合は、合議により中央読影の結論を決めた。

読影の再現性やデータベースの影響を試すための症例6例を、読影委員にわからないように混入させた。これらは5回の中央読影会において毎回読影対象とし、5回のうち2回はまったく同じ画像(データベースは混合DB)で再現性を調べ、ほかの3回は統計画像を作成するとき3種類のデータベースを用いてデータベースの違いが判定に与える影響を検討した。

C. 結果

中央読影における3人の委員のSilverman 7分類判定の一致の程度を見たところ、「視覚のみ」では、3人完全一致が60例(53%)、2対1が43例、3通りの異なる判定となったのが10例であった。また「視覚+統計画像」では、これらはそれぞれ58(51%)、46、9であった。3人完全一致しない場合は、合議により中央読影の結論を決めた。

次に、中央読影での「視覚+統計画像」の7分類判定の結論を、その症例の施設読影での7分類判定と比較したところ、9施設のう

D. 考 察

Silverman 7 分類の度数分布は、施設読影でも中央読影でも P1 判定が症例の約 7 割を占め、著しく偏っていた。このように分布に著しい偏りがあるときは、たまたま一致する確率が高くなるため、一致度や再現性を正しく評価することが困難であるが、一応集計を行い検討した

中央読影における 3 人の読影委員による Silverman 7 分類判定は、「視覚のみ」でも「視覚+統計画像」で過半数の症例で 3 人の判定が完全に一致し、3 人のうち 2 人以上の判定が一致した症例は 90% を超えた。すなわち、読影の環境を一定にした場合に、専門家の判定はかなりよく合うことがわかった。しかし、中央読影と施設読影との一致率は 53% であり、一致した例のほとんどが P1 判定であり、P1 の頻度が多いためにたまたま一致したといえる程度であった。

施設読影は、必ずしも専門家が読影するわけではないが、自分の施設のよく慣れた機器と撮像条件によって収集された画像を、自分の方法で表示させ、しかも臨床情報も参考にして読影するわけであり、それなりに意味のある判定がなされていると考えられる。一方、中央読影は臨床情報をブラインドにし、一定の条件で表示し判定するため、これもそれなりに意義がある。両者にかなり不一致があることにより、どちらがアルツハイマー病への進行をよりよく予測できるか注目される。

つぎに、視覚のみと視覚+統計画像を比較した結果、統計画像を見て判定を変える例がかなりあることがわかった。どちらが正しいかは別として、統計画像が読影判定に一定の影響を与えていることがわかった。

最後に、統計画像を作成するときに用いるデータベースを変えても、見かけがそれほど変わらず、すくなくとも読影判定に有意な影響を与えるほどではなかった。このことは、

データベースとして、他の施設のデータベースや混合データベースを用いることの妥当性を示唆している。

E. 結 論

多施設研究では、施設読影とは別に中央読影を実施し、同一の委員が臨床情報をブラインドにして一定条件で読影判定を行う意義がある。中央読影では、「視覚のみ」に「統計画像」を付加したことが判定にどのように影響するかも客観的に評価できる。さらに、中央読影では、判定の再現性や、データベースの選択などデータ解析方法が判定に与える影響を検討することもできる。

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：清水敬二、西尾知之、井狩彌彦。

長寿医療センター：伊藤健吾、加藤隆司*。

東京都老人総合研究所：石井賢二*。

姫路循環器病センター：石井一成*。

(*中央読影委員)

F. 研究発表

論文発表

Suzuki A, Nakamoto Y, Terauchi T, Kawamoto M, Okumura Y, Suzuki Y, Sato T, Takahashi N, Lee J, Senda M, Uno K, Inoue T.: Inter-observer Variations in FDG-PET Interpretation for Cancer Screening. Jpn J Clin Oncol. 2007 Aug;37(8):615-22.

学会発表

千田道雄：「PET 多施設共同臨床試験の課題」第 2 回 APDD シンポジウム。2008. 3. 13. 東京。

G. 知的財産の取得

なし

ちの1施設では不一致が著しく多いことがわかった。当該施設に問い合わせた結果、Silverman 分類の定義に関する理解が異なることがわかり、この施設の20例は以後の解析から除外し、残りの93例を解析の対象とした。

93例の「視覚+統計画像」による7分類の例数は、中央読影では N1:10, N2:4, N3:2, P1:67, P1+:8, P2:2、また施設読影では、N1:9, N2:4, N3:2, P1:67, P1+:4, P2:5であり、施設読影同様、中央読影でも P1 判定が症例の7割を占め、著しく偏っていた。

表1は、症例ごとに施設読影と中央読影(3人完全一致でない場合は結論判定)の7分類判定を比較して集計したものである。中央読影と施設読影で「視覚+統計画像」での7分類判定が一致したのは53%の症例で、ほとんどが P1 であった。7分類をさらに群に分けて、N群(N1, N2, N3)と、P1群(P1, P1+)と P2P3群の3群として、中央読影と施設読影の一致をみたところ、70%の症例で一致していた。

表2は中央読影での各委員の判定を「視覚のみ」と「視覚+統計画像」で比較し、統計画像が判定にどのように影響したかを見たものである。判定が変わらなかったのは76%で、1/4の症例では統計画像の付加によって判定が変更されたことがわかった。とくにN分類とP分類の間の変更が15%もあった。

表3は、「視覚のみ」と「視覚+統計画像」の確信度とAD総合評価を比較した。統計画像の付加によって、有意ではないものの確信度がやや上がり(McNemar検定で $p>0.6$)、AD総合判定では両端(+2, -2)すなわち「確実にAD」あるいは「決してADでない」が増える傾向がみられた。

最後に同一症例6例を読影日を変えて2回読影したときの「視覚+統計画像」でのSilverman 7分類の再現性は、6例×3人=

18判定中12判定(67%)で一致した。データベースを変えたときの再現性は、混合DB(2回実施)対3通りのDBそれぞれの計6回の比較を合計すると、108回中78回(72%)で一致し、データベースの選択による再現性は同一データベースによる再現性を上回った。

表1:施設読影と中央読影のクロス集計

7分類	中央読影(視覚+統計画像)							合計
	N1	N2	N3	P1	P1+	P2	P3	
N1	1	2	1	5	0	0	0	9
N2	0	0	0	4	0	0	0	4
N3	0	0	0	2	0	0	0	2
P1	7	2	0	48	8	2	0	67
P1+	0	0	1	5	0	0	0	6
P2	2	0	0	3	0	0	0	5
P3	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	10	4	2	67	8	2	0	93

表2:「視覚のみ」と「視覚+統計」の比較

(中央読影での各読影委員の評価)

7分類	視覚+統計							合計
	N1	N2	N3	P1	P1+	P2	P3	
N1	20	2	1	10	5	1	0	39
N2	0	8	1	9	0	0	0	18
N3	0	0	1	0	0	0	0	1
P1	14	7	3	202	15	6	0	247
P1+	0	1	0	5	14	0	1	21
P2	0	0	0	1	0	12	0	13
P3	0	0	0	0	0	0	0	0
合計	34	18	6	227	34	19	1	339

表3:「視覚のみ」と「視覚+統計」の比較

A: 7分類の確信度	「視覚+統計」			合計	
	1	2	3		
「視覚のみ」	1	59	25	4	88
	2	21	151	14	186
	3	5	9	51	65
合計	85	185	69	339	

B: AD総合評価	「視覚+統計」					合計	
	-2	-1	0	1	2		
「視覚のみ」	-2	13	4	0	1	1	19
	-1	3	25	9	12	2	51
	0	1	12	12	12	2	39
	1	6	12	20	115	22	175
	2	4	1	7	8	35	55
合計		27	54	48	148	62	339

アルツハイマー病における脳ブドウ糖代謝とセロトニントランスポーターの変化

分担研究者 尾内康臣 県西部浜松医療センター 医長

アルツハイマー病(AD)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、ADの病気の進行に伴い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が考えられている。健常者の加齢的变化を見ると、セロトニン・トランスポーター密度が前頭葉眼窩部皮質、中脳、視床で低下し、脳ブドウ糖代謝が前帯状回やシルビウス溝周囲皮質で低下することから、前頭前野、側頭葉系の代謝とセロトニン神経機能には関連性があることが示唆された。AD患者では後帯状回や頭頂側頭葉でブドウ糖代謝が低下し、セロトニントランスポーター密度が全体的に低下することがわかった。その低下とGDS(Geriatric Depression Scale)が相関することから、初期から中期にあるADでは、セロトニン神経機能が低下し、うつなどの精神症状が出現しやすい状態にあることが示唆された。ADでは記憶や認知機能の責任領域の機能障害に加え、脳内セロトニン機能低下がその病態に重要であると考えられた。

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)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、病気の進行に伴い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が考えられている。

アルツハイマー病患者は高齢であるため年齢の要因は重要である。そこでセロトニントランスポーター密度の加齢変化を調べるために正常被験者でまず測定して、そのデータから年齢的な影響を排除した統計処理を実施する必要がある。さらに、脳内のエネルギー代謝との関連も調べるためにFDG検査も同一患者で行い、それぞれのパラメータの比較を行う。これらによって精神症状と認知症、脳内エネルギー代謝の程度の関係性を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

<PET測定>

装置 浜松ホトニクス製頭部用PET SHR12000

対象

FDG検査:健常人(32人:平均54.8歳)、AD患者10人

DASB検査:健常人(10人)平均52.7歳、AD患者10人61.7歳

AD患者:初期から中期の患者、MMSE18.3点、GDS10.5点、

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。

同一日にDASB検査終了後に[18F]FDG
投与後45-60分間のデータ収集を行う。

解析: [11C]DASB, classical Logan plot法から
BP算出。[18F]FDG, SUV画像作成。画像統計ソフト statistical parametric mapping

(SPM2)を用いて解析した。

DSG では当施設の正常データベースと比較し、DASB では年齢を交絡変数として郡間比較した。FDR $p < 0.05$ corrected を有意差ありとした。

C. 結果

1. ブドウ糖代謝は前帯状回やシルビウス溝側頭葉皮質で、DASB 結合は前頭葉眼窩部、中脳、視床で年齢とともに低下した(図 1、2)。
2. AD 患者の DASB 結合は、中脳、視床、大脳基底核で有意に低下していた(図 3)。
3. AD 患者において、中脳、視床、前頭葉皮質 DASB 結合は、GDS スコアと相関した(図 4)。

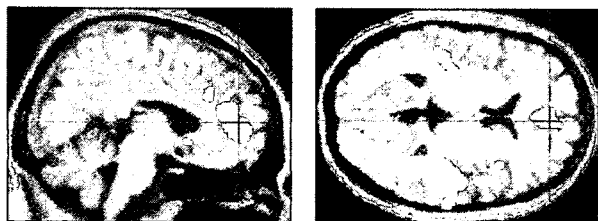


図1.1.正常男性被験者のFDG集積の加齢変化

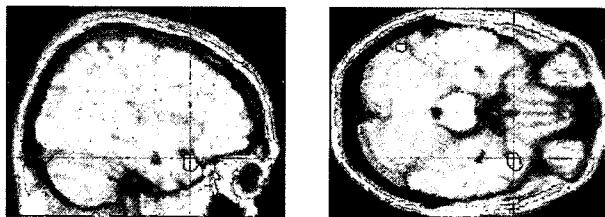


図1.2.正常女性被験者のFDG集積の加齢変化

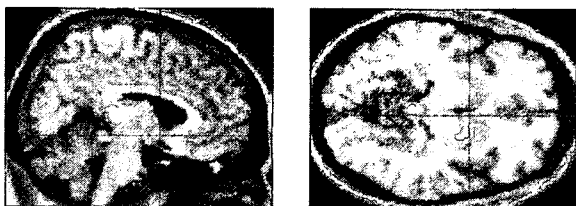


図2.正常被験者のセロトニントランスポーター密度の加齢変化

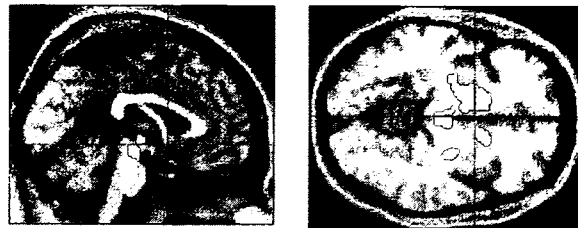


図3.アルツハイマー病患者のセロトニントランスポーター密度の低下領域

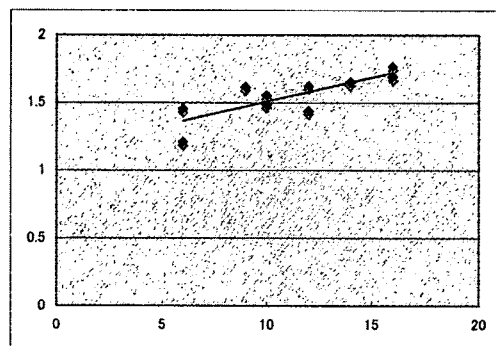


図4. 視床の DASB 結合と GDS の相関

E. 結論

前頭葉内側皮質やシルビウス周囲皮質のブドウ糖代謝が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、中脳や視床で低下し、前頭側頭葉機能とセロニン神経が大脳生理的に関連することが示唆された。

アルツハイマー病では、脳内のセロトニントランスポーター密度が全般的に低下しており、この低下はうつスコアと相関した。このことは、中期までの患者ではすでにセロニン神経機能が低下し、うつなどの精神症状が出現しやすくなっていることが考えられた。アルツハイマー病患者の精神症状の発現はセロトニントランスポーターの PET を施行することで予測可能であると結論できた。

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

TGFbeta-1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism. Biochem Biophys Res Commun. 2007;360:715-20

5 Nakayama T, Ouchi Y, Yoshikawa E, Sugihara G, Torizuka T, Tanaka K. Striatal D2 receptor availability after shunting in idiopathic normal pressure hydrocephalus J Nucl Med 2007;48:1981-1986

F. 研究発表

1. 論文発表

1 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 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. 2007 27:803-810

3 Nishimura K, Nakamura K, Anitha A, Yamada K, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Takei N, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Suda S, Ouchi Y, Sugiyama T, Yoshikawa T, Mori N. Genetic analyses of the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene in autism. Biochem Biophys Res Commun. 2007;356:200-6.

4 Toyoda T, Nakamura K, Yamada K, Thanseem I, Anitha A, Suda S, Tsujii M, Iwayama Y, Hattori E, Toyota T, Miyachi T, Iwata Y, Suzuki K, Matsuzaki H, Kawai M, Sekine Y, Tsuchiya K, Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Takei N, Yoshikawa T, SNP analyses of growth factor genes EGF,

2. 学会発表

1 尾内康臣. 脳を科学する分子イメージング. 浜松分子イメージング研究会 平成19年3月(浜松)

2 尾内康臣. 広汎性発達障害の画像研究. アスペルger友の会研究会 平成19年3月(名古屋)

3 尾内康臣. The role of inflammation in Parkinson's disease. 第5回高松国際パーキンソン病シンポジウム 平成19年4月(高松)

4 尾内康臣, 坂本政信, 中山禎司. 特発性正常圧水頭症患者におけるシャント術後のD2受容体の変化. 第48回日本神経学会 平成19年5月(名古屋)

5 Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Tanizaki T, Sugihara G, Torizuka T. DOPAMINERGIC FUNCTIONS IN IDIOPATHIC NORMAL PRESSURE HYDROCEPHALUS. 第23回Brain07 平成19年5月(大阪)

6 Ouchi Y, Nakayama T, Kanno T, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Tanizaki T, Sugihara G, Torizuka T. Changes in D2 receptor binding after shunt surgery in idiopathic normal pressure hydrocephalus. 第13回Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping 平成19年6月(シカゴ)

7 尾内康臣, 中山禎司, 坂本政信, 吉川悦次, ニッ橋昌実, 菅野敏彦, 鳥塚達郎. 特発性正常圧水頭症のドーパミン節前・節後神経機能の変化について. 第2回日本分子イメージング学会 平成19年6月(福井)

- 8 尾内康臣. がんのPET検査の展望. がん拠点病院研修会 平成19年9月(浜松)
- 9 尾内康臣. 分子を画像で捉える. 浜松医大市民講座2007 平成19年10月(浜松)
- 10 尾内康臣、中山禎司、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. 特発性正常圧水頭症におけるD2受容体へのVPシャント術の影響. 第47回日本核医学 平成19年11月(仙台)
- 11 尾内康臣. 臨床試験におけるPETデータの有効活用VI 理研PET科学アカデミー 平成19年12月(神戸)

G. 所有権の取得状況

実用新案, 特許の取得なし

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

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臨床情報とPETデータの解析

分担研究者 鷲見 幸彦 国立長寿医療センター 外来診療部長

研究要旨

114例のMCI登録症例に対して、臨床情報についてのまとめとFDG-PET画像の解析を行った。男女比は50:64で平均年齢は70.8±7.5歳であった。神経心理のスコア上、正常に近いと思われる例からADに近いと思われる例までばらつきがあった。脳糖代謝変化については、ADパターン(69.9%)のほかに、DLB、FTD、健常のパターンを呈する例が認められた。Single domain typeに比べてmulti-domain typeでは、楔前部～後部帯状回、頭頂側頭連合野で相対的に糖代謝が低下していた。

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。登録患者の臨床情報についてのまとめとFDG-PET画像の解析を行ったので報告する。

B. 研究方法

I. 基本データ

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得た。

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、