

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。

II. FDG-PET 画像

1) 全 114 例中 113 例の FDG-PET 画像に対して中央読影で行われた Silverman 分類の結果から、N(non-progressive 型: 進行性変性疾患であることを示さない。正常あるいは、年齢相応の低下、脳梗塞などによる限局的な代謝低下を含む)、P1 (AD 型)、P2 (FTD 型)、P1+ (DLB 型) の 4 群に分けた FDG-PET 画像を、健常対照群 (SEAD-J 参加施設から別個に集められた 50 例) と群間比較し、低下 Z スコア画像を求めた。

2) CDR に関して 0.5 がついた Box 数が、1 個 (記憶のみの障害) の群 (I 群: 64 例) と 2 個以上の群 (II 群: 49 例) と間で、FDG-PET 画像の群間比較を行った。

C. 研究結果

I. 基本データ

対象者 114 例の平均年齢は 70.8 ± 7.5 (range 35-79)、教育歴の平均は 11.5 ± 3.0 (6-21) であった。初発症状は記憶障害が 104 例、実行障害が 8 例、同時に 2 つのことができない 1 例、服装が不適切 1 例、道を忘れる 1 例、正しい受け答えができない 1 例、被害妄想 2 例、無為が 3 例であった。既往歴は脳梗塞 4 例、白内障 3 例、睡眠時無呼吸 2 例、胆石 2 例、大腸ポリープ 2 例、交通事故 2 例、急性肝炎 2 例、膝関節症 2 例、前立腺肥大 2 例であり、手術歴を有する例が 114 例中 17 例にみられ、内 4 例は悪性腫瘍であった。合併症は有り 58 例、無 56 例であり、内訳は高血圧 33 例、高脂血症 16 例、糖尿病 13 例、不整脈 3 例、狭心症 2 例、肝機能障害 2 例であった。併用薬では降圧剤が 27 例にスタチンが 13 例に処方されていた。

CDR の 0.5 がついた Box 数は 1 個が 64 例、2

個が 21 例、3 個が 15 例、4 個が 9 例、5 個が 5 例であった。

神経心理検査の結果のまとめを表 1 に示す。

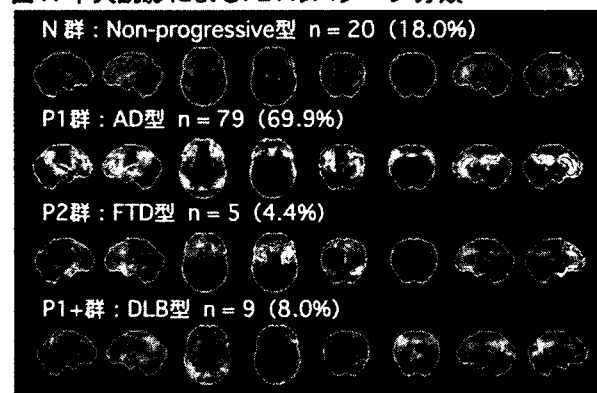
表 1

	mean	SD
WMS-R (即時再生)	8.15	3.47
WMS-R (遅延再生)	3.15	2.96
MMSE	26.3	1.85
ADAS-Jcog	8.90	4.53
GDS	4.27	2.22
患者による生活健忘チェックリスト得点	11.4	5.78
家族による生活健忘チェックリスト得点	13.7	7.33

II. FDG-PET 画像

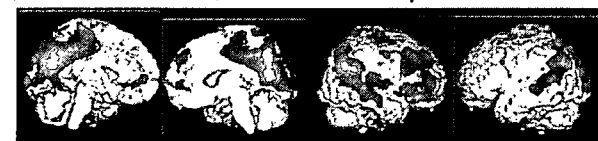
健常対照群と比較して脳糖代謝低下が認められた領域は、N 群 (20 名) が前部帯状回と前頭葉、シルビウス裂近傍、P1 群 (79 名) が後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野、前頭葉連合野、P2 群 (5 名) が側頭葉前部と前頭葉、P1+ (9 名) が、後頭葉、後部帯状回、楔前部、頭頂側頭連合野、前頭葉連合野であった (図 1)。

図 1. 中央読影による PET のパターン分類



CDR の項目数で群分けした 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 (図 2)。

図 2. 糖代謝の低下領域 (I 群 < II 群) ($p < 0.05$)



D. 考察

登録患者は amnesic MCI として厳しい inclusion criteria を採用し、登録したが、CDR の内容を見る限り、軽症例から AD に近い群までばらつきがある。

FDG-PET 画像の中央読影の画像評価においても AD パターンとは異なる所見(DLB、FTD、健常)を呈する例が認められ、認知機能障害として異なる病態を持つ症例が含まれたことを示唆している。P1 群(69.9%)が全例将来 AD に移行すると考えると、この MCI から AD への移行率は過去の報告に比べて高い。これは、MCI としての選択基準が厳しかったために、AD の病態を持つものがより高率に登録されたからと考えられる。

P2(FTD タイプ)の糖代謝パターンを示す例が 5 例認められたが、これが真に FTD の病態を反映した結果であるなら、臨床診断より脳糖代謝変化の方が、より正確な診断情報を提供しうる場合があることを示している。病理診断と臨床診断、画像診断を比較した過去の論文でも、FTD を誤って AD と臨床診断したにも関わらず脳糖代謝 PET が FTD の病態をとらえていた例があることが報告されている。

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、認められた広範囲での糖代謝の相対的低下(図 2)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。下部頭頂葉における糖代謝の低下は、MCI の rapid converter で認められるパターンと一致している。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ってくるかが注目される。

E. 結論

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。2007 年 3 月 31 日で登録が終了した。

1. 今回の対象範囲を限定した登録診断基準内

でも正常に近いと思われる対象から AD に近いと思われる対象までばらつきがあった。

2. 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。

3. Single domain type に比べて multi-domain type では、相対的に楔前部～後部帯状回、頭頂側頭連合野での糖代謝低下が認められた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1) 論文発表

Yoko Konagaya、Yukihiko Washimi、Hideyuki Hattori、Akinori Takeda、Tomoyuki Watanabe、Toshiki Ohta: Validation of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in Japanese. Int J Great Psychiat 22(7): 695-700、2007

2) 学会発表

第 22 回信州核医学研究会
認知症の早期診断から地域連携へ
エビデンスに基づいた脳神経核医学診療のために 2007.6.09 松本

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

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研究における
症例登録時データに関する解析

分担研究者 池田 充 名古屋大学医学部保健学科 准教授

研究要旨

SEAD-Japanにおいて軽度認知障害（MCI）として登録された症例の登録時データに関する基礎的な検討を実施した。生活健忘チェックリストにおける患者本人と家族の回答について、多くの項目で有意な不一致が認められ、患者本人の評価の方が家族による評価より健忘の程度を少ないとする傾向が認められた。FDG-PET所見における「ADパターン総合評価」は、後部帯状回から楔前部における集積低下が、頭頂側頭連合野における集積低下と比較して、より関係が強いと推定された。また、FDG-PET所見は、多くのもので、MMSE合計得点・遅延再生における論理的記憶得点・家族による生活健忘チェックリストの得点との間に相関が認められた。MRIにおける頭頂葉と海馬の萎縮所見は、FDG-PETにおける注目すべき部位の低下所見との間に相関が認められ、また、MRIにおける海馬の萎縮所見は、MMSE合計得点・家族による生活健忘チェックリストの得点・ADAS-Jcog合計得点との間に相関が認められた。

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の早期診断に関する多施設研究（SEAD-Japan）」は、（物忘れを訴えるが認知症に至らない）軽度認知症（amnesic MCI (mild cognitive impairment)）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実施し、その後前向きに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、FDG-PETとMRIのアルツハイマー病の早期診断に対する有効性を明らかにする研究である。同SEAD-Japan研究では、平成17年11月から患者登録が開始され、114症例が登録された。本分担研究報告では、これらの登録時のデータについての基礎的な検討を実施したので、その結果について報告する。

B. 研究方法

患者登録の方法、および、登録データの内容については、これまでに他の研究者によって報告されているので省略する。尚、登録症例（114症例）について、全例であらかじめ設定された選択基準をすべて満たしたものであることはデータ検証の過程で確認した。

生活健忘チェックリストに関して、その患者本人による評価と家族による評価の一致度を評価するため、各チェックリストの一致度についてカッパ値を計算するとともに両者の評価の独立性に関する正確確率検定を実施した。また、

同チェックリストの合計得点について、両者の線形相関を評価した。

FDG-PETの所見（注目すべき部位の低下と総合評価、これらはいずれも5段階評価で評価）間の関係について、（同5段階評価の結果に関する）Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。

FDG-PETの所見（注目すべき部位の低下と総合評価、これらはいずれも5段階評価で評価）とMRIにおける脳萎縮の程度（4段階評価で評価）との間の関係について、（段階評価に関する）Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。

今回の研究において調査した各種のスコアとFDG-PETの所見（注目すべき部位の低下と総合評価、これらはいずれも5段階評価で評価）との間の関係について、（スコアと段階評価の間の）Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。ここで、Mini-Mental State Examination (MMSE) の合計得点と論理的記憶得点については、それらの値を負にして計算した。

さらに、今回の研究において調査した各種のスコアとMRIにおける脳萎縮の程度（4段階評価で評価）との間の関係について、（スコアと段階評価の間の）Spearmanの順位相関係数を用いて評価した。ここで、MMSEの合計得点と論理的記憶得点については、それらの値を負にして計算した。

C. 研究結果

登録症例に関する基礎統計量を表1に示す。尚、登録症例の男女比は、男：女 = 50:64であり、

同症例における合併症の有無は、有：無 = 54:60であった。

表1 登録症例の基礎統計量

	最小値	最大値	平均値	標準偏差
年齢	35	79	70.81	7.549
教育歴の合計年数	6	21	11.53	3.029
WMS-R論理的記憶I得点	1	13	8.15	3.470
WMS-R論理的記憶II得点	0	8	3.15	2.955
MMSE得点	24	30	26.35	1.848
GDS総点	0	10	4.27	2.215
患者による生活健忘チェックリスト得点	0	37	11.40	5.783
家族による生活健忘チェックリスト得点	1	37	13.66	7.330
ADAS-Jcog得点	1.7	27.7	8.90	4.531

図1 生活健忘チェックリスト得点における患者と家族の評価の関係

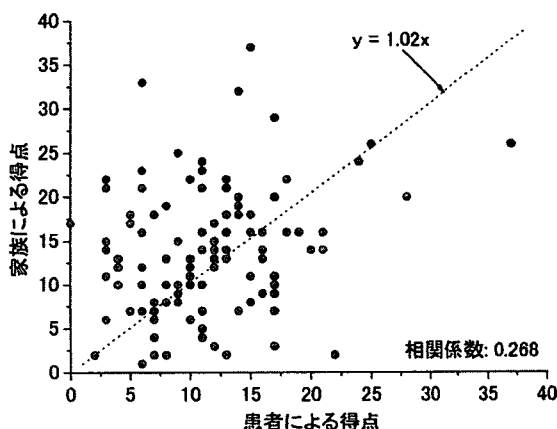


表2 生活健忘チェックリストの患者と家族の一致度

	カッパ値	正確確率検定の有意確率
生活健忘チェックリスト1	0.26452	0.00215
生活健忘チェックリスト2	0.14025	0.08448
生活健忘チェックリスト3	0.22495	0.01277
生活健忘チェックリスト4	0.15040	0.37127
生活健忘チェックリスト5	0.35955	0.01755
生活健忘チェックリスト6	0.21691	0.04977
生活健忘チェックリスト7	0.21349	0.04163
生活健忘チェックリスト8	0.26517	0.00715
生活健忘チェックリスト9	0.13615	0.58491
生活健忘チェックリスト10	0.21102	0.08011
生活健忘チェックリスト11	0.27291	0.00775
生活健忘チェックリスト12	0.31362	0.00017
生活健忘チェックリスト13	0.26310	0.06565

生活健忘チェックリストの合計得点について、患者本人によるものと家族によるものとの間には、弱い正の相関（線形相関係数：0.268）が認

められた（図1参照）。また、表2に生活健忘チェックリストの個々の項目に関する患者本人の評価と家族による評価の一致度を示す。同チェックリストのかなりの項目で患者本人と家族の評価が有意に異なるものとなった。

FDG-PETの所見について、注目すべき部位の低下と「ADパターン総合評価」との間には、全般的に比較的強い相関が認められた（図2参照）。また、「ADパターン総合評価」は、後部帯状回から楔前部の低下が頭頂側頭連合野の低下と比較してより相関が高い結果となった。

MRIにおける海馬と頭頂葉の萎縮所見は、FDG-PETにおける注目すべき部位の低下所見との間に相関が認められ、とりわけ頭頂葉の萎縮との相関が高い傾向が認められた（図3参照）。これらの多くのもので反対側のものとも相関が認められ、さらに、「ADパターン総合評価」との相関が高い結果となった（図3参照）。

FDG-PET所見の「ADパターン総合評価」と、MMSE合計得点との間に比較的高い相関が認められ、また、論理的記憶得点（特に遅延再生）・家族による生活健忘チェックリストの得点との間にも相関が認められた。同「ADパターン総合評価」と、患者本人による生活健忘チェックリストの得点・ADAS-Jcog合計得点・Geriatric Depression Scale (GDS) 総点との間には相関が認められなかった（図4参照）。また、注目すべき部位の低下所見においても、多くのもので、MMSE合計得点・遅延再生における論理的記憶得点・家族による生活健忘チェックリストの得点との間に相関が認められた（図4参照）。

MRIにおける前頭葉・頭頂葉・後頭葉・海馬の萎縮所見と、MMSE合計得点との間には相関が認められた（図5参照）。さらに、MRIにおける海馬の萎縮所見は、MMSE合計得点・家族による生活健忘チェックリストの得点・ADAS-Jcog合計得点との間に相関が認められた（図5参照）。

図2 FDG-PETにおけるADパターン総合評価（統計画像あり）と注目すべき部位の低下との相関

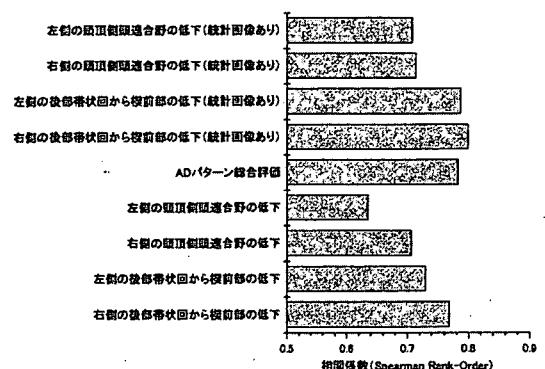


図3 右側におけるFDG-PET所見とMRI画像上の萎縮所見との相関の例

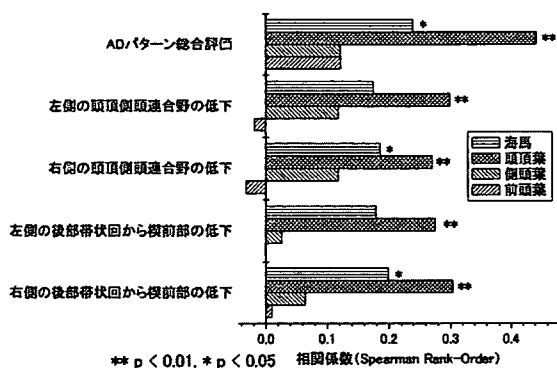


図4 各種スコアと右側における統計画像ありのFDG-PET所見との相関

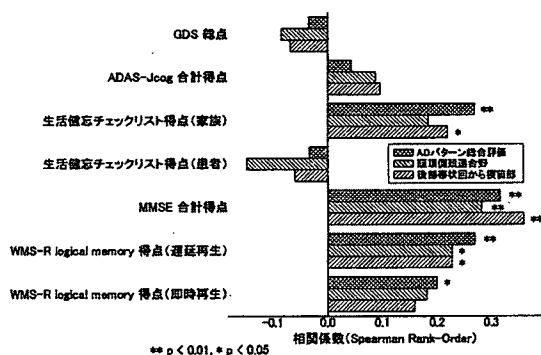
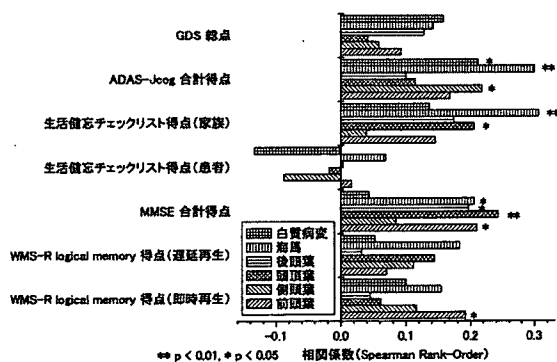


図5 各種スコアと右側におけるMRI画像上の萎縮所見との相関



D. 考察

生活健忘チェックリストにおける患者本人による評価と家族による評価について、多くの項目で有意な不一致が認められ、総じて患者本人の評価の方が家族による評価より健忘の程度を少ないとする傾向があり、患者の記憶障害に関する自覚が少ない傾向が認められた。また、FDG-PETの所見やMRIにおける萎縮所見は、患者本人による評価とは相関は認められなかったが

家族による評価とは相関が認められたことから、生活健忘チェックリストについて、患者本人による評価はあまりあてにならないこと、家族による評価は信頼してもよいことが推定された。

FDG-PET所見について、「ADパターンの総合評価」は、後部帯状回から楔前部における集積低下が、頭頂側頭連合野における集積低下と比較して、より関係が強いと推定された。

MRIにおける萎縮の所見について、頭頂葉と海馬の萎縮所見は、アルツハイマー病におけるFDG-PET所見との関係が比較的強いものであることがわかった。

FDG-PETの所見は、MMSE合計得点との相関が比較的強いものであることがわかり、また、遅延再生における論理的記憶得点・家族による生活健忘チェックリストの得点とも相関関係が認められることがわかった。

側頭葉を除くMRIにおける萎縮所見は、MMSE合計得点との相関が認められることがわかり、MRIにおける海馬の萎縮所見は、MMSE合計得点・家族による生活健忘チェックリストの得点・ADAS-Jcog合計得点との間に相関が認められることがわかった。このことにより、海馬の萎縮は、アルツハイマー病との関係が深いことが再確認された。一方、既述のように、FDG-PETの所見は本研究の登録症例ではADAS-Jcog合計得点との相関は認められなかったが、(最終的な結論は本研究による前向き研究の結果を待たなければならないが、)このことはFDG-PETの所見はアルツハイマー病に進展するかどうかの評価に役立つ可能性があることを示唆するものであると考えられた。

E. 結論

SEAD-Japanにおいて軽度認知障害(MCI)として登録された症例の登録時データに関する基礎的な検討を実施した。その結果、①生活健忘チェックリストにおける患者本人と家族による評価について、多くの項目で有意な不一致が認められ、患者本人による評価はあまりあてにならないこと、家族による評価は信頼してもよいことが推定された。②MRIにおける萎縮の所見について、頭頂葉と海馬の萎縮所見は、アルツハイマー病におけるFDG-PET所見との関係が比較的強いものであることがわかった。③FDG-PETによる所見はMMSE合計得点との相関が比較的強いものであること、一方、MRIにおける海馬の萎縮所見はMMSE合計得点とADAS-Jcog合計得点の両方との間に相関が認められることがわかった。

G. 研究発表
特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況
特になし

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著書氏名	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>							
伊藤健吾, 加藤隆司	画像診断	小林秀資	認知症の予防 と治療	長寿科学振 興財団	愛知	2007	127-132
伊藤健吾, 加藤隆司	アルツハイ マー病	クリニカルPET 編集委員会	臨床医のため のクリニカル PET	先端医療技 術研究所	東京	2007	182-186
<千田道雄>							
千田道雄	PETの計測 原理と精度 管理	杉山雄一、 栗原千絵子	マイクロドーズ 臨床試験、理 論と実践	じほう	東京	2007	130-139

雑誌

発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
<伊藤健吾>					
伊藤健吾	FDG-PET による Alzheimer 病の診断	医学の歩み	220(5)	399-403	2007
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
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(6)	255-262	2007
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

伊藤健吾	J-ADNI の先行研究としての J-COSMIC、SEAD-Japan	Cognition and Dementia	6(4)	281-286	2007
〈福山秀直〉					
Shimizu M, Fujiwara H, Hiraol K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T	Structural abnormalities of the adhesio interthalamica and mediodorsal nuclei of the thalamus in schizophrenia.	Schizophrenia Research	In press		2008
Saze T, Hirao K, Namiki C, Fukuyama H, Hayashi T, Murai T	Insular volume reduction in schizophrenia.	European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience.	257(8)	473-9	2007
Mamede M, Ishizu K, Ueda M, Mukai T, Iida Y, Kawashima H, Fukuyama H, Togashi K, Saji H	Temporal change in human nicotinic acetylcholine receptor after smoking cessation: 5IA SPECT study.	J Nucl Med.	48(11)	1829-35	2007
Fushimi Y, Miki Y, Urayama S, Okada T, Mori N, Hanakawa T, Fukuyama H, Togashi K	Gray matter-white matter contrast on spin-echo T1-weighted images at 3 T and 1.5 T: a quantitative comparison study.	Eur Radiol	17(11)	2921-5	2007
Shinozaki J, Hanakawa T, Fukuyama H	Heterospecific and conspecific social cognition in the anterior cingulate cortex.	Neuroreport	18(10)	993-7	2007
Fushimi Y, Miki Y, Okada T, Yamamoto A, Mori N, Hanakawa T, Urayama S, Aso T, Fukuyama H, Kikuta K, Togashi K	Fractional anisotropy and mean diffusivity: comparison between 3.0-T and 1.5-T diffusion tensor imaging with parallel imaging using histogram and region of interest analysis.	NMR Biomed	20(8)	743-8	2007

〈千田道雄〉					
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	37(8)	615-22	2007
〈尾内康臣〉					
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	252	181-4	2007
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	27	803-810	2007
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	356	200-6	2007
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,	SNP analyses of growth factor genes EGF, TGFbeta-1, and HGF reveal haplotypic association of EGF with autism.	Biochem Biophys Res Commun.	360	715-20	2007

Sugihara G, Ouchi Y, Sugiyama T, Takei N, Yoshikawa T					
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	48	1981-1986	2007
<鷲見幸彦>					
Konagaya Y, Washimi Y, Hattori H, Takeda A, Watanabe T, Ohta T	Validation of the Telephone Interview for Cognitive Status (TICS) in Japanese.	Int J Great Psychiat	22(7)	695-700	2007

IV. 研究成果の刊行物・別刷

画像診断

国立長寿医療センター研究所 長寿脳科学研究部長

伊藤 健吾

国立長寿医療センター研究所 長寿脳科学研究部室長

加藤 隆司



1. はじめに

アルツハイマー病 Alzheimer's disease (AD) では物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。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 mild cognitive impairment (MCI) の段階ではADへの進展を予測することは困難である。単光子放出型断層撮影 single photon emission computed tomography (SPECT) / 陽電子放出型断層撮影 positron emission

tomography (PET) や磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging (MRI) などの脳画像、髄液中の τ など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されている訳ではない。

このような状況で PET/SPECT や MRI など脳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、鑑別診断においても早期診断においても核医学検査はルーチンの検査法とはされていなかった。しかし、米国では臨床的にADと前頭側頭型認知症の鑑別が困難な症例という条件付ながら、

プロフィール

Kengo Ito

1980年 東北大学医学部卒業 86年 名古屋大学医学部放射線医学講座助手 89年 名古屋大学医学部附属病院放射線科講師 94年 英国ハマーミス病院 MRC サイクロトロンユニットに留学(文部省在外研究員) 95年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部長 04年 ナショナルセンター化に伴い国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部長 専門分野は核医学、放射線医学

Takashi Kato

1988年 名古屋大学医学部卒業 92年 名古屋大学大学院医学研究科修了 92年 名古屋大学医学部附属病院放射線科助手 93年 英国ハマーミス病院 MRC サイクロトロンユニットに留学 95年 国立療養所中部病院長寿医療研究センター生体機能研究部室長 04年 ナショナルセンター化に伴い国立長寿医療センター研究所長寿脳科学研究部室長(現在に至る) 専門分野は核医学、放射線医学

2004年に初めて ^{18}F フルオロデオキシグルコース ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG)を用いたPET (FDG-PET)の保険適用(Medicare)が開始された。MCI、早期ADについては現時点ではエビデンスが充分でないとされたが、現在FDG-PETの有用性を実証するため大規模な臨床試験が実施されている。日本ではまだADに対してFDG-PETは保険適用となっておらず、一日も早い保険適用が望まれている。

2. FDG-PETによるADの診断

FDG-PETによるADの典型的な所見は大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方、一次感覚運動野、一次視覚野、基底核、視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域はPETの断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発されたSPM (statistical parametric mapping), 3D-SSP (stereotactic surface projection) といった画像の統計解析手法を用いると容易に認識できるようになる。SPM、3D-SSPでは、方法に違いがあるが、ともに画像の解剖学的標準化といって形態、大きさの異なる個人の脳を数学的に共通の鋳型にはめ込むように変形して全ての脳を同一の三次元座標上で扱うことにより、画素毎に統計処理を行うことが可能となる。そして統計的に有意に低下あるいは上昇している領域を全脳について視覚的に容

易に認識できるよう表示することができる。実際には画素毎に正常データベースと比較して統計的に有意に低下あるいは上昇している領域をz-scoreのmap (z-score map) として表示する。正常データベースは画素毎に平均値と標準偏差のデータをもっていて、症例の画素値と平均値との差が標準偏差の何倍になるかを示すのがz-scoreである。従ってz-scoreが大きいほどその画素は正常平均より離れた画素値をもっていることになる。これまで用いられてきた断層画像の視察による評価あるいは関心領域を設定する評価法では、読影者の主観的要素を排除できなかったがこの問題を解決してより客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。代表的な症例を図1に示す。

Silvermanのレビュー¹⁾では、ADの診断能は、剖検脳の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、NINCDS-ADRDA, DSM-IVなどの臨床診断基準による診断でprobable ADは感度66%、特異度77%であるが、FDG-PETによる診断では、感度91.5%、特異度70%と報告され、臨床診断基準によるよりもFDG-PETの診断能が高いとされている。SPMや3D-SSPなどの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比ではprobable ADを対象とした場合、視覚的評価の感度79%、特異度88%から3D-SSPでは感度94%、特異度99%に診断能が向上したと報告されている²⁾。

3. 他のモダリティとの対比

脳血流SPECTに比べてFDG-PETは分解能、吸収補正の精度などで優れているのでよ

高い診断能であることが予想される。両者を直接対比した報告では、全般的にSPECTの集積低下より、PETの集積低下の方が目立つ。SPM解析における閾値の変化に対してもPETの方が安定した結果が得られる。PETの方がSPECTより感度が高いので、診断能では15~20%程度高くなると言われている¹⁾。しかし、わが国では脳血流SPECTの臨床利用が盛んでPETに比べれば普及度もはるかに高いのでADの早期診断についての期待は高く、SPECTもPETと同様に質の高い臨床研究に基づく有用性の検証が急務である。

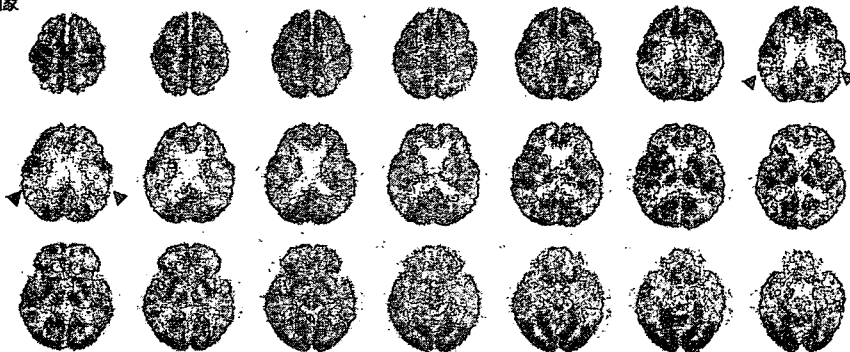
MRIの第1の目的は脳梗塞、脳出血、硬膜下血腫、腫瘍、水頭症などの認知機能低下をきたす器質的疾患の除外である。一方、MRIはコントラスト分解能が高く、冠状断を含め、多方向の断層像が容易に得られることから、ADの診断では海馬および海馬傍回（嗅内野皮質）の萎縮の評価に有用である。海馬およ

び海馬傍回の萎縮の評価には視察、体積測定が用いられてきた。体積測定はMRIの連続したthin slice上で関心領域を設定するという作業のため、時間がかかり、客観性、再現性にも問題があるが、嗅内野皮質の測定ではADと正常者の鑑別で感度90%、特異度94%、正診率92%というような良好な成績が報告されている³⁾。

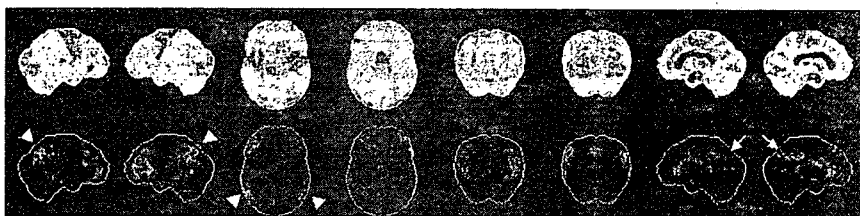
最近では関心領域を設定する場合の欠点を克服するため、解剖学的標準化を利用して画素毎に評価を行うvoxel-based morphometry (VBM) が用いられるようになってきた。VBMを用いて早期のADと正常者の鑑別を行った場合、正診率87.8%と後述するFDG-PETによる早期診断に匹敵するような成績が報告されている⁴⁾。

今後、FDG-PETとMRIの診断能の比較、相補性の検討などが行なわれる必要がある。

断層画像



3D-SSP



ADの典型例。FDG-PETの断層画像では両側頭頂葉での糖代謝の低下(矢頭)は容易に認識できるが、脳の内側に位置する楔前部から後部帯状回での変化は理解し難い。しかし、下段の3D-SSP表示ではその部位での変化が明瞭となる(矢印)。

図1

4. FDG-PETによる 早期診断の可能性

認知症の前段階であるMCIでも早期のADと同様に楔前部から後部帯状回にかけてのグルコース代謝の低下が見られるものは短期間に進行してADへ移行する可能性が高いといわれているのでSPMや3D-SSPを用いた画像の統計解析による診断が有用である。

図2には物忘れを主訴に当施設の外来を受診したMCIの症例を提示する。初診時には臨床的にADの診断基準を満たさず、MCIとされたが1年後にADへ移行した症例である。初診時のFDG-PETの3D-SSP所見ではこの時点ですでに後部帯状回のみならず、頭頂葉皮質に糖代謝の低下が見られ、早期ADが疑われる所見である。

FDG-PETによるADの早期診断の報告としては3D-SSPを用いた検討で、感度94%、特異度99%が報告されている²⁾。また、大規

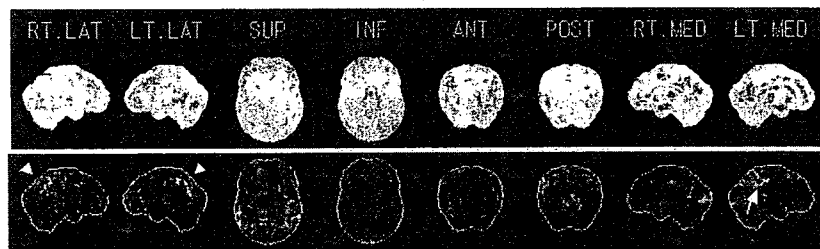
模な多施設共同試験によるものでは、MMSE ≥ 27 の超早期例に限って解析しても感度83%、特異度82%と報告されている⁵⁾。ただし、この研究では画像統計解析ではなく、画像の解剖学的標準化と関心領域による解析を組み合わせている。また、最近ではMCIを対象に2年以内でのADへの進展予測を3D-SSPで検討し、感度92%、特異度89%と報告され、APOE genotypeとの併用によりさらに精度が上がると報告されている⁶⁾。

5. 科学的エビデンスの確立を 目標とする臨床試験

このようにFDG-PETなど画像によるADの早期診断は大いに期待されているが、FDG-PETがADと前頭側頭型認知症との鑑別において保険適用されている米国でも早期診断などそれ以外の適応については科学的エビデンスが不十分とされている。

こうした状況を踏まえ、2003年度から長寿

MCI段階でのADの早期診断



初診時：Mild cognitive impairment (MMSE 29/30)



1年後：AD (MMSE 23/30)

MCIの段階でADへの移行が予測可能であった症例(本文参照)。後部帯状回での変化は右側ではわずかな変化しか認めないが、左側では比較的是っきりしている(矢印)。

図2

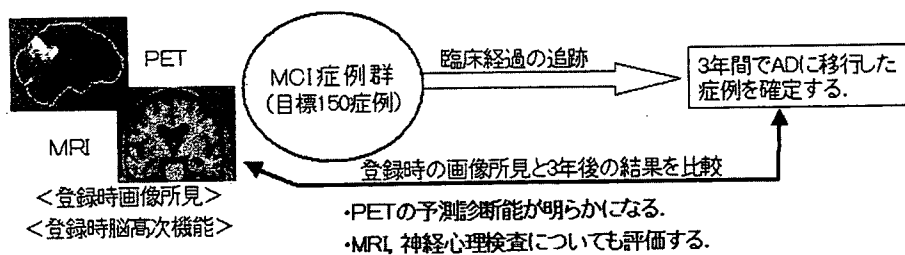
科学振興財団の指定研究として「MCIを対象としたADの早期診断に関する研究 (J-COSMIC : Japan Cooperative SPECT Study on Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function)」(研究代表者：福井大学教授 (現放射線医学総合研究所理事長) 米倉義晴) が開始された。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断における脳血流SPECTの役割を明らかにすることを主目的としており、全国30施設以上の参加を目標とする多施設共同の前向き研究 (目標症例数500) である。MCIからADへの進展を確認するために初回評価後3年間の追跡調査を行い、SPECTの診断能を算出する。この研究ではSPECTの解析に共通データベースを利用した3D-SSPが使用される。画像の統計解析を行うには対照データとして正常データベースが必要となるが、これまでは各施設がそれぞれ正常例を集めてデータベースを構築する必要があった。しかし、臨床現場で数を揃えて正常データベースを構築するの必ずしも容

易ではない。従って共通正常データベースを用いた診断が可能になれば、3D-SSPの汎用性が高くなり、臨床現場でのADの診断精度の向上に大きく寄与できる。縦断的研究であるため、最終結果が出るには時間がかかるが、ADの早期診断における脳血流SPECTの有用性に関するエビデンスの確立が期待される。

また、FDG-PETについてもADの早期診断について科学的エビデンスを確立するため、厚生労働科学研究費補助金の長寿科学総合研究事業の一環として「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」が2005年度から開始された。この研究の、英語名「Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease - Japan」の略がSEAD-Japanである⁷⁾。この研究は、MCIを対象としてADの早期診断におけるFDG-PETの役割を明らかにすることを目的とした多施設共同の前向きコホート研究である (図3)。MCI患者を前向き登録し、登録時にFDG-PET、

SEAD-Japanの概要

目的: ADの早期診断におけるFDG-PETの有用性に関する科学的エビデンスの確立



効果: ADの早期診断, 早期治療への利用

SEAD-JapanはMCIを対象とする前向きコホート観察研究であり、登録されたMCIの症例は登録時の臨床および画像評価を終了後、3年間にわたり臨床経過が観察される。この間1年ごとに臨床評価、必要に応じて画像検査が行われる。

図3 研究の概要

MRI、神経心理検査を実施し、MCIからADへの進展を確認するために初回評価後3年間の追跡調査を行って、それらの予測診断能を総合的に評価する。本研究の成果を日本におけるADの診療体系に反映させることで科学的エビデンスに基づいた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。

一方、米国では現在より大規模な前向き臨床試験が進行中であり、昨年から全米50施設が参加して、ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) が始まっている。この試験は、MCI 400例、AD 200例、正常200例という大規模な症例集積を行って、ADの早期診断のみならず、進行評価におけるPET、MRI、生物学的マーカーの有用性を確立することを目的としている。今後のAD治療薬の臨床治験の精度向上、効率化のために総合的な評価システムの確立を最終目標としており、その成果が期待されている⁸⁾。

参考文献

- 1) Silverman DH : Brain ¹⁸F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias : comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. J Nucl Med. 45 : 594-607, 2004
- 2) Burdette JH, Minoshima S, Vander Borgh T, Tran DD, Kuhl DE : Alzheimer disease : improved visual interpretation of PET images by using three-dimensional stereotaxic surface projections. Radiology 198 : 837-43, 1996
- 3) Juottonen K, et al : Comparative MR

analysis of the entorhinal cortex and hippocampus in diagnosing Alzheimer disease. AJNR Am J Neuroradiol. 20 : 139-44, 1999

4) Hirata Y, et al : The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. Neuroimage. 28 : 1014-21, 2005

5) Herholz K, Salmon E, Perani D, et al : Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. Neuroimage 17 : 302-16, 2002

6) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M, et al : Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18) F-FDG PET. J Nucl Med 46 : 1625-32, 2005

7) Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease - Japan : [http :](http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/)

[//square.umin.ac.jp/SEAD-J/](http://square.umin.ac.jp/SEAD-J/)

8) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

: [http ://www.loni.ucla.edu/ADNI](http://www.loni.ucla.edu/ADNI)

4 アルツハイマー病

【要約】アルツハイマー病の診断における FDG-PET の有用性についてはすでに多くの報告があり、科学的エビデンスが確立されているが、SPM や 3D-SSP など画像統計解析を利用することでさらなる診断能の向上が期待できる。現在、本邦では FDG-PET によるアルツハイマー病の診断が健康保険未適用であるため、早期の保険適用が望まれる。また、アルツハイマー病の早期診断についても FDG-PET は軽度認知機能障害 (MCI) の段階で将来のアルツハイマー病への進展を予測できると期待されており、前向きの臨床試験による科学的エビデンスの確立が期待されている。

1 はじめに

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、その中で最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。AD の根本的治療法は今日まで確立されていないが、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。特に薬物療法に関しては、本邦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他、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、今後はできる限り早期に AD を診断して治療を開始することが治療法開発の進展につれて重要となってくる。

AD では物忘れなど記憶障害に関連する自覚症状あるいは周囲からの指摘があって医療機関を訪れ、診断されるのが一般的である。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。特に物忘れのみを主訴とする mild cognitive impairment (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、髄液中の τ など生物学的マーカー、神経心理検査などによる早期診断が検討されているが、臨床的に確立されている訳ではない。

このような状況で PET/SPECT や MRI などの脳画像に対する期待は特に大きい。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、鑑別診断においても早期診断においても核医学検査はルーチンの検査法とはされていなかった。しかし、米国では臨床的に AD と前頭側頭型認知症の鑑別が困難な症例という条件付きながら、2004 年に初めて FDG-PET の保険適用 (Medicare) が開始された。MCI、早期 AD については現時点ではエビデンスが十分でないとされたが、現在 FDG-PET の有用性を実証するため大規模な臨床試験が実施されている。本邦ではまだ AD に対して FDG-PET は保険適用となっておらず、1 日も早い保険適用が望まれている。

2 FDG-PET によるアルツハイマー病の診断

FDG-PET による AD の典型的な所見は、大脳皮質のうち側頭頭頂連合野および楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下である。進行した時期になると前頭葉の代謝の低下が明らかとなってくる。一方、一次感覚運動野、一次視覚野、基底核、視床は進行しても保たれる傾向にある。楔前部から後部帯状回にかけての糖代謝の低下は、早期診断の指標と考えられている。楔前部から後部帯状回にかけての領域は、PET の断層画像表示の視察による評価では脳の内側であるため認識しにくい部分であるが、近年開発された SPM (statistical parametric mapping)、3D-SSP

(stereotactic surface projection) といった画像の統計解析手法を用いると容易に認識できるようになる。SPM、3D-SSP では、方法に違いがあるが、共に画像の解剖学的標準化といって形態、大きさの異なる個人の脳を数学的に共通の鋳型にはめ込むように変形して全ての脳を同一の三次元座標上で扱うことにより、画素ごとに統計処理を行うことが可能となる。そして統計的に有意に低下あるいは上昇している領域を全脳について視覚的に容易に認識できるよう表示することができる。実際には画素ごとに正常データベースと比較して統計的に有意に低下あるいは上昇している領域を z-score の map (z-score map) として表示する。正常データベースは画素ごとに平均値と標準偏差のデータを持っていて、症例の画素値と平均値との差が標準偏差の何倍になるかを示すのが z-score である。したがって z-score が大きいほど

その画素は正常平均より離れた画素値を持っていることになる。これまで用いられてきた断層画像の視察による評価あるいは関心領域を設定する評価法では、読影者の主観的要素を排除できなかったが、この問題を解決してより客観的かつ鋭敏な診断が可能となった。代表的な症例を図1に示す。

FDG-PETによるADの診断能は、剖検能の病理診断をゴールドスタンダードにした場合、断層画像の視察による評価では、感度94%、特異度73%と報告され、NINCDS-ADRDA、DSM-IVなどの臨床診断基準による診断よりも診断能が高いとされている。SPMや3D-SSPなどの画像の統計解析を利用すれば診断能の向上が期待されるが、病理診断と対比した報告はまだない。臨床診断との対比では probable AD を対象とした場合、視覚的評価の感度79%、特異度88%から、3D-

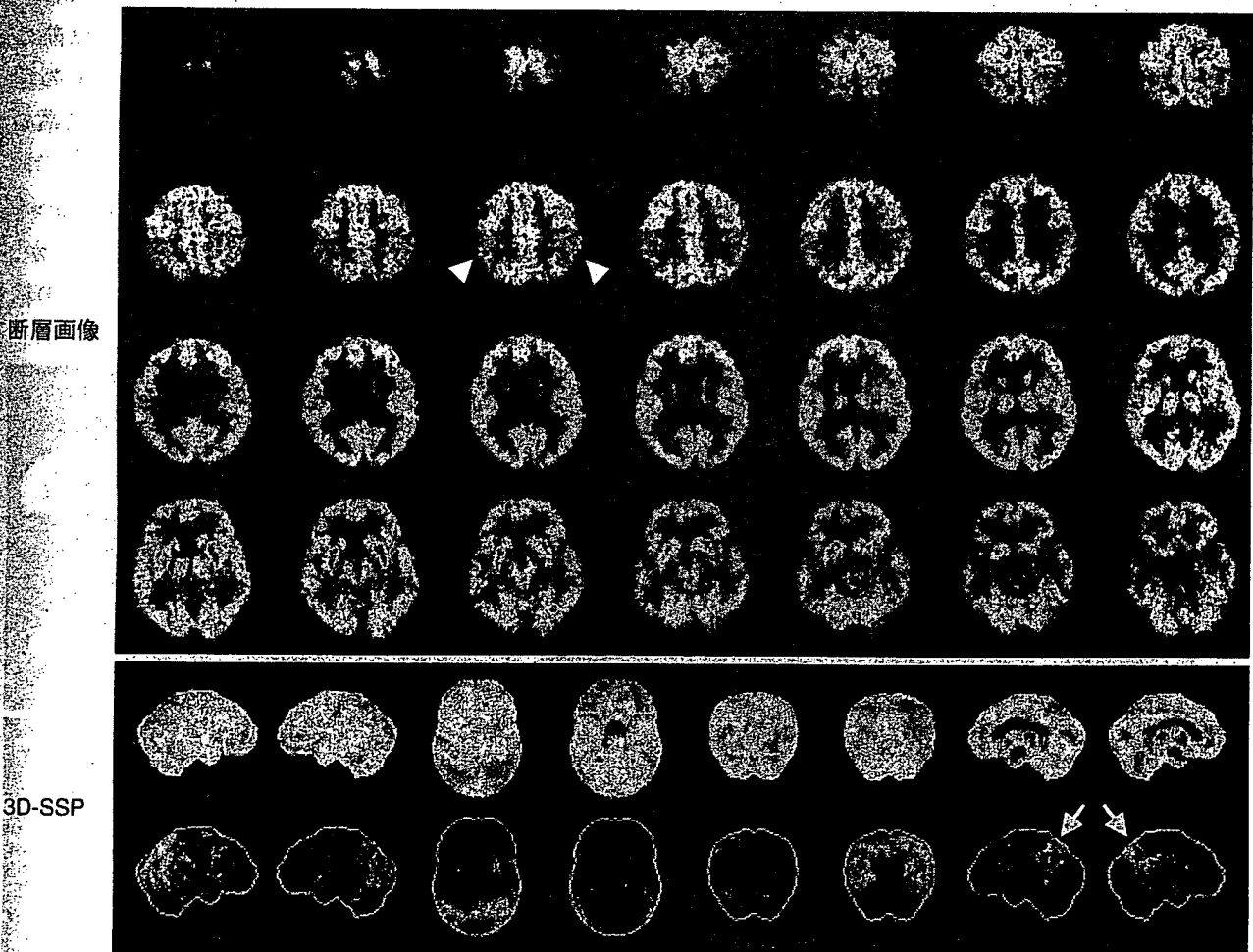


図1 ADの典型例 (口絵 76 参照)

FDG-PETの断層画像では両側頭頂葉での糖代謝の低下(矢頭)は容易に認識できるが、脳の内側に位置する楔前部から後部帯状回での変化は理解しがたい。しかし、下段の3D-SSP表示ではその部位での変化が明瞭となる(矢印)。