

A: They left and went to another there was someone else who had died.

Q: You didn't go with them to the second funeral?

A: No.

Q: Do you know who's the second person was?

A: Ah, it was another neighbor. A man who lived up the street from where they live.

Q: What's his first name?

A: Will. Wilber or I think not... They just call him Will.

Q: Good, pretty helpful.

A: So they went to that. I wasn't there.

(近所に住む Mayme さんの兄弟がしばらく癌を患っていたが、先週の金曜日か土曜日に亡くなり、昨日その葬儀があった。父母といっしょに葬儀に行く約束をしていたが、2時前に両親の家に行ってみると約束を忘れてすでに出かけた後で、別々に葬儀会場へいった。)

以下、検者は過去の重要な出来事の記憶を確認するための質問を続けます。

10. Q: Where was she born? (被験者が生まれた場所を教えてください。)

A: She was born in Brooksville, Illinois.(Brooksville, Illinois です。)

11. Q: And do you know her birth date? (被験者の誕生日を教えてください。)

A: July 29th 1926

12.Q: Do you know the name of the last school she attended?

(被験者が最後に通っていた学校について教えてください。)

A: Roosevelt high school.

Q: That's in St. Louis? Did she graduate? (卒業しましたか)

A: Yes

13. Q: What was her main occupation or job? (被験者の主たる職業は何でしたか?)

A: Um, she worked for, um, she was a buyer for Enheuser-Busch.(彼女は Enheuser-Busch 社のバイヤーでした)。

14. Q: Was that her last major job? (被験者の最後の職業でしたか?)

A: Right.

15. Q: When did she retire ? (被験者が退職したのはいつですか?)

A: 1954.

Q: What was the reason she retired? (退職理由は何でしたか?)

A: I came about. (私が生まれたからです)

Q: To raise a family (家族を育てるためにですね)

A: Right

Q: Volunrarily? (自分からですね)

A: Right.

B. Orientation Questions for Informant (情報提供者に対する (患者の) 見当識に関する質問事項)

Comeback to the usually, sometimes, rarely questions.

How often does she know of the exact:

彼女はどの程度正確にわかっているか教えて下さい。

1. Q: Date of the Month?

今日は何日 Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に分かっている、時々分かる、分かるのはまれ、(不明)

2. Q: Month?

いま何月か?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に分かっている、時々分かる、分かるのはまれ、(不明)

3. Q: Year?

いま何年か

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に分かっている、時々分かる、分かるのはまれ、(不明)

4. Q: Day of the Week?

きょうは何曜日か?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に分かっている、時々分かる、分かるのはまれ、(不明)

5. Q: Does she have difficulty with time relationships (when events happened in relation to each other)?

被験者は時間的関連性(Aさんの結婚式とBさんのお葬式がどちらが先だったか等)を間違えることがありますか?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に間違える、時々間違える、ほとんど間違えない、(不明)

6. Q: Can she find her way about familiar streets?

被験者はなじみのある場所で迷わずに移動することができますか?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

迷わずに移動できる、時々迷う、ほぼ常に迷う、(不明)

7. Q: How often does she know how to get from one place to another outside her neighborhood?

被験者はなじみない地域である場所から別の場所に移動することが可能ですか?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に可能、時々可能、ほとんどできない、(不明)

8. Q: How often can she find her way about indoors?

被験者は家の中である場所から違う場所に移動することが可能ですか?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

常に可能、時々可能、ほとんどできない、(不明)

Subject Initials _____

C. Judgment and Problem Solving Questions for Informant: (情報提供者に対する (患者の) 判断や問題解決能力)

1. Q: In general, if you had to rate his/her abilities to solve problems at the present time, would you consider them: (おおまかに見て、被験者は現在なんらかの問題を解決する能力はどれくらいですか?)

As good as they have ever been

以前と同様に良好

Good, but not as good as before
良好であるが以前より劣ってきている

Fair
まあまあ

Poor
悪い

No ability at all
問題解決能力はまったくない

2. Q: Rate her ability to cope with small sums of money (e.g., make change, leave a small tip in the restaurant) compared to 5-10 years ago? 少額の金銭を管理する能力(両替、レストランでチップを置くなど)はどの程度ですか?

No loss 正常、Some loss いくらか低下、Severe loss かなり低下

3. Q: Rate her ability to handle complicated financial or business transactions (e.g., balance check-book, pay bills) compared to 5-10 years ago? :被験者の複雑な財産管理や仕事の処理の能力(チェックのバランス、請求書の支払など)はどの程度ですか?

No loss

正常

Some loss

いくらか低下

Severe loss

かなり低下

4. Q: Can she handle a household emergency (e.g., plumbing leak, small fire)?

被験者は家の中での緊急事態(水道の水漏れやボヤ等)に対する対応は以前と比べてどうですか?

As well as before

以前と同様

Worse than before because of trouble thinking

思考能力の低下により以前より悪化

Worse than before, another reason (why)

思考能力以外の理由により以前より悪化

5. Q: Can she understand situations or explanations?

被験者は現在の状況やなんらかの説明を理解することができますか?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

だいたい理解できる、時々理解できる、たまにしか理解できない、(不明)

6. Q: Does she behave* appropriately [i.e., in his/her usual (premorbid) manner] in social situations and interactions with other people? She deals with people in a usual manner? Or that changed due to memory-trouble.

被験者は社会的な活動や他人との関係において適切に行動できますか?(適切とはその方が病気になる以前の状態を意味する) She deals with other people in a usual manner?

Usually, Sometimes, Rarely, (Don't Know)

大抵は適切に活動できる、時々適切に活動できる、たまにしか適切に活動できない、(不明)

*This item rates behavior, not appearance.

D. Community Affairs Questions for Informant: (情報提供者に対する(患者の)地域社会活動について)

Occupational

職業、仕事

1. Q: Is the subject still working?

被験者はまだ仕事をしていますか？

Yes No N/A

はい、いいえ、(不明)

If not applicable, proceed to item 4

「不明」の場合は4へ

If yes, proceed to item 3

「はい」の場合は3へ

If no, proceed to item 2

「いいえ」の場合は2へ

2. Q: Did memory or thinking problems contribute to the subject's decision to retire? (Question 4 is next)

記憶力や思考能力の低下が、被験者が仕事を辞めた理由に結びついていますか？(次は質問4に進んで下さい)

Yes, No, (D/K)

はい、いいえ、(不明)

3. Q: Does the subject have significant difficulty in her job because of problems with memory or thinking?

被験者は記憶力や思考能力の低下により仕事に支障をきたしていますか？

Rarely or Never, Sometimes, Usually, (Don't Know)

ほとんどきたしていない、ときどききたす、常にきたしている、(不明)

以下、**Social**に関する質問と同時に**Home and hobbies, Personal cares**に関する質問も連続して行っている。

4. Q: Did she ever drive a car?

被験者は自動車を運転していましたか？

Yes, No

はい、いいえ

Q: Does the subject drive a car now?

被験者は現在自動車を運転していますか？

Yes, No

はい、いいえ

Q: If no, is this because of memory or thinking problems?

もし運転していないとしたら、それは記憶力や思考能力の問題のためですか？

Yes, No

はい、いいえ

5. Q: If she is still driving, are there problems or risks because of poor thinking?

まだ自動車を運転している場合、思考能力の低下のために運転上何か問題は生じていますか？

Yes, No (I do not think at this point.)

はい、いいえ

Q: Does she do the grocery shopping? (買い物をしていますか?)

A: Yes.

Q: Does she do that without any supervision or anyone have to accompany her?

(買い物を監督なしにできますか？あるいは誰かに付いていってもらえますか?)

A: No

Q: She does it Independently. (ひとりでやれるのですね。)

A: Correct. (はいひとりでできます。)

Q: Do you know does she make appropriate the purchases, buy things needed, doesn't buy things that aren't needed? (必要なものは買い求め、不必要なものは買わないというあたりまえの

買い物ができていますか?)

A: I think so. I go over her house once a week for dinner. Everything seems to be OK. (週に1度夕食をともにしていますが、すべてちゃんとできていると思います。)

Q: What about ability caring other activities outside the house? For example voting, is she able to do that? (家庭外の行動遂行はどうでしょう?例えば、選挙に行けましたか?)

A: Yah, she did. (はい、行けましたよ。)

Q: Without more supervision than usual? (特に助けなしにできましたか?)

A: Not that I know of, on Election day she didn't seem to have any problem. (大丈夫でした、選挙当日も問題ありませんでした。)

Q: Does she participate in activities outside home through religious organizations..... (家庭外の活動たとえば、宗教的な集まりとか・・・に参加していますか?)

A: She goes to church about every other week, every other Sunday. And every Monday night they get together with the group of people they know, go out to dinner. (隔週の日曜日には教会に行っています。毎週月曜日の夕方には知り合い同志でディナーに行っています。)

Q: Social?

A: socialize,... And she walks everyday in the mall with the friends from 8:15 to 9:30 or so. (毎日朝の8:15から9:30くらいまで、モール内を散歩をしています。)

Q: How does she get to the mall? Does she drive herself? (どのようにしてモールまで行きますか、自分で運転してですか?)

A: Right. Her neighbor, the one I mentioned about the funeral, she goes with her, and then they take turns driving and it's short maybe a mile and a half from home, it's pretty easy to get to. (葬式の話に出てきた近所の方といっしょに行っています。交代で運転して・・・1マイル半くらいの距離なので、簡単に行けます。)

Q: So in general, has she given up or limited any of her activities that she would have done outside the home because of her memory or thinking difficulty? (一般的な話ですが、記憶や学習に問題が生じたために家庭外の活動に制限が加わったり諦めたりしたことはありますか?)

A: Not really. I mean prior to 5 years ago I mean she did lots of other things but I don't think the memory thing had anything to do with those, quitting those. (そんなことはありません。5年前までは、他にもいろいろやっていましたが、記憶のせいではそれらを止めたとは思っていません。)

Q: What do you think that led to... (では、どんなふうに思っているのですか?)

A: It was just a sort of get tired of those maybe, like bowling and I don't know ceramics, it was sort of fad type of things (ただ、飽きてしまったくらいに見ていました。)

Q: So, you are not surprised she stopped those of things? (彼女がそれらを辞めてしまったことに驚ろかなかった?)

A: No that's prior to, No, No (いいえ、別段驚きませんでした。)

Q: If someone were to watch her yesterday at the funeral home would a casual observer of her behavior think anything was wrong? (昨日の葬儀の際、誰かが彼女を見たとしたら、何か変だと思ったでしょうか?)

A: Probably not. She doesn't seem to me she doesn't seem like she smiles, she doesn't really smile any more. And um.. (多分そのようなことはないと思います・・・)

Q: But someone who knew her just an acquaintance just watching her behavior anything wrong? (もし彼女を知っている人が偶然彼女を見たとしたら何か変だと感じたでしょうか?)

A: No. (いえ、感じなかったと思います。)

Q: What changes have occurred in her ability to do things around the house, household chores? (彼女の家事の遂行能力に何らかの変化がありましたか?)

A: I don't think anything really changed. (特段そのようなことはありません。)

Q: So, she cooked as well as ever? (以前のように料理できますか?)

A: Yes

Q: Keeps the house clean? (家の中は綺麗になっていますか?)

A: Yes, I think so.

Q: Does laundry? Dishwasher? (洗濯機や食器洗い機は使えますか?)

A: Yes. I think all those kinds of things are about the same. (この類のことはほぼ今までと同じです。)

Q: When she puts away, as far as you know, does she, you know, correctly in a right place? (ものを置く際に、ちゃんとした場所に置けますか?)

A: She puts things away and forgets where they're put, sometimes she is very frustrated, she can't remember where she puts things, maybe a day later, 3,4 hours later, she will remember where things were or where they put. (どこにおいたか忘れてしまいます。時々それが大変はフラストレーションになり、どこに置いたか思い出せません。まあ3, 4時間あるいは1日たつて置いた場所を思い出すことはあります。)

Q: You can test her cooking. Is it as good as ever? (料理はどうでしょう。以前と同じにうまく作れていますか?)

A: Yes.

Q: You mentioned that she no longer bowls. Was that a hobby for her? (ボウリングはもうやっていないと言っていましたね。ボウリングは彼女の趣味だったのですか?)

A: Yes.

Q: But you don't think that her ceasing bowling was the cause of a memory or thinking difficulty. (ボウリングをやめたのは記憶に問題が出てきたためとは考えていないのですね。)

A: No, I don't think so, not at all. (いいえ考えていません。)

Q: Does she operate a microwave? (電子レンジを使えますか?)

A: Yes

Q: As far as you know, she is fine.

A: Yes

Q: And the washer, dryer, you mentioned that, dishwasher all of that as well as ever? (洗濯機、乾燥機、また食器洗い機は?)

A: Yeah she can do that.

Q: Can she operate television? (テレビを操作できますか?)

A: Yeah, she can do that. But she has a VCR (Video Cassette Recorder) which is a little more complex to change around record, she seems to have difficulty with that. Before, she was more gadget type person, she could figure things out pretty well quickly. (母はビデオレコーダーを持っていますが、録画の操作がやや複雑で、母は苦勞している様子です。以前の母はもっと気の利いた人でいろいろ器用にやれたのですが。)

Q: Before the onset of illness, you would have expected her to do a little better to do with VCR? (つまり、病気になる前はビデオレコーダーの操作をもっと上手にやれたのですね)

A: There is a switch back on the TV, she told me how to change to get this one channel, So I was at home a month ago, whatever, the one channel we wanted to watch, I changed that, she didn't remember it. I had to actually show her how to do it and this was something she had told me how to before. (1カ月前に私が家にいた時に、母はチャンネルを変えるにはどうしたらいいかと聞いてきたので、チャンネルの変え方を母に教えたのですが、憶えられませんでした。実はそのチャンネルの変え方は以前、母が私にどうやってやるか教えてくれたものなのですが。)

Q: Overall, compared to just before the illness began, would you say she's had no loss, some loss, severe loss in her ability to perform household tasks. (すべてを勘案すると、病気が始まる前と比較して彼女の家事を遂行する能力に低下はあると言えますか?)

A: Some loss, I would say. (ある程度の低下はあると言っていいでしょう。)

Q How is her ability to dress, she dresses herself appropriately without any supervision? (服を着たり整容したりすることは、他人の助言なくできますか?)

A: Right.

Q: When she comes down to go out, do you or your father check over to make sure buttons are all in order and order? (出かける際にいつも服のボタンがちゃんとできているか確認している?)

A: Yeah, but it's never been a problem. (まあ一応見ますが、問題があったことはありません。)

Q: And, what about her washing or grooming? (顔を洗ったり身繕いは?)

A: I think it's OK. (問題ありません。)

Q: Does she have to be reminded? (促さないといけない?)

A: No (そうではないです。)

Q: Fixing hair? (髪を整えることは?)

A: Looks OK. (できてる様子です。)

Q: When she is eating? Does she eat properly using utensils? (ちゃんと箸とスプーンなどで食事できますか?)

A: Right.

Q: Makes more mess? (食事の際、あたりを汚しますか?)

A: Not at all. (そんなことないです。)

Q: Does she have any difficulty in controlling in bladder or bowels. (トイレを我慢できず失敗することがありますか?)

A: No, not I know of. (知り限りは、ありませんね。)

2. 患者本人に対する質問

Q: Thank you very much for coming to join us today. Tell me do you have any problems with your memory or thinking? (わざわざの来院御苦労さまです。ところで記憶や思考能力でどんな不都合が生じているのかお話し下さい。)

A: I have lots of problems. (実はたくさんあります。)

Q: Tell me about that, what kind of problems? (どんなものでしょう?、話して下さい。)

A: Mostly short term like, if I am on the phone, and someone says like we gonna meet at such and such time, If I don't write it down, by the time after I hang up the phone, I have no idea, what day, what time anything like that. (多くは短時間の記憶です。例えば誰かと電話をしていて、いついつ会いましょうと約束しても、その場でそのことを書き留めておかないと電話を切った後、何にも解らなくなってしまうのです。)

Q: So you might forget some parts of the conversation even within minutes. (数分の間にも会話のある部分が飛んでしまうということですね。)

A: Right. That's all I have my most troubles. Short term. But something happened a month or two months ago I don't have any trouble with that. (はい、それが目下の大問題ですね。短期記憶ですよ。1-2か月前のことはそう問題ではないです。)

Q: I was speaking with your son just a few moments ago, he told me yesterday that you, and your husband and he attended an event for dealing with one of your neighbors. (ちょっと前にあなたの息子さんと話をしたのですが、あなたは昨日旦那さまや息子さんとある近所の方の用事に出かけたですね。)

A: (none)

Q: Actually it was a sad occasion he told me. (悲しい出来事ですよ。)

A: Oh the woman, my next door's brother died. (隣の婦人の御兄弟が亡くなったんです。)

Q: Now, tell me the woman's next door her first name is? (隣の婦人の名前は?)

A: Mayme Keinick. (メイミーさんです。)

Q: And what's her brother's name? (彼女の御兄弟の名前は?)

A: Right now I can't think of it. (今すぐには思い出せません。)

Q: Do you know when he died? (その方はいつ亡くなりましたか?)

A: Um. Friday I think it was. (金曜日だと思います。)

Q: What was the problem? (どんな健康の問題があったのですか?)

A: He got stroke a couple of days before that. (2-3日前に脳卒中をおこしてね。)

Q: Did he have any other illness? (彼は他の病気を抱えてましたか?)

A: Not that I know of. (いいえ、知る限りはないです。)

Q: And, so what did you attend yesterday? (昨日はいったい何をしに行ったのですか?)

A: We went to the funeral parlor. (祭儀場へ行きました。)

Q: What is the name of the funeral parlor? (祭儀場の名前は?)

A: Curdis, that was a funeral parlor in the city. (クーディスです。市内の祭儀場です)

Q: How did you get down there? (どのように行きました?)

A: We drove. (自分で運転して行きました。)

Q: All three of you went down there? (3人いっしょに?)

A: No, my husband and I did, and my son came later on. (いいえ、主人と私で、息子は遅れて来ました。)

Q: What did you go after going to Mayme's brother's funeral? (その葬儀の後どこかへ行きましたか?)

A: I think we went home, I am not sure. (家へ帰ったと思います。)

Q: Your son told me you might be gone to another funeral. (息子さんが言うにはあなたは別の葬儀にも行ったそうです。)

A: I don't remember. (覚えていません。)

Q: Did another neighbor at end up the street passed away? (道を登り切ったところの方です。)

A: Yeah Neahoff, yeah. (ニーホッフさんです。)

Q: Did you go to his funeral yesterday?(彼のお葬式に行かれましたか?)

A: Yes. I forgot about that. It was down the street from where this funeral parlor was. (はい、行きました。そのことを忘れていました。それは、道を下ったところにある別の祭儀場です。)

Q: Tell me how you spent Thanksgiving. Who all came over for the Thanksgiving meal? Or did you go somewhere for Thanksgiving meal? (感謝祭の日のことを話して下さい。誰がターキーを食べに来ましたか? またはどこかへ出かけましたか?)

A: I don't know (わかりません。)

Q: Did you have Thanksgiving at your house? (自宅で感謝祭を祝いましたか?)

A: Yeah, yeah, we did. I remember, baking a turkey. (はい、そうです。家でターキーを焼きました。)

Q: And who was there? (誰といっしょでした?)

A: My brother in law, and Bruce, Lewis and I.(義理の兄弟と息子ブルースとルイスと私です。)

Q: What's your brother in law's first name? (義理の御兄弟の名前は?)

A: Winston, Win. (ウィンストンです。)

Q: So, he was there, and was Bruce there for the meal? (ブルースも食事をいっしょに?)

A: No, I think he came afterwards. (彼は後で来ました。)

Q: Where was he? (彼はどこにいたのです?)

A: I think he ate at his girlfriend's house first and came over. (彼は、ガールフレンドのところで食事をし、その後来ました。)

Q: What's her name? (彼女の名前は?)

A: Barbara (バーバラです。)

Q: And did anyone else come over for the meal or later on? (その他にいっしょになった方は?)

A: I don't know. (憶えていません。)

Q: Your son told me maybe Kurt might have come over? (息子さんは Kurt さんが来たと言っていますか。)

A: Yeah. Kurt, Connie did and two girls. (そうです。Kurt と Connie と 2 人の女の子。)

Q: What's their names? (名前は何と言いますか?)

A: Britney and Kelly. (Britney and Kelly です。)

Q: Did they bring anything with them? (何か手土産を持ってきましたか?)

A: (none)

Q: Bruce told maybe Connie brought a basket of flowers or something? Does that ring a bell?(花を持ってきませんでしたか?)

A: Yeah, she did. (ああ、そうだった)

診察室での簡単な記憶テストを以下のようにして行っている。

Q: I will give you a name and address to remember for a few moments. Please listen carefully. John Brown, 42 Market St. Chicago. Repeat back after me. (名前と住所を言いますから数分の間憶えていて下さい。John Brown, 42 Market St. Chicago。)

A: John Brown, 42 Market St. Chicago

Q: Good, now I want you to remember that for a few minutes. (数分の間憶えていて下さい。)

干渉を入れるためと時間稼ぎのために以下の質問を挿入。Informant から聞いておいた正しい情報と照合することで、過去の記憶の正確性をチェック。

Q: When were you born?

A: July 29, 1926.

Q: Where were you born?

A: Brooksville Illinois outside Waterloo Illinois.

Q: What is the name of the last school you attended?

A: Roosevelt high school.

Q: What is the last grade you completed.

A: In high school? I graduated.

Q: And, where is Roosevelt high school?

A: Oh, St. Louis.

Q: What was your main job, main occupation?

A: I worked at Anheuser-Busch.

Q: What would you do there?

A: I scheduled railroad cars. You know like if there were splits, if there are quart bottles and cans to make enough for a railroad car for different distributor, and then sometimes I worked where, you had to schedule trucks so that there was plants working all the time, not that you had everything going on at one time but you, you schedule them like for a whole month.

Q: When did you retire?

A: When I was pregnant, 1954. It was Bruce, I quit when Bruce was born.

Q: You quit voluntarily.

A: Yeah.

Q: What is the name of the address I asked you to remember. (先ほど憶えて下さいと言った名前と住所を思い出して下さい)

A: I don't know. (わかりません。)

Q: Do you know the person's name? (ヒトの名前は?)

A: No. (わかりません)

Q: Or where they live? (住んでいるところは?)

A: Chicago? (シカゴかな。)

Q: Yes, Chicago is correct. Anything else? (シカゴは合っています。そのほか何か憶えていますか?)

A: (none)

以下、見当識に関する質問に切り替わる。

Q: Let me ask you to tell me today's date. (今日は何日でしょう)

A: I don't know. (わかりません。)

Q: What is the month? (では、月は?)

A: December. (12月です。)

Q: The year? (西暦何年ですか?)

A: 1992. (1992年)

Q: The day of the week? (何曜日ですか?)

A: Monday. (月曜日)

Q: What is the name of this place? (ここの場所は?)

A: The whole thing? Or this memory and aging at Burns Hospital. (Burns 病院のメモリー&エイジングでしょうか。)

Q: What is the city or town we are at? (町の名前は?)

A: St. Louis, Missouri. (ミズーリ州セントルイスです。)

Q: Don't look at your watch, tell me about what time is it now? (時計を見ないで、今何時ころか言って下さい。)

A: I would say probably a quarter after one or one thirty. (多分1時15分か1時半でしょう。)

Q: Which one?(どちらですか?)

A: One thirty. (1時半でしょうか。)

Q: Tell me who I was speaking with here just before I brought you in? (あなたの前に私が話をしていた方は誰ですか?)

A: My son, Bruce (息子の Bruce です。)

次に判断 (問題解決能力) を見る質問に切り替わる

Q: I'd like to ask you how some things might be alike or what they might have common. Here is an example, if I were to ask how are a pen and a pencil alike. You might say both are for write. (類似性や共通性を質問します。ペンと鉛筆の共通性を問われたら、ともに書くものを答えるでしょう。)

A: Write.(書く物ですね。)

Q: Exactly. How are turnip and cauliflower alike? (では、カブとカリフラワーの類似点は?)

A: They are both are vegetables. (ともに野菜です。)

Q: Desk and bookcase? (机と本棚は?)

A: Furniture (どちらも家具です。)

Q: Let me ask you now, about some differences between things, here is another example, if I am going to ask how are sugar and vinegar different? One difference is one sweet, one sour.

What is different about a lie and mistake? (2つのものの相違点を質問します。たとえば砂糖と酢の違いはと問うたら、一方は甘く、他方は酸っぱいですね。では嘘と失敗の違いは?)

A: A lie L. I. E. A lie is something you know it's wrong, but a mistake it's you did accidentally.

You don't know you were doing it wrong. (嘘は誤っていると知っていてやること、誤りは偶然そのような結果になったということで悪意はない。)

Q: What is the difference about river and canal? (河川と運河の違いは?)

A: River is God made I guess, canal is man made. (河川は神(自然)が作ったもので、運河は人間が人為的に作ったもの。)

Q: How many nickels are there in a dollar? (5セント硬貨がいくつで1ドルになりますか?)

A: 20.

Q: How many quarters are there in \$6.75? (25セント硬貨がいくつで6ドル75セントになりますか?)

A: 27.

Q: Subtract 3 from 20 and keep subtracting 3 from each new number all the way down. (20から順に3をどんどん引いて行って下さい。)

A: 17, 14, 11, 8, 5, 2

Q: Upon arriving in a strange city, how would a person locate a friend there that he wished to see? (いままで訪れたことのない町に初めて来たとします。あなたの友達の住所を探すとしたらどうしますか?)

A: Look at a telephone book in the phone booth. (電話ボックスの電話帳で探します。)

まとめと解説

この患者の全般的CDRは0.5と判定します。

おのおののBoxは以下ようになります。

- ①記憶に関しては、息子さんからの情報や記憶のトラブルが日常生活に支障をきたしていることから「CDR 1」と判定します。さらに、最近の個人的体験記憶やJohn Brown記憶テストの成績から「軽い健忘」以上の障害とされます。
- ②見当識に関しては、やはり0.5と判定されます。彼女は特に日付に関するオリエンテーションが悪く、また建物(場所)の名前の不正確でした。ですから、0.5と判定しました。
- ③同じく判断や問題解決能力も0.5判定です。類似や相違点を問う問題はよく出来ていますが、病前に比較してやや低下しています。
- ④地域社会での業務ですが、発症前に比較してみても低下はなく以前と同じようにやれます。従って、CDRは0です。
- ⑤家庭生活と趣味では、大抵のことは以前と同じくできますが、VCRを操作するなどの機器類の扱いでやや困難が生じていますので、CDR 0.5と判定します。
- ⑥セルフケアは完全に自立しているのでCDRは0です。

CDR 1が1項目、0.5が3項目、0が2項目ですので、全般CDRの判定は0.5となる。

世界の ADNI の現状と J-ADNI の展望

Current status of world-wide ADNI and perspectives of Japanese ADNI

東京大学大学院医学系研究科神経病理学分野教授/
同薬学系研究科臨床薬学教室教授

Takeshi Iwatsubo 岩坪 威

Summary

アルツハイマー病発症過程を反映する画像・生化学バイオマーカーを確定し、根本治療薬の臨床治験におけるサロゲートマーカーによる評価基準を確立しようとする大規模縦断臨床研究 ADNI は米国で開始され、本邦、ヨーロッパ、オーストラリアでも同様の計画が進行中である。本稿では被験者の組み入れが開始されてから2年が経過した米国 ADNI の現状と、本邦 J-ADNI の準備状況と展望について概説する。

Key words

- ADNI
- Alzheimer's disease
- biomarker
- MRI
- PET
- surrogate marker

はじめに

高齢化社会の本格化に伴い、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) 予防・治療の必要性が世界的に高まる一方で、AD の病態解明が飛躍的に進み、アミロイドワクチン療法、セクレターゼ阻害剤などの mechanism-based な根本的治療法 (disease-modifying therapy) が開発され、欧米ではすでに臨床治験も開始されはじめている。根本治療薬の有効性を確実に評価し速やかに実用化するには、次のような問題点の解決が必要である。

①従来の症候改善薬の治験で用いられてきた面接方式による認知機能検査や行動観察結果に基づいた方法では、被験者の健康状態や疲労蓄積などが大きく動揺するので評価が曖昧となり、結果に大きなばらつきを生ずるため効果判定が不確実となる、②初期の患者、すなわち軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) や軽症 AD は進行が緩徐であるため、それらを対象とする従来方式の治験は巨大な規模と長い観察期間を要することになり、そのため治験費用も莫大となる、③根本治療薬の効果判定には、疾患 (病態) の本質過程に直結したサロゲートマーカーが不可欠である。これらの理由から、臨床症候に依拠せず、AD の発症・進行過程を忠実に反映する客観的評価法の確立は、AD の根本治療の実現に先行する重要なタスクである。

この目的で、AD に進行する率の高い (16%/年) 健忘

型軽度認知障害 (amnesic mild cognitive impairment ; aMCI) を主対象, 軽症 AD, 健常高齢者 (normal control ; NC) を対照とし, 1.5テスラ MRI による精密な脳容積測定, FDG-PET (fluorodeoxy glucose-positron emission tomography) による脳糖代謝画像, β アミロイドイメージングなどの画像マーカーと脳脊髄液, 血液などの体液生化学マーカーを統一プロトコールにより経時的に検索し, そこに臨床・神経心理学評価を組み合わせる AD の発症・進行モニター法を策定しようとするのが 'Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)' である。ADNI は米国で先行して 2005 年より開始されており, ヨーロッパ, オーストラリアと本邦 (J-ADNI) を含めた世界 4 極での動きも急速に展開しつつある。米国 ADNI の背景と概要については, 2006 年 10 月号の本誌特集「アルツハイマー病の disease-modifying therapy をめぐって」に, 米国 ADNI 主任研究者 Michael Weiner 教授より寄稿をいただいたので, 本稿では重複を避け, 米国をはじめとする世界の ADNI 研究活動と, 本邦における J-ADNI 計画の最新状況について述べる。



米国 ADNI の現状

米国 ADNI は 2004 年 10 月にプロジェクトがスタート, 6 ヶ月の準備期間を経て参加施設募集は 2005 年 5 月に完了し, 同年 6 月から被験者登録が開始された。2006 年 4 月の段階で, 全 54 参加施設が承認を受けて被験者登録を開始しており, その時点での登録数は 140 名と予定を下回っていたが, その後 1 年間で被験者の組み入れは急速に充足し, 2007 年 6 月には登録が完了した。内訳は NC 229 例 (予定 200 例), MCI 390 例 (予定 400 例), 軽症 AD 185 例 (予定 200 例) であり, 参加者の平均教育年数がそれぞれ 16.0, 15.7, 14.7 年と高いことが特徴的である。観察開始時の主要神経心理バッテリー成績は次のとおりであった (いずれも NC, MCI, AD の順)。ADAS-Cog (6.1 \pm 2.0, 11.1 \pm 4.2, 16.8 \pm 5.8), MMSE (29.1 \pm 1.0, 27.0 \pm 1.8, 23.3 \pm 2.0), CDR-SB (0.03 \pm 0.12, 1.62 \pm 0.88, 4.35 \pm 1.59), Wechsler Logical Memory Immediate (13.8 \pm 3.5, 7.0 \pm 3.2, 4.1 \pm 3.0), 同 Delayed (13.0 \pm 3.6, 3.8 \pm 2.7,

1.2 \pm 1.9)。現時点で多くの被験者のフォローアップ期間は 6 ~ 12 ヶ月にとどまっているため, 経時的変化の詳細な解析は未施行であり, 画像データの解析も今後行われる予定である。特記すべきこととして, 体液生化学マーカーのうち, 脳脊髄液は, MCI, AD, NC 各群の 25% について採取が目標とされていたが, 参加者の高い使命感とボランティア精神により, 全群とも約 60% が脳脊髄液採取に同意され (NC 群も 58.1% が同意, 主任研究者の Weiner 教授も NC 群の 1 人として参加し, 腰椎穿刺を受けている), 全体の 51% で実際に腰椎穿刺が実行されるという予想外の好結果が得られている。

近年の米国国立衛生研究所 (National Institute of Health ; NIH) 主導研究の特徴として, データの公開性・共有性もきわめて高く維持されている。すべての臨床データと検査結果は臨床コアに送信され, 臨床データベースに入力される。同様に, 全画像データも速やかに品質管理, 補正と匿名化を施されたのち, カリフォルニア大学ロサンゼルス校 (UCLA) の神経画像センター LONI (Laboratory of Neuroimaging) に設置される画像データリポジトリに送信され, 翌日にはウェブサイト上に公表され, ADNI に参加する研究者・製薬企業のみならず, 一般市民からもアクセス可能とされる。パスワードを取得すれば, 実際に日本からもデータ閲覧・取得が可能である (次の URL から申込可能, http://www.loni.ucla.edu/ADNI/Data/ADNI_DataUsers.shtml)。特筆すべきことは, 研究期間終了前にも, あらゆるデータがいかなるかたちで学術利用されることも妨げられず,むしろ推奨されている点である。事実, 2007 年 6 月にワシントンで開催された第 2 回 International Conference on Prevention of Dementia においても, これまでに公開されている ADNI 画像データに基づく解析研究が多数発表された。またバイオサンプルも, ADNI 内外の委員から構成されるリソース利用委員会の許諾が得られれば, 研究者・企業を問わず利用が可能な体制がとられている。

スタート時の計画に追加して, ^{11}C -PIB を用いたアミロイドイメージングが 11 施設で施行されることになった。またワシントン大学セントルイス校の John Morris

特集・アルツハイマー病の脳画像長期縦断的研究

—J-ADNIの発足にあたって

教授らが、観察中に死亡した被験者の神経病理学的検索の標準的施行を目的に‘Neuropathology core’の活動を開始し、MRI、PET所見をgeneticsと結びつけて解析する‘imaging genetics’を指向する‘Genetics core’の設置も検討されている。ADNIの最大の目的の1つは、根本治療薬の治験に際し、米国食品医薬品局(FDA)が認可する標準的評価法を策定することであるが、2007年3月にはFDA、ADNI関係研究者・製薬企業が一同に会した‘Maximizing ADNI’シンポジウムが開催され、サロゲートエンドポイントとしての採用に向けての本格的協議がスタートした。

この間、臨床コア主任のカリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD)、Leon Thal教授が、2007年2月4日に自家用飛行機を操縦中不慮の死を遂げられるという痛ましい出来事もあったが、ジョージタウン大学のPaul Aisen教授がUCSDに異動し、Thal教授の役割をADCS (Alzheimer’s Disease Cooperative Study)所長の責務とともに引き継がれることになった。このように米国ADNIは比較的順調に進行しているが、2007年10月には5年計画の3年目が終了するところであり、ADNI終了後のフォローアップ計画もすでに議論されはじめている。そこでは健常者と、進行速度などの諸側面で多様性を示すMCI群のより長期のフォローアップが課題とされているようである。

J-ADNI 計画と準備状況

以上のごとく、ADNIはAD発症過程の客観的評価基準の策定に最も効果的なプログラムと考えられ、本邦でもJ-ADNIを諸外国と比較可能なかたちで実行することは、海外で得られた治療薬、診断法に関する成果を共有するためにもきわめて有意義と考えられる。本邦で日本人を対象とするJ-ADNI研究を行うことは、日本人には固有の遺伝的・人種的背景があること、教育・生活水準、食事をはじめとする生活習慣も欧米人と大きく異なる点からも重要である。また同一プロトコルで施行された複数の研究結果を比較することにより、互いの結果をバリデーションすることが初めて可能となる点でも本質的

である。本邦で今後AD根本治療薬の治験にあたるべき有力な臨床施設においても、従来は客観的診断法の大規模な適用には経験が乏しく、評価方法や臨床診断も施設間での相違が大きかったのが実情である。このため、J-ADNIの実行は、AD/MCI臨床評価の標準化を図り、わが国の認知症診療全体のレベルアップを図るという点でも大きな意義があると考えられる。

このような背景から、2007年度より、井原康夫(東京大学、現同志社大学)を最高顧問とし、研究統括：岩坪威(東京大学)、臨床・運営主任：朝田隆(筑波大学)、荒井啓行(東北大学)、MRI主任：松田博史(埼玉医科大学)、PET主任：伊藤健吾(国立長寿医療センター)、IT主任：佐藤典子(国立精神・神経センター)、生化学マーカー主任：桑野良三(新潟大学)、荒井啓行らがJ-ADNIコアを組織、全国約30臨床施設の参加を得て、2007年秋からの被験者リクルートを予定し、研究組織の編成とプロトコル制定に着手している。本邦ではMCI 300例、軽症AD、健常高齢者各150例について、米国および諸外国のADNIと共通のプロトコルを用いて、data compatibilityを十分に確保することが可能な、臨床、画像、体液生化学の検討計画を準備中である。

J-ADNI研究では、厚生労働省長寿科学研究「J-ADNI コアスタディ」(2007年4月よりすでに開始)の補助を受けて基盤整備と研究方法の検証を行いつつ、新エネルギー・産業技術総合開発機構(New Energy and Industrial Technology Development Organization; NEDO)橋渡し促進技術開発プログラム「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト」により、多施設による臨床研究J-ADNIグローバルスタディがサポートされることが内定している。この研究体制の中で、製薬企業10社による製薬企業協議会(industrial scientific advisory board; J-ISAB)が組織され、J-ADNI臨床研究に積極的に参加すると同時に、醸金による研究の推進、研究活動に対する監視・提言をも行う。また画像診断関連企業7社による、画像企業協議会(Imaging-ISAB)も設置され、神経画像取得の標準化サポートを強力に推進する。製薬企業によるISABは米国ADNIでも活発に作動しているが、J-ADNIでは画像企業のアドバイザリー組織が独

立に設置される点が先駆的である。このようにAD根治薬の創出と先端的診断方法開発を共通目標として、産・官・学(臨床)が有機的な連携を図ることは、今回省庁間連携体制を取る国家プロジェクトとして得られる大きなメリットと考えられる(図1)。

具体的な研究計画としては、2007~2009年度の3年間に60~80歳のaMCI 300例、軽症AD 150例、NC 150例(米国の75%規模)を登録・追跡する。aMCIのcriteriaについて、操作的な標準化を図る点も画期的といえる。具体的には、本人もしくは周囲からの記憶障害の訴えに加えて、Wechsler Memory Scale-Revised(WMS-R) Logi-

cal Memory IIの得点を年齢・教育を考慮したカットオフ値を設けて評価し、共通の基準により判定する。aMCIは0, 6, 12, 18, 24, 36ヵ月の6時点、軽症ADは0, 6, 12, 18, 24ヵ月の5時点、NCは0, 6, 12, 24, 36ヵ月の5時点で次の①~⑦の検討を行う。

①1.5テスラMRIによる脳の形態画像撮像：ADNI統一パルスシーケンスに従い、まず被験者にて頭部の矢状断の3D MPRAGEと軸位断のproton density/T₂ weighted fast spin echoを撮影する。次いでファントムにて矢状断の3D MPRAGEを撮影する。データはJ-ADNIデータベースに送信され、松田博史を主任とするMRIコア

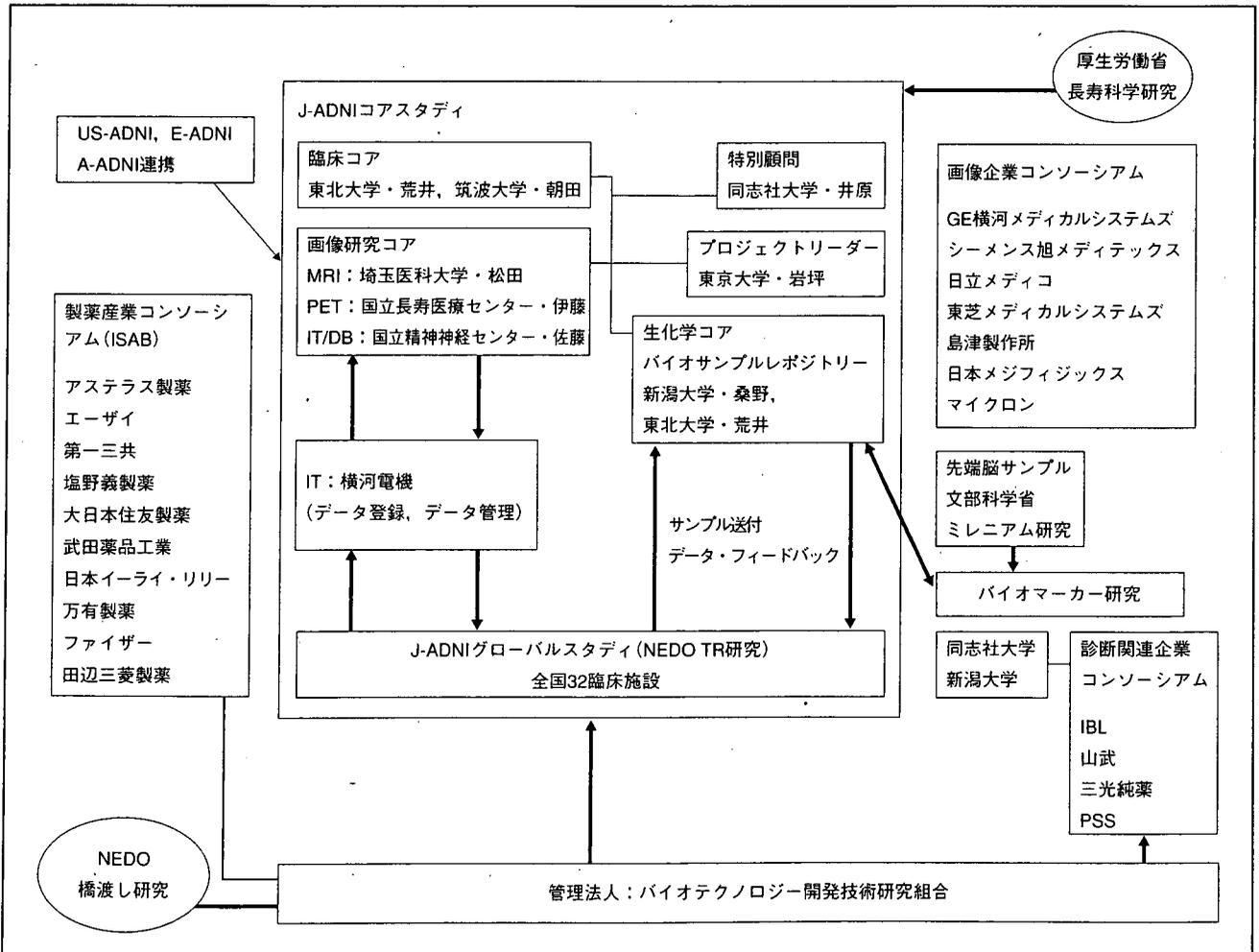


図1 J-ADNIの運営体制

NEDO：新エネルギー・産業技術総合開発機構，IBL：免疫生物学研究所，PSS：プレジジョン・システム・サイエンス

特集・アルツハイマー病の脳画像長期縦断的研究

—J-ADNIの発足にあたって

チーム(東京大学放射線科青木茂樹, 岩手医科大学放射線科佐々木真理, 東京都老人医療センター徳丸阿耶, 国立精神・神経センター山下典生ほか)による quality check を系統的に行う。可能な施設においては3テスラ MRI 撮像も行う。近年高解像度が得られる3テスラ MRI が急速に普及しつつあるが, 高磁場による歪みの増強を解消し, 1.5テスラ MRI と同等の正確さで volumetry が可能かどうかを検証することも, ADNI の検討課題の1つとなっている。

②FDG-PET による脳糖代謝画像撮像: 現時点で参加施設の70%以上で施行が予定されている。PET コア主任の伊藤健吾とともに, quality control を千田道雄(先端医療センター)が担当し, 本特集の企画者である京都大学福山秀直にもアドバイザーとして尽力をいただいている。SEAD-Japan などの先行研究の経験を十分に活かし, 米国 ADNI に比してもきわめて高い品質のデータ取得が可能となるものと期待されている。

③ β アミロイド PET イメージング: 東京都老人総合研究所石井賢二を主任とし, PIB(Pittsburgh Compound-B) プローブを中心に, BF-227プローブも併用し, 8施設前後でアミロイドイメージングを行う予定である。

④脳脊髄液採取: 承諾された全被験者より0, 12ヵ月時に採取し, $A\beta$, タウなどを定量する。健常ボランティアの方も含め, なるべく高い採取率を保つことを目標としている。

⑤血液採取: 全例全時点で行い一般生化学検査のほか, 血漿 $A\beta$ レベルの測定も行う。尿も同時に採取する。

⑥遺伝子: ApoE 遺伝子型を決定, 不死化リンパ球ラインを作成し保存する。

⑦臨床所見と神経心理学的検査: MMSE, WMS-R Logical Memory I and II, Digit Span, Category Fluency, Trails B, Digit symbol, Boston Naming Test, Auditory Verbal Learning Test, Geriatric Depression Scale, Clock drawing, Neuropsychiatric Inventory Q, ADAS-CogJ, CDR Scale などを行う。

臨床データと検査結果ならびに MRI, FDG-PET, アミロイド PET データは各サイトから J-ADNI データベースに送信, 蓄積する。体液サンプル・遺伝子は新潟大

学脳研究所附属生命科学リソース研究センターの桑野のもとで測定・保管する。画像データは松田(MRI), 伊藤(PET)らにより中央読影を行うと同時に, 各種アプリケーションにより分析する(MRI: 境界シフトイメージング, 嗅内皮質・海馬容積測定, テンソル画像形態計測, ボクセル形態計測, 皮質厚測定, 4D テンソルマップなど。PET: 画像統計解析, ROI 解析など)。経過中に aMCI から AD への進展が疑われる例については, 荒井, 朝田, 東海林幹夫(弘前大学), 浦上克哉(鳥取大学), 池田 学(熊本大学)らによる「臨床判定委員会」の合議により判定を行う。MRI データ(特に海馬, 大脳容積およびその減少率), FDG-PET, アミロイド PET データ, 生化学マーカーの変動について, 統計学専門家(東京大学公衆衛生学佐藤 元ら)の助力を得て解析し, 特に aMCI から AD への進展予測に注目して, 診断能(sensitivity および specificity, positive and negative predictive value などの予測能)について評価する。生化学パラメータについても同様の解析を行う。さらに井原, 桑野および診断・試薬メーカー4社からなる NEDO AD バイオマーカー研究サブグループにより有用性が確立された指標についても検討を行う予定である。遺伝子については桑野によりマイクロアレイを用いた SNP(single nucleotide polymorphism)解析を行い, 日本人固有の AD 発症のリスク遺伝子や脳萎縮に 관련된 SNP を同定する。



ヨーロッパ ADNI と オーストラリア ADNI

ヨーロッパでは, 約50施設からなる European Alzheimer's Disease Consortium (EADC) が組織され, AD 治療薬臨床治験(Alzhemed, Xaliproden など)を行ってきた。EADC を中心に, イタリア Brescia 大学の Giovanni Frisoni 教授を総括責任者として, EU およびスウェーデンの多施設からなる European ADNI (E-ADNI) が計画され, まず7施設が, 各3例ずつの AD, MCI 症例について MRI, 脳脊髄液などの検討を行う 'pilot E-ADNI' スタディが行われた。現在, これを多施設縦断研究に拡大するための体制づくりが継続されている。

オーストラリアでは、Australian Imaging Biomarkers and Lifestyle (AIBL) と呼ばれる、神経イメージングとライフスタイル調査を中心とした前向きコホート研究が計画されていたが、その画像評価部分が ADNI 準拠プロトコルで施行されることになった。このスタディはアミロイドイメージングで先駆的な業績のある神経放射線医・Christopher Rowe 准教授を主任、AD 基礎研究で名高い Colin Masters 教授を顧問として組織され、NC 600例に、AD 200例、MCI 200例を加えた全1,000例を対象とし、約25%の症例で PIB によるアミロイドイメージングおよび MRI を、開始時と18ヵ月後の2点で撮像することが予定されている。血液バイオマーカーや ApoE 遺伝子も検索されるが、脳脊髄液の採取は予定されていない。100万オーストラリアドル/年×3年間の研究費が内約され、すでに2007年度から研究が開始されている。



おわりに

アルツハイマーによる最初の記載から一世紀が経過した今、AD の研究分野は、基礎研究と臨床研究の成果が糾合され、製薬企業をも巻き込むかたちで、根本的治療法開発に向けての進歩が最も著しい疾患領域となっている。ADNI は純粋な非介入観察研究であるが、その目的は、disease-modifying drug の臨床治験における評価法の確立に絞られている。J-ADNI 研究の実行にあたり、

欧米と比較したわが国の現状には、いくつかの利点と欠点が想定される。健常者に対しても脳脊髄液採取・PET スキャンなど一部侵襲的な検査項目を施行することは、従来の本邦の臨床研究にない特徴であるが、MCI、AD との対比を行っていくうえではきわめて重要なポイントであり、万一の有害事象に対する対策などを万全に整え、必要性を十分ご説明することにより、健常被験者の方にもご理解をいただけるものと信じている。社会文化的背景の相違によるボランティア募集の困難さは従来から指摘されてきた問題であるが、AD・認知症に対する国民の関心の高まりから、克服可能と考えている。臨床研究・治験に関わるマンパワーや infrastructure の欠如、そして標準化を目標とする大規模研究の経験の乏しさは、今後本邦の医学研究全体を通じて克服していくべき問題であろう。本邦の認知症医療の水準は世界的にもきわめて高レベルにあり、社会からの要請も高まりつつある現状を考えれば、J-ADNI 研究は成功に導かれるものと信じているが、その成否は、われわれ AD 研究者・臨床家の熱意と努力にかかっていることを忘れてはならない。

米国 ADNI に関するプロトコル、その他の全情報は次の Web ページ (<http://www.adni-info.org/index.php>) より入手可能である。

謝辞：本稿の作成にあたっては、J-ADNI コア・臨床サイトメンバーの先生方(敬称略)、関係官庁・企業の皆様に大変な助力をいただきましたことに深謝申し上げます。

アルツハイマー病根本治療薬の臨床応用に向けて Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) の取り組み

岩坪 威

Takeshi IWATSUBO

東京大学大学院薬学系研究科教授

1 はじめに

アルツハイマー病(AD)の病態解明が進むにつれて、種々の病因物質・過程を標的とする mechanism-based な根本的治療・予防法(disease-modifying therapy), 例えば A β 産生を抑制する γ , β セクレターゼ阻害薬や A β 免疫療法などが開発され、一部については既に米国で臨床試験も開始されはじめた。近年 AD の初期過程において、記憶障害のみが前景に立つ軽度認知障害(mild cognitive impairment; MCI)という前駆の状態を経ることが注目されており、AD の根本療法は MCI もしくはそれに近い軽症 AD を対象とするのが最も効果的と考えられる。従来 AD に対する薬物療法は、ドネペジルなどの症候改善薬に限られてきたが、これらの治験は、記憶検査などの臨床・神経心理学的評価に依拠して行われてきた。仮に根本治療薬の治験を同じく臨床指標のみに依拠して行えば、記憶等の高次脳機能の評価値には被験者の疲労蓄積や健康状態によりばらつきが生じやすいため、必要とされる臨床治験のサイズは増大する。また MCI や軽症の AD は進行が遅いため、3 年以上に及ぶ長期の観察期間、数千人の規模を要する可能性すらある。

そこで、AD の本質的な進行過程を客観的に表現する「サロゲート(代理)バイオマーカー」を確定して臨床的評価と組み合わせることにより、発症・進行予測と、治療介入時の効果判定を可能とする標準的方法が求められるに至った。このようなマーカー・基準の制定を目的として、特に磁気共鳴画像法(MRI)による脳容積測定などの画像マーカーを中心に、米国において計画された AD の発症過程を

モニターする大規模な縦断的臨床観察研究が Alzheimer disease neuroimaging initiative (ADNI) である。ADNI は UCSF の神経放射線医・Mike Weiner 教授を総括責任者とし、Leon Thal, Ron Petersen ら代表的 AD 臨床家が脇を固める体制で、NIH 及びグローバルファーマ各社が 5 年間で 6,000 万ドルという巨額の資金援助を行う全米を挙げたプロジェクトであり、数年後には ADNI の成果に基づく評価基準が FDA により認められ、スタンダードとなるものと予想される。米国で patient enrollment のほぼ完了した ADNI と並行して、ヨーロッパ、オーストラリアでも同様の大規模臨床研究が開始された状況のもと、我が国でも 2007 年後半より“Japanese ADNI”を立ち上げるべく準備が進んでいる。本稿では ADNI の概要と AD 治療薬開発における意義について解説する。

2 米国 ADNI 成立の背景

近年 AD の臨床診断の精度の向上、並びに種々の治療法の効果の評価を目的として、様々な遺伝子、生化学マーカー及び画像診断マーカーの探索が行われている。例えば apoE 遺伝子の $\epsilon 4$ 多型が AD の遺伝的リスクとなること、脳脊髄液のタウタンパクレベルが AD で上昇すること、MCI から AD に至る過程で内側側頭葉を中心に生じる脳萎縮進行の MRI による検出(図 1)、グルコース陽電子放出断層撮像法(PET)で早期から後部帯状回・楔前部などの代謝低下が生じることなどが既に知られているが、いずれも単独では、AD の診断や予後を確実に予測する理想的なバイオマーカーとは言い難い。これらのバイオマーカーはそれぞれ疾病過程の様々な

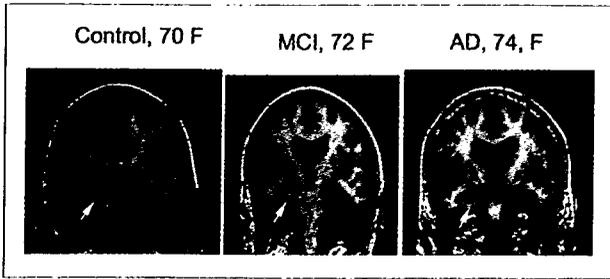


図1 MRIによる脳萎縮の評価

左 健常高齢者70歳女性, 中 MCI 72歳女性, 右 AD 74歳男性. 海馬など側頭葉内側面(白矢印)を中心に, MCIの時期から萎縮の進行がみられる. 写真提供: Mayo Clinic 放射線科 Clifford Jack 教授.

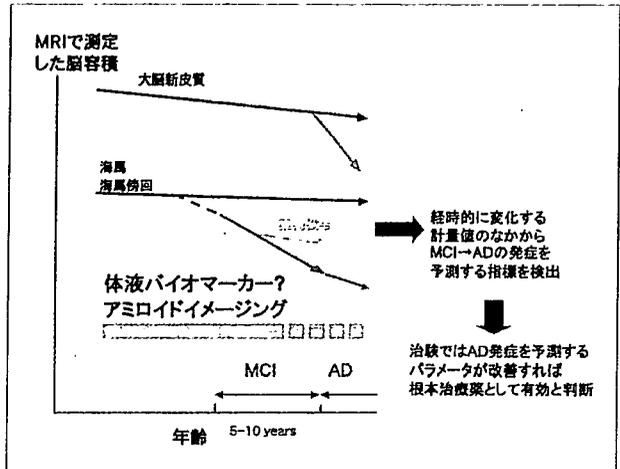


図2 ADNIにおけるサロゲートマーカーを用いた進行評価

MRIによる脳容積測定値を例に, 縦断的なADの進行評価を図示した. 正常な脳老化では, 急速な大脳の萎縮は生じない(黒線). MCIの発症時には, 既に先行してADの脳病理が進行しており, 特に海馬・海馬傍回などの内側側頭葉の萎縮が進行する(点線からの線). AD発症に伴い, 脳萎縮は大脳全体に広がる(濃い緑線). 縦断的研究により, MCIからADの進行にさいして経時的に変化する指標をみいだそうとするのがADNI研究である. 将来的な臨床試験にあたっては, MCIの時期に薬物治療を行い, AD発症を予測するパラメータに改善が見られれば, AD発症までの長期間の観察を経ずに, disease modifying effectを判定することができる(薄緑線). アミロイドイメージングは, 無症候期からADに特徴的な β アミロイド蓄積の発症を画像化することが可能であり, 発症前診断マーカーとして利用可能である. 今後体液バイオマーカー(特に血液)についても, 確実な診断マーカーがみいだされることが期待される.

側面を表現するものであり, 例えば, 髄液タウは神経細胞の死滅後, 細胞外に放出されたタウタンパク質の量を表現し, MRIは脳組織量の減少, PETの所見は脳代謝の低下を反映する. これらの複数のマーカーを組み合わせるにより, 各マーカーを単独で用いるよりもはるかに強力な診断力が生じることが期待される. すなわち, 現在のAD臨床研究における最重要課題の1つは, 高い診断及び予後予測能を有することが確認されているバイオマーカーの組み合わせを定めることである. さらに重要なこととして, ある時間断面のみで横断的にマーカーを検討するのではなく縦断的(経時的)な測定値の変化を比較することにより, ADに向かう病態の変化を計量的に読み取り, 予測することができる. 将来的な根本治療薬の試験においても, これらの客観データの変化率の改善を指標に, 投与された治療薬の効果を評価することが可能となる(図2). これらの課題の解決を使命として, 多施設AD研究プロジェクトADNIが, 米国で2004年10月に発足した. このようにADNIは, 健常高齢者, MCI及びAD患者の認知・機能変化に関連する神経画像診断及びバイオマーカーを同定する最も総括的な臨床研究であり, 米国とカナダの54臨床施設がこれに参加している.

(Pfizer, Wyeth, Eli Lilly, Merck, Glaxo Smith Kline, AstraZeneca, Novartis, Eisai, Elan, Forest Laboratories, Bristol Myers Squibb), 及び米国アルツハイマー病協会(Alzheimer's Association)が提携して資金援助を行っている. 次の諸点がADNIの全体目標とされる.

- 1) AD患者, MCI患者及び健常高齢者に対して縦断的に, 多施設においてMRI, フルオロドデオキシグルコースPETデータを得る最適な方法と統一基準を開発する.
- 2) これらの最適化された方法を健常高齢者, MCI及びAD患者に対し, 大規模コホートにおいて適用し, 形態的及び代謝的画像データを経時的に取得する. さらにこれらの画像サロゲート(代理)マーカーを, 既存のバイオマーカー及び臨床/認知機能スケールと比較し, バリデーションを行う.

3 ADNI(アルツハイマー病神経画像イニシアチフ)の構成と使命

米国ADNIに対しては, 国立老化研究所(NIA)を中心とする米国国立衛生研究所(NIH), 製薬企業



3) MCI 及び AD の診断, 並びに健常高齢者, MCI 及び AD を対象とする臨床治験における治療効果の評価にあたり, 最も機能性の高い神経画像診断, 認知機能スケールとバイオマーカーを同定する。

4) 健常高齢者, MCI 及び AD 患者の脳形態及び脳代謝の経時的変化, 認知機能とバイオマーカーデータを収載した, 一般からもアクセス可能な画像診断・臨床データリポジトリを作成する。

ADNI コアは次のような組織からなり, それぞれの使命は次の通りである。

1) 臨床コーディネーションセンター(主任研究者: カリフォルニア大学サンディエゴ校(UCSD) 故・L. Thal 博士, ロチェスター・メイヨークリニック R. Petersen 博士): 被験者の登録とその維持, 臨床及び神経心理学的データの均一な収集と品質管理, 共通データベースへの臨床データの蓄積とともに, 臨床仮説の検証を担当する。本コアは UCSD におかれた, アカデミックベースの AD 臨床治験を支援する全米臨床研究組織“AD cooperative study”(ADCS)の本部をベースとしている。ADNI の臨床面の総責任者であった Thal 教授は, 2007 年 2 月, 自ら飛行機を操縦中に不慮の事故により逝去されたが, 引き続き ADCS に臨床コアが置かれ, ADCS 副所長のジョージタウン大 P. Aisen 教授が運営支援に加わっている。

2) 2つの神経画像診断コア: a) MRI コア(主任研究者: ロチェスター・メイヨークリニック C. Jack 博士), 及び b) PET コア(主任研究者: カリフォルニア大学パークレー校 W. Jagust 博士): それぞれの撮像法における最適な画像診断パラメータを確定し, 神経画像診断データの均一な収集と品質管理を保証し, 画像診断にかかわる仮説を検討する。

3) バイオマーカー・コア(主任研究者: ペンシルバニア大学 J. Trojanowski 博士及び L. Shaw 博士): 血液, 尿, 脳脊髄液サンプルの採取及び保管, 遺伝子分析用の不死化細胞株の作製, すべての標準的臨床検査及び選択された AD バイオマーカー(apoE 遺伝子型, イソプロスタン, タ

ウ, β アミロイド, ホモシステインなど)の測定を担当する。

4) インフォーマティクスコア(主任研究者: カリフォルニア大学ロサンゼルス校(UCLA) A. Toga 博士): データリポジトリ内のすべての MRI 及び PET 生データと処理済みデータの管理と保管を担当する。本コアは UCLA にあり, 全米の神経画像研究のデータベース・解析センターとなっている Laboratory of Neuroimaging (LONI) を基盤に設置されている。

5) 生物統計学コア(主任研究者: カリフォルニア大学デービス校 L. Beckett 博士)統計ツールの開発とすべての統計解析を担当する。

ADNI の全実施期間は 5 年であり, これは 6 か月間の準備期間と, 続く 54 か月間の実施期間の 2 期に分けられる。準備期間中に, 臨床コアは臨床研究施設のネットワークを確立し, 被験者登録と維持の計画を立案する。神経画像コアでは, MRI と PET 撮像プロトコルの最終確定, 並びに異なる臨床施設間のデータ品質管理と画像の均質性保持に必要な手順の決定を, 準備期間中に行う。実施期間中に健常高齢者 200 名, MCI 患者 400 名, そして軽度 AD 患者 200 名を含む合計 800 名の被験者の採用を行う(後述のように, 2006 年 4 月からの 1 年間で被験者のリクルートメントは急速に充足し, 本年 6 月には達成された)。

被験者に対し, 2 年(AD 患者)ないし 3 年(健常高齢者と MCI 患者)の追跡調査を 6 か月(終盤は 12 か月)ごとに行う。臨床/認知機能評価に加えて, 1.5 T(テスラ: 磁場強度の単位)の形態的 MRI 検査を定期的実施するのが最も基本となる検討事項である。ADNI では, GE, Siemens, Phillips 社製の異なる機種により, 50 以上の多施設で撮像が行われるため, 例えば数パーセント/年程度の海馬領域の萎縮の進行を, 施設・機器間の偏りを除いて正確に評価することが難問であった。ADNI では全回の撮像後に, 専用のファントム(測定領域空間に磁場が均一に当たり, 歪みなく撮像されていることを確認するための, 磁性物質を封入した球体; 図 3)による撮像を加え, これをもとに較差を克服することに成功しているのが画期的な点である。加えて各群