

診断を行った。

PiB-PET は AD 52 例、MCI 41 例、健常者 11 例を対象に行った。さらに MCI 患者 19 名（男性：5 名、女性：14 名、73±7 歳）に対し、1.5～2 年後に PiB-PET および神経心理検査を再度施行し、その変化を検討した。PiB-PET の再現性の検討は、NINCSDS-ADRDA の診断基準を満たした AD 患者で、PiB-PET の視覚評価が陽性で MCDVR が 1.3 以上の 3 名を対象に行った。

（倫理面への配慮）

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を受けた。

C. 研究結果

1. 疾患別の PiB 陽性率

AD 52 例、MCI 41 例、健常者 11 例の PiB 陽性率を図 1 に示す。AD では約 80%、MCI では約 60%において PiB 陽性であったが、健常例では約 20%であった。

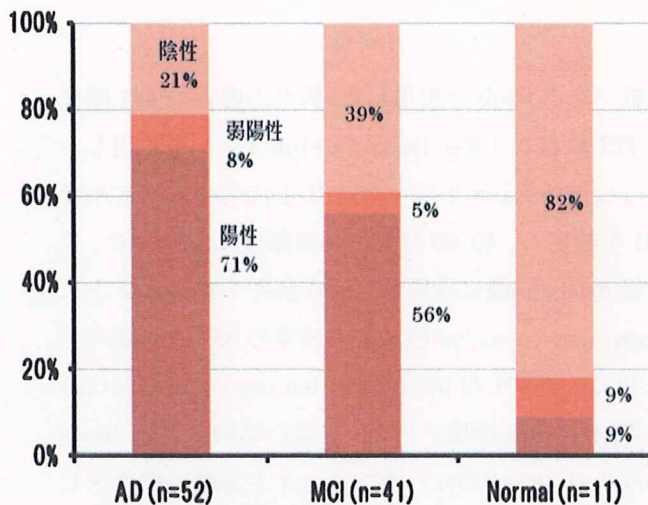


図 1. 疾患別の PiB 陽性率

2. PiB-PET の再現性

初回検査から 2 週間以内に再度 PiB-PET を行った AD 患者 3 例の MCDVR の変化は -9.89%、-5.42%、7.61% であった。MCDVR の誤差は全例 10% 以内であり再現性は良好と考えられた。

3. MCI 患者における PiB-PET の推移

初回検査時における PiB 陽性・弱陽性 14 例と陰

性 5 例の比較では、MMSE、HDSR、RBMT などの神経心理検査はいずれも有意差を認めなかった（表 1）。

	MMSE	HDSR	RBMT	MCDVR
PiB陽性・弱陽性 14例	26.8±2.1	25±5	11.3±5.4	1.40±0.2
PiB陰性 5例	27.2±16.4	23±3	12±5.2	1.09±0.2*

表 1. 初回神経心理検査、MCDVR *P<0.01

PiB 陽性 14 例は 6 例が AD へ移行し、5 例において認知機能の増悪を認めたが、3 例は認知機能に変化を認めなかった。一方、PiB 陰性 5 例は 3 例が AD へ移行し、2 例が認知機能の増悪を認めた。

認知症へ移行した群で 10% 以上 MCDVR が増加したのは 9 例中 2 例であり、認知機能の増悪を認めた 7 例では MCDVR の増加を認めたのは 2 例であった。また認知機能および臨床症状の安定している 3 例中 1 例で MCDVR の増加を認めた。

D. 考察

我々は脳内アミロイド蓄積を検討するため [C-11]PiB を用いた PET 検査 (PiB-PET) を施行し、脳内のアミロイドイメージングを行ってきた。昨年の報告書にて脳内アミロイド沈着の指標である MCDVR と髄液中の Aβ1-42、tau、p-tau との間に有意の相関関係を認めることを報告した。このことは PiB-PET によるアミロイドイメージングが脳内のアミロイド蛋白蓄積の状態を反映していることを示している。しかし今回の検討において、AD では約 20%、MCI では約 40% において PiB 陰性の症例が存在した。これら PiB 陰性の AD および MCI 患者に関しては今後さらなる検討が必要と思われる。

脳内アミロイド蓄積が高い MCI は AD へ移行するリスクが高いと言われている。そのため MCI 症例の脳内アミロイド蓄積の経過を神経心理検査の変化とともに検討した。MCI 症例において、初回検査時における PiB 陽性、陰性の比較では、MMSE、HDSR、RBMT

など神経心理検査はいずれも有意差を認めなかった。また PiB 陽性 MCI の多くは AD への進行または認知機能の悪化を認めたが、PiB 陰性でも AD へ進行する症例が存在した。さらに、認知症へ移行した 9 例では MCDVR が増加したのは 2 例のみであり、認知機能の増悪を認めた 7 例では MCDVR の増加を認めたのは 2 例であった。この様に脳内アミロイド沈着の増加と認知機能の進行に解離が認められた。これらの点に関しては今後症例を増やし、さらに長期の経過観察が必要であると考えられた。

E. 結論

PiB-PET によるアミロイドイメージングは再現性は良好であり、MCI 患者の経過観察に有用と考えられた。経過観察中にアミロイド蓄積量と神経心理検査との間には現時点では相関は認められなかった。また MCI には PiB 陰性の認知症の前駆状態の群が一定数含まれていることが推測された。今後、PiB-PET 施行症例の追加と長期の経過観察により、AD、MCI の病態解明がより一層進むものと思われる。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. Shimada H, Ataka S, Takeuchi J, Nakanishi A, Kawabe J, Shiomi S, Mori H, Miki T, Shigematsu M, Wada Y, Watanabe Y: PiB negative Dementia. - Pitfall of clinical diagnosis of Alzheimer's disease 12th International conference of Alzheimer's disease 2009, オーストリア、ウィーン
2. Ataka S, Shimada H, Takeuchi J, Kawabe J, Shigematsu M, Wada Y, Nakanishi A, Tsutada T, Shiomi S, Mori H, Watanabe Y, Miki T: ¹¹C-PiB-PET imaging and cognitive statement in Alzheimer disease, mild cognitive impairment, and healthy aging: 1-1.5 year follow-up study. 12th International conference of Alzheimer's disease. 2009, オ

ーストリア、ウィーン

3. 竹内潤、安宅鈴香、嶋田裕之、河邊譲治、重松誠、和田康弘、山川義宏、葛田強司、下西祥裕、塩見 進、森 啓、渡邊恭良、三木隆己: PiB-PET の再現性評価と脳内アミロイド集積の追跡検査. 第 49 回 日本神経学会総会、2009、仙台
4. 安宅鈴香、嶋田裕之、竹内潤、河邊譲治、重松誠、和田康弘、山川義宏、葛田強司、下西祥裕、塩見 進、森 啓、渡邊恭良、三木隆己: PiB-PET 陰性 AD と PiB-PET 陽性 AD の比較. 第 49 回 日本神経学会総会、2009、仙台
5. 竹内潤、安宅鈴香、嶋田裕之、河邊譲治、重松誠、和田康弘、下西祥裕、小畑久子、塩見 進、渡邊恭良: PiB-PET 陰性のアルツハイマー病 (AD) と PiB-PET 陽性の AD の相違. 第 49 回日本核医学会、2009、旭川
6. 嶋田裕之、安宅鈴香、武地 一、竹内潤、河邊譲治、重松誠、和田康弘、塩見 進、森 啓、渡邊恭良、三木隆己: PiB negative dementia - アルツハイマー病を正しく診断するために-. 第 28 回日本認知症学会、2009、仙台

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

PET による脳内アミロイド蓄積の画像化と定量化

分担研究者 百瀬敏光¹⁾

研究協力者 高橋美和子¹⁾、小島良紀¹⁾、古山桂太郎¹⁾、藤原健太郎¹⁾、
加藤誠二¹⁾、竹内幸浩¹⁾、佐藤友彦²⁾

¹⁾ 東京大学 放射線医学講座、²⁾ 島津製作所

研究要旨

[C-11]PiB PET を用いて脳内アミロイド蓄積量を定量化する手法について検討した。3D 収集モードで、散乱除去シールドを用い、正常(N)、軽度認知機能障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)に対して70分間のダイナミックデータ収集を施行した。血流を主に反映した早期加算画像(50-420秒)を作成し、脳内各領域のROIを設定した。得られた小脳ROIカウントから入力関数を求め、DVR画像を作成し、また、後期加算画像(50-70分)を用いて対小脳比となるSUVR画像を作成した。DVR、SUVR画像ともに、N群とAD群を明瞭に区別できた。MCI群では「AD-like」と「N-like」の2パターンに分かれた。DVRとSUVRは高い相関を示した。早期加算画像をROI設定基準画像として用いることにより、信頼性の高い安定した定量指標が得られるものと推測された。

A. 研究目的

[C-11]PiB-PETを用いて脳内アミロイド蓄積量を定量化する手法について検討した。

B. 研究方法

PET装置は、HEADTOME Vを用いた。3D収集モードで、散乱除去シールド(島津製作所)を用い、正常(N)、軽度認知機能障害(MCI)、アルツハイマー病(AD)に対して70分間のダイナミックデータ収集を施行した。血流を主に反映した早期加算画像(50-420秒)を作成し、脳内各領域のROIを設定した。得られた小脳ROIカウントから入力関数を求め、DVR画像を作成し、また、後期加算画像(50-70分)を用いて対小脳比となるSUVR画像を作成した。得られたDVR、SUVR画像をN群、MCI群、AD群について比較検討した。

C. 研究結果

DVR、SUVR画像ともに、N群とAD群を明瞭に区別できた。MCI群では「AD-like」と「N-like」の2パターンに分かれた。DVRとSUVRは高い相関を示した。DVRにおける正常と異常のcut-off値は1.1、SUVR

では1.3と推定された。

D. 考察

PiB-PET画像は投与早期から洗い出しが始まり、後期像では正常皮質が描出されないため、正確なROI設定が困難となり、定量指標を求める際の誤差要因のひとつとなっている。今回、我々の提案する早期加算画像をROI設定基準画像とすることで、安定した定量指標を得るための手助けになると考えられる。撮像中の体動モニターおよび適切な[C-11]PiB投与と放射線量と散乱除去シールドの使用も正確な定量指標の算出に不可欠と考えられる。

E. 結論

[C-11]PiB-PETと散乱除去シールドを用いて脳内アミロイド蓄積量を定量化する手法について検討した。早期加算画像をROI設定基準画像として用いることにより、信頼性の高い安定した定量指標が得られるものと推測された。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1. 古山桂太郎、高橋美和子、百瀬敏光、他 第49回日本核医学会学術総会 長期経過観察されたMCIにおける初回時脳血流 SPECT および経時変化に関する検討 2009年10月1日、旭川
2. 百瀬敏光 東京大学グローバル COE「疾患のケミカルバイオロジー教育研究拠点」第2回リトリート・国際シンポジウム PET による脳内アミロイド蓄積の画像化と定量化 2010年2月13日、大磯

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

アルツハイマー病診断のための[C-11]PiB-PETによる アミロイドイメージングの臨床研究

分担研究者 織内 昇¹⁾

研究協力者 富永英之²⁾

¹⁾ 群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍制御学講座 放射線診断核医学部門

²⁾ 群馬大学大学院医学系研究科 分子画像学講座

研究要旨

アルツハイマー病 (AD) の診断と治療応用に有用な[C-11]PiBによるアミロイドイメージングは、ADの発症や進展の予測や治療薬の有効性の検証に有効な客観的指標と考えられる。アミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を提供することを目的とする多施設共同研究の中で、本年度は被験者に対して[C-11]PiB-PETを施行した。被験者には[F-18]FDG-PETを同日に実施した。実施に際しての問題点を評価し、一部の症例を除いて検査は遂行可能であった。

画像の評価を行い、ADならびに軽度認知機能障害の病態における[C-11]PiB-PETならびに[F-18]FDG-PETの所見を検討した。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の発症予測や早期診断に有用な客観的指標 (surrogate marker) としてのアミロイドイメージングの診断精度を高め、ADに対する治療薬の有効性を検証するとともに、その治療対象を選択するために有効な、アミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を提供することを目的とする。ADにおけるアミロイドの蓄積は、発症の10年以上前に始まるといわれている。したがって健常者やごく初期の症例についてアミロイドイメージングを含めた臨床指標による評価を長期間追跡する必要がある。

B. 研究方法

平成20年度には、本施設において、標準化プロトコルによる薬剤合成を立ち上げるとともにファントム実験を行い、撮影装置の性能とプロトコル遂行能力を確認した。以上により薬剤合成と撮影の品質管理基準を満たすことを確認した。

本年度は[C-11]PiB-PETならびに[F-18]FDG-PETを実施し、アミロイドイメージングの実施上の問題を明らかにするとともに、画像の評価を行った。

(倫理面への配慮)

インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者に対して検査を実施した。

C. 研究結果

[C-11]PiBの合成は問題なく品質管理基準に定められた検定結果にも問題はなかった。

平成21年4月から平成22年1月までに、健常志願者1名およびADならびに早期認知機能障害の被験者18例 (男性7例、女性11例) に[C-11]PiB-PETならびに[F-18]FDG-PETを施行した (表1)。PET検査は全身用PET/CT装置 (Discovery STE, General Electric社製) を用いて表2に示す条件で行った。

被験者のうち7例は体動や発語により検査の遂行に支障が見られ、そのうち2例では当初予定したダイナミックデータを収集できなかったが、スタティックデータの収集は完遂した。

画像再構成を行い、[C-11]PiB-PETならびに[F-18]FDG-PETの画像評価を行った (図1)。

表1 PETの検査方法

1. 翼状針または留置針を用いて被験者の静脈を確保する。
2. 雑音を最小限にし、調光を行った検査室でPET/CT装置の寝台に被験者をポジショニングして安静を保つ。
3. 投与時に555 MBq (15 mCi) となるようPiBを注射器に取り放射能を測定する。
4. 確保した静脈ラインからPiBをゆっくりと投与する。10 mLの生理食塩水でフラッシュし、投与時刻を記録する。
5. 投与後の注射器に残存する放射能を測定し、正確な投与量を記録する。
6. PiB投与50分後から20分間(300秒/フレーム×4回)の3Dダイナミックスキャンを行う。
7. FDGを5 MBq/kg 静注して安静を保ったのち、60分後に10分間の撮影を行う。

表2 対象症例

	年齢	性別	診断
1	74	M	AD
2	65	M	AD
3	71	F	AD
4	66	M	AD
5	80	F	AD
6	83	F	AD
7	67	M	AD
8	78	F	AD
9	79	F	AD
10	78	F	AD
11	77	F	AD
12	83	F	AD
13	75	F	AD
14	71	F	AD
15	67	M	AD
16	62	F	AD
17	57	M	AD
18	60	M	AD

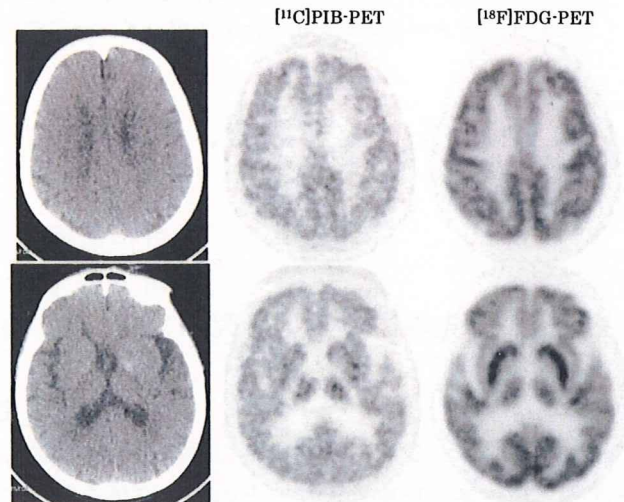


図1 症例13

D. 考察

ADの早期診断ならびに治療薬の有効性を検証するのに有用な客観的指標としてのアミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を明らかにすることを目的として、[C-11]PiB-PETの有用性を検討した。前年度までに[C-11]PiBを合成し、品質管理基準に適合することを確認し、PET撮影の装置が本研究の遂行に支障のない性能であることを確認した。

本年度は健常者ならびに初期の症例を含む認知症患者にアミロイドイメージングを実施した。

今後は画像の解析ならびに評価を行い、臨床情報との対比を行う予定である。

E. 結論

[C-11]PiB-PETならびに[F-18]FDG-PETを健常志願者1名および認知症の被験者18例に実施した。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する研究

分担研究者 松成一朗¹⁾

研究協力者 矢嶋一賀²⁾

先端医学薬学研究センター¹⁾臨床研究開発部、²⁾新薬研究開発部

研究要旨

アミロイドイメージング用検査薬の製造や撮影法についての技術的な標準化を目指すとともに、脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を探ることを目的とする。本年度は、[C-11]PiBの合成装置を専用装置とすることで合成手技の簡素化、安定化が得られた。また、健常ボランティア、認知症患者にPiB-PETを施行し、認知症患者の灰白質にPiB集積を認めた。

A. 研究目的

アルツハイマー病(AD)など認知症の発症にはアポリポ蛋白や家族内発症などの遺伝子背景に加えて高血圧や高脂血症など生活習慣病が密接に関係していることが知られている。またADでは、症状が出る10-15年以上前からアミロイド蛋白の沈着など脳の変化が起きているとされる。近年、脳のアミロイド蛋白沈着を非侵襲的に可視化し得る手法として、[C-11]PiB-PETなどのアミロイドイメージングが注目されているが、検査薬の製造や撮影法についての技術的な標準化が必要であると同時に、臨床的意義を明確にするためには脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を明らかにする必要がある。

本研究では、「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究」の一環として、施設としての検査薬の製造や撮影法についての技術的な標準化を目指すとともに、脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を探ることを目的とする。

B. 研究方法

I. PiB専用合成装置の開発

これまで[C-11]PiBの合成には[C-11]汎用機を用いてきたが、種々のトレーサーの合成を1台で処理

する必要があるため構造が複雑になり、また合成手技やPiB合成に伴う試薬などのセッティングも煩雑になる傾向があった。そこで本年度は、[C-11]PiB合成専用機(メチルトリフレート法)を新たに構築し、合成手技の簡素化、安定化を図った。

II. 健常ボランティアおよび認知症患者によるアミロイドイメージング

2008年4月より2010年1月にかけて健常ボランティア16名、認知症患者7名に[C-11]PiB-PET、[F-18]FDG-PETおよび頭部3D T1 MRIを施行し、まず健常者および認知症患者の[C-11]PiB-PET画像を比較検討した。

さらに[C-11]PiB-PET画像は、灰白質に広汎に強くPiB集積を認める群、灰白質に集積を認めない群、その境界と考えられる群に分類し、PiB異常集積を呈する頻度を健常者、認知症患者において調べた。

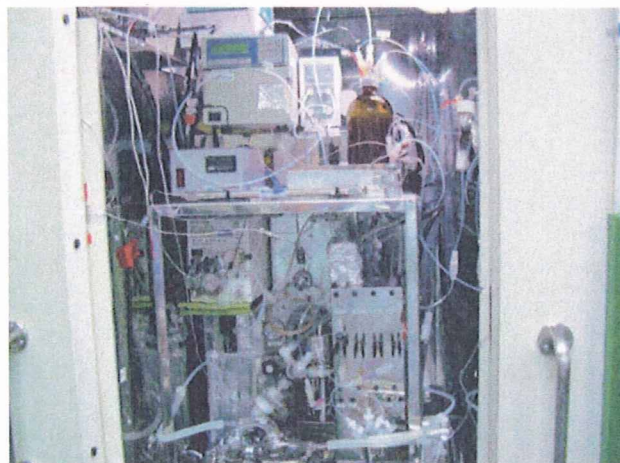
C. 研究結果

I.

[C-11]PiB専用合成装置の外観を図に示す。現在、合成検討・品質試験を施行している。これにより合成手技が簡素化し、安定合成が可能になったものの、収量がやや少ない傾向にあり、比放射能が若干低くなる可能性があるため、反応条件等を改善する必要

があると思われた。また、[C-11]トレーサー合成の際にときとして問題となる排気中の[C-11]濃度は、低値であった。

図 1: [C-11]PiB 合成専用装置



II.

1. 健常者および認知症患者の臨床的特徴(表 1, 2)

表 1: 健常者および認知症患者の臨床的特徴

	健常者	認知症患者
人数(人)	16	7
年齢(歳)*	58.2	69.7
性別(F/M)	4/12	2/5
教育年数(年)*	15	12
MMSE*	29.3	20.4
*平均		

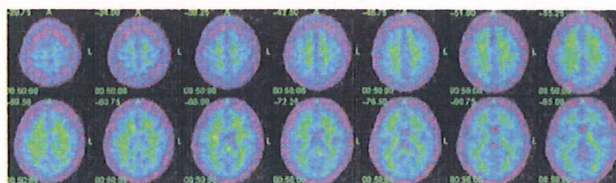
表 2: 認知症患者臨床診断内訳

AD	2名
MCI	1名
パーキンソン病	1名
診断未確定(AD 疑い)	3名

2. 健常者および認知症患者のアミロイドイメージング結果(表 3)

- ・ 健常者では白質に PiB 集積を認めたが、灰白質にはほとんど集積しなかった。(図 2)
- ・ 健常者のうち灰白質に PiB 集積を認めたのは 75 歳男性の 1 名であった。

図 2: 健常者の PiB-PET 画像



- ・ 認知症患者では、灰白質に PiB 集積を認めなかった例はなく、特に AD、MCI 患者は全例において後部帯状回などの灰白質に強い PiB 集積を認めた(図 3)。また図 4 に図 3 と同一患者の FDG-PET 画像を示す。

図 3: AD 患者の PiB-PET 画像

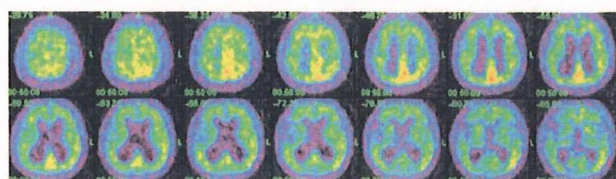


図 4: 図 3 と同一の患者の FDG-PET 画像

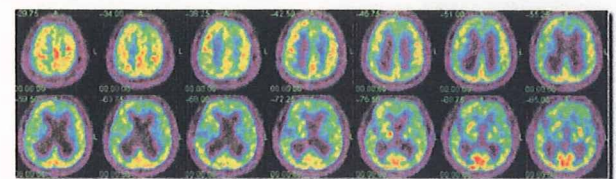


表 3: 健常者および認知症患者の PiB-PET 結果

	集積あり		集積なし
	境界	なし	
健常者(人)	1	1	14
認知症患者(人)	5	2	0
AD	2	0	0
MCI	1	0	0
パーキンソン病	0	1	0
診断未確定(AD 疑い)	2	1	0

D. 考察

今回新たに[C-11]PiB 専用合成装置を導入することにより、手技の簡素化などが図られ、薬剤合成をより安定化した状況で行えることが期待される。また、本合成装置は排気対策も施してあるため、前年度解決に時間を要した排気中の[C-11]濃度上昇について

も、問題ないレベルで推移している。しかし、より多くの収量を確保するためには改善が必要と思われた。

また PiB-PET 画像の検討では、視覚的検討においても健常者と認知症患者との間に顕著な違いを認めアミロイドイメージングの診断精度の高さが示唆された。しかし、視覚的検討では境界とされた症例もあり、今後はさらに症例を重ね、画像統計解析を用いることでアミロイドイメージングによる認知症診断の標準化、精度向上を図る必要があると考えられた。尚、パーキンソン病患者にも灰白質に PiB 集積が疑われたが、臨床的には AD の併発が疑われた。

一方、健常者においても灰白質に強い PiB 集積を認めた例があり、今後の経過を注意深く観察していく必要がある。

さらに、今後は頭部 MRI、FDG PET の結果も交え、脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する検討も深める予定である。

E. 結論

[C-11]PiB 専用合成装置の構築により、[C-11]PiB の合成手技が簡素化し、安定合成が可能になった。また、健常者と認知症患者に PiB-PET を施行し、認知症患者には灰白質に PiB 集積を認めた。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1. Matsunari I, et al. Age-related brain structural changes exceed metabolic alteration in the young to middle-aged adults: The Ishikawa Brain Imaging Study. 2009 Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Toronto, Canada, June 13-17 2009.
2. 陳 偉萍, 他: VBM を用いたアルツハイマー病診断における診断精度向上の試み: FDG PET との比較: 第 49 回日本核医学会総会 (10 月 1-3 日、旭川)

G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

アミロイドイメージングデータ解析プログラムの開発

分担研究者 佐藤 元¹⁾

¹⁾ 東京大学大学院医学系研究科 公衆衛生学

研究要旨

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病 (AD) の発症・進展予測を行うには、多施設において多数被検者データを集積して解析する必要がある。現在、複数国において、多施設共同で、アミロイドイメージングデータ、心理・知能検査、血清・髄液中バイオマーカーなどのデータを集積を行っている。本研究は、前年度に引き続き、米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) のデータ解析プロトコルの分析を行うと共に、現在本邦で蓄積が進行中のデータを用いて、実際の解析への応用可能性を検討した。多施設データの時間的推移を継続して観察し分析するためには、時系列データ (パネルデータ) としての解析手法が重要である。ADNI では、種々の検査結果、バイオマーカーが病態の進展に伴ってどのように変化しつつあるかを検討し始めており、統計解析は、これらの知見に基づくデータ構造に注意を払いながら行うことが重要である。日本での今後のデータ解析における手順、ならびに注意点について整理を行った。

A. 研究目的

現在、複数国において、多施設共同で、アミロイドイメージングデータ、心理・知能検査、血清・髄液中バイオマーカーなどのデータを集積を行っている。本研究は、前年度に引き続き、米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) のデータ解析プロトコルの分析を行うと共に、現在本邦で蓄積が進行中のデータを用いて、実際の解析への応用可能性を検討した。ADNI では、種々の検査結果、バイオマーカーが病態の進展に伴ってどのように変化しつつあるかを検討し始めており、統計解析は、これらの知見に基づくデータ構造に注意を払いながら行うことが重要である。日本での今後のデータ解析における手順、ならびに注意点について整理を行った。

B. 研究方法

米国 ADNI の統計解析責任者である Laurel Beckett 教授 (カリフォルニア大学サンディエゴ校疫学統計学部) を始めとする ADNI データ解析の統括官、また Mike Weiner (カリフォルニア大学サンフランシスコ校教授、ADNI 代表研究者)、Paul Aisen

(ADNI 臨床コア統括官)、John Morris (ADNI 神経病理統括官)、Les Shaw (ADNI バイオマーカー統括官)、Cliff Jack (ADNI MRI 統括官)、Bill Jagust (ADNI PET 統括官)、Chet Mathis (ADNI アミロイドイメージング統括官) らの各氏と情報交換を行い、米国における解析方針、手法、またその実際について検討を加えた。さらに、現在蓄積途上である本邦 J-ADNI データを用いて、作成されたデータ解析プログラムの試用検討を行った。

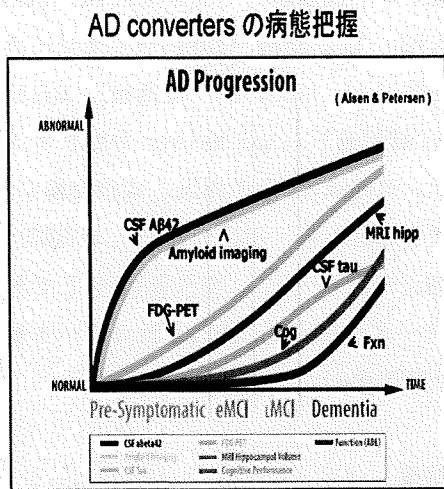
C. 研究結果

ADNI プロジェクトにおいては、(1)アルツハイマー病 (AD) の病態進行と共に、検査結果・各マーカーはどのように変化するか、という疫学的記述を基にして、(2)AD の本質的な進行過程に関する仮説の創出と検証、さらに(3)病態の分類、早期の効果的介入、薬剤治験の効率化などを含む臨床応用、が主眼とされている。

現在、米国 ADNI 研究者は、過去 6 年弱の被検者追跡データの分析により、AD の進行に伴う各検査結果・バイオマーカーの経時的変化について、以下に示すパターンをとるのではないかとの印象を強めて

いる。すなわち、(1)認知・心理機能の障害が見られない段階で、髄液中の CSF-A β が増加、それと共にアミロイドイメージングによりアミロイド集積が見られるようになる。この変化は早期に大きく進み、その後緩徐に進行する天井効果 (ceiling effects) を有する。(2)FDG-PET の変化は、MRI による海馬体積の減少とほぼ並行して進展するが、この変化は AD の進行に伴って比較的緩やかに変化する。(3)上記にやや遅れて、早期軽度認知症 (early MCI) の時期から、CSF-tau の増加が始まるが、これは AD 期に移行後は増加割合を減じてプラトーを示す。(4)早期から後期軽度認知症の段階になると、心理機能検査による認知機能障害が顕在化し、その増悪が進行する。(5)Fxn は、ほぼ AD 期になって初めて異常として確認される。(図 1)

図 1 各検査結果・マーカーの変化



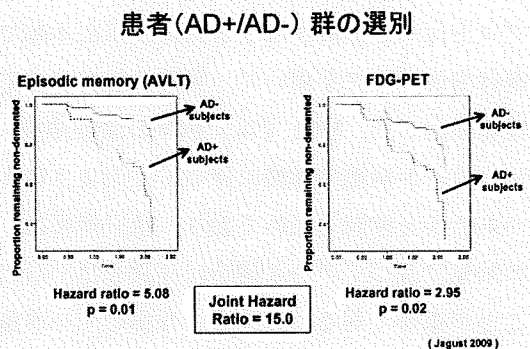
AD 病態の進行に伴う上記の知見を踏まえれば、AD の症状軽減、病態進行の減速・停止、さらには機能回復を目指す場合、(1)認知症の顕在化よりもかなり早期に始まるアミロイド蓄積をより早くに検知して、(病理的・機能的な不可逆的变化が到来する前に)治療介入の機会や方策を確保すること、また、(2)将来的に AD に進行するリスク (確率) の高い症例を早期に選別し、効率的に観察・治療対象とすることが期待されることとなる。

AD に進展する MCI 症例を予測・判別する指標としては、2 項間解析においては、FDG-PET、Episodic memory、ApoE、海馬体積、髄液マーカーがあり、中でも FDG-PET と Episodic memory の組み合わせが AD への進展を最もよく予測するとの結果が得られている (図 2)。

各検査結果・マーカーの有する (MCI 群被検者の) AD 進行例/非進行例のこうした予測・判別力は、将来 AD への進行リスクへの高い人々を選別することを通じて、薬剤治験の効率化を可能にする。

しかし、この知見は、MCI 期 (に到達している症例について) の (ADNI による経過観察が行われた 1-5 年という) 限られた観察期間における AD 進展に関する予測である、という解析デザインの制約に十分な注意を払って限定的に解釈する必要がある。どの病期 (段階) のどの変化を以て次段階への進展予測をするのが有効かに関しては、対象とする病期によって異なる。これは図 1 (前掲) に示さるよう、各検査結果・マーカーの変化は、病期によって異なるパターンを有するためである。

図 2 AD 進行例・非進行例の選別



ADNI データの解析を行う場合、NC/MCI/AD 各群被検者の均質性と観察期間の長短は極めて重要である。NC 群には将来 MCI/AD へと進展する者と NC に留まる者が、MCI 群には (心理検査結果により選別・層化されているとはいえ、病態的に) 多様な進行段階の者・将来的に AD への進行例/非進行例が、さらに AD 群にも多様な進行段階の被検者が含まれている。

これは疫学研究において左側切り捨て (left truncation, late entry) の問題を引き起こす。また観察期間が十分でないことによる問題は、右側打ち切り (right censoring) と呼ばれる。ADNI プロジェクトによる観察期間の長期化が望まれるのはまさにこのためであり、長期化により十分な MCI から AD への進行症例数が得られれば、ケース・コントロールもしくはケース・コホートデザインによる解析が可能となることも切に期待される点である。

(MCI から AD への進行/非進行以外に) 心理機能検査のスコアを (病態進行) の指標として治験の効果判定を行う場合も、スコア変化が大きいと予測される対象の選別が可能になれば、(対象群の層化、均質化により) 治験の効率化 (より少ない対象数による治験) が可能になる。心理検査 ADAS-cog スコアの予測に有用なものとして、図 3 の指標が得られている。

図 3 ADAS-cog 得点の予測因子

Predictors of longitudinal change
in ADAS-Cog MCI

Predictor of change/yr	Univariate Model	Multivariate Model ^a	
	p-value	Coefficient	p-value
ApoE4 ⁺	0.005	0.57	0.24
Yrs of education	0.82	-0.004	0.96
CSF A β	<0.001	0.058	0.83
CSF tau	<0.001	0.20	0.16
FDG-PET ROI-avg (UCB)	<0.001	-0.40	0.040
Hippocampus	<0.001	-0.014	0.94
Ventricles	<0.001	0.38	0.070

どの指標の組み合わせがもっとも大きな予測力をもつか (Beckett, 2009)

有用性が期待されているとして、ApoE4 以外に、心理検査、髄液検査 (A β 42, tau)、機能イメージング (fMRI, FDG-PET)、分子イメージング (Amyloid PET)、単純画像診断などの評価が進行中である。心理検査スコアの悪化率を 40% 減少 (改善) することを介入目的 (治験有効性) の目標とした場合、バイオマーカーを共変量に組み入れると必要は被検者数を 30-40% 減らすことができ、またイメージング検査の検査を加えることにより、更に 5-15% 少なくすることが可能であると見積もられている。

現在、上記知見を踏まえて、J-ADNI データの解析

手順、基本プログラムを作成途上である。基本的な解析手順を表 1 に示す。

表 1 J-ADNI 解析の基本手順

AD/非 AD、心理検査結果、マーカー検査結果を目的変数、説明変数として、between NC/MCI/AD (独立多群) の比較、ならびに within NC/MCI/AD (関連多群) の比較を行う。

1. 群間比較、群内比較
2. 分散分析、共分散分析、重回帰・ロジスティック回帰分析
3. 生存分析、判別分析
4. 時系列、パネルデータ解析：検査結果・マーカーを独立変数とした場合と従属変数とした場合の双方の解析を行う。
5. Power 分析

特に、パネルデータ解析を行う場合、十分な観察数と期間が得られれば、変量効果 (random effect [logit]) モデルもしくは動的パネル (dynamic panel) モデルを適用できるとよい。

現在、J-ADNI データは登録蓄積が進行中であるが、本格的な解析を可能とする段階には至っていない。2009/11 の時点では、初回検査 (NC: 105 例、MCI: 98 例、AD: 43 例)、6 ヶ月後検査 (NC: 41 例、MCI: 0 例、AD: 1 例) の被検者数である。しかし、入力途上の症例も含めてパネルデータ解析を行うと、心理検査等の結果 (得点) について NC/MCI/AD の群間差がみられ、さらに、この得点の経時的変化の割合 (速度) にも群間差が予測された。今後、データ整備の進行と共に、さらに解析を進める予定である。

D. 考察

ADNI プロジェクトに限らず、AD 診断に資す目的で諸検査 (心理、バイオマーカー、イメージング) データ解析を行う場合、どの病期からどのようなパターンで変化が見られるかなどデータ構造に十分な注意を払う必要がある。観察開始時期・観察期間は妥当か (あるいは、調査時の観察条件から考えられる結果解釈における制約)、臨床診断以外に (病期に応じて) どの結果・マーカーを病態進行の指標として利用可能かは重要な問題である。

AD への進行の予測・判別、あるいは諸検査結果を病態進行のマーカーとして用いた場合の変化 (速度)

を被検者の選別・層化に用いることにより、治験の効率化が期待される。しかし治験に（新たな）検査・マーカーを組み入れるには、直接的な検査コストに加えて検査に伴うリスク管理のコストも考慮する必要があり、被検者数減少による費用軽減が、検査項目の増減による費用軽減と合わせて総体的に費用の低減を来すか否かを分析し判断することが望まれる。

E. 結論

統計解析は、データ構造に注意を払いながら行うことが重要である。米国を始めとする ADNI プロジェクトの中間解析結果を基にして、本邦 ADNI データの解析を進める際の手順、留意点について検討し整理した。日本での今後のデータ解析における手順、ならびに留意点について整理を行った。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

佐藤元. J-ADNI 解析ストラテジーと課題. 平成 21 年度「基礎研究から臨床研究への橋渡し促進技術開発／橋渡し促進技術開発／アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト：根本治療の実現にむけて」研究開発委員会. 東京：2010 年 1 月 23 日.

G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

III. 資料

1. J-ADNI 研究アミロイド PET 検査結果の 開示に関する指針と回答例

J-ADNI 研究アミロイド PET 検査結果の開示に関する指針と回答例

J-ADNI アミロイド PET コア

2008. 5. 12

はじめに

J-ADNI 臨床研究において実施されるアミロイドイメージング（ ^{11}C PIB および ^{11}C BF-227 による PET 検査）は、アルツハイマー病の早期診断法としての意義が期待されている。しかし、その診断精度はまだ確立されておらず、どの程度の頻度で偽陽性、偽陰性があるのか、また、発症の時期を予想することができるのか、等についてまだわかっていない。しかしこの検査に対する関心は高いため、検査結果について被験者や医師のレベルでもさまざまな期待や憶測にもとづく解釈がなされる可能性が多分にある。特に健常者や軽度認知障害者においてアミロイド沈着を示唆する陽性所見が認められた場合、被験者の不安をかき立てる危険がある。根本的治療法の確立していない病気になるかも知れないという情報を不正確な憶測を含んだまま伝えることは望ましくない。一方 J-ADNI 研究全般やアミロイドイメージングに対する社会一般の期待や関心は大きく、最新の検査を受けてその結果を知りたいという希望が、J-ADNI に参加する被験者の重要な動機づけである場合も少なくない。そこで J-ADNI アミロイド PET コアでは、アミロイド PET の結果の開示方法について統一的な指針を定め、各施設の参考に資することとする。

1. 開示を行う条件

検査結果の開示を行うか否かについて、また開示方法については、各施設における倫理委員会の承認にもとづいた指針を最優先とする。

ただし、健常者や軽度認知障害ボランティアに対して開示を行う場合は、将来的にアルツハイマー病を発症する可能性について被験者が抱く不安に対処する態勢を整えておくべきである。具体的には、

- 1) 被験者のカウンセリングに対応する担当者を置く。原則として各施設の臨床責任者がこれを担当する。
- 2) 被験者の希望があった場合、長期的にフォローできる態勢をとる。

の 2 点が必要であり、この態勢をとることができない施設はアミロイド PET に

関する検査結果の開示を実施すべきではない。

2. 開示の同意取得

被験者の同意に基づいて開示する方針の施設では、スクリーニングビジット開始時の同意取得の際に、検査結果の開示に関する同意を確認することになるが、アミロイド PET 検査の結果開示に関しては、次の点を確認した上で開示を希望するかどうかを尋ねる。

- 1) 検査の診断的意義は確立されていないこと
- 2) この結果に基づいた治療法や予防法はまだないこと

同意取得時の説明の例

「この検査がアルツハイマー病やその他の認知症の診断にどのように役立つかはまだわかっていません。むしろ、この J-ADNI 臨床研究の結果によって、検査の意義が明らかになると期待されています。従って、今回の検査の結果をあなたにご説明しても、それによって将来アルツハイマー病になるかどうか、その時期や可能性について予想をお伝えすることはできません。また、検査の結果にもとづいて何らかの予防や治療の手段を講じることができるわけでもありません。そのことを理解した上で、アミロイド PET の検査結果の開示を希望されますか？」

3. 検査結果の説明の仕方

主治医から検査結果を開示する際は、PET 検査施設からの報告に基づき、以下の3つのうちのいずれに該当するかを簡潔に回答する。

- 1) 大脳にアミロイドの沈着を認めます。(Positive : 陽性)
- 2) 大脳に軽度のアミロイドの沈着が疑われます。(Questionable : 疑い)
- 3) 大脳への明らかなアミロイドの沈着は認めません。(Negative : 陰性)

説明を求められた場合は、同意取得時の説明と同様、その意義は科学的に確立していないことを説明し、個人的な見解や解釈は加えないようにする。

結果開示の際に、被験者の希望があれば、J-ADNI 研究終了後も、通常の診療態勢の中で長期間定期的にフォローすることができる旨を伝える。また、必要があればいつでもカウンセリングを受けることができることを伝える。

2. J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン

J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン

2009年7月28日

J-ADNI アミロイドコア

はじめに

J-ADNI ではアミロイドイメージングの検査結果を中央読影により判定することになった。この読影は視覚的読影により行い、結果開示指針にもとづいて、以下の3段階のいずれかに分類する。

- 1) 大脳にアミロイドの沈着を認める。(Positive : 陽性)
- 2) 大脳に軽度のアミロイドの沈着が疑われる。(Questionable : 疑い)
- 3) 大脳への明らかなアミロイドの沈着は認めない。(Negative : 陰性)

本ガイドラインは PiB-PET の視覚的読影の指針を提示する。

PiB 画像の解析法

PiB (Pittsburgh Compound B) はチオフラビンT誘導体で、老人斑を構成する β アミロイドに対する特異的集積能を有する。静脈内に投与された PiB は速やかに脳に移行し、30-40 分程度で β アミロイドとの結合解離は平衡状態に達する。PiB の β アミロイド集積定量測定は、ダイナミック撮影と Logan graphical analysis に基づいた分布容積 (Total Distribution Volume: VT) を求め小脳皮質を参照部位とした分布容積比 (Distribution Volume Ratio: DVR) によって評価する方法が一般的だが、平衡状態に達したあとの後期画像 (放射能分布) の小脳比をとり (SUVR と呼ばれる)、DVR と同様に扱う方法も採用されている。J-ADNI ではダイナミック収集を行っているため何れの解析も可能であるが、中央読影の目的には後期画像を用い、視覚的な判定のみ行い、定量的な取扱いはしない。

PiB 画像の特徴

アミロイド β が蓄積していない健常者における PiB 画像は、DVR、SUVR とも、大脳白質への比較的均一な集積が認められるが、大脳皮質と小脳皮質への集積は白質よりも少ない。視床、脳幹部、小脳髄質へは大脳白質よりもやや高い集積が認められ、その程度は個人差がある。これらの集積はミエリンなどへの非特異的集積と考えられている。一方、アルツハイマー病患者などで、アミロイド β 蓄積のある症例では、大脳皮質への集積が白質への集積を大きく上回り、皮

質と白質の大小関係が完全に逆転する。これが本検査法で視覚的読影が比較的容易な理由である。アルツハイマー病で集積が高い部位は、節前部・後部帯状回皮質、前頭葉皮質、側頭頭頂葉外側皮質、線条体（腹側部）であり、側頭葉内側部、一次運動感覚野、後頭葉（特に一次視覚野）への集積は比較的少ない。

読影に供する画像

QC済みの後期画像(50-70分)と、これにxyz各方向4mm半値幅のGaussian filterをかけて分解能を調整した画像の両方を読影に供する。読影者はこの両者を自分の環境のブラウザで表示し読影する。関連する画像（MRI、FDG）は参照しない。

画像表示方法と読影時の留意点

画像の表示は、最大値を自動的に固定して表示する設定のブラウザの場合、皮質に集積のない症例では白質などの非特異的な集積部位が高い色調で表示されることがあるので、これに惑わされないように注意する。ブラウザの表示条件を適宜調整しながら読影することが推奨される。側脳室周囲の白質、橋、小脳皮質への集積は、健常者でもアルツハイマー病患者でも大きな差はないので、これらの領域への集積度に着目して、それとの比較で大脳皮質への集積を判断するようにする。また、画質によって、大脳皮質と白質のコントラストが分かりにくい場合がある。この場合、小脳皮質と小脳髄質のコントラストは大脳皮質への集積の有無によらずほぼ一定になるので、それとの比較で判断する。