

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

J-ADNI コアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立

平成22年度 総括研究報告書

研究代表者 岩坪 威

平成23(2011)年 5月

目 次

I. 総括研究報告	
J-ADNIコアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立	4
岩坪 威	
II. 分担研究報告	
1. NPI-D-Jの邦訳とその妥当性、内容的妥当性の研究	7
朝田 隆	
2. J-ADNI実施の問題点とその解決のための規範的臨床研究	10
荒井啓行	
3. J-ADNI MRI測定技法に基づくAD, MCIにおける青斑核の評価	12
高橋 智	
4. MRIによるアルツハイマー病診断：側頭葉内側部と後部帯状回萎縮評価による診断精度向上	13
山田正仁	
5. 精神状態短時間検査—日本版（MMSE-J）の標準化	17
杉下守弘	
6. MRIによる脳容積測定の技術的検討：MPRAGE撮像における容積測定の再現性	21
松田博史	
7. J-ADNIコアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立	25
PETコア活動	
伊藤健吾	
8. PETデータの解析と標準化	28
千田道雄	
9. J-ADNIにおける体液バイオマーカー測定の標準化と国際連携	32
桑野良三	
10. 各国ADNI研究データを結合する際の問題点について	37
佐藤元	
11. J-ADNI臨床研究の品質管理とデータマネージメント	40
佐藤典子	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	42
IV. 研究成果の刊行物・別刷	

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

総括研究報告書

J-ADNI コアスタディ：画像・バイオマーカーの解析・活用と臨床研究体制の確立

主任研究者 岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科・教授

研究要旨

本研究は、アルツハイマー病(AD)根本治療薬の創出を目指し、効果の客観的評価指標確立を目的とする全国臨床研究「J-ADNI」を更に発展させ、成果の実用化を促進することを目的に(1)J-ADNI 研究で得られたデータの解析の推進、各種臨床治験や臨床研究への応用促進 (2)米国をはじめとする世界 ADNI 研究成果との相互解析による世界 4 極統一基準の確立 (3)ADNI 水準の臨床研究・臨床治験を可能とする全国コーディネーションセンター設立を目指した基盤体制整備、を 3 大目標とし、J-ADNI 研究の各専門コア主任が連携して遂行する。本年度は NEDO 橋渡し研究 J-ADNI グローバルスタディとの連携体制のもと、全国 38 臨床施設からなる臨床研究が 4 年目に入り、平成 23 年 3 月末までに 484 例のエントリーを完了した。本研究の分担研究者らは、J-ADNI を推進するとともに、その基盤となる臨床・画像研究について次のような成果を得た。朝田らは ADNI で BPSD を評価する手段として用いられる Neuropsychiatric Inventory (NPI) の信頼性と妥当性の検討を行い、予測的妥当性を確認した。荒井らは東北大学サイトにおいて髄液検査、アミロイド PET を含むフルスペクトラムの ADNI 研究を先導的に行い、初の剖検例を取得・解析した。高橋らは J-ADNI で精密な脳容積計測を可能とする 3T MRI を応用し、脳幹青斑核の微細容積測定を試みた。山田らは、内側側頭葉萎縮のみならず、後部帯状回・頭頂側頭葉のみに萎縮をきたす AD のサブグループに注目し、頭部 MRI の Voxel Based Morphometry を用いた AD 診断において、関心領域として側頭葉内側部以外に後部帯状回を加えることにより、診断精度が向上することを実証した。杉下は Mini Mental State Examination (MMSE) 日本版の妥当性を検証、MMSE-J が認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示した。松田らは MRI 画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立、その適用により、voxel-based morphometry, tensor-based morphometry, 海馬および嗅内皮質容積、全脳灰白質容積の 1 週間間隔での再現性が向上することを示した。伊藤らは FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理を実施し、画像解析および関連解析などを推進した。千田らは FDG-PET により脳の糖代謝の経年変化を評価できることを示した。桑野らはバイオマーカー測定を実行、脳脊髄液の保存法、凍結融解の影響、測定条件の検討並びに J-ADNI 脳脊髄液検体のアミロイド β 、タウ、リン酸化タウを測定し、国際比較を行った。佐藤元らは各国 ADNI における Pib アミロイド PET 測定結果の相違の要因を分析した。佐藤典子らは各種解析に向けたデータマネージメントと被験者状態や検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法の検討を行った。これらの研究により J-ADNI 臨床研究が円滑に推進され、解析促進、国際協力、そして将来の根本治療薬治験への道筋が示された。

分担研究者氏名・所属機関名と所属機関における職名

朝田 隆	筑波大学教授
荒井啓行	東北大学教授
高橋 智	岩手医科大学准教授
山田正仁	金沢大学教授
杉下守弘	新潟リハビリテーション大学院大学教授
松田博史	埼玉医科大学教授
伊藤健吾	国立長寿医療センター部長
千田道雄	先端医療センター副所長
桑野良三	新潟大学教授
佐藤 元	東京大学講師
佐藤典子	国立精神神経センター部長

A. 研究目的

AD に対する根本的治療薬の開発が進み、国際製薬企業によるヒト臨床試験が本邦でも開始され始めている。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 (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による結果のばらつきと効果判定の不確実; (2) 初期の患者、即ち軽度認知障害 (MCI) や軽症 AD における進行経過の緩徐さを克服する評価法の確立; (3) 疾患 (病態) の本質過程に直結したサロゲートマーカーの開発などの問題を解決することが必須である。

米国で開始された大規模縦断的臨床観察研究 AD Neuroimaging Initiative (ADNI) と協調し、本邦において J-ADNI が開始され、過去 3 年間に厚生労働科学研究と経産省 NEDO 橋渡し研究が連携し、順調な発展を遂げている。本研究は、J-ADNI 研究で得られたデータの解析の推進、各種臨床治験や臨床研究への応用促進、世界 ADNI 研究成果との連携による世界 4 極統一基準の確立、ADNI 水準の臨床研究・臨床治験を可能とする全国臨床ネットワークの整備、を 3 大目標とし、J-ADNI 研究の各専門コア主任が連携して遂行するものである。本年度は J-ADNI 臨床研究が 4 年目に入り、480 例を越える登録が完了した。また研究遂行のための臨床、神経放射線学、体液バイオマーカー、データ集積・解析体制の向上について基盤的研究が進展し、国際連携でも成果が得られた。

B. 研究方法

臨床コアの朝田は ADNI において BPSD 評価に用いられる NPI のバリデーションを行った。同・荒井は東北大学をモデル臨床施設とし、臨床研究を実行した。高橋は MRI 解析を大脳のみならず脳幹青斑核に応用した。山田は AD の MRI による評価における後部帯状回の意義を検討した。杉下は MMSE の妥当性について検証した。松田は MRI による脳撮像の補正法の効果について検証した。伊藤は多施設 PET 研究における標準化撮像体制を推進、千田は FDG-PET 画像の経時変化の解析を行った。桑野は X-MAP 法における髄液測定の問題点を米国 ADNI と連携して解析した。佐藤元はアミロイド PET 計測の国際比較を

行った。佐藤典子らはデータマネージメントと検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法の検討を行った。J-ADNI 臨床研究は全国 38 施設で統一プロトコルに沿って施行した。

C. 研究結果

朝田らは、ADNI において BPSD を評価する手段として用いられる Neuropsychiatric Inventory (以下 NPI) につき、12 項目を有する欧米版 NPI-D の邦訳を行い、NPI-D-J を作成、その信頼性と妥当性の検討を行った。まず、test-retest 信頼性を確認し、次に内的整合性の検討として、NPI、Zarit についてクロンバックの α 係数を求めた。NPI の α -係数は .851 であり、Zarit の α 係数は .909 であり、内的整合性が確認された。妥当性については、まず表面妥当性を確認し、負担感と Zarit と相関が認められたこと、また、頻度×重症度においても相関が認められたことから、BPSD 症状の頻度・重症度が高くなることによって負担感があがることが示唆され、予測的妥当性を確認した。荒井らは東北大学サイトにおいて髄液検査、アミロイド PET を含むフルスペクトラムの ADNI 研究を先導的に行い、19 例の被験者の縦断的データ取得を進めるとともに、J-ADNI 初の剖検例を取得、村山繁雄らの協力を得て解析中である。高橋らは J-ADNI で精密な脳容積計測を可能とする 3T MRI を応用し、脳幹青斑核の微細容積測定を試み、MCI の段階から同核の脱落、萎縮が生じている可能性を示唆した。山田らは、内側側頭葉萎縮のみならず、後部帯状回・頭頂側頭葉のみに萎縮をきたす AD のサブグループに注目し、頭部 MRI による Voxel Based Morphometry を用いた AD 診断において、関心領域として側頭葉内側部以外に後部帯状回を加えることにより、診断精度が向上することを実証した。杉下は Mini Mental State Examination (MMSE) 日本版の妥当性を検証し、MMSE-J が認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示した。松田らは MRI 画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立、これを voxel-based morphometry, tensor-based morphometry, 海馬および嗅内皮質容積、全脳灰白質容積に適用、1 週間間隔で撮像した画像に基づく脳容積測定の再現性が向上することを示した。伊藤らは FDG およびアミロイド PET 検査の標準化と品質管理を全 26 PET 施行施設に対して実施し、画像解析および関連解析を推進した。千田らは FDG-PET により AD, MCI において脳の糖代謝の経年変化を評価できることを示した。桑野らはバイオマーカー測定を実行、脳脊髄液の保存法、凍結融解の影響、測定条件の検討並びに J-ADNI 脳脊髄液検体のアミロイド β 、タウ、リン酸化タウを測定した。特に、米国 ADNI バイオマーカーコアの Shaw 教授と 20 例のサンプルを交換し、同じ X-MAP 法による脳脊髄液 A β (1-42)、リン酸化タウ、総タウ測定値は日

米間で極めて高い相関を示すが、その絶対値は1.5-3倍の相違を示すことを実証した。。佐藤元らは各国ADNIにおけるPibアミロイドPET測定結果を比較し、相違の要因として被検者、診断分類、PET撮影およびSUVR値の算出、Pib判定、ApoE遺伝子型の違い、などを私的した。佐藤典子らはデータセンターにおける臨床、画像データの収納を行うとともに、各種解析に向けたデータマネージメントと被験者状態や検査状態把握・整理のためのデータ抽出・分析法について検討を行った。これらの成果に基づき、主任研究者の岩坪は J-ADNI グローバルスタディ研究と連携し、全国研究体制を組織し、本年度に全484例（正常152例、MCI 230例、AD 102例）のリクルートを達成した。また縦断的フォローアップは6ヶ月：383例、12ヶ月：278例、18ヶ月：180例、24ヶ月：65例に達した。

D. 考察

J-ADNI 研究は全国38施設で順調に進行、MRIによる脳容積測定、PETによる機能画像評価、体液バイオマーカー測定を併用しつつ、MCIからADへの進展過程が縦断的に追跡され、484例につき検討が行われた。またバイオマーカーの標準化につき、国際連携が推進された。画像、生化学バイオマーカー、臨床心理検査を駆使したADNI研究は、日米を基軸にAD根本治療薬治験のプラットフォームとして活用可能と考えられる。

E. 結論

画像・体液バイオマーカーを駆使したADの進行度マーカーを確立するJ-ADNI研究は本邦で順調に発展している。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7:280-292, 2011

2) Iwatsubo T: Japanese ADNI: present status and future. *Alzheimer's and Dementia* 6:297-299, 2010

3) 岩坪威、石井賢二：ADNI とアミロイド PET
Cognition and Dementia 9:38-41, 2010

H. 知的財産権の出願・登録状況
特記事項なし

分担研究報告書

NPI-D-J の邦訳とその妥当性、内容的妥当性の研究

分担研究者 朝田 隆

筑波大学臨床医学系精神医学教授

研究要旨

ADNI では、BPSD を評価する手段として、Cummings ら(1994)によって作成された Neuropsychiatric Inventory(以下 NPI とする)を用いている。そのオリジナル版の信頼性、内容的妥当性、並存的妥当性が確認されているが、1998 年には抑うつスケールが追加された NPI-D(Kaufers ら;1998)が作成され、BPSD 症状の頻度、重症度だけでなく、介護者の負担感をも評価するようになった。当初 BPSD 症状は 10 項目で作成された NPI であるが、その後、睡眠と食についての症状 2 項目が加えられ現在では 12 項目が使用されている。2000 年には NPI-Q(Kaufers ら)が作成され、2004 年には NPI-NH(Real ら;2004)、CGA-NPI(Kang ら;2004)、2010 年には NPI-C(Medeiros ら;2010)が作成されている。日本における NPI の有効性の研究としては、博野(1997)の日本語版 NPI の有効性を始め、松本ら(2006)の日本語版 NPI-D と NPI-Q 信頼性と妥当性、繁信ら(2008)の日本語版 NPI-NH の信頼性と妥当性の報告がある。J-ADNI で使用することを踏まえて、朝田、杉下は 12 項目を使用されている欧米版の NPI-D の邦訳を行い、NPI-D-J を作成した。そしてその信頼性と妥当性の検討を行った。まず、test-retest 信頼性が確認し、次に内的整合性の検討として、NPI、Zarit についてクロンバックの α 係数を求めた。多幸については 0 分散が含まれるため、除外項目とした。NPI の α 係数 = .851 であり、Zarit の α 係数は .909 であった。よって、内的整合性が確認されたといえる。妥当性については、まず表面妥当性を確認した。次に負担感と Zarit と相関が認められたこと、また、頻度 \times 重症度においても相関が認められたことから、BPSD 症状の頻度・重症度が高くなることによって負担感があがる可能性が示唆された。よって、予測的妥当性を確認したと考えた。

A. 研究目的

NPI-D-J の信頼性および妥当性の検討、標準化に有効かを検討する。

B. 研究方法

本研究は、A 病院あるいは B 病院の外来患者 50 名と同居介護者 49 名を対象とした。患者、介護者にインフォームド・コンセントを得た上で行った。患者の属性としては、年齢、性別、診断名(AD、VD、MCI、その他)とした。また、MMSE を行った。介護者の属性としては、年齢、性別とした。また、NPI-D-J および、Zarit を行った。統計解析としては、NPI-D-J の信頼性、Zarit の信頼性を求めると同時に、相関を出すことで、妥当性の検討を行った。さらに、NPI-D-J に対して、評価者を変えた Test-Retest を行い、信頼性の検討を行った。統計には SPSS を使用した。

C. 結果

1) 属性 (表 1)

患者の平均年齢は 75.90(±8.92)であった。男性 21 名(42%)、女性 29 名(58%)であった。認知症の診断としても最も多かったのが AD36 名(72%)であった。その他、VD1 名(2%)、MCI4 名(8%)、その他(DLB、正常水頭圧、SPS、ピック、側頭葉型)9 名(18%)などがあつた。MMSE の平均値は 18.48(±6.46)であった。

介護者(N=49)の平均年齢は、68.06(±10.83)であった。性別(N=51)は、男性 16 名(30.8%)、女性 35 名(67.3%)であった。Zarit 合計点の平均値は 21.12(±13.65)であった。

2) 妥当性の検討 (表 2)

NPI 頻度合計、NPI 重症度合計、NPI 負担感合計、Zarit 総合計をノンパラメトリック法の相関で検討したところ、いずれも 1%水準で正の相関が認められた。

負担感と Zarit と相関が認められたこと、また、頻度×重症度においても相関が認められたことから、BPSD 症状の頻度・重症度が高くなることによって負担感があがる可能性が示唆された。よって、予測的妥当性を確認したといえると考ええる。

3) 信頼性の検討

NPI において Test-retest を行ったことから安定性を検討した。多幸はベースレートが低いため、今回は統計の項目が除外した。多幸症状の出現が低いことは、いずれの先行研究でも指摘されていることであり、今回の結

果も先行研究と一致した結果といえる。

まず、test-retest で確認された各症状の相関を検討したところ、いずれも正の相関が見られた。次に、全症状について頻度、重症度、負担感の相関を検討したところ、強い正の相関が見られた。よって、test-retest 信頼性が確認されたといえる。

また、内的整合性の検討として、NPI、Zarit についてクロンバックの α 係数を求めた。多幸については 0 分散が含まれるため、除外項目とした。NPI の α 係数 = .851 であり、Zarit の α 係数は .909 であつた。よって、内的整合性が確認されたといえる。

D. 考察

NPI-D-J の邦訳にあたり、朝田・杉下は吟味を重ねたことから、表面的妥当性、内容的妥当性はあるといえる。構成概念妥当性は、実際に何を測っているかを因子分析法など用いて検討することが多い。しかし、本研究で使用した NPI-D-J は NPI-D の邦訳であり、また、NPI-D の著者らが因子分析法を行っていない点を踏まえて、本研究においても行わないものとする。並存的妥当性とは、同じ概念を測っている別の指標を用いて測定を行い、基準として測定の妥当性を考えるものである。本研究では Zarit 介護負担尺度日本語版を使用した。予測的妥当性については、患者に今後実際に起きた事象との関連を見て評価するものであり、本研究の課題ともいえる。

E. 結論

NPI-D-J の信頼性と妥当性を確認できたと考ええる。

F. 健康危険情報

特記なし

G. 研究発表

1. 論文発表 該当なし
2. 学会発表 該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
 2. 実用新案登録
 3. その他
- 以上、いずれもなし

表 1 属性

患者の属性(N=50)

	平均	SD
年齢	75.90	8.92
MMSE	18.48	6.46

	男性 (%)	女性 (%)
性別	21 42.0	29 58.0
AD	13 26.0	23 46.0
VD	1 2.0	0 0.0
MCI	1 2.0	3 6.0
その他	6 12.0	3 6.0

介護者(N=49)の属性

	平均	SD
年齢	68.06	10.83
Zarit	21.12	13.65

	男性 (%)	女性 (%)
性別	16 30.8	35 67.3

表 2 妥当性の検討

		相関係数					
		頻度	重症度	頻度×重症度	負担感	Zarit総合計	
Spearmanのr-	頻度	相関係数	1.000	.943**	.985**	.778**	.403**
		有意確率 (両側)		.000	.000	.000	.005
		N	47	47	47	47	47
	重症度	相関係数	.943**	1.000	.983**	.809**	.394**
		有意確率 (両側)	.000		.000	.000	.006
	N	47	48	47	48	48	
	頻度×重症度	相関係数	.985**	.983**	1.000	.811**	.407**
		有意確率 (両側)	.000	.000		.000	.004
	N	47	47	47	47	47	
	負担感	相関係数	.778**	.809**	.811**	1.000	.485**
		有意確率 (両側)	.000	.000	.000		.000
	N	47	48	47	48	48	
	Zarit総合計	相関係数	.403**	.394**	.407**	.485**	1.000
		有意確率 (両側)	.005	.006	.004	.000	
	N	47	48	47	48	48	

** 相関係数は 1% 水準で有意 (片側) です。

Spearman(ノンパラメトリック方法)

NPI 頻度合計、NPI 重症度合計、NPI 負担感合計、Zarit 総合計をノンパラメトリック法の相関で検討したところ、いずれも 1% 水準で正の相関が認められた。

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

平成22年度分担研究報告書

J-ADNI 実施の問題点とその解決のための規範的臨床研究

分担研究者 荒井啓行 東北大学加齢医学研究所 教授

研究要旨

平成22年4月1日から平成23年3月31日までに新たに3名の被験者のスクリーニングを行なった。その結果、1名が「脱落」となり東北大学サイトとして計19名をフォロー中である。2名のMCI患者にコンバートが確認された。1名のAD患者からJ-ADNIとして初剖検例が得られた。

A. 研究目的

1) 現在アルツハイマー病 (AD) の根本的分子標的治療の開発が米国企業を中心に飛躍的に進んでいる。今日市場化されている symptomatic treatment の臨床治験は概ね6ヶ月程度で終了できるものであったが、今後開発が予定されている AD の進行を遅らせるための Disease-modifying drugs の臨床治験では、十分な薬効を確認するには少なくとも1年或いはそれ以上の治験期間が必要になると予想される。疾患の病理像を反映し、その進行を追えるような簡便なバイオマーカーを開発しておくことは、長期に及ぶ臨床治験では大きな意義を持つことが期待される。このような考えに立って米国で2005年から発案・開始された観察式臨床試験が、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative

(ADNI)である。研究の目的は、1) AD、Mild Cognitive Impairment (MCI),正常高齢者において、MRI や PET などの画像データの長期的変化に関する一定の基準値を作るための方法論を確立すること；2) 画像サロゲートマーカーの妥当性を証明するために臨床指標、心理検査、血液・脳脊髄液バイオマーカーを並行して収集すること；3) AD 根本治療薬 (Disease-modifying drug) の治療効果を評価するための最良の方法を確立することの3点である。平成22年度の目標は、①新規被験者組み入れを行なうこと；②すでに組み入れられた被験者の6, 12, 18, 24カ月時点での Visit を継続することである。

B. 研究方法

「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェ

クト (J-ADNI) 全国臨床研究」プロトコールに従ってAD、MCI、正常高齢者の組み入れを行なう。

C. 研究結果

1) 平成21年4月1日から平成22年3月31日までに新たに3名の被験者のスクリーニングを行なった。内1名はLogical Memory IIの得点が基準を上回ったため脱落となった。従って、平成23年3月31日現在正常者5名、MCI11名、AD3名の計19名をフォロー中である。MCI11名中、1名が6ヵ月時点でADへとコンバート、他の1名も12ヵ月時点でADへとコンバートと判定された(臨床判定委員会)。平成22年度中に3名がベースラインを、6名が6ヵ月Visitを、8名が12ヵ月Visitを、10名が18ヵ月Visitを、5名が24ヵ月Visitを終了した。FDG-PET施行件数15件、アミロイドPET施行件数6件、脳脊髄液採取6件であった。FDG-PET施行同意率100%、アミロイドPET施行同意率100%、脳脊髄液採取同意率78%であった。平成23年4月18日、症例登録番号005S-0004L被験者が入院中死亡。翌4月19日死後時間約18時間後に剖検が行なわれた。現在、Neuropathology PIの村山繁雄先生の協力のもと剖検所見とアミロイドPET所見等の対比を行なっているところである。しかし、平成23年3月11日午後発生した東日本大震災のため、東北大学サイクロトロンRIセンター内の加速器が被災。今後少なくとも1年間は放射性核種の製造ができないとの甚大な被害となって現在に至っている。

D. 考察

平成22年8月耐震補強工事を終了して再開されたPET検査が今回の震災のため再び使用できなかったことは断腸の思いである。同じくBF-227を用いてアミロイドPETを行なっている東京都健康長寿センターでの代替検査の可能性を考え、先方と被験者に打診しているところである。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 荒井啓行、岡村信行、藁谷正明、古川勝敏、谷内一彦、工藤幸司 アルツハイマー病の病態とバイオマーカー開発 **日本薬理学会雑誌** 135:3-7、2010
2. 荒井啓行、古川勝敏、富田尚希、認知症研究の進歩とJ-ADNI. **老年医学**、48:29-32、2010
3. Arai H, Okamura N, Furukawa K, Kudo Y et al. Geriatric medicine, Japanese ADNI and biomarker development. Review. **Tohoku J. Exp. Med.** 2010; 221:87-95

2. 学会発表

1. Arai H. Overview of CSF studies in AD. **GE Healthcare Advisory Board Meeting**, Singapore, February 25, 2011
2. 認知症診療の実践セミナー、高齢者医療における認知症の位置づけとBPSDへの対処、**第52回日本老年医学会学術集会**、2010年6月26日、神戸
3. 臨床医からみた認知症医療の現状と課題、**第15回静岡健康・長寿学術フォーラム**、2010年10月15日、静岡

G. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

J-ADNI MRI 測定技法に基づく AD, MCI における青斑核の評価

研究分担者 高橋 智 岩手医科大学 内科学講座神経内科・老年科分野 准教授

研究要旨

3T MRI neuromelanin imaging で青斑核を描出し、MCI およびアルツハイマー病(AD)と健常者を比較した。青斑核コントラストはMCIの段階から顕著に低下していた。

A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) では青斑核の神経細胞脱落が報告されている。3T MRI neuromelanin imaging で青斑核を描出し、MCI および AD と健常者の所見を比較した。

B. 研究方法

MCI 患者 13 名、AD 患者 8 名、健常ボランティア 20 名に 3T MRI による高解像度 fast spin echoT1 強調画像を用い、青斑核に関心領域を設定し、上小脳脚交叉付近の白質を標準部位として、青斑核相対コントラストを比較した。

(倫理面への配慮)

撮像に際しては、事前に本人および保護者に説明し、文書による同意を得た。

C. 研究結果

健常者では、橋被蓋部に青斑核の分布によく一致する左右対称性の点状の高信号域を認めた。MCI 群および AD 群では正常対照群と比較して有意な青斑核相対コントラストの低下を認めた。MCI 群と AD 群の間では、有意差を認めず、物忘れの自覚からの罹病期間と青斑核相対コントラストでは、罹病期間が長くなるほど、青斑核相対コントラストは低下するという有意な負の相関を認めたが、MMSE と青斑核相対コントラ

ストの間には有意な相関は認めなかった。

D. 考察

アルツハイマー病の青斑核病変は、アミロイド代謝を含めた発症メカニズムにも関わっていることが示唆されており、発症早期のノルアドレナリン機能とおよび AD の病態の解析に役立つ可能性がある。

E. 結論

3T MRI を用いて、MCI 時点からの青斑核神経細胞脱落が確認された。

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Minagawa H, et al: Homocysteine, another risk factor for Alzheimer disease, impairs apolipoprotein E3 function. *J Biol Chem* 285:38382-8. 2010.

2. 学会発表

高橋智「認知症の臨床」第 28 回日本神経治療学会総会（神経療,2010,Vol.27,No.3,326）

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

分担研究報告書

MRI によるアルツハイマー病診断: 側頭葉内側部と後部帯状回萎縮評価による診断精度向上

研究分担者 山田正仁 金沢大学医薬保健研究域医学系
脳老化・神経病態学(神経内科) 教授

共同研究者 島 啓介, 佐村木美晴, 柳瀬大亮, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 吉田光宏
金沢大学大学院 脳老化・神経病態学(神経内科)
松成一朗 先端医学薬学研究センター

研究要旨

【目的】

アルツハイマー病(AD)には, 内側側頭葉萎縮のみならず, 後部帯状回・頭頂側頭葉のみに萎縮をきたす群がある. 頭部 MRI の Voxel Based Morphometry (VBM)を用いた AD 診断において, 関心領域(ROI)を側頭葉内側部以外に後部帯状回(PCG)を加えることにより, 診断精度が向上するかを検討した.

【方法】

健常者 56 名の頭部 MRI からデータベースを作成, AD 患者 97 名と健常者 105 名をテストグループとした. VBM において, 海馬複合体(HipComp)単独, 後部帯状回(PCG)の 2 つの ROI を設定し, Z 値を算出, AD 群と健常者群との判別精度を検討した.

【結果】

VBM の評価では, ROI が HipComp 単独では感度 77.1%, 特異度 89.7%, 正診率 83.4%であったが, HipComp に加えて, PCG の ROI で判定したものを加えると, 感度 85.6%, 特異度 89.7%, 正診率 87.6%となった.

【結論】

VBM において, 海馬領域に後部帯状回・楔前部の萎縮情報を加えることにより, AD の診断精度が向上した.

はじめに

アルツハイマー病 (AD) の診断精度を高めるために、MRI、PET、脳脊髄液マーカー等が検討されてきた。

内側側頭葉萎縮 (MTA) はADの特徴的な所見である。頭部MRIをVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease (VSRAD) を用いて解析することにより、MTAをZ値で表し、AD診断の補助として用いられている。

我々は、MTAのみならず、後部帯状回 (PCG) にも萎縮をきたす群があることを経験している。これを踏まえて、頭部MRIのvoxel based morphometry (VBM) を用いたAD診断において、関心領域 (ROI) を側頭葉内側部以外に後部帯状回 (PCG) を加えることにより、診断精度が向上するか否かを検討した。

対象

AD患者: NINCDS-ADRDA診断基準を満たすAD97名 [男性46名/女性51名, 年齢 68.5 ± 7.7 歳 (mean \pm SD), Mini-Mental State Examination (MMSE) : 21.8 ± 4.1 (mean \pm SD)] を、「頭部MRIで脳萎縮以外の異常なし」、「中枢神経作動薬使用歴なし」という条件で選別した。

健常テスト群: 782名のボランティアの中から、年齢・性別を考慮し、105名 [男性51名/女性54名, 年齢 67.3 ± 6.2 歳 (mean \pm SD)] の健常者を以下の診断基準で選別した。

- ① MMSE: 28点以上
- ② 頭部外傷, 中枢神経系疾患, 全身疾患の既往がない中枢神経系に作用する薬を内服していない
- ③ 神経学的診察異常を認めない
- ④ 頭部MRI, MRA画像にて明らかな異常を認めない

健常データベース群: 比較対照として用いる健常データベース群を、年齢、性別を考慮し、健常テスト群とは別に選別した。健常テスト群と同様の診断基準①から④を用い、56名 [男性26名/女性30名, 年齢 67.7 ± 4.9 歳 (mean \pm SD)] を選別した。

方法

AD患者97名, 健常テスト群105名, 健常データベース群56名に頭部MRIを施行した。MRIはVBMの手法を用いた。海馬, 海馬傍回, 扁桃体の複合領域である海馬複合体 (HipComp) と後部帯状回 (PCG) にROIを設定した。AD群と健常データベ

ース群, 健常テスト群と健常データベース群を比較し, 個々の症例で各ROIのZ値を算出した。ROC解析により, HipComp ROIのAD群と健常者群のカットオフを1, PCG ROIではカットオフを1.2と設定し, 診断の感度・特異度を検討した。

結果

健常データベース群に対するAD群、健常者テスト群の各ROIにおけるZ値を表1に示す。ROC解析により, HipComp ROIのAD群と健常者群のカットオフを1, PCG ROIではカットオフを1.2と設定し, 診断の感度・特異度を検討したところ, HipComp単独では感度77.1%, 特異度89.7%, 正診率83.4%であった。海馬複合体で偽陰性になった例に対して, HipCompに加えてPCGのROIで判定したものを加えると, 感度85.6%, 特異度89.7%, 正診率87.6%となった。すなわち, PCGの追加によって感度が77.1%から85.6%となり, ADの診断精度が83.4%から87.6%と上昇した (表2)。

考察

ADは, 病理学的に発症初期から側頭葉内側部が障害され, その後感覚運動野を除く大脳全体に病変が及んでいくと考えられている。我々のAD患者でも, MTAを来す症例が多数である一方で, 後部帯状回・楔前部優位の萎縮を示す例も存在していた。

HipComp ROIの解析で, 陰性であった例に対して, PCG ROIを用いて解析をすることで, 後部帯状回に萎縮がみられているADも診断されることになり, 診断精度が向上した。

結論:

側頭葉内側部の萎縮情報に後部帯状回の萎縮情報を加えることにより, MRIによるAD診断の感度, 特異度が向上した。

文献

Braak H, Braak E, Yilmazer D, de Vos RA, Jansen EN, Bohl J. Pattern of brain destruction in Parkinson's and Alzheimer's diseases. *J Neural Transm.* 103:455-90, 1996

Shiino A, Watanabe T, Maeda K, Kotani E, Akiguchi I, Matsuda M. Four subgroups of Alzheimer's disease based on patterns of atrophy using VBM and a unique pattern for early onset disease. *Neuroimage.* 15:33(1):17-26, 2006.

Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase

D, Takeda N, Ono K, et al. Comparison of 18F-FDG PET and Optimized Voxel-Based Morphometry for Detection of Alzheimer's Disease: Aging Effect on Diagnostic Performance. *J Nucl Med.* 15:48:1961-70,2007.

Ishii K, Kawachi T, Sasaki H, Kono AK, Fukuda T, Kojima Y, et al. Voxel-based morphometric comparison between early- and late-onset mild Alzheimer's disease and assessment of diagnostic performance of z score images. *AJNR Am J Neuroradiol.* 26:333-40,2005.

表1 健常データベースに対するAD群,健常者群の各ROIにおけるZ値

	ROI	
	HipComp	PCG
AD群	2.15±1.2	1.51±0.8
健常者群	0.67±0.3	0.60±0.2

表2 AD診断における各ROIを用いた感度, 特異度, 精度

	ROI	
	HipComp	HipComp+PCG
感度	77.1%	85.6%
特異度	89.7%	89.7%
精度	83.4%	87.6%

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）
（分担）研究報告書

精神状態短時間検査—日本版（MMSE-J）の標準化

研究分担者 杉下 守弘 新潟リハビリテーション大学 教授

研究要旨

精神状態短時間検査 [Mini Mental State Examination (MMSE)] は最も広く使用されている認知症スクリーニング検査のひとつである。2006年、新たに MMSE の日本版 (MMSE-J) (翻訳、翻案、杉下守弘、2006) を作成した。本研究は MMSE の日本版の妥当性を 313 名 (健常者 107 名、MCI 154 名、AD 52 名) のデータをもとに推定した。100-7 版の予測的妥当性は、感度 0.86、特異度 0.89 であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度 0.88、特異度 0.94 であった。

また、検査—再検査信頼性を 142 名 (健常者 71 名、MCI 47 名、AD 24 名) のデータをもとに推定した。信頼性を検討するため、MMSE-J のスクリーニング時の検査成績と、6 カ月後の再検査成績の相関係数を算出した。相関係数は、100-7 版で 0.81、逆唱版で 0.77 であった。MMSE-J の内部一貫性をみるため、アルファ係数を計算した。100-7 版 0.58、逆唱版 0.47 であった。100-7 版と逆唱版の相関係数は高く、スクリーニング時に 0.89 であり、6 か月後の再検査時には 0.92 であった。以上のデータは MMSE-J が認知症のスクリーニング検査として十分に使用可能であることを示している。

A. 研究目的

精神状態短時間検査[Mini Mental State Examination (MMSE)]は最も広く使用されている認知症スクリーニング検査のひとつである。MMSEについては、すでに数種の日本版が公表されている。2006年、新たにMMSEの日本版(MMSE-J)(翻訳、翻案、杉下守弘、2006)を作成したのは、原版に忠実な日本語訳がなかったからである。また、MMSEには100-7版と単語の逆唱版があり、この2つの版を同時に行える日本版が必要と考えたからである。100-7版とは、100-7課題を行うことが可能な場合はその得点を採用し、単語の逆唱課題をおこなわない。また、100-7課題ができなかったり、あるいは100-7課題をおこなうことを拒否された時は単語の逆唱課題を行いその得点を採用する。単語の逆唱版では、100-7課題は施行せず単語の逆唱を行わせその得点を採用する。

2006年、日本で国際プロジェクト「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)が始まり、原版に忠実な日本語訳で、原版と等価性の高い日本版の使用が要請された。そのような日本版としてMMSE-Jが採用された。また、MMSE-Jはこれにとどまらず国際的治験でも用いられている。

本研究はMMSE-Jの得点と性別、年齢別、教育年数などとの関連、MMSE-Jの100-7版と逆唱版の関係、妥当性、信頼性および内部一貫性について検討したので報告する。

B. 研究方法

1. 日本の「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した健常者107名、MCI(軽度認知障害患者)154名、AD(アルツハイマー病患者)52名の合計313名を対象として、以下の二つの検討を行った。

① 性別、年齢別、教育年数などとMMSE-Jの得点との関連を調べた。

② 予測的妥当性の検討を行った。まず、38医療施設の認知症を専門とする医師が被験者313名を健常者、MCIおよびADに分類した。健常者

107名、MCI 154名、AD 52名であった。その後、MMSE-Jの検査を行い、MMSE-Jの得点が23点以下を認知症の疑いのある群とし、24点以上を認知症の疑いのない群として予測的妥当性を検討した。なお、予測的妥当性の指標として感度と特異度を用いた。

2. 日本の「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した者のうち、6か月後の再検査を受けた142名すなわち健常者71名、MCI 47名、AD 24名を対象として、次の検討を行った。

① 性別、年齢別、教育歴別などとMMSE-Jの得点との関連を調べた。

② 100-7版と逆唱版の相関関係を検討した。

③ JADNIでおこなっている4つの心理テスト(MMSE-J, Critical Dementia Scale-Japanese, Logical MemoryおよびGeriatric Depression Scale (Short version)-Japanese)をもとにした分類(健常者、MCI、ADの3群に分類、すなわち健常者71名、MCI 47名、AD 24名)とMMSE-Jの得点による2分類を比較して、妥当性を検討した。具体的には、ADNIの3分類を健常者とMCIをひとまとめにし、健常+MCI群とし、それにAD群の2群とした。一方、MMSE-Jの得点が24点以上の者を認知症の疑いのない群、23点以下の者を認知症の疑いのある群の2群とした。そして、両者の分類の比較をおこなうことによってMMSE-Jの予測的妥当性を調べた。

④ 信頼性を検討するため、142名について、MMSE-Jのスクリーニング時の検査成績と、6か月後の再検査成績の相関係数を算出した。

⑤ MMSE-Jの内部一貫性をみるため、上に述べた142名を対象としてアルファ係数を計算した。

結果

1. 日本の「アルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した313名(健常者107名、MCI 154名、AD 52名-専門医による分類)を対象とした結果は次のとおりである。

①107 版および逆唱版について、性別、年齢別、教育歴別などとMMSE-Jの得点との関連は次の通りである。

t検定でいずれの版でもMMSE-Jの得点に男女による有意差はなかった。いずれの版でも教育年数の多い群が少ない群より平均得点が有意に高かった(t検定, $p < .01$)。また、年齢は60-64歳、65-74歳及び75以上の3群に分けて、見当したが、年齢の高い群は平均得点が有意に低かった(分散分析、多重比較 ($p < .01$))。

② MMSE-Jの予測的妥当性について、認知症を専門とする医師の分類(健常者+MCI群とAD群の2群)とMMSE-Jの得点による分類(MMSE-Jの得点が24点以上の者を認知症の疑いのない群、23点以下の者を認知症の疑いのある群の2群)を比較して検討した。100-7版の予測的妥当性は、感度0.86、特異度0.89であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度0.88、特異度0.94であった。

2.「日本のアルツハイマー病神経画像戦略」(JADNI)に参加した者のうち6か月後の再検査を受けた142名(健常者71名、MCI 47名、AD 24名:この分類はADNIのテストによる分類である。)を対象とした結果はつぎのとおりである。

①性別、年齢別、教育歴別などとMMSE-Jの得点との関連は以下に示してある。

100-7版でも逆唱版でもMMSE-Jの得点に男女差による有意差はなかった(t検定)。いずれの版でも教育年数の多い群が、少ない群より平均得点が有意に高かった(逆唱版 t検定、 $P < .01$ 、100-7版 t検定、 $p < .001$)。また、逆唱版では、60-64歳の群は75歳以上の群より成績がよく(分散分析、多重比較、 $p < .0001$)、65-74歳の群は75歳以上の群より成績が有意に高かった($p < .0001$)。100-7版では、60-64歳の群は75歳以上の群より成績がよく(分散分析、多重比較、 $p < .0001$)、65-74歳の群は75歳以上の群より成績が有意に高かった(p

$< .0001$)。

② 100-7版と逆唱版の関係を検討した結果、両者の相関係数は高く、スクリーニング時に0.89であり、6か月後の再検査時には0.92であった。いずれも高い相関があり、二つの版は関係の度合いが高いといえる。

③MMSE-Jの予測的妥当性について、ADNIのテストによる分類とMMSE-Jの得点による分類を比較して検討した。100-7版の予測的妥当性は、感度0.83、特異度0.95であった。逆唱版の予測的妥当性は、感度0.83、特異度1.00であったであった。これらのことは、MMSE-Jの予測的妥当性が高いことを示している。

③ 信頼性を検討するため、MMSE-Jのスクリーニング時の検査成績と、6か月後の再検査成績のtest-retestの相関係数を算出した。test-retestの相関係数は、100-7版で0.81、逆唱版で0.77であった。いずれも高い相関係数を示し、信頼性が高いことを示している。

④ MMSE-Jの内部一貫性をみるため、アルファ係数は上に述べた142例を対象として計算した。100-7版0.58、逆唱版0.47であった。これらの値はMMSE-Jの内部一貫性が比較的高くないことを示している。

D. 考察

MMSE-Jの100-7版と逆唱版の関係を検討した結果、スクリーニング時および六か月後の再検査時にいずれも高い相関があった。二つの版は関係の度合いが高く、相互に互換性が高いといえる。なお、今後、どういった場合、100-7版と逆唱版で差が出るのか検討する必要がある。100-7版はMCIを識別するのに有用であるという説があるがこれについても検討が必要である。

専門医の分類と MMSE-J の得点による 2 分類 (24 点以上の者を認知症の疑いのない群とし、23 点以下の者を認知症のある群とする。) を比較すると、予測的妥当性は、100-7 版では、感度 0.86、特異度 0.89 であった。逆唱版では、感度 0.88、特異度 0.94 であった。また、ADNI の分類と MMSE-J の得点による 2 分類を比較すると予測的妥当性は、逆唱版の場合、感度 0.90、特異度 0.92 であった。これらの数値は MMSE-J の予測的妥当性が高いことを示している。 Tombaugh and McIntyre (1992) は認知症の疑いのある群とそうでない群にわけけるには 23 点あるいは 24 点とすると高い予測的妥当性が得られると述べているが、MMSE-J の場合もそうであった。

信頼性を検討するため、MMSE-J のスクリーニング時および 6 カ月後の検査成績の相関係数を算出したところ、100-7 版で 0.81、逆唱版で 0.77 という高い相関係数であった。MMSE の test-retest の相関係数は 0.79 から 0.98 と報告されており [Stuss et al. 1996]、MMSE-J の信頼性もほぼこの範囲である。

MMSE-J の内部一貫性をみるため、アルファ一係数を計算すると、100-7 版 0.58、逆唱版 0.47 であった。これらの数値は比較的高くない。もともと MMSE はいろいろな能力を測定することを意図しているので、この値は妥当なものと考えられる。

E. 結論

今回の検討結果から、MMSE-J は認知症のスクリーニング検査として適切であると考えら

れる。

G. 研究発表

1. 論文発表

杉下守弘、逸見 功、JADNI MMSE-J (精神状態短時間検査-日本版) の妥当性と信頼性について : A Preliminary Report. 認知神経科学 12, (3-5) 186-190 2010/12

杉下守弘 認知症、MCI および健常者に分類する心理検査—その現状と提言 最新精神医学 15, (5) 481-484 2010/9/25

杉下和行、杉下守弘 認知症評価における認知機能テストの問題点 医学のあゆみ 235, (6) 633-637 2010/11/6

2. 学会発表

Morihiro SUGISHITA, Isao HEMMI, Takeshi IWATSUBO, Japanese versions equivalent to original English neuropsychological tests in ADNI, Alzheimer's Association International Conference on Alzheimer's Disease, Honolulu, Hawaii, US 2010/6/10-15

厚生労働科学研究費補助金（認知症対策総合研究事業）

分担研究報告書

MRI による脳容積測定のための技術的検討：MPRAGE 撮像における容積測定の再現性

分担研究者 松田博史 埼玉医科大学国際医療センター 教授

研究要旨

全施設の MRI 装置の情報を取得し、MRI 装置メーカーの協力を得て設定した撮像プロトコールに従い施設認定を行った上で、MRI の本格的運用を引き続き行っている。得られた画像データを画像解析する前処理として、MRI 画像の信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正法を確立した。前者に対しては、躯幹部と頭部の受信コイルの B1 キャリブレーションデータから作成した頭部受信コイルの感度マップと N3 プログラムを併用した。後者に関しては、毎回、撮像されている ADNI ファントムデータを同じファントムの設計図を元に作製されたデジタル画像に合わせる多項式近似による新しい数学的な補正法を開発した。こられの前処理を自動的に行うプログラムを開発し、この補正法の妥当性を検証するために、施設認定時に得られた 37 施設 40 人のボランティア脳と ADNI ファントムの 1 週間間隔の MPRAGE 撮像データにおいて、容積測定の再現性を補正前後で比較した。補正により、voxel-based morphometry, tensor-based morphometry, 海馬および嗅内皮質容積、全脳灰白質容積の 1 週間間隔での再現性が向上し、特に全脳を対象とする測定法で顕著であった。信号値の不均一性補正法と幾何学的歪み補正は、MRI による脳容積測定に重要と考えられる。さらに、コンピュータによる自動容量解析の比較データとすべく内側側頭部の手動的な容積測定を行った。両者の海馬および嗅内皮質の測定値には差がみられたものの、良好な正の相関が得られた。

A. 研究目的

Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) の組織が世界の 4 極で運営されている。この組織では、健常高齢者、MCI の高齢者、アルツハイマー病 (AD) の高齢者の脳を 1.5 テスラの MRI

で継続的に 6 ヶ月毎に撮像する。3.0 テスラの MRI も一部で撮像する。そしてこの結果を今後の AD に対する根治療法薬の治験における基準値として用いる。本研究では、MRI を用いた多施設共同研究のために、撮像法および画像処理法の標準化を