

3D-SSP : three-dimensional stereotactic surface projection

本症例は MCI と診断された時点で、両側側頭・頭頂連合野、楔前部～後部帯状回に血流低下が認められたが、その程度は軽度である。脳血流 SPECT の 3D-SSP 上でも全体としては AD 的な血流低下であるが、個々の領域での変化はわずかである。

図2 初診後3年目に軽度認知障害 (MCI) からアルツハイマー病 (AD) へ進行した症例

Assessment of Mild Impairment of Cognitive Function ; J-COSMIC)」(主任研究者：米倉義晴)が、2003年10月より長寿科学振興財団の指定研究として実施された。

J-COSMIC は多施設共同の前向きコホート研究で全国41施設が参加し、脳血流 SPECT 検査が実施された316例の健忘型 MCI を対象として、3年間の追跡調査を行った。3年間で AD にコンバートした症例 (AD converter) とコンバートしなかった症例 (non-converter) を確定し、登録時の SPECT 所見 (AD を疑う血流低下の有無)、神経心理検査成績などと臨床経過との関連を検討した。

3年間の追跡結果が得られた216人 (3年間の AD へのコンバート率は46%であった) の解析では、これまでの報告と異なり、SPECT の画像所見単独での AD への進行予測は感度に比べて特異

度が低く、視察では感度76%、特異度39%、正診率56%、関心領域 (ROI) ベースの自動解析による判定では感度81%、特異度37%、正診率58%であった⁶⁾。Non-converter であっても AD を疑う血流低下を示す偽陽性が多い原因としてこのような症例のなかに4年目以降の AD converter が相当数含まれている可能性が考えられた。

一方、多重ロジスティック回帰分析では ROI 解析による SPECT 画像所見は性、MMSE (Mini-Mental State Examination) とともに有意な予測因子と判定された⁶⁾。以上の結果からは脳血流 SPECT は MCI から AD への進行の有意な予測因子であるが、3年間の観察期間を前提とするならば、SPECT 単独ではなく神経心理検査など他検査との組合せが必要であることを示している。

□特集

3 FDG-PET による診断

FDG-PETによるMCIの段階での早期診断も、MCIからADへの進行を確実に予測できるかどうかということになる。可能であれば3年以上の追跡期間が望ましいが、これまでの報告では1~2年程度である^{2,3,9)}。3論文^{2,3,9)}計115例を集計すると感度79%、特異度89%、正診率89%である。また、FDG-PETによる評価に加えて、アポリポタンパクE (apolipoprotein E; *APOE*) 遺伝子型 (genotype) を併用するとさらに精度が上がるといふ報告がある^{3,9)}。脳血流SPECTと同様に追跡期間が短いと特異度が低くなる可能性があるが、これまでの報告では特異度は高い。

FDG-PETによるADの早期診断についての科学的根拠を確立するため、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 (Study on Diagnosis of early Alzheimer's disease-Japan; SEAD-Japan)」(主任研究者：伊藤健吾) が2005年度から開始された。

研究はJ-COSMIC同様の前向きコホート研究であり、全国9施設が参加し、114例の健忘型MCIを登録してFDG-PET, MRI, 神経心理検査を実施するとともに、3年間の追跡調査を行った。3年間でAD converter と non-converter を確定し、登録時のFDG-PET所見 (ADを疑う脳糖代謝の低下の有無), MRI所見, 神経心理検査成績などと臨床経過との関連を検討した。

3年間の追跡結果が得られた91人 (3年間のADへのコンバート率は45%であった) の解析において、FDG-PETの予測診断能は、視察では感度95%、特異度47%、正診率71%でSPECTより感度が高く、全体の診断能は高かったが、やはり特異度は低い傾向であった。このため、数値評価法としてAD t-sum法⁹⁾を適用して、定量評価を試みた (図3)。AD t-sum値が11,080以上の場合をADと判定した場合、2年間での診断能が最も高く、感度73%、特異度88%、正診率83% (3

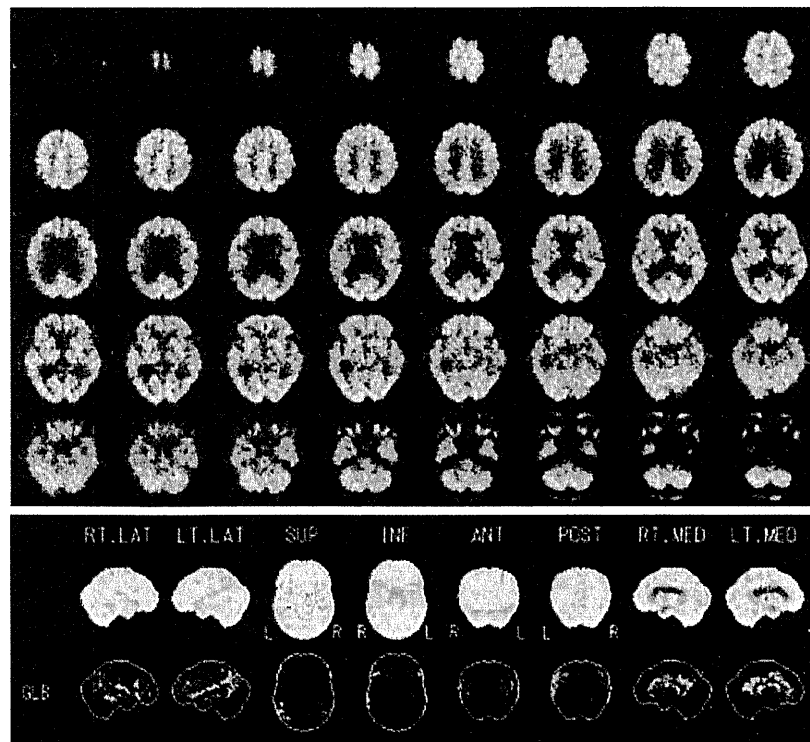
年間では、感度55%、特異度91%、正診率73%) であった。

FDG-PETの結果からは、PETの感度が高いので視察でADを疑う脳糖代謝の低下がなければMCIからADへコンバートする可能性は小さいといえる。また、数値評価法としてAD t-sum法を導入してAD的な糖代謝の低下がよりはっきりした症例を選択することで2年目までのrapid converterを選択することが可能になる。視察でADを疑うが、数値評価法では閾値以下の場合、3年目以降にコンバートする症例が予想されるので、より長期にわたる追跡が必要であると考えられる。

4 ADNI による画像バイオマーカーの研究

アメリカでは、2005年から北米57施設が参加して、大規模で包括的な前向き臨床研究ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, <http://www.Loni.ucla.edu/ADNI>) が開始された。この研究は、健常高齢者 (NC) 200例、MCI 400例、AD 200例という多数の症例集積を行って、MRIによる脳容積測定、PETによる脳糖代謝画像とアミロイドイメージング、髄液の β , タウタンパクなどのバイオマーカーを繰り返し縦断的 (NCとMCIについては3年、ADについては2年) に検討し、臨床・認知機能評価とともに、ADの早期診断のみならず、進行評価における有用性を検証し、ADの標準的な評価体系を確立することが目的である。

ADNIではADを評価するバイオマーカーを世界標準として確立することを目指しており、そのために、日本でも、「アルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト・全国共同臨床研究 (J-ADNI)」(主任研究者：岩坪威) が2007年から開始されて進行中である (<http://www.j-adni.org/>)。同時にヨーロッパ、オーストラリアなどでも平行してADNIに類似した研究が実施され、順次参加国が増加している (World-wide ADNI)。



[ALZHEIMER DISCRIMINATION RESULTS]

Reference Base: Base43-age-Sel-0pgpmad
 T-sum within AD regions: 36458.71
 Normal 95% prediction limit: 11089.841
-Sum within AD regions is abnormal
 (Error probability < 0.0001)
 Patient's Age: 80 [years]

Institution Name
 Address

NAME: P-DATE: EST

Page 12 1 of 2

[t-sum (cluster images (up to 8))]

Power: 0.0 250.0
 t-t: 0 100.000

[CLUSTERS TABLE]

No.	Size	Max	X	Y	Z
1	1011	4.28100	66.0	66.0	66.0
2	2212	4.74187	66.0	66.0	66.0
3	578	4.38192	66.0	66.0	66.0
4	512	3.83203	66.0	66.0	66.0
5	266	3.69316	66.0	66.0	66.0

[ALZHEIMER DISCRIMINATION RESULTS]

Reference Base: Base43-age-Sel-0pgpmad
 T-sum within AD regions: 36458.71
 Normal 95% prediction limit: 11089.841
-Sum within AD regions is abnormal
 (Error probability < 0.0001)
 Patient's Age: 80 [years]

[Comments]

右側に全体の出力結果，左上段がFDG-PET断層像，中段がその3D-SSP結果，下段がAD t-sumの出力の拡大表示である。本例のAD t-sum値は36,458で， $p < 0.0001$ の危険率でADパターンと示されている。

図3 アルツハイマー病（AD）症例でのAD t-sum算出力

□特集

ADNIでは、画像検査(MRI, PET)は異なる装置により、また多くの施設で撮像が行われるため、可能な限り施設間差を少なくするべく厳密な品質管理と標準化が図られている。

被験者の組み入れは、2005年9月より開始され、約2年後の2007年夏にNC 229例、MCI 398例、AD 192例、総計819例で完了した¹⁰⁾。この間、2007年春にはアミロイドPETがプロトコルに追加され、103例に¹¹C-PiB PETが施行された。

ADNIでは、取得されたすべてのデータは、品質チェックなどが終了次第、データベースに登録され公開されるのが原則となっており、研究者は登録さえすれば、ADNIのデータを使用して解析を行い、その結果を発表できる。このため、すでに数多くの論文が公表されており、それらをまとめた総説¹²⁾もある。

MRIの関連では、多くの方法論的開発が行われ、画像処理についてはこれまでのROI解析、VBMに加えて、FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>)による容積測定、TBM (tensor-based morphometry) やDBM (deformation-based morphometry) などが検討されている。また、画像データから、個々の症例を分類する方法として、SVM (support vector machine) などを応用した手法も検討されている。多くの方法論を組み合わせた多様な解析結果が報告されているが、ADと健常高齢者の間では80%以上の識別率となるものの、MCIと健常高齢者の間では識別率は70%台に低下、AD converterとnon-converterの間ではさらに低下する。一方、進行度の指標としてはMRIによる脳容積測定が最も統計学的検出力に優れており、疾患修飾薬の治験における必要被験者数のシミュレーションでは、他のモダリティと比較して最も少ない被験者で治療効果の判定が可能であることが示されている。MCIを対象とするときにより縮減効果が大きい。

FDG-PETについても多様な方法を使用して解析が行われている。MCIを対象とした検討はまだ少ないが、MCIからADへの進行を予測する因子

としては、MRIや他のバイオマーカーよりも強力であると報告されている。また、他のバイオマーカーとの組合せが有用で、筆者らがADNIのデータを独自に解析した結果でも、MCIの3年間のコンバート率は、PiB陽性FDG陽性群65.2%、PiB陽性FDG陰性群37.5%、PiB陰性FDG陽性群40%、PiB陰性FDG陰性群12.5%となり、バイオマーカーを組み合わせることでADにコンバートするリスクが層別化できることを示している。

今後は、このような複数のバイオマーカーを組み合わせて早期診断と進行評価の精度を高める研究がさらに進められるとともに、まだ解析が本格的に行われていないpreclinicalにおけるバイオマーカーの意義と有用性の検討が本格化すると思われる。

■ ま と め

MRI、脳血流SPECT、FDG-PETは、ADへの早期介入を行う場合に、症例選択(早期診断)および治療効果の判定のためのバイオマーカーとして有用性が報告されているが、それぞれの有用性、他検査との組合せについてなど、まだ検討の余地があり、ADNIなど臨床研究による成果が期待される。

J-COSMIC、SEAD-Japanの関係者の皆様に深謝いたします。

文 献

- 1) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, 7 : 270-279 (2011).
- 2) Anchisi D, Borroni B, Franceschi M, Kerrouche N, et al.: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. *Arch Neurol*, 62 : 1728-1733 (2005).
- 3) Drzezga A, Grimmer T, Riemenschneider M,

- Lautenschlager N, et al.: Prediction of individual clinical outcome in MCI by means of genetic assessment and (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*, **46** : 1625-1632 (2005).
- 4) Herholz K, Salmon E, Perani D, Baron JC, et al.: Discrimination between Alzheimer dementia and controls by automated analysis of multicenter FDG PET. *Neuroimage*, **17** : 302-316 (2002).
 - 5) Jack CR Jr, Albert MS, Knopman DS, McKhann GM, et al.: Introduction to the recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 257-262 (2011).
 - 6) J-COSMIC 実行委員会 : J-COSMIC 最終報告書. 長寿科学振興財団, 愛知 (2010).
 - 7) 松田博史 : 早期アルツハイマー型認知症診断支援システム VSRAD について. 日本放射線技術学会雑誌, **62** : 1066-1072 (2005).
 - 8) McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, et al.: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease ; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*, **7** : 263-269 (2011).
 - 9) Mosconi L, Perani D, Sorbi S, Herholz K, et al.: MCI conversion to dementia and the APOE genotype ; A prediction study with FDG-PET. *Neurology*, **63** : 2332-2340 (2004).
 - 10) Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) ; Clinical characterization, *Neurology*, **74** : 201-209 (2010).
 - 11) Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, et al.: 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).
 - 12) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, et al.: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative ; A review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement*, **8** [1 Suppl.] : S1-68 (2012).
 - 13) Yuan Y, Gu ZX, Wei WS : Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography, single-photon emission tomography, and structural MR imaging for prediction of rapid conversion to Alzheimer disease in patients with mild cognitive impairment ; A meta-analysis. *AJNR Am J Neuroradiol*, **30** : 404-410 (2009).

1 ADNI と J-ADNI における PET 関連研究の概要と進捗

伊藤 健吾¹⁾、岩坪 威²⁾

1. 国立長寿医療研究センター放射線診療部 部長、J-ADNI PET コア、2. 東京大学大学院医学研究科 神経病理学分野 教授、J-ADNI 主任研究者

はじめに

高齢化社会の進展とともに認知症の増加は深刻な問題であり、その中でもっとも頻度の高いアルツハイマー病 (Alzheimer's disease; AD) の制圧は社会的要請である。病因研究の進歩に伴い、疾患メカニズムそのものを抑制する疾患修飾薬 (disease-modifying therapy; DMT) が次々と開発され、その臨床試験 (治験) も進んでいる。しかしながら、現在、最も開発の進んでいる抗 Aβ 療法についても、有効性の実証された薬剤はまだない。抗 Aβ 療法をはじめとするあらゆる DMT は、AD の病的カスケードの上流に作用するものであるため、十分な効果を得るためには、可能な限り早期に診断を行い、治療を開始することが必要と考えられている。

AD の治療は、最終的に発症の遅延、症状進行速度の低下を実現することが目的となる。この点で、いかに脳画像や体液生化学マーカーが発展しようとも症候学的評価は必須である。しかし認知機能検査などの臨床指標は、その本来の性質上もデータが大きな個人内・時点間変動を示すことにより、結果にばらつきが大きく効果判定が不確実なため、AD 初期に対応する軽度認知障害 (mild cognitive impairment; MCI) や軽症 AD を対象とする治験では、治療効果についての統計学的有意差を得るためには、多数例を対象として長期間におよぶ追跡が必要となり、治療薬開発の妨げとなっている。このため、DMT の効果判定には、疾患 (病態) の本質過程に直結し、かつ精度の高い代替指標 (サロゲートマーカー) となるバイオマーカーの確立が必須である。

ADNI による画像バイオマーカーの研究

米国では、2005 年から北米 57 施設が参加して、大規模で包括的な前向き臨床研究 ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative、<http://www.Loni.ucla.edu/ADNI>) が開始された。この研究は、健常高齢者 (NC) 200 例、MCI 400 例、AD 200 例という多数の症例集積を行って、MRI による脳容積測定、PET による脳代謝画像、アミロイド PET 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 6-12 か月ごとに縦断的に検討し、臨床・神経心理学評価を組み合わせ、AD の早期診断のみならず、進行評価における有用性を検証し、標準的な評価体系として確立することが目的である。ADNI では AD を評価するサロゲートマーカーとしての脳画像、体液生化学マーカーの確立とその標準化を世界的規模で行うことを目指しており、そのために、日本、欧州、豪州などでも平行して ADNI に類似した研究が実施され、順次参加国が増加している (World-wide ADNI、図 1)。

NC と MCI については 3 年、AD については 2 年の追跡調査が 6-12 か月ごとに行われ、臨床・認知機能評価に加え、1.5T の MRI 検査が毎回施行される。ADNI では、画像検査 (MRI、PET) は異なる装置により、また多くの施設で撮像が行われるため、可能な限り施設間差を少なくするべく厳密な品質管理と標準化が図られている。FDG-PET は全体の 50% の被験者、脳脊髄液については、各群の 25% について採取することが目標とされた。

被験者の組み入れは、2005 年 9 月より開始され、約 2 年後の 2007 年夏に NC 229 例、MCI 398 例、AD 192 例、総計 819 例で完了した¹⁾。この間、2007 年春にはアミロイド PET がプロトコルに追加され、103

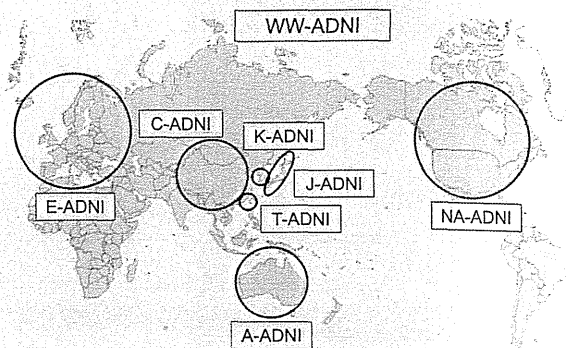


図 1 World-wide ADNI
米国 ADNI (NA-ADNI) から始まり、世界的規模に拡大した ADNI 研究の分布を示している。円の大きさは研究の規模を示すものではない。

例に ^{11}C -PiB PET が施行された。また、脳脊髄液については、目標に倍する 50% で腰椎穿刺が実行された²。

2010 年秋の ADNI 終了時に公表された解析結果では、健常群から MCI への移行率は、初年度は 1.4%、第 2 年度に 2.4%、MCI から AD への移行率は初年度 16.0%、第 2 年度 23.9%、第 3 年度に 9.1% であり、MCI の約半数が 3 年間の経過観察中に認知症状態に進行している。

アミロイド指標による臨床的進行の予測についても重要な知見が得られた。アミロイド PET についてみると、MCI では 12 か月間に PiB 陽性群 47 例中 21 例 (44.7%) が AD にコンバートしたのに対し、陰性群は 18 例中 3 例 (16.7%) にとどまり、高い進行予測能が示された。われわれが ADNI のデータを独自に解析した結果でも、MCI の 3 年間のコンバート率は、PiB 陽性 FDG 陽性群 65.2%、PiB 陽性 FDG 陰性群 37.5%、PiB 陰性 FDG 陽性群 40%、PiB 陰性 FDG 陰性群 12.5% となった。PiB 陰性群でのコンバート例は実際には AD 以外の認知症の可能性がある。このようにバイオマーカーを組み合わせることで AD にコンバートするリスク異なる群を分類できることは、2011 年に発表された AD の新診断基準³の妥当性を示すものである (図 2)。同様に、脳脊髄液 Aβ (1-42) 低値を示す MCI 例は、2.5 年で 60% がコンバートしたのに対し、正常値例では 20% 強にとどまり、高い進行予測能が示された。また、進行度の指標としては MRI による脳容積測定が最も統計学的検出力に優れ、FDG-PET はこれに次ぐことが確認された。これらの結果に基づき、MCI 症例からアミロイド蓄積の指標 (髄液、PET) により prodromal AD を抽出し、こ

れに対して臨床指標と MRI を組み合わせて薬効評価を行う DMT 治験のプロトコルも提案されている。またこれらの知見に基づき、MCI が治療の対象とすべき病態であるとのコンセンサスが確立されつつある。

J-ADNI の概要と進捗

わが国でも、ADNI 方式の画像・バイオマーカーを含めた臨床研究の施行は、DMT の治験の開始に先立って、必要不可欠と考えられた。そこで 2007 年、岩坪を主任研究者、井原康夫を顧問とし、臨床コア・朝田隆、荒井啓行、心理学コア・杉下守弘、MRI コア・松田博史、PET コア・伊藤、千田道雄、石井賢二、生化学マーカーコア・桑野良三、病理学コア・村山繁雄らがコア主任につく体制で J-ADNI が開始され、全国 38 臨床施設の参加を得て 2008 年に本格的に被験者組み入れがスタートした (<http://www.j-adni.org>)。J-ADNI 研究では、厚生労働省認知症対策総合研究「J-ADNI コアスタディ」の支援を受けてコア主任を中心に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 (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とその応用研究が展開されている。また文部科学省・科学技術振興機構「統合化データベースプロジェクト」の支援により、データベース構築も進行している。

アカデミックメンバーとならんで製薬企業 11 社による製薬企業協議会 (industrial scientific advisory board; J-ISAB)、画像診断関連企業 7 社による、画像企業協議会 (Imaging-ISAB) も研究に参加し、サロゲートマーカー標準化のサポートを推進するとともに、成果ならびに体制を治験遂行に応用する体制が敷かれている、このように J-ADNI は、AD 疾患修飾薬の創出と先端的診断方法開発を共通の目標に産・官・学が連携をとる、国家的臨床研究プロジェクトとして順調に発展している^{4,5}。

全体として ADNI に準拠したプロトコルではあるが、画像、体液生化学マーカーともに日本独自の研究成果が得られるよう追加、変更などが加えられている。目標症例数は MCI 300 例、AD 150 例、健常高齢者 150 例 (このうち FDG-PET は全体の 50%、アミロイド PET は全体の 30% で実施を予定) で ADNI の 75% となっている。画像では、PET、MRI とともに 6-12 か月ごとに繰り返し検査が行われる。また、J-ADNI では当初から PiB (一部 ^{11}C -BF227) によるア

Diagnostic category	Biomarker probability of AD etiology	Aβ (PET or CSF)	Neuronal injury (tau, FDG-PET, structural MRI)
MCI-core clinical criteria	Uninformative	Conflicting/ indeterminant/ untested	Conflicting/ indeterminant/ untested
MCI due to AD-high likelihood	Highest	+	+
MCI due to AD-intermediate likelihood	Intermediate	+	untested
		untested	+
MCI-unlikely due to AD	Lowest	-	-

(Albert MS, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement.* 2011;7:270-9.より改定引用)

図 2 MCI due to AD の診断基準 (2011 年 NIA/アルツハイマー協会 (AA) 診断ガイドライン)

Aβ と神経障害 (Neuronal injury) を反映するバイオマーカーの組み合わせにより、AD に起因する MCI であるかどうかの確かさが異なる。

ミロイドPETが予定された。これによりMCIからADへの進行予測だけでなく、進行経過を正確かつ客観的に評価する方法を策定し、疾患修飾薬の治験に役立てることを目指している。2008年8月から症例登録が開始され、2012年3月末に登録が終了した。最終的にMCI 244例、AD 148例、健常高齢者152例、合計544例が登録された(図3)。このうち、FDG-PETは67%、アミロイドPETは42%で実施されている。追跡調査を含めた総visit数はすでに2,500件に及んでいる。

データ解析は現在進行中であり、成果は今後順次公表される予定であるが、MCI例のコンバート率は25-30%/年とADNIのそれに比して若干高いことが指摘されている。J-ADNIの進捗に伴い標準化と品質管理が徹底された画像データの蓄積が進んでおり、種々の画像解析が実施されている。MRIではFreeSurfer自動解析による脳容積測定が実現し、海馬等の年間萎縮率などにつき、ADNIのそれと同等の数値が得られ始めている。FDG-PET、アミロイドPETについてはADNIでは実施されていない中央読影を全例で実施し、定量的な評価と合わせた総合的な評価を可能としている。FDG-PET、アミロイドPETの中央読影で判定された所見をもとにMCI例を区分す

ると、ADNIのデータ解析で得られた結果に対応して、MCIは異なる病理学的背景を持つヘテロなグループであることを示している(図4)。また、FDG-PETの集積低下の縦断的な評価においてADNIよりもバラツキの少ないデータが得られ、進行度評価のマーカーとしての検討が進んでいる。PiBによるアミロイドPETでは、MCI 71%、AD 89%、健常高齢者21%がアミロイド陽性と判定され、健常高齢者では差があるものの、MCI、ADでは欧米からの報告^{6,7}とよく一致していて検査および評価法の標準化によるデータ互換性の向上が確認されている。

ADNI 後継プロジェクト-ANDI-2

ADNIで得られた結果から、ADのバイオマーカーとして最も初期に変化するのは、脳アミロイド蓄積を反映するアミロイドPETと髄液Aβ(1-42)低下、次いでおそらくFDG-PETの代謝変化、MRIでの海馬萎縮、広範な神経細胞死を反映する脳脊髄液タウ上昇などが動き、そして最終的にさまざまな認知機能検査の変化が現れ、ADに至って生活機能障害(認知症)が生じる、との進行過程が推定されている⁸(図5)。

米国では、記憶障害がより軽度な“early MCI

- ・ 5年間の研究
- ・ 38臨床施設
- ・ 600例を検討
- ・ 1. 5テスラMRI
- ・ PET
 - …FDG PET
 - …アミロイドPET
- ・ 血液・アポE遺伝子型
- ・ 脳脊髄液検査
- ・ 臨床・心理検査(14種の国際互換バージョン)

検討群 (60-84歳)	症例数	フォロー アップ
早期AD	150	2年
MCI	300	3年
健常者	150	3年

全国38臨床研究施設の参加 →J-ADNI認定施設

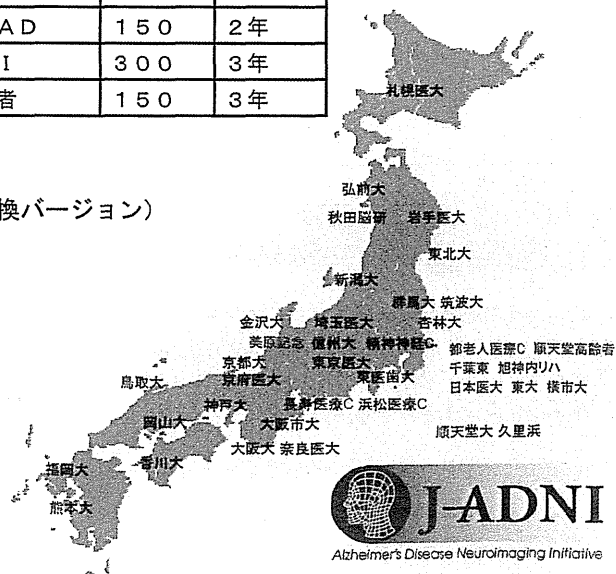


図3 J-ADNIの概要

J-ADNIでは、全国38臨床施設で早期AD、MCI、健常高齢者を登録し、MRI、PET(FDG、アミロイド)、血液・ApoE遺伝子型検査、脳脊髄液検査、臨床・心理検査を6-12ヶ月の間隔で繰り返し実施する。

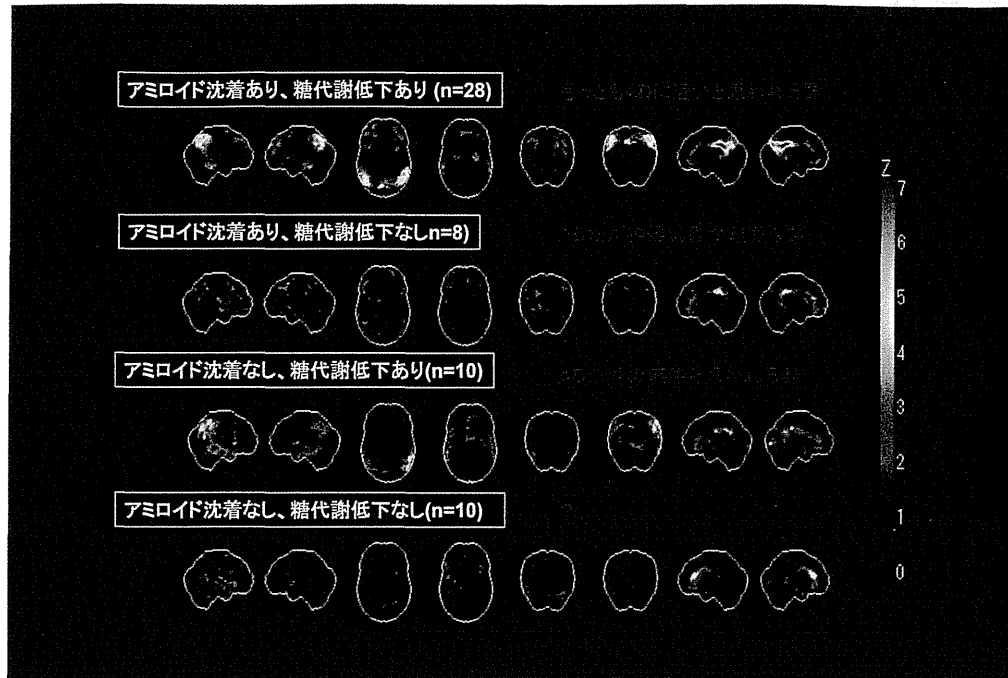


図4 MCIのFDG-PET所見

J-ADNIで登録されたMCIのベースラインFDG-PETの所見を3D-SSP解析を用いて示す。画像は正常高齢者群との群間比較を示している。最下段のFDGとPiBがともに陽性所見を示す群はFDG-PETの所見がもっともAD的であり、3年間でもっとも高率にコンバートすることが予想される群である。

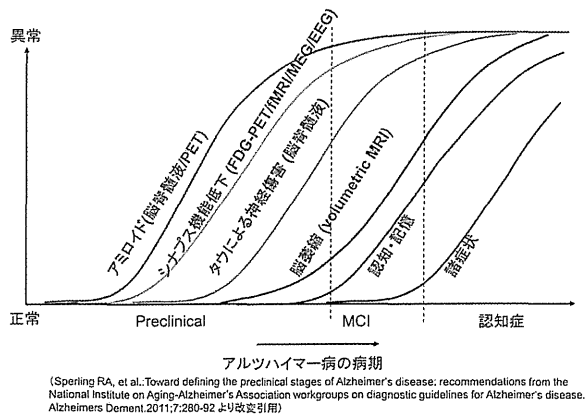


図5 アルツハイマー病の臨床経過とバイオマーカー
正常から、preclinical AD、MCI-prodromal AD、clinical ADと進行するに従ってそれぞれのバイオマーカーが順次異常を示すようになると思われる。

(EMCI) (これに対応して、従来のMCIはlate MCI (LMCI) と称される) を新たに被験者群に加え、ADNIで培われた画像・臨床技術によりプロトコルを発展させた”ADNI-2”プロジェクトが5年計画で認可され、2011年4月にスタートした。2012年4月に公表されたその最新状況は次のとおりである。

2010年6月—2011年3月まで、EMCIのみのリク

ルート、2011年4月より健常者、EMCI、LMCI、早期ADのリクルートが行われている。684例がスクリーンされ、168例が除外、506例が組み入れられた。内訳はNC147例(目標150例)、EMCI 220例(同300例)、LMCI 84例(同150例)、AD 35例(同150例)であり、多数のEMCIが初めて集積された。MRIではaccelerated MPRAGE、IR-SPGRなどの高速撮像法により、従来と同等の質の画像が得られることが確認された。アミロイドPETはF-18標識(半減期約110分)でより汎用性の高いflorbetapir (AV-45) が用いられ、NC 29%、EMCI 42%、LMCI 63%、AD 80%が陽性を示した。ApoE遺伝子のε4アレル陽性率は、全体ではNC 28%、EMCI 39%、LMCI 58%、AD 55%であった。きわめて興味深い結果であるが、EMCI群とLMCI群間でのApoE ε4アレル、アミロイド陽性率の差異から考えると、エピソード記憶障害の程度がより軽度であるという基準で横断的に診断したEMCIが、LMCIの早期段階に完全に一致するわけではなく、AD以外の背景病理を有する症例をより多く含む群である可能性も考えられる。

J-ADNI 後継プロジェクト-J-ANDI-2

わが国でも今後、MCI、preclinical AD などのより早期段階に焦点をあて、新規評価計測技術の確立を目指す J-ADNI 後継プロジェクトを遂行していくことが、きわめて重要と考えられる。このため、2012 年、岩坪を主任研究者として J-ADNI とほぼ同じコアメンバーの体制で J-ADNI-2 の開始が決定され、全国 40 臨床施設 (予定) の参加を得て 2013 年に本格的に被験者組み入れがスタートする予定である。J-ADNI-2 研究では、厚生労働省認知症対策総合研究「J-ADNI2 プレクリニカル AD 研究」、新エネルギー・産業技術総合開発機構 (NEDO) 「IT 融合」委託研究費「脳画像・臨床・IT の融合によるアルツハイマー病超早期診断と先制医療の実現」の他、文部科学省、企業コンソーシアムの支援も得て、J-ADNI と同様の枠組みで研究が進められる。

J-ADNI に比べて対象がより早期の AD にシフトするのが特徴で、アミロイド PET によるスクリーニングでアミロイド陽性の Preclinical AD (150 例) と、J-ADNI と同じ late MCI (100 例)、記憶障害がより軽度の early MCI (100 例) をアミロイド陰性の健常高齢者 (150 例) とともに対象とする。

J-ADNI-2 では、preclinical AD のスクリーニング用のアミロイド PET (^{11}C -PiB, ^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol を使用予定) を含めて、全例で MRI とともにアミロイド PET と FDG-PET が実施される計画であり、将来の介入研究を視野に入れて、より早期の段階におけるバイオマーカーとして MRI、PET の有用性、役割が検討される。

おわりに

2005 年に米国で開始され、日本、欧州、豪州、中国、韓国、台湾など世界的規模で進行している ADNI 研究のうち、米国の ADNI と日本の J-ADNI およびそれぞれの後継プロジェクト、ADNI-2 と J-ADNI-2 の概要と進捗を紹介した。これらの研究で確立される AD の発症と進行度評価の標準的な手法を利用することで、MCI のなかで AD の病理学的背景を有する prodromal AD、さらに臨床症状の発現前段階の preclinical AD までを早期に診断して、DMT の治験対象とするとともに、治療開始後の効果判定も短期間に高い精度で行うことが可能となり、DMT の開発に多大な貢献をすると予想される。すでに米国では、ADNI の成果にもとづいて PS-1 などの遺伝子負荷、

あるいはアミロイド PET 陽性という背景因子を持っている 3 つのコホートを対象にした API (Alzheimer Prevention Initiative)、DIAN (Dominantly inherited Alzheimer Network)、A4 (Anti-Amyloid Asymptomatic Alzheimer) という preclinical AD の段階での早期治療による介入研究が開始されていて、その成果が期待されている。

文献

1. Petersen RC, Aisen PS, Beckett LA, Donohue MC, Gamst AC, Harvey DJ, Jack CR Jr, Jagust WJ, Shaw LM, Toga AW, Trojanowski JQ, Weiner MW. Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): clinical characterization. *Neurology*. 2010;74:201-9.
2. Trojanowski JQ, Vandevert H, Korecka M, Clark CM, Aisen PS, Petersen RC, Blennow K, Soares H, Simon A, Lewczuk P, Dean R, Siemers E, Potter WZ, Weiner MW, Jack CR Jr, Jagust W, Toga AW, Lee VM, Shaw LM; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Update on the biomarker core of the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative subjects. *Alzheimers Dement*. 2010;6:230-8.
3. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, et al.: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011;7:270-9.
4. Iwatsubo T. Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: present status and future. *Alzheimers Dement*. 2010;6:297-9.
5. 岩坪 威、老年精神医学雑誌、2012;23:708-713
6. Okello A, Koivunen J, Edison P, Archer HA, Turkheimer FE, Nägren K, Bullock R, Walker Z, Kennedy A, Fox NC, Rossor MN, Rinne JO, Brooks DJ. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an ^{11}C -PiB PET study. *Neurology*. 2009;73:754-60.
7. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, Snitz BE, James JA, Lopez OL, Aizenstein HJ, Cohen AD, Weissfeld LA, Mathis CA, Klunk WE, De-Kosky ST. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol*. 2009 May;65 (5):557-68. Erratum in: *Ann Neurol*. 2009;65:557-68.
8. Jack CR Jr, Lowe VJ, Weigand SD, Wiste HJ, Senjem ML, Knopman DS, Shiung MM, Gunter JL, Boeve BF, Kemp BJ, Weiner M, Petersen RC; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Serial PiB and MRI in normal, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: implications for sequence of pathological events in Alzheimer's disease. *Brain*. 2009;132:1355-65.

脳疾患への応用（認知症）

加藤隆司*1／新畑 豊*2／伊藤健吾*1

国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部*1／神経内科*2

はじめに

脳領域において、がん診療以外でFDG-PETの普及が期待されているのは、現在保険適応外であるが、変性性認知症であろう。患者数が多く、FDG-PETにより撮像された安静時の脳糖代謝画像は、変性性認知症の診断に役立つことが、数多くのデータによって示されてきた。

本稿では、認知症診断で求められるFDG-PET検査の質的管理、変性性認知症の代表的疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease : AD) を中心に、FDG-PETによる画像診断に関して述べる。

脳FDG-PETの撮像方法

安静時脳FDG-PET画像の撮像は、次の手順で行われる。

被検者は、5分以上の臥位安静の後、FDGを静注する。視覚遮断は、アイマスクあるいは部屋の明かりを落とすことで行う。静注後は、そのままの待機条件で30～60分待機し、その後にエミッションスキャンと減弱補正用のトランスミッションスキャンまたはX線CTスキャンを行う。

J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)¹⁾ プロトコルでは、暗所閉眼臥位の状態で148～222MBqのFDGを静注する。静注後20分間安静にさせた後にトイレに行かせる。静注30分後から30分間のダイナミック収集(5分×6フレーム)またはリストモード収集を行う。収集された画像は、フレーム間のmo-

tion correctionを行い、30～60分間のスタティック画像を作成する。

脳FDG-PET検査の質的管理(がん診療におけるPETとの方法の違い)

1) 投与と待機の条件

変性性認知症の診断のための脳FDG-PETの方法は、がん診療のためのPET検査とは異なる部分がある。

がん診療のPET検査では、明所座位でFDGの静注を行い、投与室から待機室まで自力歩行で移動させる。その後の待機中も特段に厳格な制限を課すことはしない。しかし、変性性認知症のFDG-PET診断に関するエビデンスは、すべて視覚制限、臥位安静で得られてきたものである。がん診療のFDG-PET検査を行ってきた施設が、認知症診断のためのPET検査を行う場合は、臥位安静かつ視覚制限でのFDG投与・待機という条件を実現するために、施設を改修するか、運用方法を変える必要がある。

2) 脳FDG-PETの質的管理の必要性

がん診療のFDG-PETとは異なる脳FDG-PET検査の特殊性は、次の2つであると考えられる。1つ目は、統計学的画像解析を前提として施設を越えてデータを共有することが珍しくない。統計学的画像解析では、画素ごとに統計学的検定を行い、統計量を画素値とする画像を結果として得る。そのため、視覚的には差異が感じられない画像(たとえば、値の差異が5%以下)でも、統計学的には差異が検出される可能性がある。2つ目は、アルツハイマー病の臨床治験において、バイオマー

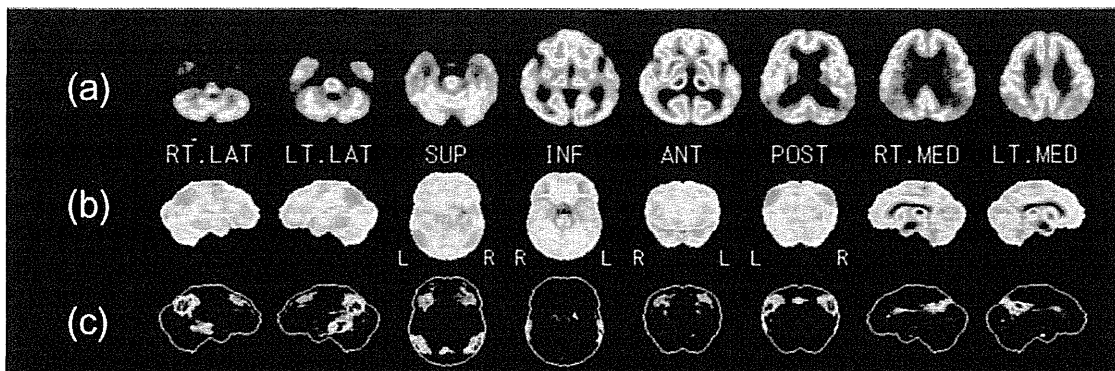


図1 AD患者の脳糖代謝画像

(a)断層像、(b)3D-SSP画像、(c)3D-SSP Zスコア画像。頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部で糖代謝が低下している。

カとして利用することを想定していることである。たとえば、画像を診断上のバイオマーカーとして使う、治療薬の効果評価のためのバイオマーカーとして使用するなどである。

以上のようなレベルでの利用に耐えるようなFDG-PET検査を実施していくことを、今後は求められる場面が出てくると予想される。そのためには、PETカメラの機種、投与量と待機条件、撮像時間、画像再構成などの諸条件を、きちんと評価・管理することが必要である。

3) J-ADNIにおける施設認定プログラム

日本核医学会分子イメージング戦略会議は、PET臨床研究におけるPETイメージングの品質管理に関する指針として、ガイドラインを作成している²⁾。また、多施設共同研究J-ADNIでは、PET QCコア・チームが、FDG-PETとPiB PETに関する方法の標準化と質的管理に関する研究に取り組み、施設認定プログラムを開発・提供している。

同プログラムの中では、PETカメラ、ドーズキャリブレーション、自動投与装置クロスキャリブレーション、PET撮像プロトコル、画像再構成条件、撮像画像データの再現性、ホフマンファントム等の事前のファントム撮像、FDG投与および待機の部屋の条件、FDGの品質管理基準等、多岐にわたるチェックを受けることになる。

4) 統計学的画像解析

FDG-PET画像を使った認知症画像診断では、断層像だけで行われることは少ない。多くの現場では、統計学的画像解析の結果をあわせて参照することが行われている。その代表が3D-SSP (three dimensional stereotactic surface projection)³⁾やeZIS (easy Z-score imaging system)⁴⁾である。

3D-SSPでは、まず各個人FDG脳PET画像の解剖学的標準化を行った後に、標準脳表面上の各点にその垂線方向のある深さ範囲のFDG-PET値を最大投影(MIP: maximum intensity projection)して、脳表面糖代謝画像を作成する。それを元に、上下前後左右の各方向から脳を見た画像を作成する。同様に3D-SSP処理を行った健常対照群被検者の平均と標準偏差を用いて、各患者の標準脳表面画像との間で、画素毎にZスコアを計算し、Zスコアの脳表面画像を作る(図1~3)。

5) アルツハイマー病

ADのFDG-PETは頭頂側頭連合野、後部帯状回~楔前部といった脳後部の糖代謝低下が、その特徴的な所見とされている(図1)。脳糖代謝PETは、ADの病気進行度の指標として見なされるが、個々の症例における実際の変化の進行はさまざまである。また、老年期発症のADでは、初老期発症のADと比較して、頭頂側頭連合野ならびに後部帯状回・楔前部の糖代謝低下が、弱い傾向がある。2011年に、National Institute on Aging (NIA)

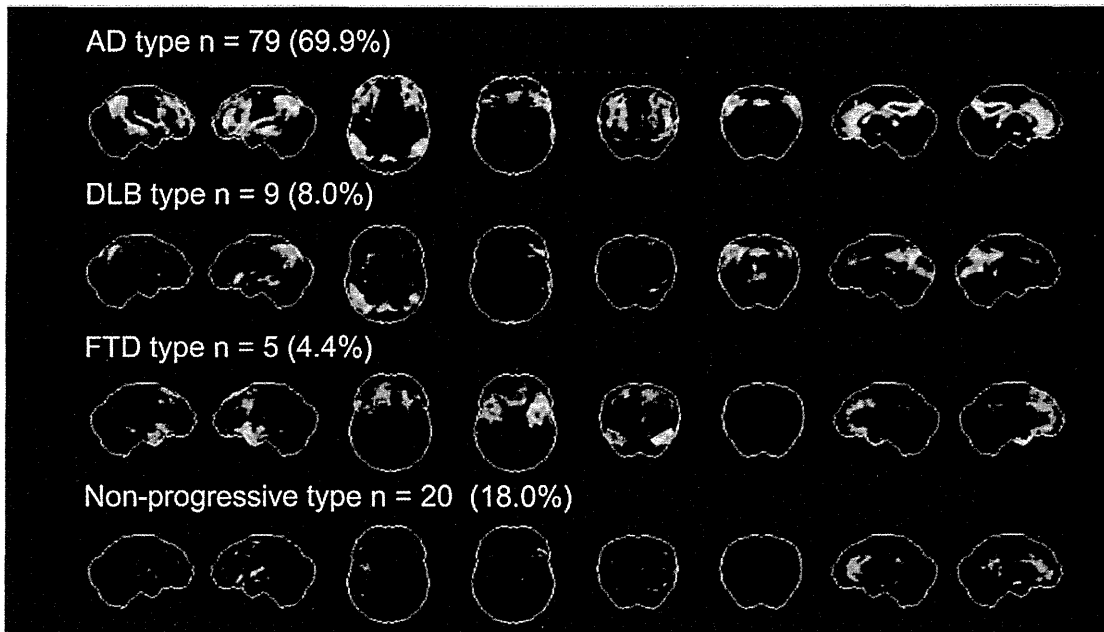


図2 SEAD-JにおけるMCIの脳糖代謝パターン(Zスコア画像)
MCI患者が示す脳代謝変化タイプ。中央読影で判定結果から群毎にまとめ、健常群と比較した低下側のZスコア画像。Non-progressive typeは、非進行性の非変性性疾患が疑われたもの。N数と頻度は、多施設共同研究 SEAD-Jにおける登録時のものである。タイプ名が、そのままその病因を示すものでは必ずしもない。

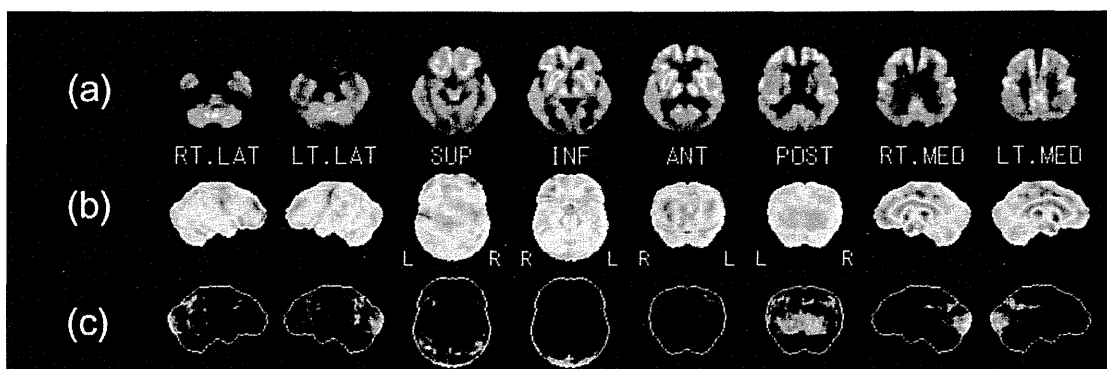


図3 DLB患者の脳糖代謝画像
(a)断層像、(b)3D-SSP画像、(c)3D-SSP Zスコア画像。後頭葉に加えて頭頂側頭連合野、後部帯状回・楔前部で糖代謝が低下している。本例では、線条体の糖代謝が、大脳皮質と比較して相対的に高い。

ならびに Alzheimer's Association (AA) によるワーキンググループから、ADの新しい臨床診断基準が刊行され、FDG-PET画像がバイオマーカーの1つとして研究クライテリアの中に組み入れら

れた(表1)⁹⁾。

AD病因を示すバイオマーカーは、AD病態生理の上流側であるアミロイドβタンパクの沈着を示す指標(アミロイドPET、脳脊髄液(CSF)-Aβ)

表1 バイオマーカを組み入れたAD クライテリア (NIA-AA 2011)

診断区分	AD 病因のバイオマーカ確率	A β (PET or CSF)	神経傷害 (tau, FDG, sMRI)
Probable AD dementia Core clinical criteria に基づく	Uninformative	結果相反 / 判定保留 / 未検査	結果相反 / 判定保留 / 未検査
With three levels of evidence of AD pathophysiological process	Intermediate Intermediate High	判定保留 / 未検査 陽性 陽性	陽性 判定保留 / 未検査 陽性
Possible AD dementia (atypical clinical presentation) Core clinical criteria に基づく	Uninformative	結果相反 / 判定保留 / 未検査	結果相反 / 判定保留 / 未検査
With evidence of AD Pathophysiological process	High but does not rule out second etiology	陽性	陽性
Dementia-unlikely due to AD	Lowest	陰性	陰性

AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging. (McKhann GM, Alzheimers Dement. 7:263-9, 2011 を改変引用)

と下流側の神経変性ないし傷害を示す指標 (CSF-tau, FDG-PET, MRI) に2段階に設定されている (表1)。

軽度認知障害

MCI (mild cognitive impairment: 軽度認知障害) は、正常と認知症の境界領域 (CDR: clinical dementia ratingで0.5相当) を表す認知機能の状態の概念として、Petersenら⁶⁻⁸⁾により提唱・改訂されてきた。サブタイプとして、健忘型 (amnesic type) と非健忘型 (non-amnesic type)、単一の高次脳機能領域だけの障害が生じる単領域型 (single domain type) と複数の領域の障害が生じる多領域型 (multi-domain type) がある。

MCIの病因はheterogeneousであり、その臨床診断基準を満たす疾患として、AD以外に、抑うつ、血管性認知障害、レビー小体型認知症、前頭側頭葉変性症などを挙げることができる。図2は日本における多施設共同研究 SEAD-Jで登録されたMCIで認められた脳糖代謝低下タイプである。このようにADタイプ、DLBタイプ、FTDタイプなど変性性認知症類似の低下パターン⁹⁾のほか、正常や、脳血管障害など、さまざまな所見を呈する可能性がある

このうちAD型を示す場合は、ADの病態をもちADへ移行する可能性が高い¹⁰⁻¹³⁾といえる、AD以外の糖代謝変化の各タイプが、それぞれの種類の病因をもつことを示すか否かは、十分に確かめられたとはいえない。

2011年のNIA-AAの研究クライテリア¹⁴⁾では、CSF A β 、tauやPET、MRIなどの画像を含めたバイオマーカが診断基準に含まれている (表2)。アミロイド β タンパクの沈着を示す指標と下流側の神経変性ないし傷害を示す指標の二段階に設定されているのは、ADの場合と同じである。

レビー小体型認知症

レビー小体型認知症 (DLB: Dementia with Lewy body)¹⁵⁾は、レビー小体が沈着する変性性認知症である。パーキンソン症候群、幻視、認知機能の変動が代表的症状である。

DLBの脳糖代謝低下の特徴は、頭頂側頭連合野と後部帯状回・楔前部の低下に加えて、後頭葉特に一次視覚野が低下することである (図3)¹⁶⁾。ADと比較して、同一レベルの認知機能なら、より広い範囲で糖代謝の低下が認められる傾向がある。なお、DLBでは線条体や視床の脳血流が、大脳皮質と比較して相対的に高くなる傾向が知ら

表2 バイオマーカを組み入れたMCI クライテリア (NIA-AA 2011)

診断区分	AD 病因のバイオマーカ確率	A β (PET or CSF)	神経傷害 (tau, FDG, sMRI)
MCI-core clinical criteria	Uninformative	結果相反/判定保留/未検査	相反/判定保留/未検査
MCI due to AD—intermediate likelihood	Intermediate	陽性 未検査	未検査 陽性
MCI due to AD—high likelihood	Highest	陽性	陽性
MCI—unlikely due to AD	Lowest	陰性	陰性

AD, Alzheimer's disease; A β , amyloid beta peptide; PET, positron emission tomography; CSF, cerebrospinal fluid; FDG, fluorodeoxyglucose; sMRI, structural magnetic resonance imaging. (Albert MS, Alzheimers Dement. 7:270-9, 2011 を引用改変)

れており¹⁷⁾、FDG-PETでも補助的所見として組み合わせることで診断能を上げることが期待できる。

DLBで後頭葉の糖代謝が低下する機序は、十分わかっているとはいえない。後頭葉の低下は、当初認められなくても、経過観察の中で出現することもある。後頭葉の糖代謝は、FDG投与時および待機時の被検者の状態(視覚刺激遮断の程度)により変動が生じやすいことから、信頼性にやや欠けるといわれている¹⁸⁾。

アルツハイマー病の多施設共同研究

ADの根本治療薬(disease modifying drug)が開発段階にある。その治験の評価用のバイオマーカとして、MRIやFDG-PETなど画像を用いることが期待されている。ADの早期診断と進行評価における指標を確立することを1つの目的として、米国では、ADNI(Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)が2005年に始まった¹⁹⁾。現在は、ADNI2が進行中である。日本においても、全国共同臨床研究J-ADNIが2008年から始まった。国内36施設が参加し、AD133例、MCI246例、健常者152例の登録を行った。2013年からは、J-ADNI2が開始される予定である。

参考文献

1) J-ADNI. <http://www.j-adni.org/>

2) 日本核医学会分子イメージング戦略会議. <http://www.jsnm.org/guideline/molecule>

3) Minoshima S et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36(7): 1238-1248, 1995

4) Matsuda H et al: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. Am J Neuroradiol 28(4): 731-736, 2007

5) McKhann GM et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dement 7(3): 263-269, 2011

6) Petersen RC et al: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. Arch Neurol 56(3): 303-308, 1999

7) Petersen RC et al: Current concepts in mild cognitive impairment. Arch Neurol 58(12): 1985-1992, 2001

8) Petersen RC et al: Mild cognitive impairment as a clinical entity and treatment target. Arch Neurol 62(7): 1160-1163, 2005

9) Mosconi L et al: Multicenter standardized 18F-FDG PET diagnosis of mild cognitive impairment, Alzheimer's disease, and other dementias. J Nucl Med 49(3): 390-398, 2008

10) Chetelat G et al: Mild cognitive impairment: Can FDG-PET predict who is to rapidly convert to Alzheimer's disease? Neurology 60(8): 1374-1377, 2003

11) Drzezga A et al: Cerebral metabolic changes accompanying conversion of mild cognitive impairment into Alzheimer's disease: a PET follow-up study. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30(8): 1104-1113, 2003

12) Anchisi D et al: Heterogeneity of brain glucose metabolism in mild cognitive impairment and clinical progression to Alzheimer disease. Arch Neurol

62(11): 1728-1733, 2005

- 13) Hirao K et al: The prediction of rapid conversion to Alzheimer's disease in mild cognitive impairment using regional cerebral blood flow SPECT. *Neuroimage* 28(4): 1014-1021, 2005
- 14) Albert MS et al: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement* 7(3): 270-279, 2011
- 15) McKeith IG et al: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB

Consortium. *Neurology*. 65(12): 1863-1872, 2005

- 16) Minoshima S et al: Alzheimer's disease versus dementia with Lewy bodies: cerebral metabolic distinction with autopsy confirmation. *Ann Neurol* 50(3): 358-365, 2010
- 17) Sato T et al: Deep gray matter hyperperfusion with occipital hypoperfusion in dementia with Lewy bodies. *Eur J Neurol*. 14(11): 1299-1301, 2007
- 18) Herholz K et al: Positron emission tomography imaging in dementia. *Br J Radiol* 80(Spec No 2): S160-167, 2007
- 19) ADNI. <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>

Multislice

CT

2012 BOOK
マルチスライス CT 2012 BOOK

【企画】片田 和広(藤田保健衛生大学)

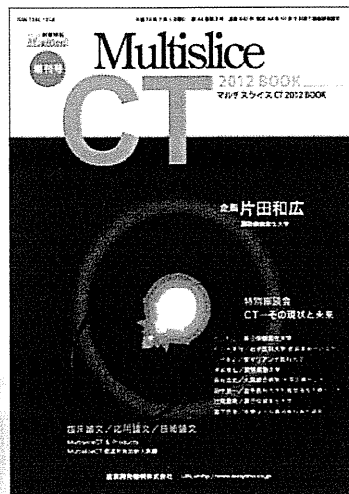
特別座談会

CT~その現状と未来

片田和広/佐々木真理/小林泰之/陣崎雅弘
森谷浩史/田中良一/辻岡勝美/宮下宗治

■臨床論文 ■技術論文

■MultisliceCT都道府県別設置台数一覧



定価 4,500円

ウェブサイトよりご購入いただけます

映像情報

検索

映像情報メディカル編集部 [発行:産業開発機構株式会社]
〒111-0053 東京都台東区浅草橋2-2-10 カナレビル
TEL:03-3861-7051(代) FAX:03-5687-7744 E-mail:sales@eizojoho.co.jp

インターネットよりお求めは
www.eizojoho.co.jp

LETTERS TO THE EDITOR

RESEARCH

RELATIONSHIP BETWEEN LIGHT-INTENSITY PHYSICAL ACTIVITY AND COGNITIVE FUNCTION IN A COMMUNITY-DWELLING ELDERLY POPULATION—AN 8-YEAR LONGITUDINAL STUDY

To the Editor: There is considerable evidence suggesting the beneficial effects of moderate to vigorous physical activity (MVPA) and the negative effects of sedentary behavior on health outcomes.^{1,2} A meta-analysis of 15 prospective studies showed a significant inverse relationship between high levels of physical activity and risk of cognitive decline in cognitively normal older adults,³ but the contribution of light-intensity physical activity and sedentary time to cognitive function is less well known.

Light-intensity physical activity, which includes activities such as washing dishes, ironing, and other routine domestic or occupational tasks,⁴ is the predominant determinant of variability in total daily energy expenditure.⁵ Light-intensity physical activity is particularly important for older adults because they tend to spend a greater portion of their day performing light-intensity physical activity than any other age group.⁶

The purpose of the present study was to examine the relationship between light-intensity physical activity and sedentary time and cognitive decline independent of MVPA in a community-dwelling population aged 60 and older.

Participants were 550 (289 men, 261 women) adults aged 60 and older who completed the second (April 2000 to May 2002) and sixth (April 2008 to May 2010) wave of examinations of the National Institute for Longevity Sciences—Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA)⁷ in Aichi, Japan.

Trained interviewers asked subjects about time spent in physical activity for the past 12 months using a questionnaire developed by the Japanese Lifestyle Monitoring Study Group.⁸ The questionnaire captured the duration of light-intensity physical activity, MVPA, and sedentary time determined by metabolic equivalent (MET) scores (a multiple of the resting metabolic rate) reported in the literature.⁹

Cognitive function was assessed using the Mini-Mental State Examination (MMSE). A decline of at least three points in MMSE score from baseline to follow-up was considered meaningful from a clinical point of view.¹⁰

Education level (>9, ≤9 yr), smoking status (current, former, never), occupation (working or not), depressive symptoms (Center for Epidemiologic Studies Depression

Table 1. Incidence and Odds of Significant Cognitive Decline During the Follow-Up Period According to Quartile of Light-Intensity Physical Activity and Sedentary Time per Day (N = 550)

Light Intensity and Sedentary Time	Second	Third	Highest	P for Trend
	Odds Ratio (95% Confidence Interval)			
Light-intensity physical activity time per day (1.6–2.9 METs)				
Time, hours	1.4–2.3 (138)	2.4–3.6 (137)	≥ 3.7 (139)	
Model 1	0.59 (0.30–1.16)	0.60 (0.30–1.20)	0.50 (0.25–0.99)	.06
Model 2	0.58 (0.28–1.21)	0.53 (0.25–1.12)	0.39 (0.19–0.83)	.02
Model 3	0.58 (0.28–1.20)	0.53 (0.25–1.12)	0.39 (0.18–0.83)	.02
Working				
Yes (n = 155)	0.35 (0.08–1.58)	0.35 (0.09–1.41)	0.37 (0.10–1.47)	.18
No (n = 395)	0.63 (0.26–1.53)	0.61 (0.23–1.60)	0.26 (0.09–0.71)	.01
Education, years				
≤ 9 (n = 189)	0.30 (0.09–0.97)	0.50 (0.15–1.67)	0.26 (0.07–0.94)	.08
>9 (n = 361)	0.84 (0.32–2.26)	0.52 (0.19–1.43)	0.44 (0.17–1.18)	.07
Sedentary time (≤ 1.5 METs)				
Time, hours	11.5–13.0 (137)	13.1–14.2 (137)	≥ 14.3 (139)	
Model 1	1.45 (0.77–2.73)	1.22 (0.65–2.26)	1.97 (1.01–3.86)	.09
Model 2	1.47 (0.74–2.89)	1.37 (0.69–2.70)	2.66 (1.18–5.98)	.03
Model 3	1.57 (0.78–3.16)	1.51 (0.74–3.07)	3.03 (1.29–7.14)	.02
Working				
Yes (n = 155)	2.65 (0.79–8.85)	0.80 (0.27–2.39)	2.04 (0.55–7.65)	.66
No (n = 395)	1.13 (0.45–2.88)	1.85 (0.70–4.88)	3.74 (1.21–11.58)	.02
Education, years				
≤ 9 (n = 189)	2.67 (0.85–8.34)	1.99 (0.66–5.99)	3.90 (1.02–14.94)	.07
>9 (n = 361)	1.48 (0.58–3.79)	1.32 (0.52–3.38)	2.73 (0.87–8.55)	.12

The lowest quartile was used as a reference. Cognitive decline indicated as change of at least three points on the Mini-Mental State Examination. Model 1 was controlled for age, sex, and educational level; Model 2 was controlled as in Model 1 with further control for smoking status, self-rated health, Center for Epidemiological Studies—Depression Scale, sleep duration, whether participant was working, hypertension, myocardial infarction, hyperlipidemia, diabetes mellitus, stroke, and rheumatoid arthritis. Model 3 was controlled as in Model 2 with further control for moderate- to vigorous-intensity physical activity time. Subgroups were controlled as in Model 3 without control for educational level (education group) and occupational level (occupation group). METs = metabolic equivalents of a task.

Scale (CES-D) score ≥ 16 , <16), body mass index (BMI), self-rated health, sleep duration, and history of medical conditions (hypertension, myocardial infarction, hyperlipidemia, diabetes mellitus, stroke, rheumatoid arthritis) were based on answers to the questionnaire and interview.

For all logistic regression analyses, Model 1 was adjusted for age, sex, and educational level. Model 2 was further adjusted for BMI, initial MMSE score, smoking status, self-rated health, CES-D score, education level, sleep duration, occupation, hypertension, myocardial infarction, hyperlipidemia, diabetes mellitus, stroke, and rheumatoid arthritis. Model 3 was further adjusted for MVPA time. The odds of cognitive decline relative to light-intensity physical activity and sedentary time was also analyzed in subgroups of subjects (educational level ≤ 9 vs >9 years, working vs not). All analyses were performed using SAS version 9.1.3 (SAS Institute, Inc., Cary, NC).

There were 96 cases of cognitive decline over a mean follow-up of 8 years in the 550 subjects. Compared with the lowest quartile, the odds of developing cognitive decline were lower (Model 1: odds ratio (OR) = 0.50, 95% confidence interval (CI) = 0.25–0.99; Model 2: OR = 0.39, 95% CI = 0.19–0.83; Model 3: OR = 0.39, 95% CI = 0.18–0.83) in the highest quartile of light-intensity physical activity time, and the dose-related response was significant in Models 2 and 3 (P for trend = .02 for each). In contrast, those in the highest quartile of overall sedentary time were more likely to show cognitive decline than those in the lowest quartile (Table 1). This tendency was also found in subjects who were not working and with lower education, regardless of multivariate control.

This study provides longitudinal evidence associations between light-intensity physical activity time and overall sedentary time and cognitive decline over an 8-year period in community-dwelling adults aged 60 and older. This association remained after controlling for covariates including baseline health status and MVPA time.

These findings have important implications because it may be easier for older adults to increase light-intensity physical activity than to increase vigorous or moderate structured exercise training. This could be particularly important for older adults who tend to spend more time participating in light-intensity physical activity than in more-vigorous activities. Light-intensity physical activity interventions may also be more likely to succeed across a variety of settings, including the workplace.

*SungChul Lee, PhD
Atsumu Yuki, PhD
Yukiko Nishita, MD
Chikako Tange, PhD*

*Department for Development of Preventive Medicine,
Center for Development of Advanced Medicine for
Dementia, National Center for Geriatrics and
Gerontology, Morioka, Obu, Aichi, Japan*

*HeungYoul Kim, PhD
Department of Human Wellness, Tokaigakuen University,
Ukigai-cho, Miyoshi, Aichi, Japan*

*Rumi Kozakai, PhD
Department of Sport Education, School of Lifelong Sport,
Hokusho University, Hokkaido, Japan*

*Fujiko Ando, MD, PhD
Faculty of Health and Medical Sciences, Aichi Shukutoku
University, Nagakute-cho, Aichi, Japan*

*Hiroshi Shimokata, MD, PhD
Department for Development of Preventive Medicine,
Center for Development of Advanced Medicine for
Dementia, National Center for Geriatrics and
Gerontology, Morioka, Obu, Aichi, Japan*

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging staff and participants for their valuable contributions.

Conflict of Interest: The editor in chief has reviewed the conflict of interest checklist provided by the authors and has determined that the authors have no financial or any other kind of personal conflicts with this paper. This work was supported by the Research Funding for Longevity Sciences (22–15) from the National Center for Geriatrics and Gerontology, Japan.

Author Contributions: SungChul Lee: study conception and design, acquisition of data, data analyses and interpretation, manuscript preparation. Atsumu Yuki, Yukiko Nishita, Chikako Tange, HeungYoul Kim, and Rumi Kozakai: acquisition of data. Fujiko Ando and Hiroshi Shimokata: acquisition of subjects and data, interpretation, manuscript preparation and study supervision.

Sponsor's Role: None.

REFERENCES

1. Katzmarzyk PT, Church TS, Craig CL, et al. Sitting time and mortality from all causes, cardiovascular disease, and cancer. *Med Sci Sports Exerc* 2009;41:998–1005.
2. Healy GN, Wijndaele K, Dunstan DW, et al. Objectively measured sedentary time, physical activity, and metabolic risk: The Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (Aus-Diab). *Diabetes Care* 2008;31:369–371.
3. Sofi F, Valecchi D, Bacci D, et al. Physical activity and risk of cognitive decline: A meta-analysis of prospective studies. *J Intern Med* 2011;269:107–117.
4. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: An update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:S498–S504.
5. Donahoo WT, Levine JA, Melanson EL. Variability in energy expenditure and its components. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:599–605.
6. Westertep KR. Physical activity as determinant of daily energy expenditure. *Physiol Behav* 2008;93:1039–1043.
7. Shimokata H, Ando F, Niino N. A new comprehensive study on aging—the National Institute for Longevity Sciences, Longitudinal Study of Aging (NILS-LSA). *J Epidemiol* 2000;1(Suppl):S1–S9.
8. Iwai N, Yoshiike N, Saitoh S, et al. Leisure-time physical activity and related lifestyle characteristics among middle-aged Japanese. *J Epidemiol* 2000;10:226–233.
9. Talor HL, Jacobs DR, Schucker B, et al. A questionnaire for the assessment of leisure-time physical activities. *J Chron Dis* 1978;31:741–755.
10. Bachman DL, Wolf PA, Linn RT, et al. Incidence of dementia and probable Alzheimer's disease in a general population: The Framingham Study. *Neurology* 1993;43:515–519.

A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment

Takao Suzuki^{1*}, Hiroyuki Shimada², Hyuma Makizako², Takehiko Doi², Daisuke Yoshida², Kengo Ito³, Hiroshi Shimokata⁴, Yukihiko Washimi⁵, Hidetoshi Endo⁶, Takashi Kato³

1 Research Institute, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan, **2** Section for Health Promotion, Department for Research and Development to Support Independent Life of Elderly, Center for Gerontology and Social Science, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan, **3** Department of Clinical and Experimental Neuroimaging, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan, **4** Department for Development of Preventive Medicine, Center for Development of Advanced Medicine for Dementia, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan, **5** Department of Cognitive Disorders, Hospital of National Center for Geriatrics and Gerontology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan, **6** Department of Comprehensive Geriatric Medicine, Hospital of National Center for Geriatrics and Gerontology, National Center for Geriatrics and Gerontology, Obu, Aichi, Japan

Abstract

Background: To examine the effect of multicomponent exercise program on memory function in older adults with mild cognitive impairment (MCI), and identify biomarkers associated with improvement of cognitive functions.

Methodology/Principal Findings: Subjects were 100 older adults (mean age, 75 years) with MCI. The subjects were classified to an amnesic MCI group (n=50) with neuroimaging measures, and other MCI group (n=50) before the randomization. Subjects in each group were randomized to either a multicomponent exercise or an education control group using a ratio of 1:1. The exercise group exercised for 90 min/d, 2 d/wk, 40 times for 6 months. The exercise program was conducted under multitask conditions to stimulate attention and memory. The control group attended two education classes. A repeated-measures ANOVA revealed that no group × time interactions on the cognitive tests and brain atrophy in MCI patients. A sub-analysis of amnesic MCI patients for group × time interactions revealed that the exercise group exhibited significantly better Mini-Mental State Examination ($p=.04$) and logical memory scores ($p=.04$), and reducing whole brain cortical atrophy ($p<.05$) compared to the control group. Low total cholesterol levels before the intervention were associated with an improvement of logical memory scores ($p<.05$), and a higher level of brain-derived neurotrophic factor was significantly related to improved ADAS-cog scores ($p<.05$).

Conclusions/Significance: The results suggested that an exercise intervention is beneficial for improving logical memory and maintaining general cognitive function and reducing whole brain cortical atrophy in older adults with amnesic MCI. Low total cholesterol and higher brain-derived neurotrophic factor may predict improvement of cognitive functions in older adults with MCI. Further studies are required to determine the positive effects of exercise on cognitive function in older adults with MCI.

Trial Registration: UMIN-CTR UMIN000003662

Citation: Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, et al. (2013) A Randomized Controlled Trial of Multicomponent Exercise in Older Adults with Mild Cognitive Impairment. PLoS ONE 8(4): e61483. doi:10.1371/journal.pone.0061483

Editor: André Aleman, University of Groningen, Netherlands

Received: November 16, 2011; **Accepted:** March 7, 2013; **Published:** April 9, 2013

Copyright: © 2013 Suzuki et al. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Funding: This study was supported in part by a grant from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare (Project for optimizing long-term care; B-3) and a Grant-in-Aid for Scientific Research from the Ministry of Education and Culture of Japan. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Competing Interests: The authors have declared that no competing interests exist.

* E-mail: suzutaka@ncgg.go.jp

Introduction

Alzheimer's disease (AD) places a considerable and increasing burden on patients, caregivers and society. The number of older adults living with AD is predicted to increase from the current 26.6 million to 106.2 million by 2050 globally. [1] The current standard of care for mild to moderate AD involves treatment with acetylcholinesterase inhibitors to improve cognitive function. The *N*-methyl-d-aspartate antagonist memantine has also been reported to improve cognitive function in patients with moderate to severe AD. [2] While these drugs improve the symptoms of AD,

they do not have substantial disease-modifying effects. [3] Thus, attempts have been made to identify individuals at increased risk of AD, and to test interventions that might delay the progression of prodromal symptoms of dementia.

An association has been proposed between regular participation in physical activity, especially aerobic exercise, and a variety of cognitive benefits. [4,5,6,7,8] Several meta-analyses have reported that physical activity is associated with improvements in attention, processing speed, and executive function in older adults with and without cognitive impairments. [9,10,11] However, these studies produced some inconsistent findings, with some reporting

cognitive gains in memory function [10,11] and other study reporting equivocal results. [9]

Evidence from neuropsychological and neuroimaging studies has suggested that mild cognitive impairment (MCI) represents a clinical prodrome to degenerative dementias such as AD. [12] For example, a population-based study in Sweden reported that the relative risks of progression to dementia in a 3-year follow-up in subjects with mild, moderate, and severe cognitive impairment (without dementia), were 3.6, 5.4, and 7.0, respectively. [13] However, of the individuals with MCI, 11% remained stable, and 25% exhibited an improvement in cognitive function between baseline and follow-up observation. [13] This variation in MCI populations should be examined to facilitate the development of interventions for inhibiting the progression of dementia. Several randomized controlled trials (RCTs) have been conducted to investigate the effects of exercise or physical activity on cognitive function in older adults with MCI. [4,5,6,7,8] These studies have revealed the effects of exercise or physical activity on cognitive function, including executive function, in older adults with MCI. However, the effect of exercise on memory function in this population remains unclear.

The precise neurobiological mechanism for the improvement of cognitive functions remains unknown, however a large number of rodent studies suggest a central role of certain molecules such as brain-derived neurotrophic factor (BDNF), insulin-like growth factor (IGF-1), and vascular endothelial growth factor (VEGF). The molecules have been shown to facilitate neurogenesis in the hippocampus, promote synaptic plasticity in the hippocampus and cerebral cortex, and angiogenesis and enhance growth and protection of neurovasculature. [14,15] In fact, some neuroimaging studies of human subjects revealed that aerobic exercise increased hippocampal volume, [16] and gray and white matter regions including the cingulate cortex, supplementary motor cortex, inferior frontal gyrus, and superior temporal gyrus. [17]

The present randomized trial was designed to test whether a 6-month supervised multicomponent exercise program could reduce the rate of cognitive decline, especially in memory function, and reduce the rate of brain volume decline among older adults with MCI. The multicomponent exercise program included aerobic exercise, muscle strength training, and postural balance retraining, because previous reviews suggested that combined aerobic exercise and strength training interventions improved attention and working memory to a greater extent than aerobic exercise alone. [11,18] We explored the biomarkers for identifying improvement of cognitive functions. Serum total cholesterol (T-cho), hemoglobin A1c (HbA1c), BDNF, and VEGF levels at baseline were used as potential predictors.

Methods

CONSORT checklist and the protocol for this trial is available as supporting information; see **Checklist S1** and **Protocol S1**.

Participants

Subjects in this study were recruited from two volunteer databases ($n = 1,543$), which included elderly individuals (65 years and over) selected either by random sampling or when they attended a medical check-up in Obu, Japan. Inclusion criteria specified that prospective participants were community-dwelling individuals aged 65 years and over. A total of 528 prospective participants with a Clinical Dementia Rating (CDR) of 0.5, or who complained of memory impairment, were recruited in the first round of eligibility assessments. Of these, 135 subjects satisfied the requirements of the second round of eligibility assessments, which

included neuropsychological tests, which included language and memory tests, attention and executive function tests, clinical diagnosis, activities of daily living (ADL), educational level, and magnetic resonance imaging. Thirty-five subjects were excluded, meaning that a total of 100 subjects took part in the study (mean age, 75.4 ± 7.1 years; 65–95 years, men $n = 55$, 51%). All subjects met the definition of MCI as per the Petersen criteria. [19] All MCI subjects had objective impairments in either episodic memory and/or executive functioning at least 1.5 standard deviations below the age-adjusted mean for at least one of the neuropsychological tests. Final classification of subjects was based on the above factors and consensus of a team of neuroscientists. Exclusion criteria included a CDR = 0, or a CDR of 1–3, a history of neurological, psychiatric, or cardiac disorders or other severe health issues, use of donepezil, impairment in basic activities of daily living (ADL), and participation in other research projects. Subjects were classified to an amnesic MCI group (aMCI) ($n = 50$) with neuroimaging measures, and other MCI group ($n = 50$) before the randomization. Then, the subjects in each group were randomly assigned to either a multicomponent exercise or an education control group using a ratio of 1:1. Participant characteristics at the beginning of the study are shown in **Table 1**. We confirmed that there were no significant differences in demographic characteristics, physical performance, or instrumental ADL levels between the exercise and control groups. Fifty subjects with aMCI (mean age, 76.0 ± 7.1 years; 65–92 years, men $n = 27$, 54%) were selected from among the subjects to participate in a sub-analysis. All subjects included the aMCI group agreed to measure functional neuroimaging tests. This sub-analysis was limited to aMCI patients because aMCI is most likely to progress to AD. [20] Objective memory impairment to determine aMCI was defined as a lower memory score on the Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R) Logical Memory II. [21]

Ethics

The Ethics Committee of the National Center for Geriatrics and Gerontology approved the study protocol. The purpose, nature, and potential risks of the experiments were fully explained to the subjects, and all subjects gave written, informed consent before participating in the study. The subjects had the capacity to consent because they maintained general cognitive function and daily activities.

Interventions

The six-month, multicomponent exercise program included biweekly 90-minute sessions involving aerobic exercise, muscle strength training, postural balance retraining, and dual-task training. In addition, the exercise program included a focus on promoting exercise and behavior change. Two trained physiotherapists involved in geriatric rehabilitation conducted each intervention. Each exercise class contained 16–17 participants, and each supervised session began with a 10-min warm-up period and stretching exercise, followed by 20 min of muscle strength exercise. The subjects then practiced aerobic exercise, postural balance retraining, and dual-task training for 60 min. In the aerobic exercise and postural balance retraining, subjects underwent circuit training, including stair stepping, endurance walking, and walking on balance boards. The mean intensity of the aerobic exercise was approximately 60% of maximum heart rate which was similar to the intensity used in previous studies. [4,6] Eleven of the 40 classes during the six-month intervention period included approximately 20–30 minutes of consecutive outdoor walking. In the dual-task training sessions, subjects performed concurrent cognitive tasks during exercise. For example, the subjects in the