

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461783

研究課題名(和文)FDG PETによる発症前アルツハイマー病診断の有用性に関する研究

研究課題名(英文)Utility of FDG-PET for diagnosis of preclinical Alzheimer's disease

研究代表者

田淵 肇 (Tabuchi, Hajime)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：10286578

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：慶應義塾大学病院予防医療センターでスーパー癌ドック(全身FDG-PET検査)を受診した症例のうち、文書にて同意が得られた35例に対して脳FDG-PETを追加撮像し、MRI検査、認知機能検査、心理検査等を実施した。35例中4例においてFDG-PET上でpreclinical ADを疑う所見(陽性所見)が認められた。陽性であった4例いずれの対象者も、MRI検査や神経心理学的検査上で検査所見の特記すべき異常はなく、認知機能低下を示唆する訴えもなかった。陽性4例中の1例については、告知後の気分・不安評価尺度において心理状態の悪化が認められた。

研究成果の概要(英文)：Of those who accepted cancer screening (early detection of cancer by FDG-PET) at Keio university hospital preventive medicine center, 35 individuals were taken an additional image of brain FDG-PET, and underwent brain MRI, cognitive testing, and psychological tests. In 35 participants, four subjects had positive findings on brain FDG-PET, which suggested preclinical Alzheimer's disease. However, there were no abnormal findings on brain MRI and no declines in performance on neuropsychological tests in them. Also, they didn't complain subjective cognitive impairments. After telling the results of FDG-PET to participants, the mood and anxiety scores changed for the worse on one FDG-PET positive subject.

研究分野：精神神経科学

キーワード：人間ドック FDG-PET アルツハイマー病 発症前診断

1. 研究開始当初の背景

わが国の急速な高齢化に伴い、認知症患者の数は今後急速に増加すると予想されている。治療法・予防法に向けた多数の臨床試験が進行中であるにもかかわらず、認知症の半分以上を占めるアルツハイマー病(以下:AD)の根本治療、進行抑制法は確立されていない。根治療法として期待されたアミロイド、タウに対するワクチン・抗体療法などが、これらの除去には効果を示したが、認知機能低下の改善につながらないことなどから、近年、ADの発症予防を標的とした治療法が注目を集めている。米国ではAD関連遺伝子のキャリアなどAD発症のリスクが高い対象者に、無症状の段階から治療介入する試験が始まりつつある(Reiman EM, J Alzheimers Dis. 2011)。

これらの試験対象者の発症前診断には、PETによるアミロイドイメージングの有用性が示されている。2011年には四半世紀ぶりにNIA-AAによる新たなADの診断基準が提唱され、ADだけでなくその前段階である、MCI due to AD (prodromal AD)やpreclinical ADといった発症前診断にも言及されている(McKhann GM, Alzheimers Dement. 2011)。Preclinical ADはさらに3つのstageに分類され、最も早期であるStage1はアミロイド検査が陽性(PETもしくは髄液)であることと定義されている(Sperling RA, Alzheimers Dement. 2011)。しかしアミロイドPETはいまだ研究目的での使用に限定されており、preclinical ADの診断基準は臨床目的でなく、あくまで研究目的であることも示されている。

Stage2ではアミロイド検査陽性に加え、神経変性を示唆する他のbiomakerが陽性となる。その1つとして、FDG-PETの有用性が示されている。FDG-PETはがん検診などにも使用される最も一般的なPET検査であり、AD患者や軽度認知機能障害(mild cognitive impairment; MCI)患者における知見が蓄積されつつある。認知症の専門医療機関では、自費診療となるが、診断目的で検査が実施されることもある。FDG-PETによる発症前診断に関する報告はまだ散見される程度であるが、Mosconi, L.らによる海馬周囲の代謝低下に注目した検討によれば、感受性・特異性は、それぞれ83、81%であったとされている(Mosconi L, Neurobiol Aging 2008)。

Stage3へ進行すると、アミロイド、およびFDG-PET等のbiomakerが陽性であると同時に、詳細な検査で確認できるごく軽度な認知機能障害が認められるとされている。従来からMCIの前段階(preMCI)としては、他覚的にははっきりとした認知機能がないが自覚的な認知機能障害を訴えるSubjective Cognitive Impairment (SCI)などの概念が提唱されている(Reisberg B, Int Psychogeriatrics, 2008)。SCIの臨床症状に関して、健常者に比べMCIやADへと移行していく割合が多いと

の報告もある一方で(Wang L, J Am Geriatr Soc, 2004)、「うつ」や「不安」との関連から論じられることも多く、biomakerを使用して発症前診断された対象者に関する検討はほとんどない。またSCIに関する定義が曖昧であることから、これらの研究の信頼性に関する疑問の声も少なくない(Abdulrab, Eur Psychiatry, 2008)。

2. 研究の目的

今後、比較的広く利用されているFDG-PETを利用した発症前診断に、認知機能障害や気分の評価を加えることで、利用しやすく有用性の高い発症前診断が可能になると思われる。発症前診断された対象者を追跡調査することは、FDG-PETによる発症前診断の確立につながる可能性がある。

一方で、根治療法がない現在、発症前診断(ハイリスク群であること)の告知については十分な配慮が必要と思われるが、発症前診断告知に関する心理的影響については、まだほとんど明らかでない。AD患者を親に持つ家族を対象に、発症前診断(ApoE関連遺伝子)の告知による心理的リスクを調査した結果によれば、検査陰性者では告知により気分が安定するなどのメリットがあり、陽性者では告知を受けなかった群との間で差がみられなかったことから、告知によるリスクは認められなかったとの報告がある(Robert C, N Engl J Med. 2009)。発症前検査はさらに広く行われていく可能性が高く、告知による心理的影響が検討される必要がある。

本研究では、まず時間横断研究として、研究参加者に施行されたFDG-PETの結果から、ADパターン(海馬傍回部 帯状回後部や楔前部での糖代謝の低下)の対象者を抽出し、認知機能検査成績や気分障害について、FDG-PETで健常であった対象者と比較検討することで、発症前診断における認知機能障害や気分障害などの臨床症状を明らかにする。また時間縦断研究としてADパターンを示した対象者の認知機能等の変化を追跡調査し、認知機能障害が進行しやすい対象者のFDG-PETパターンを抽出することで、発症前診断に関するエビデンスを蓄積する。さらに告知による心理的影響についても追跡調査により明らかにする。

3. 研究の方法

慶應義塾大学病院予防医療センターでスーパーがんドック(全身FDG-PET)および脳ドックを受診される対象者のうち、本研究への同意が得られた対象者について、脳FDG-PETを追加撮像し、MRI等の画像検査、認知機能検査を追加実施する。気分/不安評価については、結果告知時、告知の6週後、6ヶ月後、にも聞き取り調査を行う。さらにFDG-PETでアルツハイマー病パターンを呈した対象者は、引き続き慶應義塾大学メモリークリニックで画像検査や認知機能検査など

を実施ながら追跡調査する。

(1) 対象

予防医療センターでの全身 FDG-PET および脳ドック受検者のうち、協力に同意が得られた非認知症対象者

(2) 方法

本研究への参加を希望する対象者に対し、本人の自由意志による同意を文書にて得る。同意が得られた対象者に、スーパー癌ドック検診において脳 FDG-PET を追加撮像する。また認知機能検査 (Mini mental state examination (MMSE), Clock drawing test (CDT), Raven 's coloured progressive matrices (RCPM), Rey auditory verbal learning test (RAVLT), Rey-Osterrieth complex figure test (ROCFT), logical memory subtest of WMS-R (LM), modified Stroop test (mST), trail making test (TMT), and verbal fluency test (VFT)) および心理検査 (Apathy scale, Center for Epidemiological Studies Depression Scale (CES-D), The Impact of Event Scale (IES), and Beck Anxiety Inventory (BAI).) を実施する。

脳 PET でアルツハイマー型認知症パターンを示し異常と判定された対象者については、全身 FDG-PET の検査結果報告とともに “脳代謝の異常所見” と文書にて告知し、認知機能が正常であった場合でも、当院メモリークリニックの外来受診を薦める (告知を希望しなかった対象者には結果は伝えない)。メモリークリニックの受診は自由意志であり、受診された場合は経過をフォローし (認知症疑いとして通常の保険診療となる) AD 発症時には通常診療で行われている通りの治療的介入を行う。診療内容は、通常診療で行われる問診に加え、MRI, SPECT 等の画像検査や神経心理検査を初診時と 1 年ごとに追加実施する。

研究参加の同意が得られた対象者のうち、告知を希望した対象者については FDG-PET の結果告知 6 週間後、6 ヶ月後に聞き取りにより心理検査を実施する。告知を希望しない対象者についても、検査の 6 週間後、6 ヶ月後に聞き取りによる心理検査を実施する。

脳 PET の AD パターンの判定は、当面 PET 画像の視覚的評価で行う。さらに今後は健常者のデータベースを作成中し、統計的診断手法がある程度確立された際には統計的なカットオフ値等を設定して判定を補強する。

4. 研究成果

慶應義塾大学病院予防医療センターでスーパー癌ドック (全身 FDG-PET 検査) を受診した症例のうち、文書にて同意が得られた 35 例 (女性 9 名、男性 26 名、平均年齢 62.5 ± 11.8 歳) に対して脳 FDG-PET を追加撮像し、MRI 検査、認知機能検査、心理検査等を実施した。気分・不安の評価尺度である CES-D, IES, STAI については、FDG-PET 検査や認知機能検査の結果の告知後 6 週間後、6 ヶ

月後、1 年後に再実施し、検査結果告知後の気分・不安の変化を評価した。

当初の研究計画においては、スーパー癌ドックを受診した症例すべてを対象に研究内容を説明し、協力をお願いする予定であった。しかし倫理委員会より「身体疾患に関する不安のため受診した癌ドック受診者に対して、脳疾患の研究への協力を求めるのは望ましくない。そのため、癌ドックを受診すると同時に、脳ドック (MRI による脳ドック) を受診した方のみで説明・協力依頼すべきである」との指導があった。そのため、対象者は FDG-PET による癌ドックと同時に MRI による脳ドックを受診した方のみとなり、当初の研究計画に比べ、協力依頼する対象者が大幅に減少されたため、同意が得られた研究協力者は計 35 例に限られた。

上記の理由により、当初計画していた脳 FDG-PET 健常群とアルツハイマーパターンを示した群との群間比較をするため必要な症例数を得ることができなかった。また脳 FDG-PET の健常者データベースの作成も困難であった。結果告知の影響については、35 例すべての対象者が結果告知を希望したため、結果を告知された対象者と告知されなかった対象者による心理検査結果の差異を調査することができなかった。

35 例中 4 例において FDG-PET 上で preclinical AD を疑わせる所見 (検査陽性) が認められた。4 例いずれの対象者も、神経心理学的検査上、特記すべき検査所見の低下はなく、認知機能低下は示唆されなかった。MRI 所見も正常範囲内であり、自覚的な認知機能低下の訴えもなかった。陽性者の 1 例については、告知後の気分・不安評価尺度において心理状態の悪化が認められており、さらなる長期評価が必要であると考えられている。

今回の調査では、当初計画されていたほどの成果は得られなかったが、発症前診断に関する結果告知の影響についての調査の重要性が示唆された。今後もアルツハイマー病の発症前診断のニーズは高まることが予想される。そのため、発症前診断の精度を高めると同時に、告知による心理的影響に関する知見の蓄積が極めて重要であると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 10 件)

Yagi T, Ito D, Sugiyama D, Iwasawa S, Tabuchi H, Konishi M, Araki M, Saitoh N, Mimura M, Suzuki N: Diagnostic accuracy of neuropsychological tests for classification of dementia. *Neurol Asia*, 21:47-54, 2016. (査読あり)

沖村宰, 田淵肇, 三村将: 神経認知障害認知症に於ける疾患概念形成を知ることの重要性. *臨床精神医学*, 45:215-221, 2016. (査読なし)

船木圭, 田淵肇: 認知症患者はどの程度

の病識を持てるか. 精神科治療学, 30(9): 1207-1212, 2015. (査読なし)

田淵肇, 三村將: 老年期うつ病と認知症; 認知症と他疾患の見分け方-治る認知症を見逃さない. 日本医事新報, 4749: 31-35, 2015. (査読なし)

田淵肇, 沖村宰, 三村將: 神経認知障害群(NCD)の神経認知領域; その概念と評価をめぐる現状と課題 DSM-5における神経認知障害(NCD)の神経認知領域-その背景と意義. 老年精神医学雑誌, 26(3): 237-241, 2015. (査読なし)

三村將, 村松太郎, 田淵肇, 内田裕之, 谷英明: 臨床医学の展望-30領域のトピックス 精神・心身医学. 日本医事新報, 4740: 78-81, 2015. (査読なし)

Takahata K, Saito F, Muramatsu T, Yamada M, Shirahase J, Tabuchi H, Suhara T, Mimura M, Kato M: Emergence of realism: Enhanced visual artistry and high accuracy of visual numerosity representation after left prefrontal damage. Neuropsychologia, 57: 38-49, 2014. (査読あり)

Tabuchi H, Konishi M, Saito N, Kato M, Mimura M: Reverse Fox test for detecting visuospatial dysfunction corresponding to parietal hypoperfusion in mild Alzheimer's disease. Am J Alzheimers Dis Other Demen, 29(2), 177-182, 2014. (査読あり)

沖村宰, 田淵肇, 三村將: 米国 DSM-5 おける精神疾患、神経認知症群-アルツハイマー病による認知症または軽度認知障害を中心に. 臨床精神医学, 43(増刊号): 173-179, 2014. (査読なし)

沖村宰, 田淵肇, 三村將: アルツハイマー病による認知症または軽度認知障害. 老年精神医学雑誌, 25(8): 858-861, 2014. (査読なし)

[学会発表](計15件)

山縣文, 小西海香, 齊藤菜穂, 田淵肇, 三村將: 顕著な視覚構成障害と漢字失書を呈した若年性アルツハイマー病疑いの1例. 第39回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2015.12.10-11, ベルサール渋谷ファースト(東京都渋谷区)

堀込俊郎, 小西海香, 齊藤菜穂, 田淵肇, 三村將: 顕著な漢字失書を呈したアルツハイマー病疑いの1例. 第39回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2015.12.10-11, ベルサール渋谷ファースト(東京都渋谷区)

田淵肇: てんかん性健忘. 第39回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2015.12.10-11, ベルサール渋谷ファースト(東京都渋谷区)

馬島恭子, 緒方雄史, 長田高志, 田淵肇, 亀山征史, 山縣文, 三村將, 鈴木則宏, 村上康二: Florbetabenを用いたアミロイドイメージングの検討. 第34回日本認知症学会学術総会, 2015.10.2-4, リンクステーション青森(青森県青森市)

伊達悠岳, 伊東大介, 田淵肇, 緒方雄史, 亀山征史: 人間ドック受診者を対象とした脳FDG-PET検査と結果告知が及ぼす心理変化の検討. 第112回日本内科学会講演会, 2015.4.10-12, みやこめっせ(京都府・京都市)

Konishi M, Tabuchi H, Yamagata B, Ito D, Mimura M: False recognition memory in Rey auditory-verbal learning test for mild cognitive impairment. The 12th International Conference of Alzheimer's & Parkinson's diseases (ADPD2015) 2015.3.18-22, Nice (France)

Tabuchi H, Konishi M, Ito D, Yamagata B, Oka M, Mimura M: Assessment of neuropsychological features in mild dementia with Lewy bodies. The 12th International Conference of Alzheimer's & Parkinson's Diseases (ADPD2015), 2015.3.18-22, Nice (France)

久住呂友紀, 伊東大介, 八木拓也, 田淵肇, 杉山大典, 三村將, 鈴木則宏: 認知症診断における各種神経心理学的検査の有効性の比較検討. 第33回日本認知症学会学術総会, 2014.11.29-12.1, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

杉原正子, 高田武人, 船山道隆, 田淵肇, 加藤元一郎, 三村將, 池内健: 進行性の非流暢性失語を呈した遺伝性白質脳症(HDLs)確定診断の1例. 第38回日本高次脳機能障害学会学術総会, 2014.11.28-29, 仙台国際センター(宮城県仙台市)

Tabuchi H, Konishi M, Ito D, Yamagata B, Oka M, Mimura M: Utility of neuropsychological battery for discerning Dementia with Lewy bodies from Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014, 2014.7.12-17, Copenhagen(Denmark)

Tabuchi H, Konishi M, Ito D, Saito N, Kato M, Mimura M: Neuropsychological predictors of conversion to Alzheimer's disease in patients with mild cognitive impairment. American Association for Geriatric Psychiatry's 2014 Annual Meeting, 2014.3.14-17, Orlando(USA).

小西海香, 齊藤文恵, 寺澤悠里, 梅田聡, 福永篤志, 田淵肇, 三村將, 加藤元一郎, 鹿島晴雄: 前頭葉機能検査における健常日本人データの検討-WCST(慶應版) 語想起、修正ストループ課題. 第37回高次脳機能障害学会学術総会, 2013.11.29-30, 島根県民会館(島根県松江市)

伊達悠岳, 伊東大介, 田淵肇, 緒方雄史, 亀山征史, 荒木真知子, 村上康二, 三村將, 鈴木則宏: 人間ドック受診者を対象とした脳FDG-PET検査と結果告知が及ぼす心理変化の検討. 第32回日本認知症学会学術集會, 2013.11.8, キッセイ文化ホール(長野県・松本市).

Konishi M, Tabuchi H, Ito D, Mimura M:
Serial position effects in Rey Auditory
Verbal Learning Test for mild cognitive
impairment. The 8th International Congress
on Vascular Dementia (ICVD 2013) & The 1st
Cognitive Impairment European Meeting,
2013.10.17-20, Athens(Greece)

Tabuchi H, Konishi M, Kato M, Mimura M:
Visual delayed recall as a predictor of
conversion to Alzheimer ' s disease in
patients with amnesic mild cognitive
impairment. Alzheimer ' s Association
International Conference 2013,
2013.7.13-18, Boston(USA)

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

なし

6. 研究組織

(1)研究代表者

田淵 肇 (Tabuchi Hajime)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：10286578

(3)連携研究者

伊東 大介 (Ito Daisuke)

慶應義塾大学・医学部・講師

研究者番号：80286450