

平成 26 年 5 月 14 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591760

研究課題名(和文) 認知症に対する画像診断の有用性に関するシステマティックレビュー

研究課題名(英文) Systematic review for imaging of dementia

研究代表者

二橋 尚志 (NIHASHI, TAKASHI)

名古屋大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50464144

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,000,000円、(間接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：認知症の画像診断について、Dementia with lewy body (DLB) をAlzheimer disease (AD)を中心とした他の認知症から鑑別する診断能、Frontotemporal lobar dementia (FTLD)に対する同様の鑑別診断能、Mild cognitive impairment (MCI)の診断能、さらにMild cognitive impairment (MCI)からAlzheimer disease (AD)への進展を予測する予後予測能を対象テーマとし、2000年から2013年においてPubMedに収載された英語論文、総数27986件を検討した。

研究成果の概要(英文)： To quantitatively synthesize the test performance of imaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for diagnosis of dementia, we conducted a systematic review and meta-analysis, with particular emphasis on comparative effectiveness.

We focused on differential diagnosis of dementia with Lewy bodies (DLB) and Frontotemporal lobar dementia (FTLD). In addition, diagnosis of mild cognitive impairment (MCI) is important theme, that is, prediction of Alzheimer disease (AD) converter and differential diagnosis of whether MCI or normal subject, or MCI or AD, etc. We searched PubMed (from January 2000 until December 2013) for English language publications, and totally reviewed 27986 publications. About the diagnosis of the MCI, we evaluated the evidence of functional MRI, diffusion tensor imaging, and perfusion imaging, using MRI, which had the potential to be innovative technology.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：認知症 バイオマーカー 画像診断

### 1. 研究開始当初の背景

認知症に対する画像診断の急速な進歩に伴い、magnetic resonance imaging (MRI) を用いた脳体積評価、脳血流 Single photon emission computed tomography (SPECT)、positron emission tomography (PET)等の核医学的手法、さらにはアミロイドイメージング等の認知症に対する分子イメージングの有用性が報告されてきた。すでに、これらの検査手法は、認知症のマネジメントには欠かせない日常的検査手段となっているものもある。

そこで、既存の研究に報告されている内容を系統的に評価・統合し、認知症の画像検査の有用性に関する信頼の置ける科学的証拠を構築する必要性が生じている。

### 2. 研究の目的

システマティックレビューは既存の臨床研究を系統的に評価・要約するために確立された研究方法である。欧米を中心に EBM (証拠に基づく医療 - evidence-based medicine) の基幹を成すものとして医療技術評価、ガイドライン作成等に広く用いられ、医療行為・医療技術の科学的妥当性を示す最も高い証拠のひとつとして考えられている。

我々は、現在までに報告された一次研究および二次研究を統合し、より包括的に、認知症の鑑別診断、mild cognitive impairment (MCI)の診断等各々の臨床状況において重要な臨床マネジメントに関わる画像検査結果の有用性についてシステマティックレビューを実施する。

### 3. 研究の方法

#### (1)

**準備段階:** EBM を検討する枠組み (PICO) に基づいて検討すべき臨床状況、診断目的、対象患者、画像検査を具体的にし、検討課題 (key research question) を設定した。長寿医療研究センター治験・臨床研究推進セ

ンター伊藤健吾センター長の協力の下、実際の臨床問題・課題を設定した。

#### : 一次研究の同定

MEDLINE の電子データベースから、2000 年 1 月から 2012 年 12 月までの文献を対象とした。検索語 (Dementia, Alzheimer\*, MCI, dementia with lewy body (DLB), frontotemporal lobar dementia (FTLD), vascular dementia (VD), biomarker, imaging, amyloid, PET, SPECT, MRI, <sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG), cerebrospinal fluid (CSF), electroencephalograph (EEG) (抜粋)) を設定し、総計 23446 論文を同定した。

さらに、2013 年 1 月から 2013 年 12 月までの文献 (小計 4540 論文) をアップデートした。

#### : 一次研究の選択

10 例以上の症例を扱っていること、または、各種バイオマーカーを用いて検査を実施していることを基準として一次研究の選択を行った。また、英語論文のみを対象とした。

#### : データ抽出

臨床データ (患者の背景、診断基準、観察期間、各種バイオマーカーの詳細)、研究デザインなどの基本データの抽出を行った。各疾患ごとに検査が実施された状況、診断 (あるいは予後) 精度、特に、診断基準や、判定基準などに注目した。VD 関連に関しては、報告が多様であり、さらに、研究の解釈統合に関して、検討を要した。

今回は、DLB、FTLD 関連の、他の認知症か否かの鑑別診断、さらに MCI 関連に関しては、特に、新しい検査手法である MRI を用いた、functional MRI、diffusion tensor imaging (DTI)、perfusion imaging (PWI) を検討項目とした。

：研究の質および一般化の評価  
すでに報告のある質評価スケール や QUADAS2 を参考に一次研究におけるバイアス等の可能性を評価した。

：データ統合・メタアナリシス  
に挙げた項目の診断(DLB か AD を主体とした他の認知症なのか鑑別診断)の精度、ROC 解析を含め、評価した。  
論理的妥当性が認められれば統計的なデータ統合(メタアナリシス)を行い、臨床的、方法論的および統計学的な不均一性の検討目的にサブグループ解析、メタ回帰分析を施行した。18F-fluorodeoxyglucose (FDG)-PET、脳血流 SPECT、Dopamine transporter(DAT) SPECT、MIBG 心筋シンチグラフィ、MRI、CSF を検討項目とした。  
CSF に関しては、アミロイド β42 (Aβ42)、総タウタンパク (t-tau)、リン酸化タウタンパク (p-tau)を採用した。EEG は様々な研究が実施してあるが、方法が様々で統合は困難と判断し、除外した。

同様にFTLD か AD を主体とした他の認知症なのか鑑別診断も、MIBG 以外のバイオマーカーに関してシステマティックレビューを実施した。

MCI 関連の診断に関して、functional MRI、diffusion tensor imaging (DTI)、perfusion imaging (PWI)に関する報告に関してシステマティックレビューを実施した。

：検討・考察  
得られた結果に基づき、今回検討した疾患およびバイオマーカーに関して果たす役割、および科学的根拠に関して検討した。一次研究の方法論的問題点を指摘し、今後の研究の方向性を示した。

4 . 研究成果  
MEDLINE 電子文献データベースを使用して一次研究論文を収集した。2000 年 1 月から 2012 年 12 月までの文献を対象とした。さらに MCI 関連に関しては 2013 年 1 月から 12 月までのデータをアップデートした。それぞれ、23446 本、(アップデート 4540 本)の研究を抽出した。

各疾患(2012 年 12 月までのデータ)ごとに、対象となる論文は、MCI 関連 340 研究、DLB 関連 129 研究、FTLD 関連 114 研究、VD 関連 80 研究が検討対象となった。

(1) DLB の鑑別診断に関して、採用基準を満たす研究が 41 論文あり、単一検査の検査特性としては、画像バイオマーカーでは MIBG シンチ(遅延相)、髄液バイオマーカーでは総タウタンパクの診断精度が最も高く報告されていた。これらの検査は間接比較では感度・特異度の信頼区間が他の検査と重複があり、他と比較して有意に優れている検査の同定はできなかった。現在、2013 年の報告をアップデートし論文作成中である。

(2) FTLD の鑑別診断に関して、髄液バイオマーカー、画像バイオマーカーを検討対象とした。採用基準を満たす研究は髄液検査 22 研究(総数 1753 症例)、MRI 24 研究(総数 1060 症例)、脳血流 SPECT 13 研究(総数 926 症例)、PET 14 研究(総数 707 症例)であった。報告された臨床コンテキスト、患者特性、診断精度は不均一であった。現在論文作成中である。

(3) MCI の診断(functional MRI、diffusion tensor imaging (DTI)、perfusion imaging (PWI))に関して、まず、エビデンスマッピングを実施し、さらにシステマティックレビューを実施した。

エビデンスマッピングは、現在までにどれくらいの報告があるのか、さらに、診断

精度の検討が行われているのか検討した。  
この検討に関しては、2000年1月から  
2013年12月までが検討期間である。

#### functional MRI

総数 177 本の論文が検討対象となった。こ  
の中で、診断精度の検討がしてある報告は 17  
本のみであった。さらに、脳賦活検査が実施  
してあるものが 6 本、安静時脳機能 MRI を  
実施しているのが 11 本であった。研究規模  
は小さく、平均症例数 16.5(10-37 症例)であ  
った。

#### DTI

総数 115 本の論文が検討対象となった。こ  
の中で、診断精度の検討がしてある報告は 34  
本であった。この数年の間に報告が急速に増  
加しているが、研究規模は小さいものが多い、  
平均症例数 48 (10-369 症例)であった。大き  
な研究は、単一施設からの報告でなく、ADNI  
からの報告であった。診断精度を検討は、そ  
れぞれの報告ごとに、採用する脳領域や評価  
方法がことになっていた。

#### PWI

Arterial spin labeling (ASL)を含み、総  
数 23 本が検討対象となり、そのうち、診  
断精度まで報告があるのは、4 本のみであ  
った。研究規模は、平均症例数 34 (24-48  
症例)であった。報告が少なく、診断精度  
の評価にまで至らないと考えられた。現在  
論文作成中である。

以上の検査は、現在、日常臨床において頻  
繁に実施している脳萎縮を評価する体積測  
定より、早期に脳の異常を検出できる可能  
性がある。さらに、特別な核医学薬剤や装  
備を必要としない長所があり、革新的な検  
査になる可能性を秘めていると考える。し  
かしながら、多くは診断検査としての妥当  
性を評価したもので、日常臨床に適応でき  
る診断精度に関するデータを報告している  
研究は少なく、また、評価方法が、各研究

ごとにことなり、外部検証を含めエビデン  
スは不十分であると評価した。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者に  
は下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 2 件)

Takashi Nihashi.  
Imaging and cerebrospinal fluid (CSF)  
biomarkers for differentiating dementia  
with lewy body (DLB) from Alzheimer  
disease (AD):  
a meta-analysis of test performance  
Alzheimer's Association International  
Conference. July 13-18 2013. Boston USA.

三島亜紀、二橋尚志。アルツハイマー病  
(AD)とレビー小体型認知症(DLB)を鑑別す  
るための画像およびCSFバイオマーカーの検査  
特性に関するメタアナリシス  
第 85 回東海核医学セミナー、平成 25 年 12  
月 21 日、名古屋

〔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〕  
ホームページ等

#### 6. 研究組織

##### (1)研究代表者

二橋 尚志 (NIHASHI Takashi)  
名古屋大学・医学部・講師  
研究者番号：50464144

##### (2)研究分担者

寺澤 晃彦 (TERASAWA Teruhiko)  
藤田保健衛生大学・医学部・准教授  
研究者番号：30399597

伊藤 健吾 (ITO Kengo)  
独立行政法人長寿医療研究センター・その  
他の部局・部長  
研究者番号：70184653

川井 恒 (KAWAI Hisashi)  
名古屋大学・医学部・助教  
研究者番号：50378147