

令和元年6月27日現在

機関番号：14501
 研究種目：基盤研究(C) (一般)
 研究期間：2015～2018
 課題番号：15K09829
 研究課題名(和文) 非健忘型アルツハイマー病患者のアミロイドPETを用いた脳アミロイド沈着の解析

 研究課題名(英文) Analysis of amyloid deposition in the brain of patients with non-amnesic Alzheimer's disease

 研究代表者
 山本 泰司 (YAMAMOTO, YASUJI)

 神戸大学・保健管理センター・教授

 研究者番号：00324921
 交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：全ての症例は臨床症状及び神経心理検査の結果により、言語障害型8例、視空間障害型5例、実行機能障害型3例に臨床分類しアミロイドPETを実施した。その結果、言語障害型の63%および視空間障害型の80%がアミロイド陽性で、実行機能障害型は全例がアミロイド陰性であった。アミロイドPETの結果により、診断確信度は88%で上昇し、その内訳はアミロイド陽性9例、アミロイド陰性4例であった。また、38%において担当医が臨床診断を変更し、その内訳はアミロイド陽性2例、アミロイド陰性4例であった。しかし、アミロイドPETの結果により治療内容の変更を行ったものは13%にとどまった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の対象となる症例はいわゆる非典型アルツハイマー病であることから、大学病院の認知症専門外来を受診する全症例のうち10%未満にとどまる。そのような少数の症例は認知症専門医でさえ日常診療の中で確定診断に苦慮する事が多い。そこで、本研究では鑑別精査の手段として通常診療では行なうことのないアミロイドPETを用いることで、クリニカルインパクトにどの程度影響するかを調査したものである。アミロイドPETの結果により、陽性または陰性に関わらず、診断確信度は全体の9割で上昇し、また4割において担当医が臨床診断を変更したことから、臨床診断に苦慮する一部の症例においてアミロイドPETの活用は有用であった。

研究成果の概要(英文)： A total of 16 Japanese patients, who were suspected of atypical Alzheimer's disease(AD) based on clinical history, brain MRI scan and neuropsychological examinations, underwent amyloid PET scan with 18F-florbetapir.

They include 5 patients clinically diagnosed as suspected posterior cortical atrophy(PCA), 8 patients clinically diagnosed as suspected patients with logopenic variant of PPA(lvPPA) and 3 patients clinically diagnosed as suspected patients with execution dysfunction type (dEDT).

PET revealed positive amyloid deposition in 4/5 PCA patients, in 5/8 lvPPA patients and in 0/3 dEDT patients. The result of PET scan increased diagnostic confidence in 14 (88%, 9 amyloid positive and 5 negative) cases, and changed the diagnosis in 6 (38%, 2 positive and 4 negative) cases, but changed the treatment plan by the attending physician only 2 negative cases (13%).

研究分野：老年精神医学(認知症)

キーワード：非健忘型アルツハイマー アミロイドPET クリニカルインパクト 鑑別診断

1. 研究開始当初の背景

現在アルツハイマー型認知症(以下、AD)の病因としては、アミロイドβタンパク(以下、Aβ)が大脳皮質への沈着が先行し、引き続いて神経細胞が障害され、緩徐な認知機能の低下を招くというアミロイドカスケード仮説が一般に信じられている。

アミロイド Positron Emission Tomography (PET)はAβに結合する放射性リガンドを体内に投与することで、生体脳内でのAβの蓄積を測定しようとする検査であり、その有効性安全性は国内外の研究で確立されている。神戸大学医学部附属病院認知症疾患医療センターでも、J-ADNI等の研究参加者に先端医療センターでアミロイドPETを既に施行している実績を持つ。

アルツハイマー病は近時記憶障害を中心とする健忘型(amnestic presentation)が大半を占めるが、これとは異なる症候群を呈する非健忘型(non amnesic presentation)があることが知られている。これには、言語障害型(language presentation)、視空間障害型(visuospatial presentation)、実行機能障害型(executive dysfunction)が挙げられている。

言語障害型は logopenic aphasia(邦訳は未だ確立されていない: LA)とも呼ばれ、変性疾患による伝導失語を呈する群であり、比較的新しい概念である。視空間障害型は別名後部皮質萎縮症(posterior cortical atrophy PCA)と呼ばれており、視空間障害や視覚認知障害を主徴とする群である。実行機能障害型は前頭葉機能障害を主として、臨床的には前頭側頭型認知症と近似の症状を呈する。これ以外に、皮質基底核症候群(corticobasal syndrome CBS)の一部にも、アルツハイマー病病理を持つ群があることが報告されている。

これらの臨床像を呈する患者群の中でアルツハイマー病神経病理を持つ者と持たない者の、臨床症状・神経心理学的所見・頭部 Magnetic Resonance Imaging (MRI)所見・脳 Single Photon Emission Computed Topography (SPECT)所見の差、あるいは経過・予後・アルツハイマー病治療薬への治療反応性の差といったものは、従来は死後脳の神経病理学的評価が必要であったこともあり、未だ十分に確立されていない。

本研究では、非健忘型アルツハイマー病の症状、即ち、言語障害型・視空間障害型・実行機能障害型及び皮質基底核症候群を呈する患者に対してアミロイドPETを施行し、脳Aβ沈着を非侵襲的に画像化する。Aβ沈着が確認された例と確認されなかった例で、その臨床症状・神経心理学的所見・頭部MRI所見、脳SPECT所見の差、あるいは経過・予後・アルツハイマー病治療薬への治療反応性の差を検討する。更に、現在までに当院で行った健忘型アルツハイマー病のアミロイドPETの結果と比較することで、健忘型アルツハイマー病と非健忘型アルツハイマー病のAβ沈着の相違を明らかにする。

本研究により、非健忘型アルツハイマー病の臨床像がより明らかになり、鑑別診断や治療適応判断の精度向上に寄与することが期待される。本研究は、今後の認知症治療の発展に大きな意義があると考えられる。

2. 研究の目的

非健忘型アルツハイマー病の臨床像、即ち、言語障害型・視空間障害型・実行機能型、及び皮質基底核症候群を呈する患者に対して、アミロイドPETにより脳Aβ沈着を非侵襲的に画像化する。Aβ沈着が確認された例と確認されなかった例で、その臨床症状、神経心理学的所見、頭部MRI所見、脳SPECT所見の差、あるいは経過、予後、アルツハイマー病治療薬への治療反応性の差を検討する。更に、現在までに当院で行った健忘型アルツハイマー病のアミロイドPETの結果と比較することで、健忘型アルツハイマー病と非健忘型アルツハイマー病のAβ沈着の相違を明らかにする。これらの比較検討を通じて、非健忘型アルツハイマー病の特徴を明らかにする。非健忘型アルツハイマー病の特徴が明らかになり、鑑別診断や治療適応判断の精度向上に寄与することが期待される。

3. 研究の方法

(対象)

以下の条件を満たす者を被験者とする。

・非健忘型アルツハイマー病の可能性のある患者。即ち、以下の1~5の何れかの特徴を持つ患者。

1. 言語障害型、LAの特徴を持つ患者
2. 視空間障害型、PCAの特徴を持つ患者
3. 実行機能障害型の特徴を持つ患者
4. CBSの特徴を持つ患者

5. その他、健忘型アルツハイマー病の特徴を示さないが、アルツハイマー病神経病理を持つことが推測される患者

・本人あるいは家族が研究内容を理解し、文書による同意が得られる者

(対象者数)

各群で2~4例程度

今までの臨床経験上これらの非健忘型アルツハイマー病の症状を呈する患者はそれ程多くはなく、各群につき1年に0-2名程度である。またどの程度の人数での該当患者が研究期間中に来院するか、またその中でどの程度の割合で脳A 沈着が認められるかは偶然に左右されるので、目標症例数にはある程度の幅を持たせている。

(募集方法)

神戸大学医学部附属病院精神科神経科外来にて募集する。

(研究期間)

各症例に対して、同意を取得しアミロイドPETを施行する期間を研究期間とする。研究開始前終了後も神戸大学医学部附属病院で主治医による通常の診療がおこなわれ、アミロイドPET以外の検査は継続されるが、その後の診療データも研究に利用する。

(募集期間)

神戸大学医学部附属病院倫理審査委員会および先端医療センター映像医療審査委員会承認後より2018年3月末まで。

(使用するPET、PET/CT装置)

先端医療センターの以下のPET装置を使用する。

- ・Discovery 690 (GE Healthcare)

(検査項目)

- ・PET検査：アミロイドPET検査
- ・頭部MRI検査
- ・神経心理検査

基本的に予定している検査

Mini Mental State Examination (MMSE), Alzheimer's Disease Assessment Scale (MMSE) Frontal Assessment Battery (FAB), Clinical Dementia Rating (CDR), Clock Drawing Test (CDT), Rey Osterieth Complex Figure (ROCF), Wechsler Memory Scale-Revised. (WMS-R)

A. 言語障害型 (language presentation)、LAの特徴を持つ患者に予定している検査

- ◇ Western Aphasia Battery WAB 失語症検査
- ◇ A Test of Lexical Processing in Aphasia. (TLPA) 失語症語彙検査.
- ◇ Sophia Analysis of Language in Aphasia SALA 失語症検査
- ◇ Token Test 新日本版トークンテスト

B. 視空間障害型 (visuospatial presentation)、PCAの特徴を持つ患者に予定している検査

- ◇ Visual Perception Test for Agnosia (VPTA) 標準高次視知覚検査
- ◇ Behavioural inattention test (BIT) BIT 行動性無視検査
- ◇ Western Aphasia Battery WAB 失語症検査

C. 実行機能障害型 (executive dysfunction)の特徴を持つ患者に予定している検査

- ◇ Behavioural Assessment of the Dysexecutive Syndrome (BADS) 遂行機能障害症候群の行動評価

D. CBSの特徴を持つ患者に予定している検査

- ◇ Standard Performance Test for Apraxia. (SPTA) 標準高次動作性検査
- ◇ Behavioural inattention test (BIT) BIT 行動性無視検査
- ◇ Western Aphasia Battery WAB 失語症検査

(データの解析)

A. 主要評価項目

- ・非健忘型アルツハイマー病のアミロイド陽性群と陰性群の比較
- ・夫々の非健忘型アルツハイマー病の類型群内において、アミロイドPET検査陽性群と陰性群の間でSPECT画像、頭部MRI画像、神経心理検査の特徴を比較する。上述のように予想される対象患者数は多くはなく、またその中でどの程度の割合で脳A 沈着が認められるかは予想できないので、量的解析が困難になる可能性は否定できない。このため既存報告との比較検討も加えた症例報告の形を取る可能性が高い。

B. 副次評価項目

- ・健忘型と非健忘型アルツハイマー病のアミロイド陽性例同士の比較
- ・非健忘型アルツハイマー病各群のアミロイド陽性例同士の比較
- ・以前にアミロイドPETを行った健忘型アルツハイマー病と非健忘型アルツハイマー病、さらに非健忘型アルツハイマー病各群のアミロイド陽性例同士を以下の方法で比較する。
- ・A の沈着部位の違いや傾向を視覚的に評価する。(定性的評価)
- ・健忘型アルツハイマー病と非健忘型アルツハイマー病各群において、健忘型アルツハイマー病の疾患特異的高集積部位と非健忘型アルツハイマー病各群の疾患病変部でのA 沈着の程度を定量的に評価する。定量値の指標としてアミロイド沈着部位と参照部位である小脳皮質のSUV(Standard uptake value)の比を計算したSUVR(Standard uptake value ratio)を用いる。

4 . 研究成果

(和文要約):

全ての症例は臨床症状及び神経心理検査の結果により、言語障害型 8 例、視空間障害型 5 例、実行機能障害型 3 例に臨床分類しアミロイド PET を実施した。その結果、言語障害型の 63% および視空間障害型の 80% がアミロイド陽性で、実行機能障害型は全例がアミロイド陰性であった。アミロイド PET の結果により、診断確信度は 88% で上昇し、その内訳はアミロイド陽性 9 例、アミロイド陰性 4 例であった。また、38% において担当医が臨床診断を変更し、その内訳はアミロイド陽性 2 例、アミロイド陰性 4 例であった。しかし、アミロイド PET の結果により治療内容の変更を行ったものは 13% にとどまった。

(英文要約):

A total of 16 Japanese patients, who were suspected of atypical Alzheimer's disease(AD) based on clinical history, brain MRI scan and neuropsychological examinations, underwent amyloid PET scan with 18F-florbetapir. They include 5 patients clinically diagnosed as suspected posterior cortical atrophy(PCA), 8 patients clinically diagnosed as suspected patients with logopenic variant of PPA(lvPPA) and 3 patients clinically diagnosed as suspected patients with execution dysfunction type (dEDT). PET revealed positive amyloid deposition in 4/5 PCA patients, in 85% lvPPA patients and in 0/3 dEDT patients. The result of PET scan increased diagnostic confidence in 14 (88%, 9 amyloid positive and 5 negative) cases, and changed the diagnosis in 6 (38%, 2 positive and 4 negative) cases, but changed the treatment plan by the attending physician only 2 negative cases (13%).

本研究は「非健忘型アルツハイマー病」(いわゆる非典型アルツハイマー病)の患者を対象とする研究であるため、研究候補となる患者が比較的少数であったが、研究期間を延長し目標症例数 16 例を完遂した。

全ての症例は認知症専門医(3名)が担当し、臨床症状および神経心理検査の結果により、言語障害型 8 例、視空間障害型 5 例、実行機能障害型 3 例に臨床分類したうえで、文書による研究同意を得て本研究を実施した。アミロイド PET 検査については、協力研究機関である先端医療研究センターにおいて実施し、それ以外の諸検査は神戸大学病院において実施した。

その結果、言語障害型 8 例のうち 5 例(63%)、視空間障害型 5 例のうち 4 例(80%)がアミロイド陽性であり、実行機能障害型 3 例は全員がアミロイド陰性であった。また、アミロイド沈着部位の分布については、各疾患分類で特徴的なパターンは認めなかった。アミロイド PET の結果を用いることで、担当医の診断確信度は 14 例(88%)で上昇し、その内訳はアミロイド陽性 9 例、アミロイド陰性 5 例であった。また、6 例(38%)において担当医が臨床診断を変更し、その内訳はアミロイド陽性 2 例、アミロイド陰性 4 例であった。しかし、アミロイド PET の結果により治療内容の変更を行ったものは 2 例(13%)にとどまった。

以上より、アミロイド PET は多くの症例(88%)で診断確信度を上昇させることに寄与し、約 40%の症例では診断名の変更にも影響を及ぼす結果であった。すなわち、アミロイド PET 検査は非健忘型アルツハイマー病患者の診断および治療に有用であることが明らかとなり、本研究の目標を概ね達成することができた。本研究データで 2 つの学会発表を行なったうえ、今後論文投稿を計画中である。

5 . 主な発表論文等

{雑誌論文}(計 0 件)

{学会発表}(計 2 件)

1. 松山賢一、山本泰司、阪井一雄、非健忘型アルツハイマー病が疑われる症例に対するアミロイド PET の診断的有用性の検討アルツハイマー病が疑われる症例に対するアミロイド PET の診断的有用性の検討. 第 33 回日本老年精神医学会(福島)、2018 年 6 月
2. Y.Yamamoto, A.Ohnishi, G.Akamatsu, K.Sakai, K.Matsuyama, et.al., Pathophysiological significance and clinical impact of amyloid PET in patients suspected of atypical Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2019/7 (Los Angeles, USA)

{図書}(計 0 件)

{産業財産権}

出願状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
なし

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：阪井一雄

ローマ字氏名：(SAKAI, kazuo)

所属研究機関名：神戸学院大学

部局名：総合リハビリテーション学部

職名：教授

研究者番号（8桁）：80304096

(2)研究協力者

研究協力者氏名：千田道雄

ローマ字氏名：(SENDA, michio)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。