

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 22 日現在

機関番号：82674

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24791363

研究課題名(和文) アミロイドイメージングによる認知症診療への早期診断応用と費用対効果に関する研究

研究課題名(英文) Study on early diagnosis and cost-effectiveness to the dementia patients using amyloid imaging

研究代表者

伊藤 公輝 (ITO, KIMITERU)

地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)・東京都健康長寿医療センター研究所・研究員

研究者番号：40602074

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：本研究ではアミロイドPETを日常診療に導入することによる診断率の変化を検討した。アミロイドPETは臨床診断基準にてアルツハイマー型認知症もしくは軽度認知機能障害の患者85名中48名で陽性であった。既存の診断基準にアミロイドPETを用いることで、30%程度の患者の診断が変更される可能性が示された。正確な診断は不要な投薬を減らし、医療経済に大きな影響をもたらす可能性がある。

研究成果の概要(英文)：The aim of this study was to evaluate the impact of amyloid positron emission tomography (PET) to diagnose elderly patients with dementia in daily practice. Amyloid PET showed positive findings in forty-eight out of eighty-five patients with cognitive disorders who were diagnosed by the clinical criteria of the National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA). Our result suggested amyloid PET had clinical impacts on patients with Alzheimer's disease and mild cognitive impairments who were diagnosed based on the clinical criteria alone. The diagnosis of dementia using amyloid PET may be helpful to change the pharmacological regimen of dementia patients. Our results suggest that amyloid PET contribute medical care economy.

研究分野：放射線医学

キーワード：認知症 PET アミロイド

(1) 研究開始当初の背景

代表的な認知症であるアルツハイマー病においては、脳内の老人斑の蓄積と神経原線維変化等を画像化できれば、神経細胞の脱落が始まる(すなわち臨床的に症状が顕在化する段階)前に早期診断ができる。現在では、脳内に蓄積したアミロイド斑を生体画像化する技術(アミロイドイメージング)が注目を浴びている。この中でPETを用いたアミロイドイメージングは、脳組織中のAに結合する化合物をプローブとして使用している。近年、国内外で複数のアミロイドイメージングプローブが開発されているが、特に ^{11}C -PiBは国内外の多くの臨床施設で使用されている。このPiBは、米国や欧州では大規模なアルツハイマー病に関する臨床研究(Alzheimer Dementia Neuroimaging Initiative: ADNI)でも使用され、その有用性が前アルツハイマーの段階(amnesic Mild Cognitive Impairment: aMCI)でも示されている。具体的には軽度認知症であるaMCIの段階でPiBの集積が有意に陽性であると判断されたならば、アルツハイマー病への移行が予測できるとされている。しかしながら、レビー小体型認知症等でもPiBが陽性になることがあり、厳密にはPiBの集積は疾患特異性の高い所見ではない可能性が報告されつつある。

これらを加味すると認知症診断における最も優れた効果は、PiBの集積がほとんどない状態ならば、アルツハイマー病を除外できる点にあると考えられる。アルツハイマー病は認知症で最も多い疾患であり、これを早期に除外することは臨床判断に大きなインパクトを与えると考える。

本邦では高齢化に伴い認知症患者も増加しているが、これまでのアミロイドイメージング研究はアルツハイマー病またはアルツハイマー病を強く疑う特定の母集団での評価が多い。日常診療では種々の認知症が混在

した母集団を対象とするため、現実的にはアルツハイマー病のみの母集団を対象とする可能性は低いと考えられる。今回の研究では様々な認知症患者が含まれる母集団の診断過程において ^{11}C -PiB PET/CTの使用時期による診断への影響を検討し、今後の認知症診断のPET/CTの役割とこれまで行われてきた画像診断に対して診断の効率化に寄与できるかを評価する。

(2) 研究の目的

^{11}C -PiB PETを使用した場合の臨床診断の影響を検討することにより、日常診療の様々な認知症が混在する複雑な母集団に対して、PiB PETが効率的な画像診断ツールとして使用できるのかを明らかにする。

長期的な目標としては、 ^{11}C -PiB PETが今後増加していく認知症患者への効率的な診断により医療費の抑制につながる検査であることを証明する。

(3) 研究の方法

日常診療において認知症が疑われる患者群に施行される検査(脳血流SPECT/CT, MRI、生理学的検査など)を施行する。この検査の画像診断のworkflowに代表的なアミロイドイメージングである ^{11}C -PiB PETを組み込むことにより、本邦の臨床における臨床診断の変化を調査する。

主要評価項目： ^{11}C -PiBの陽性率

検査終了6ヶ月以内にNINCDS-ADRADの診断基準(アミロイドおよびFDGの診断基準を除外)によってprobableADと診断された群をゴールドスタンダードとする。それに対する当院認知症例の ^{11}C -PiBの集積陽性率(視覚読影)について正診率と比較する。

被験者の選択基準

MMSEが10点以上。(研究者の裁量により被験者の教育年数等によっては例外を認め

る)であること。 CDR-J が 0.5 以上 (研究者の裁量により被験者の教育年数等によっては例外を認める)。 被験者本人からの記憶障害の訴え、または週に最低 10 時間以上接触のある同居家族等からの記憶障害の訴えがあること。 6 ヶ月以上の研究に参加する意志及び能力があること。 神経心理検査に十分や視覚や聴覚を有すること。 脳 MRI 撮影が可能であること。 検査開始前 4 週間以内に新たな向精神薬、抗不安薬、睡眠薬の使用がないこと。 成人。 性別は不問。

被験者の除外基準

全身状態が著しく不良で、検査に耐えられないと予想される患者。 重篤なアルコール多飲の既往がある患者。 著しい薬物乱用の既往がある患者。 重篤な頭部外傷の既往がある患者。 妊娠の可能性のある患者。 その他、主任研究者が除外したほうがよいと判断した者。

被験者の検査

< 認知症の最終診断 > 精神科および神経内科医師の臨床、血液データ、神経学的検査、画像データによる総合的な臨床診断による。 診断基準案が存在する病態では、臨床診断はこれらを遵守し高い蓋然性を有することを必要条件とする。

< 神経学的検査 > Mini Mental State Examination (MMSE)、HDSR 等の神経心理学的検査を行う。

< 脳 MRI > 3DMPRAGE などの volume data を含む撮像法とし統計学的解析による評価を行う。

< SPECT 撮像 > SPECT/CT にて撮像。^{99m}Tc-ECD による脳血流評価を行う。

< ¹¹C-PiB PET/CT 撮像 > 555 ± 185MBq の PiB を静脈注射し、撮像・解析・読影は J-ADNI のプロトコルに準じる。

(4) 研究成果

アミロイドを画像化する陽電子放出画像 (PET) を撮像した 99 例から最終的に脱落例 14 名を除いた 85 名で評価した。前年度の結果を踏襲し NIA-AA (2011) を用いて、診療診断と研究診断の乖離を検討した。probable AD と臨床診断された患者で、アミロイド PET 陽性かつ MRI など神経障害ありと診断されたものは 40 名中 27 名であった。また、他の認知症の合併などの可能性がある possible AD では 20 名中 6 名でアミロイド PET が陽性であった。残り 14 名の陰性患者では他の疾患が原因である認知症と診断された。また軽度認知障害 (MCI) の患者では 25 名中 10 名で AD 病理が関連する病態と考えられた。3 名はアミロイド PET が陽性であったが、MRI や SPECT では異常が指摘できなかった。残りの患者はアミロイド PET が陰性であり、他の病態が認知機能低下の原因と考えられた。本研究では臨床的に AD または MCI の患者において 85 名中 37 名が陰性となり、AD 病理が関連する可能性は低いと考えられた。既存の文献の報告と同様に、概ね 30% 程度の臨床診断と研究診断の乖離があると考えられる。厚生労働省の平成 22 年の報告に基づき本邦の認知症患者を 450 万人とし、これまでの認知症の頻度の報告から約半数の 200 万人程度が AD と診断されていると推測できる。これらの患者が一人当たり 1 日 500 円程度の AD に対する薬剤を 10 年間服用すると、費用は約 100 万円必要となる。暫定的に AD の可能性がある 200 万人のうち 60 万人程度 (30%) の診断の変更が生じると考えると、6000 億円程度の費用が病理学的 AD の根拠に乏しいまま治療されている可能性がある。アミロイド PET の

認知症診療に与えるインパクトは大きいが、アミロイド PET 費用の設定が今後の重要な検討項目と考えられる。

(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 2件)

1. Ito K, Shimano Y, Imabayashi E, Nakata Y, Omachi Y, Sato N, Arima K, Matsuda H. Concordance between 99m Tc-ECD SPECT and 18 F-FDG PET interpretations in patients with cognitive disorders diagnosed according to NIA-AA criteria. Int J Geriatr Psychiatry. Int J Geriatr Psychiatry. 2014 Oct;29(10):1079-86.

2. Ito K, Sano T, Kamiya K, Nakata Y, Shigemoto Y, Sato N, Oya Y, Matsuda H. Massive accumulation of 11C-Pittsburg compound B in the occipital lobes of a patient with early-onset dementia accompanied by muscle weakness and hypertonicity. Ann Nucl Med. 2013 ;27:935-941.

[学会発表](計 6件)

1. 伊藤公輝 超高齢化社会の認知症における画像診断 第 74 回日本医学放射線科学会 総会 ランチョン セミナー 24 2015.11.19, 横浜
2. 伊藤公輝 高齢者における認知症の画像診断 第 33 回日本認知症学会学術集会。ランチョンセミナー 5 2014.11.29, 横浜
3. 伊藤公輝 ^{99m}Tc-ECD SPECT と ¹⁸F-FDG PET による集積評価一致率の検討 第 12 回脳核医学画像解析研究会 2014.9.6. 東京
4. 伊藤公輝. ^{99m}Tc-ECD SPECT と ¹⁸F-FDG PET の視覚的評価を使用した集積一致率に関する検討. 第 80 回日本核医学会関東甲信越地方会、2014.2.1. 東京
5. 伊藤公輝. 本邦での認知症診療におけるアミロイドイメージングを使用した NIA-AA の診断基準導入の検討、第 53 回日本核医学学会総会。2013.11.8, 福岡
6. 伊藤公輝. 後頭葉に著明な PiB 集積を認

めた若年性認知症の一例, 第 79 回日本核医学会関東甲信越地方会. 2013.7.6. 東京

[図書](計 1 件)

松田博史, 朝田隆, 伊藤公輝, 他 ここが知りたい認知症の画像診断 Q&A, Harunosora 2013

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
国内外の別:

取得状況(計 0件)

名称:
発明者:
権利者:
種類:
番号:
出願年月日:
取得年月日:
国内外の別:

[その他]
ホームページ等

(6) 研究組織

研究代表者

伊藤 公輝 (ITO Kimiteru)
地方独立行政法人東京都健康長寿医療センター(東京都健康長寿医療センター研究所)東京都健康長寿医療センター研究所
研究員
研究者番号: 40602074

研究分担者

()

研究者番号:

連携研究者

()

研究者番号: