

FDG-PETによるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究（29-43）

主任研究者 伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 放射線診療部（部長）

研究要旨

アルツハイマー病の診断における 2-deoxy-2-[¹⁸F]fluoro-D-glucose（以下、¹⁸FDG）を用いた positron emission tomography（以下、PET）検査（以下、FDG-PET）の有用性を確立するために、アルツハイマー病（以下、AD、Alzheimer's disease）と前頭側頭葉変性症（以下、FTLD、Frontotemporal lobar degeneration）を対象とした前向き多施設共同臨床試験を実施する。本臨床試験は、医薬品医療機器総合機構（PMDA）の薬事戦略相談においてその妥当性を審査されている。また先進医療会議において先進医療 B として承認されている（先進医療告示番号と名称：大臣告示番号 30 FDG を用いたポジトロン断層撮影によるアルツハイマー病の診断）。

国立長寿医療研究センターでは、平成 30 年 3 月末で 58 例に同意を取得し、37 例の登録が完了した。同時期までに長寿以外の参加施設全体で 52 例、研究全体では計 89 例の登録が完了し、登録症例の経過観察を実施するとともに、平成 30 年 12 月末まで登録期間を延長して患者登録を継続している。

主任研究者

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 部長

分担研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 副院長

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 医長

東海林幹夫 弘前大学大学院医学研究科 教授

石井 一成 近畿大学医学部附属病院早期認知症センター 教授

高橋 竜一 兵庫県立リハビリテーション西播磨病院 医長

砂田 芳秀 川崎医科大学 教授

足立 弘明 産業医科大学医学部 教授

研究協力者

尾内康臣 浜松医科大学 メディカルフォトンクス研究センター

生体機能イメージング研究室 教授

渡辺千種 広島西医療センター 神経内科 診療部長

石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所 神経画像研究チーム 研究部長

柏原健一 岡山旭東病院 神経内科 部長
松原悦朗 大分大学医学部 神経内科学講座 教授
高野晴成 国立精神・神経医療研究センター 脳病態統合イメージングセンター
臨床脳画像研究部 室長
渡辺宏久 名古屋大学大学院 脳とこころの研究センター 特任教授

A. 研究目的

アルツハイマー病の診断では、CT と MRI が正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきたが、糖代謝を評価する FDG-PET は、診断の確からしさを高める補助診断法と位置付けられてきた。しかし、早期診断の必要性の高まりと、アミロイドイメージングなど画像診断の進歩により、アルツハイマー病 (AD) の診断における画像診断の位置付けは大きく変化している。

2011 年に 27 年ぶりに AD の臨床診断基準 NINCDS-ADRDA が改訂されたが、AD の診断基準において MRI、FDG-PET、アミロイドイメージングが CSF の $A\beta$ 、 τ (tau) とともにバイオマーカーとして診断基準に組み入れられることとなった。このうち FDG-PET については、米国において、すでに 2004 年から FDG-PET による AD と前頭側頭葉変性症 (FTLD) の鑑別が公的保険 (Medicare) に適用されている。一方、日本ではいまだ認知症の診断において FDG-PET は保険適用となっておらず、一日も早い保険適用が望まれている。このため、FDG-PET の AD の診断への適用拡大が、2010 年 4 月の診療報酬改定に向けて日本核医学会より申請されたが、FDG 自動合成装置の薬事承認内容の範囲外であるとの理由から認められなかった。その後、2011 年 11 月には FDG 自動合成装置の認知症への効能追加が医療ニーズの高い医療機器として選定され、早期の開発を目指すこととなった。そこで、FDG-PET の AD の診断における有用性を臨床的に確認し、FDG 自動合成装置に認知症の効能・効果を追加することを目的として、本臨床試験を立案した。

B. 研究方法

① 実施予定期間

症例登録期間：～平成30年3月31日 追跡期間：最終登録より1年間

② 試験デザイン

臨床診断（臨床検査、神経心理検査、MRI検査）によりAD、FTLD、AD/FTLD以外の何れに該当するか臨床診断により鑑別する。適格基準を満たし、同意取得ができたAD、FTLDの被験者に対し、4週間以内にFDG-PET検査、脳脊髄液（Cerebrospinal fluid：以下、CSF）検査を行う。12ヵ月後に神経心理検査、MRI検査を再評価する。登録時のFDG-PETについて、臨床診断、FDG-PET以外の検査結果、臨床経過を全て盲検化した上で、視察による画像評価、定量的関心領域（ROI）解析を行う。1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を基準診断として、FDG-PET検査の診断能を評価する。

③ 登録時目標症例数 190例 (AD 150例、FTLD 40例)

④ 試験対象の検査方法 FDG-PET検査

⑤ 対照となる検査方法 CSF中のp-tau181

⑥ 画像診断に関わる評価

ADとFTLDの鑑別診断における以下の検討

・主要評価項目

FDG-PETとCSF中のp-tau181の感度の差

・副次評価項目

ア) FDG-PETとCSF中のp-tau181の正診率の差

イ) CSFバイオマーカー (tau、Aβ42) を考慮した0ヵ月目の臨床診断とFDG-PETによる診断能を比較検討する。

ウ) FDG-PET、CSFバイオマーカー、MRI、神経心理検査についてADとFTLDの群間解析その他を評価する。

⑦ 安全性の評価 FDG-PET検査実施日 (第0日) から第7日までに発現した有害事象を調査する。

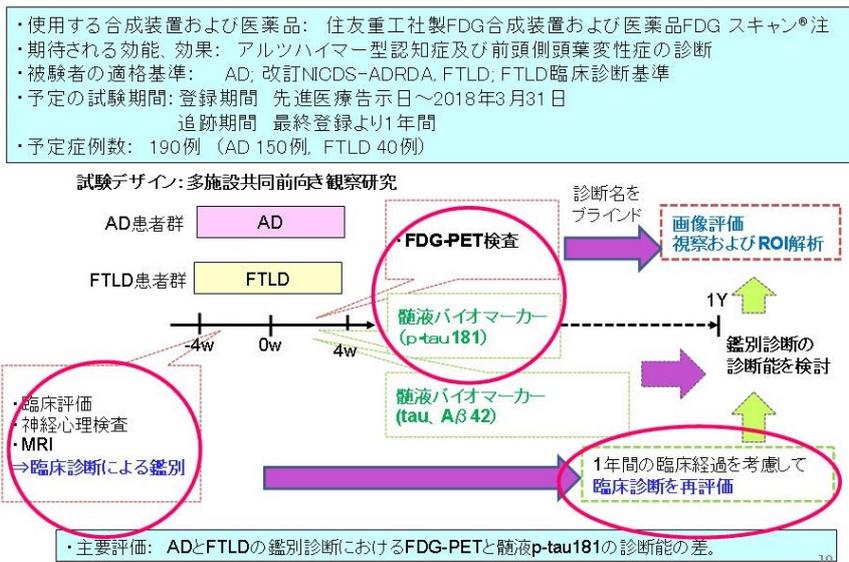
⑧ 統計手法

・主要評価項目の解析

中央判定によるFDG-PET検査及びCSF中のp-tau181の診断結果と最終診断結果との一致性をTP、FP、TN、FNの4カテゴリーで分類し両検査における感度に差があるかどうかをマクネマー検定により評価する。

・安全性評価項目

有害事象の頻度の集計を行い、その発生割合を推定する。



実施計画の概要

(倫理面への配慮)

1)患者の保護

本研究はヘルシンキ宣言(2000年改訂)と厚生労働省が定める臨床研究に関する倫理指針を遵守して実施する。

2)プライバシーの保護

症例報告書等における被験者の記載は、症例登録番号で特定するなど第三者が直接その患者を識別できないよう十分に配慮する。すなわち、登録症例の特定や照会は、登録時に発行される症例登録番号を用いて行う。試験の結果を学会等で公表する場合には被験者を特定できないように行う。

3)インフォームド・コンセント

各施設のIRB(治験審査委員会)等で承認の得られた同意説明文書を被験者に渡し、文書および口頭による十分な説明を行い、被験者の自由意志による同意を文書で得る。

被験者の同意に影響を及ぼすと考えられる有効性や安全性等の情報が得られた時や、被験者の同意に影響を及ぼすような実施計画等の変更が行われる時は、速やかに被験者に情報提供し、研究に参加するか否かについて被験者の意思を予め確認するとともに、事前にIRB(治験審査委員会)等の承認を得て同意説明文書等の改訂を行い、被験者の文書による再同意を得る。

研究援助者からも本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。

C. 研究結果

平成28年度末までに研究全体としての症例登録の遅れが目立っていたので、主任研究者/研究事務局と参加各施設の連携を密にするために定期的なTVあるいは電話会議、必要に応じた施設訪問などを実施して登録の推進を目指した。登録の妨げになっているのは主に髄液採取に対する抵抗感と治療薬治験との競合だったが、平成29年12月15日までに累積登録数が73例、累積同意取得数が100例となった(Screen failure: 27%)。平成29年11月25日に本研究の班会議を行い、症例登録に関する危機意識を共有するとともに解析に必要な登録数の確保するために登録期間を最長平成30年12月31日まで延長することを決定した。国立長寿医療研究センターでは、平成30年3月末で58例に同意を取得し、37例の登録が完了した。同時期までに長寿以外の参加施設全体で52例、研究全体では計89例の登録が完了した。

登録の進捗に伴いデータの精度管理のためにローカルモニタリングとセントラルモニタリングが適宜実査され、データの不備が指摘された場合には必要な対応が行われている。一部の参加各施設においてはモニタリングの体制が脆弱な施設もあり、セントラルモニターが重点的に支援している。

D. 考察と結論

参加施設での症例登録を促進するため全力を挙げて支援を行っている効果により、登録が軌道に乗りつつある。今後はオレンジレジストリとも連携して、平成30年12月末まで登録を継続する。その後の経過観察を実施する。研究終了後には研究全体のまとめを行い、先進医療Bとしての総括研究報告書を作成する。これによりADとFTLDの鑑別診断におけるFDG-PETの有用性を明らかにして、当該のFDG合成装置とFDG医薬品についてそれぞれの企業から効能・効果の追加に関する薬事承認の申請を行うとともにADとFTLDの鑑別診断を適応としたFDG-PETの保険収載を目指す。神経障害のバイオマーカーとして今後も重要な役割を果たすFDG-PETを脳血流SPECTに替えて利用できれば、早期認知症の鑑別診断の精度向上に寄与し、より適切な治療に繋がる。また、本研究は平成30年4月以降臨床研究法に定める特定臨床研究として認定臨床研究審査委員会による審査も想定されるが、多施設共同でICH-GCPを遵守して質の高い認知症臨床研究を行う基盤整備にも大きく寄与することが予想される。

E. 健康危険情報

重篤な有害事象（SAE）が実施医療機関（大分大学医学部附属病院）で発生した。平成30年3月2日の被験者の髄液採取後に低髄液圧症候群を発症した。同月3月5日～9日の入院加療を要したが、回復した。髄液採取に関連する事案でありFDG-PET検査との関連性はないと判断された。この間、被験者への対応、SAEの報告などは実施計画書に定められたとおり適切に行われた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Yamane T, Ishii K, Sakata M, Ikari Y, Nishio T, Ishii K, Kato T, Ito K, Senda M; J-ADNI Study Group. Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of (11)C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 May;44(5):850-857. [Epub 2016 Dec 13].

2) Sugimoto T, Nakamura A, Kato T, Iwata K, Saji N, Arahata Y, Hattori H, Bundo M, Ito K, Niida S, Sakurai T, MULNIAD study group: Decreased glucose metabolism in medial prefrontal areas is associated with nutritional status in patients with prodromal and early Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's disease* 2017;60(1):225-233

3) 伊藤健吾、乾 好貴、木澤 剛、木村 泰之、加藤隆司. 認知症の診療における核医学診断の現状と展望. *臨床神経*, 57:479-484, 2017

4) Inui Y, Ito K, Kato T, SEAD-J Study Group: Longer-Term Investigation of the Value of 18F-FDG-PET and Magnetic Resonance Imaging for Predicting the

Conversion of Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A Multicenter Study. J Alzheimers Dis. 2017 Sep 11. doi: 10.3233/JAD-170395. [Epub ahead of print]

2. 学会発表

1) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T:

J-ADNI Group, Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in patients with mild cognitive impairment. 2017 ASIAN NUCLEAR MEDICINE ACADEMIC FORUM 2017, May 13, 2017, Shanghai, China

2) 伊藤健吾. 認知症の診断と分子イメージング-アミロイド PET、タウ PET を中心に-藤田保健衛生大学大学院医学研究科第 227 回医学セミナー (特別講演 100 回)、2017 年 5 月 26 日、豊明市

3) 伊藤健吾. 進化する認知症の核医学診断. 第 41 回日本核医学技術学会東海地方会総会 (第 181 回地方会)、2017 年 5 月 27、名古屋市

4) 岡田佑介、岩田香織、加藤隆司、木村泰之、木澤 剛、中村昭範、服部英幸、乾 好貴、外山 宏、石井一成、石井賢二、千田道雄、伊藤健吾、岩坪 威, J-ADNI Group: 軽度認知機能患者における FDG-PET による AD 移行予測能の検討、第 32 回日本老年精神医学会、2017 年 6 月 15 日、名古屋市

5) 伊藤健吾. 認知症診療で注目すべき画像診断のポイント. 第 74 回日本脳神経外科学会近畿支部学術集会、2017 年 9 月 2 日、大阪市

6) 伊藤健吾. 共催シンポジウム 7 「アルツハイマー病再考」 セッション 3 アルツハイマー病の Amyloid 仮説を再考する. 第 7 回日本認知症予防学会学術集会、2017 年 9 月 23 日、岡山市

7) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Inui Y, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, Investigation of 18F-FDG PET performance to predict the development of AD in individuals with mild cognitive impairment, The 12th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology (AOCNMB 2017), October 5, 2017, Yokohama, Japan

8) 伊藤健吾. 認知症の診療と研究で PET はどのような役割を担うのか? 第 1 回鴨川 PET セミナー、2017 年 11 月 1 日、京都市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし