

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 治験・臨床研究推進センター（センター長）

研究要旨

3年間全体について

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。本臨床試験では、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 ヶ月後に神

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

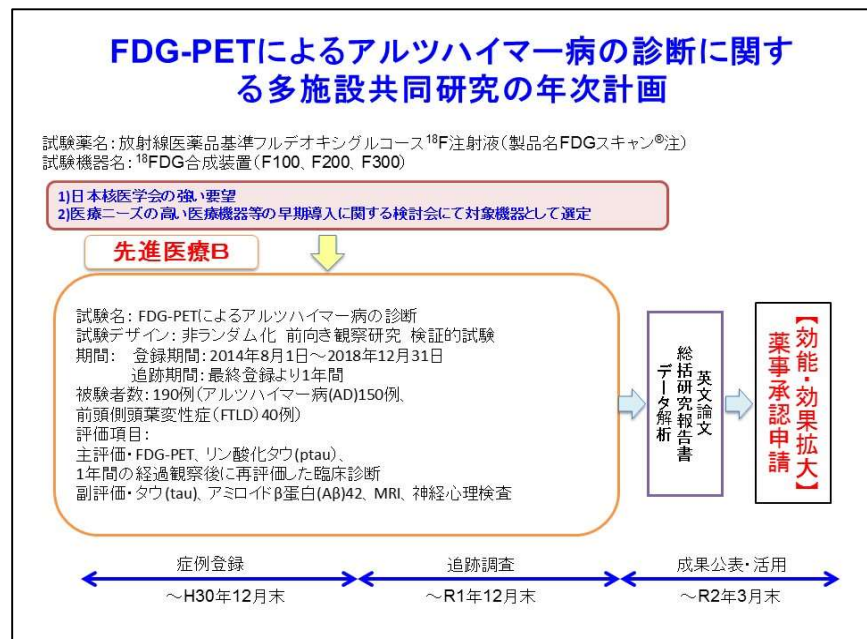
検査結果、臨床経

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。

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、厚生労働省より告示されている（先進医療告示番号と名称：大臣告示番号 11 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)。また、本臨床試験は臨床研究法に定める特定臨床研究に移行している(2019年3月14日jRCTs041180098)。

なお、本試験では、企業との連携として研究で使用する予定の医薬品の製薬企業からCOIと役割分担を明確にした上で提供される研究費によるサポートを受けている。

2019年度について

引き続き各施設において12ヵ月後の神経心理検査、MRI検査を実施して、1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を確定した。2020年1月末に全症例の追跡調査を完了した。このあと、全症例のデータ固定を実施した後、データの統計解析をおこない、総括研究報告書の作成に着手した。

主任研究者

伊藤 健吾 国立長寿医療研究センター 治験・臨床研究推進センター センター長
分担研究者

鷺見 幸彦 国立長寿医療研究センター 病院長

加藤 隆司 国立長寿医療研究センター 放射線診療部 部長

東海林幹夫 老年病研究所附属病院認知症センター センター長(2017年度～
2018年度)

瓦林 毅 老年病研究所附属病院認知症センター 副センター長(2019年度)

石井 一成 近畿大学医学部 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 教授

研究協力者

尾内 康臣 浜松医科大学 メディカルフォトニクス研究センター
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

北山 通朗 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

原 一洋 名古屋大学大学院医学研究科 神経内科学 医員

研究期間 2017年4月1日～2019年3月31日

A. 研究目的

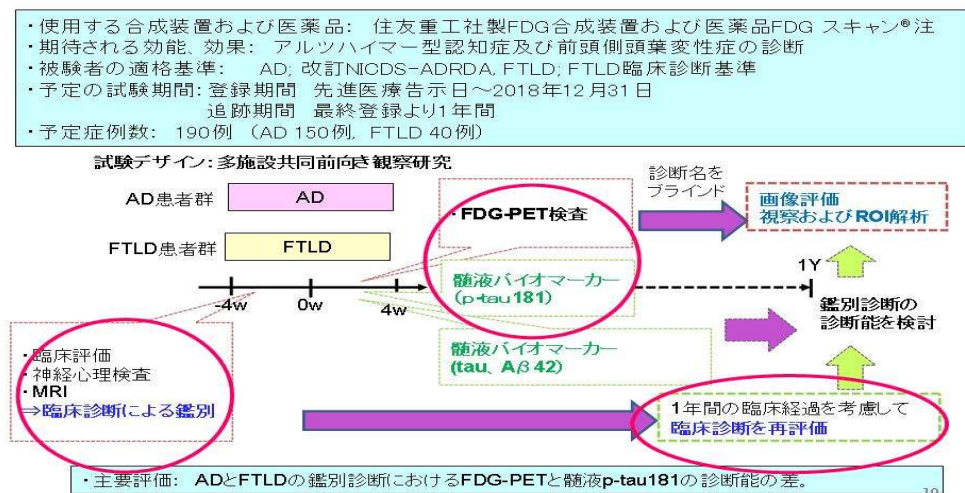
アルツハイマー病の診断では、CT と MRI が正常圧水頭症、慢性硬膜下血腫など外科的治療で治癒可能な認知症の除外診断と脳血管障害の評価において必須とされてきたが、糖代謝を評価する FDG-PET は、診断の確からしさを高める補助診断法と位置付けられてきた。しかし、早期診断の必要性の高まりと、アミロイドイメージングなど画像診断の進歩により、アルツハイマー病 (AD) の診断における画像診断の位置付けは大きく変化している。

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、厚労省とも協議した上で FDG-PET の AD の診断における有用性を臨床的に確認する目的から、本臨床試験を先進医療 B として実施することになった。

B. 研究方法

3 年間全体について

ここでは実施計画の概要を示す。



① 実施予定期間

症例登録期間：～2018年12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。

2019年度について

引き続き各施設において12ヵ月後の神経心理検査、MRI検査を実施して、1年間の臨床経過を考慮した最終的な臨床診断を確定する。2020年1月末を目途に全症例の追跡調

査を完了する。このあと、全データの解析を実施して、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別診断における FDG-PET の有用性を検討し、総括研究報告書の作成に着手する。

(倫理面への配慮)

3年間全体について

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。

2019年度について

本試験は臨床研究法に定める特定臨床研究として名古屋大学臨床研究審査委員会（CRB4180004）で審査、承認され、特定臨床研究に移行した（2019年3月14日 jRCTs041180098）。このため、以降臨床研究法を順守して研究を実施している。

C. 研究結果

3年間全体について

必要な登録症例数の確保と確実な経過観察を目指し、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毎月の進捗報告の送付/配信、定期的な TV あるいは電話会議の開催、必要に応じた施設訪問などを実施した。2018年12月31日（登録終了日）までの 累積同意取得数 196 例、累積登録数 138 例、（Screen failure: 30%） で、内訳は国立長寿医療研究センター：同意取得数 88 例、登録数 53 例、長寿以外の参加施設：同意取得数 108 例、登録数 85 例であった。

登録時の PET 画像の中央読影は、3 人の外部委員により行われ、2019 年 6 月までに全て終了した。また、弘前大学での CSF 検体の測定は 2018 年度末までに完了し、経過観察が終了して症例固定された症例について順次測定結果を各施設に通知している。

登録後の症例についてはプロトコールに従った経過観察が行われたが、2020 年 1 月末までに 138 例中 118 例の 12 ヶ月後再評価が終了、この間に 20 例が中止となった。

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た。その後、全症例のデータ固定を進め、並行して総括報告書の作成に着手した。

2019 年度について

2020 年 1 月末までに 138 例中 118 例の 12 ヶ月後再評価が終了、この間に 20 例が中止となった。中止例に内訳は、12 ヶ月後再評価未実施 13 例、PET 検査 and/or CSF 検査未実施 5 例、登録後の同意撤回 2 例であった。12 ヶ月後再評価時の臨床診断名は、AD90 例、FTLD18 例、いずれでもない 10 例であった。全症例のデータ固定は、2020 年 3 月末までには完了せず、一部継続して症例固定を実施することとなった。並行して総括報告書の作成に着手した。

D. 考察と結論

3 年間全体について

2108 年 12 月末まで登録を継続することで主要評価項目(FDG-PET と CSF 中の p-tau181 の感度の差)を評価可能な症例数 138 を確保できた。目標症例数の 190 には及ばなかったが、約 73%の症例登録を達成した。症例登録は予定通り進まず、登録機関の延長も必要になった。症例登録がスムーズに行われなかった理由は参加施設ごとの事情もあるが、侵襲性のある髄液検査を必須としたことは予想以上に研究参加のハードルとなったと推定された。その後の経過観察を実施して、2020 年 1 月末までに 138 例中 118 例の 12 ヶ月後再評価が終了したが、この間に 20 例が中止となった。中止率は登録数の約 14%であり、ほぼ予想された範囲に収まった。全ての症例の症例固定が終了次第、速やかにデータ解析を完了させ、総括研究報告書を作成して名古屋大学認定臨床研究審査委員会にて審議後、先進医療会議(厚労省)に提出する予定である。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、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機法の承認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(適応拡大)を目指す。アミロイド、タウのバイオマーカーとともに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 を現行の脳血流 SPECT に替えて利用できれば、認知症の早期診断および鑑別診断の精度向上に寄与し、より適切な治療の選択および実施に繋げることが出来る。また、本研究は臨床研究法に定める特定臨床研究として実施中であり、多施設共同で ICH-GCP を遵守して質の高い認知症の臨床研究を行う基盤整備にも大きく寄与する。

2019年度について

2020年1月末までに138例中118例の12ヶ月後再評価が終了したが、この間に20例が中止となった。中止率は登録数の約14%であり、ほぼ予想された範囲に収まった。症例固定に予想より時間を要し、最終的な固定は2019年度末を越えたが並行して総括報告書の作成に着手しているので速やかにデータの統計解析を終了して総括報告書を完成させる予定である。

E. 健康危険情報

2017年度について

重篤な有害事象（SAE）が実施医療機関（A病院）で発生した。2018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。

2018年度について

重篤な有害事象（SAE）が実施医療機関（A病院）で発生した。2018年12月14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12月18日～22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

2017年度

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]

2018年度

1) Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, Ihara R, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, for the Japanese ADNI and Chung-Kai Sun, Laurel A. Beckett, Ronald C. Petersen, Michael W. Weiner, Paul S. Aisen, Michael C. Donohue, for the ADNI: Japanese and North American ADNI studies: Harmonization for international trials.

Alzheimer's & Dementia, 2018 May 8. pii: S1552-5260(18)30102-X. doi: 10.1016/j.jalz.2018.03.009. Epub 2018 May 9 2018 Aug;14(8):1077-1087

2) Fujisawa C, Umegaki H, Kato T, Nakashima H, Kuzuya M, Ito K, Toba K and Sakurai T:

Correlation between regional cerebral blood flow and body composition in healthy older women: A single-photon emission computed tomography study.

Geriatr. Gerontol. Int. 2018 Aug;18(8):1303-1304

3) Iwata A, Iwatsubo T, Ihara R, Suzuki K, Matsuyama Y, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Effects of sex, educational background, and chronic kidney disease grading on longitudinal cognitive and functional decline in patients in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative study.

Alzheimers Dement (N Y). 2018 Jul 12;4:765-774. doi: 10.1016/j.trci.2018.06.008. eCollection 2018.

4) Sato K, Mano T, Ihara R, Suzuki K, Tomita N, Arai H, Ishii K, Senda M, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Matsuda H, Iwatsubo T, Toda T, Iwata A; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative, and Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: Lower Serum Calcium as a Potentially Associated Factor for Conversion of Mild Cognitive Impairment to Early Alzheimer's Disease in the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative.

J Alzheimers Dis. 2019;68(2):777-788. doi: 10.3233/JAD-181115.

5) 伊藤健吾、竹中章倫、木村泰之、加藤隆司、中村昭範：認知症の診療と研究におけるPET検査. 老年期認知症研究会誌、22:65-68、2018年10月24日

6) 伊藤健吾、木村泰之、加藤隆司：第3章 各論1 認知症の診断 2.画像診断. 認知症の予防とケア、長寿科学振興財団、81-89 2019年3月刊行

2019年度

- 1) Sato K, Mano T, Matsuda H, Senda M, Ihara R, Suzuki K, Arai H, Ishii K, Ito K, Ikeuchi T, Kuwano R, Toda T, Iwatsubo T, Iwata A; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Visualizing modules of coordinated structural brain atrophy during the course of conversion to Alzheimer's disease by applying methodology from gene co-expression analysis. *Neuroimage Clin.* 2019 Jul 25;24:101957.
- 2) Nihashi T, Ito K, Terasawa T: Diagnostic accuracy of DAT-SPECT and MIBG scintigraphy for dementia with Lewy bodies: an updated systematic review and Bayesian latent class model meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2019 Aug 19. doi: 10.1007/s00259-019-04480-8. [Epub ahead of print]
- 3) Matsuda H, Yokoyama K, Sato N, Ito K, Nemoto K, Oba H, Hanyu H, Kanetaka H, Mizumura S, Kitamura S, Shinotoh H, Shimada H, Suhara T, Terada H, Nakatsuka T, Kawakatsu S, Hayashi H, Asada T, Ono T, Goto T, Shigemori K: Differentiation Between Dementia With Lewy Bodies And Alzheimer's Disease Using Voxel-Based Morphometry Of Structural MRI: A Multicenter Study. *Neuropsychiatric Disease and Treatment* 2019, 15:2715-2722

2. 学会発表

2017年度

- 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

2018 年度

1) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Kizawa G, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Matsuda H, Ito K, Iwatsubo T, JADNI: The effect of age and sex on evaluation hippocampal atrophy in normal and mild AD dementia, J-ADNI study.

Alzheimer's Association International Conference, July 24, 2018, Chicago, US

2) 伊藤健吾: 認知症の診療と研究における PET 検査. 第 32 回老年期認知症研究会、2018 年 7 月 28 日、東京

3) 伊藤健吾: 認知症の画像診断: 最近の話題から. 第 5 回京滋ディメンシアコンgres、2019 年 1 月 19 日、京都市

2019 年度

1) Okada Y, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Nakamura A, Hattori H, Toyama H, Ishii K, Ishii K, Senda M, Ito K, Iwatsubo T, Japan Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: The effect of APOE4 to the amyloid-beta accumulation evaluated using the dynamic model of amyloid burden and accumulating speed: A J-ADNI study.

The 13th Asia Oceania Congress of Nuclear Medicine and Biology, 9-12 May 2019, Shanghai China

2) Takenaka A, Iwata K, Kato T, Kimura Y, Arahata Y, Takeda A, Bundo M, Ito K, Nakamura A, MULNIAD Study Group :

The relationship between accumulation of [18F]THK-5351 and [11C]PiB in each cerebral region from cognitively normal to Alzheimer type dementia: a PET study.

SNMMI (Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging) 2019 Annual Meeting, June 22-25 2019, California USA

3) 伊藤健吾: ランチョンセミナー 14

アルツハイマー病の早期診断と治療に向けて—PET と血液バイオマーカーへの期待— 第 55 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、2019 年 10 月 20 日、名古屋市

4) 伊藤健吾: シンポジウム 4 「早期の認知症診断をめぐる」

認知症の診療における PET への期待.

第 20 回日本早期認知症学会学術大会、2019 年 10 月 20 日、岐阜市

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