

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
—SDAF-PET コアスタディ (26-3)

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の実施にあたり、そのスタートアップとして参加施設における PET 検査、MRI 検査の撮像施設認証、髄液検査の実施体制の整備、神経心理検査担当者、モニタリング担当者の講習などとともに、2014 年度中に先進医療 B の最初の承認施設として国立長寿医療研究センターにおいて規範的な臨床研究を開始する。また、2015、2016 年度は本臨床試験の多施設における実施を主導、支援する。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。

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付属脳神経血管病態研究施設 教授
高橋 竜一 兵庫県リハビリテーション西播磨病院 医長

研究協力者

藤原 謙 国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部 流動研究員

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、すでに米国において、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する目的から、本臨床試験を立案した。

B. 研究方法

本研究は、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のコアスタディとして多施設共同の臨床試験を円滑に実施するために実施される。本試験は先進医療Bとして実施し、医療機器及び医薬品で認知症に係る効能の適応追加の申請を目的とし、データの信頼性担保の観点からICH-GCPを準拠して研究を行う。モニタリング、監査の実施、データマネジメントなどについては本試験で使用予定の医薬品の製薬企業がCOIと役割分担を明確にした上で提供する研究費により賄われる予定である。

平成26年度計画

1) 多施設共同研究を行うための基盤整備

- ・ PET検査、MRI検査の撮像施設認証を行う (加藤)
- ・ 髄液検査の実施体制の整備と国立長寿医療研究センターから提出される髄液検体の測定を行う (東海林)
- ・ 神経心理検査担当者、モニタリング担当者の講習を行う (鷺見)
- ・ 研究データ解析のための手順書などの準備を行う (高橋)

2) 国立長寿医療研究センターにおける規範的な臨床試験

以下の実施計画に従い先進医療Bとして症例登録、臨床評価、画像検査、髄液検査を実施するとともに、登録された症例の経過観察を行う (伊藤、鷺見、加藤)。国立長寿医療研究セ

ンター担当分として1年間で約20例の症例登録を見込む。

＜先進医療Bの実施計画の概要＞

①実施予定期間

症例登録期間：先進医療承認日より1年間

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適格基準

【選択基準】

以下の基準をすべて満たす患者を本臨床試験の対象とする。

ア) 日本語を母国語とするAD患者とFTLD患者

イ) 被験者は文書による同意書に署名すること。被験者に同意能力がないと見なされた場合は、代諾者が必ず代諾して署名すること

ウ) 被験者の状況を把握し評価できる研究援助者を伴っていること
研究援助者とは

1. 心身ともに健康であること

2. 週に最低10時間以上被験者との接触があり、研究参加期間中すべての診察に同行できること（遠隔地に住む息子や娘は対象とならない）

エ) 55歳以上84歳以下（同意取得時）

【除外基準】

以下の基準のいずれかに抵触する患者は本臨床試験の対象としない。

ア) アルコール中毒の既往または治療中の患者

イ) てんかんの既往または治療中の患者

ウ) 教育歴が6年以下

エ) インスリン治療中の糖尿病患者

オ) 抗うつ剤、抗精神病薬、長期にわたる催眠鎮静剤（抗不安薬を含む）投与を受けている患者

カ) 過去1年以内に大うつ病や双極性障害の診断を受けた、統合失調症の既往がある、また、最近3ヵ月以内に不安・焦燥などの精神症状が強く、プロトコールの完了が困難

と思われる場合。

キ) 重篤な合併症 (悪性腫瘍、心不全、肝障害、腎障害、内分泌疾患など)

ク) MRIで認知機能に影響を与えるような脳梗塞等の局所病変が見つかった場合。

⑤試験対象の検査方法 FDG-PET検査

⑥対照となる検査方法 CSF中のp-tau181

⑦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か月目の臨床診断と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。

⑧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。

⑨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。

(倫理面への配慮)

1)患者の保護

本試験はヘルシンキ宣言 (2000年改訂) を遵守し、ICH-GCPを準拠して実施する。

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。研究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研究に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。

4) ICH-GCPへの対応項目

本試験は先進医療Bとして実施し、医薬品及び医療機器で認知症に係る効能の適応追加の申請を目的とし、データの信頼性担保の観点からICH-GCPを準拠して研究を行う。モニタリング、データマネジメントは第3者として外部CROが関与し、監査は研究組織とは関連のない監査担当者が行う。

C. 研究結果

1) 多施設共同研究を行うための基盤整備

①PET および MRI 検査

PET および MRI の標準手順書を作成した。研究参加する施設は、事前に日本核医学会が定める PET 撮像施設認証制度を利用した施設監査を受ける。監査は、日本核医学会が指定した監査機関が実施し、事前の書面による施設調査および施設訪問による査察やファントム試験により、施設ごと、PET（PET/CT）カメラごとに詳細な調査がおこなわれる。PET 検査は、PET 撮像条件確定書に則って行われる。MRI に関しては、撮像施設認証は行われない。施設より提出された MRI に関する事前調査をもとに、研究事務局が各施設の MRI 撮像条件を確定して MRI 撮像条件確定書を発行した。各施設は、それに基づいて MRI 検査を実施する。

②脳脊髄液バイオマーカー

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において脳脊髄液バイオマーカーの測定システムの確立を行った。具体的には、手順書の作製、匿名化郵送システム、脳脊髄液検体保存システムを確立した。さらに、脳脊髄液のバイオマーカーの測定システム、疾患平均値、カットオフ値の標準化を行った。

2) 国立長寿医療研究センターにおける規範的な臨床試験

2014年4月19日に本先進医療Bの参加予定施設の担当者を対象とした説明会兼キックオフミーティングを東京において開催した。厚生労働省の先進医療会議における審議は6月5日にいったん継続審議とされたが、7月3日の会議で正式に承認され、8月1日付で第三項先進医療（先進医療B）十五「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」として正式に告示された。また、8月6日付で東海北陸厚生局長より先進医療の届け出が受理され、混合診療としての実施が正式に可能になった。その後、試験実施体制の一部変更が必要になったため、国立長寿医療研究センターの治験審査委員会において8月

28日と9月25日の2回審査されて、それぞれ承認された。11月12日の先進医療技術審査部会でも変更が承認され、2015年3月から国立長寿医療研究センターにおいて被験者の組み入れが開始された。

D. 考察と結論

SDAF-PET コアスタディとして参加施設におけるPET検査の撮像施設認証、MRI検査の撮像条件確定、髄液検査の実施体制の整備など基盤整備を行い、ICH-GCPを準拠して多施設研究を進める準備を整えることが出来た。一方、国立長寿医療研究センターの先進医療Bの申請は、申請から約9ヶ月後に平成26年8月1日付で第3項先進医療45「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」として告示された。告示後、被験者登録の開始迄さらに約7ヶ月を要しており、告示から被験者登録までの期間短縮にも改善の余地があると考えられた。今後は、国立長寿医療研究センターにおける被験者登録を加速させるとともに参加施設での先進医療Bの申請～被験者登録を支援して研究全体の遅れを取り戻す必要がある。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ishii K, Ito K, Nakanishi A, Kitamura S, Terashima A.

Computer-assisted system for diagnosing degenerative dementia using cerebral blood flow SPECT and 3D-SSP: a multicenter study.

Jpn J Radiol. 2014 Jul; 32(7):383-90. Epub 2014 May 17

2) Ito K, Fukuyama H, Senda M, Ishii K, Maeda K, Yamamoto Y, Ouchi Y, Ishii K, Okumura A, Fujiwara K, Kato T, Arahata Y, Washimi Y, Mitsuyama Y, Meguro K, Ikeda M.

Prediction of Outcomes in Mild Cognitive Impairment by Using 18F-FDG-PET: A Multicenter Study.

J Alzheimers Dis. 2015 Jan 7. [Epub ahead of print]

3) 伊藤健吾

アルツハイマー病の診断に関するSPECT,PETを評価対象とした多施設共同縦断的臨床研究

Medical Imagine Technology 2015:(33), 13-18

2. 学会発表

1) 伊藤健吾

シンポジウム7 認知症の画像診断 update

Advances of nuclear neuroimaging in dementia - findings from multicenter studies -
第73回日本医学放射線学会、2014年4月10-13日、横浜

2) 伊藤健吾

認知症の診療における核医学診断と今後の展望

第87回 Neuro-imaging conference 筑後・佐賀、2014年6月18日、久留米

3) 伊藤健吾

認知症の診療における核医学診断の現状と今後の展望

第16回 和歌山ファンクショナルニューロイメージングカンファレンス、
2014年9月27日、和歌山

4) 伊藤健吾

認知症と画像診断

第46回藤田学園医学会、2014年10月2-3日、豊明

5) 伊藤健吾

画像でここまでわかる認知症

第44回日本神経放射線学会市民公開講座「脳はどこまで見えるようになりましたか」
2015年3月6-7日、名古屋市

6) 伊藤健吾

認知症および関連疾患の画像診断、第6回 知多 Primary Care 研究会 2015年3月26
日、半田市

7) Inui Y, Ito K, Fujiwara K, Kato T, SEAD-J Study Group

Evaluation of the predictive value for the conversion of mild cognitive impairment to
Alzheimer's disease by 18F-FDG PET and MRI: A multicenter study "SEAD-J".

The 13th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear
Medicine (ARCCNM), Nov. 5-6, 2014, Osaka

8) 伊藤健吾

認知症 PET (FDG とアミロイド) に関わる臨床研究の進捗と合成装置の薬事承認・保険
適用に向けての戦略日本脳神経核医学研究会脳PETワークショップ、2014年4月10
日、横浜

9) 伊藤健吾

認知症 FDG の先進医療 B, セッション 18「承認が期待される PET 薬剤合成装置と今後
の課題～分子イメージング戦略会議による企画～」

PET サマーセミナー2014 in 小樽、2014年8月29-31日、小樽

10) 藤原謙, 加藤隆司, 乾好貴, 伊藤健吾

サポートベクターマシンを用いた FDG PET とアミロイドマーカによる MCI から AD への移行予測に関する検討

第 54 回日本核医学会学術総会, 2014 年 11 月 6-8 日、大阪

11) 乾 好貴、伊藤健吾、藤原 謙、加藤隆司、Study Group SEAD-J,

FDG-PET および MRI による aMCI から AD への移行予測診断能の検討 : SEAD-Japan 5 年間の追跡調査から、第 54 回日本核医学会学術総会、2014 年 11 月 6-8 日、大阪

12) 藤原謙、加藤隆司、乾好貴、伊藤健吾

FDG-PET, MRI 画像および神経心理データを用いた MCI の進行予測に関する検討

第 33 回日本認知症学会学術集会、2014 年 11 月 29 日・12 月 1 日、横浜

13) 乾好貴、伊藤健吾、藤原謙、加藤隆司、Study Group SEAD-J,

FDG-PET および MRI による amnesic MCI から AD への移行予測診断能の検討 :

SEAD-Japan 5 年間の追跡調査、第 33 回日本認知症学会学術集会、2014 年 11 月 29 日・12 月 1 日、横浜

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