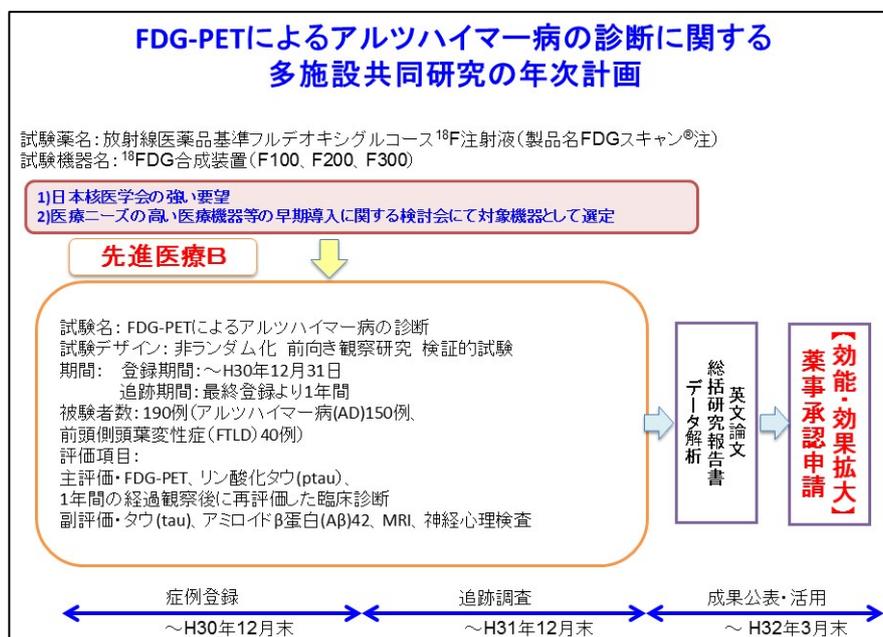


FDG-PETによるアルツハイマー病の診断に関する多施設共同研究（29-43）

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-[<sup>18</sup>F]fluoro-D-glucose（以下、<sup>18</sup>FDG）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 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）。患者登録は申請者の施設で平成 27 年 3 月から開始、試験準備の完了した各参加施設でも患者登録を開始した。なお、全施設で登録可能になったのは平成 29 年 4 月である。

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る。企業からの資金は、本研究を実施する上で必須となる ICH-GCP に準拠した研究内容を担保するために使用されるが、モニタリング・監査・データマネジメント等を含めた研究体制を維持するため、業務の一定部分を外部 CRO に委託する。

#### 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 国立大学法人弘前大学 教授

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

原一洋 名古屋大学大学院医学研究科 神経内科学 医員

#### 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 $\beta$ 、 $\tau$ （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

### ① 実施予定期間

症例登録期間：～平成30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、A $\beta$ 42）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。

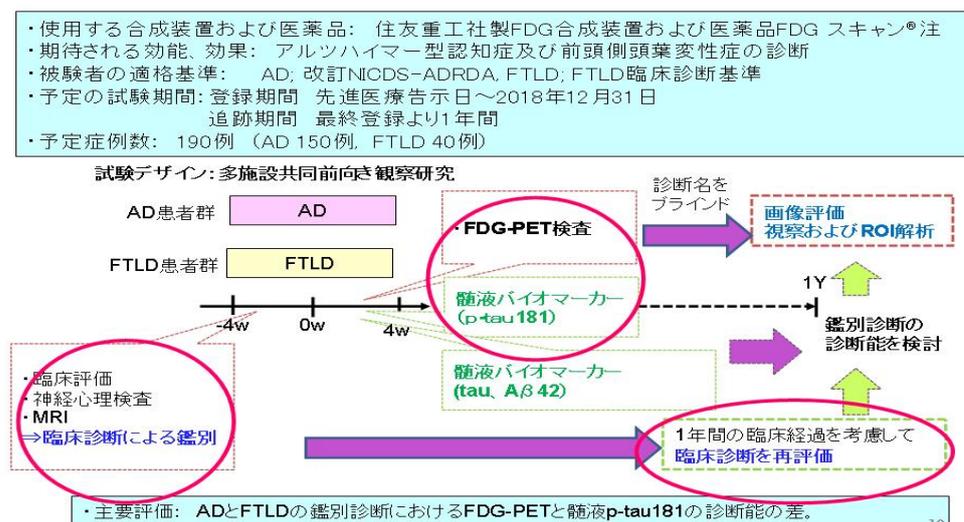
⑧統計手法

・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。



(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。

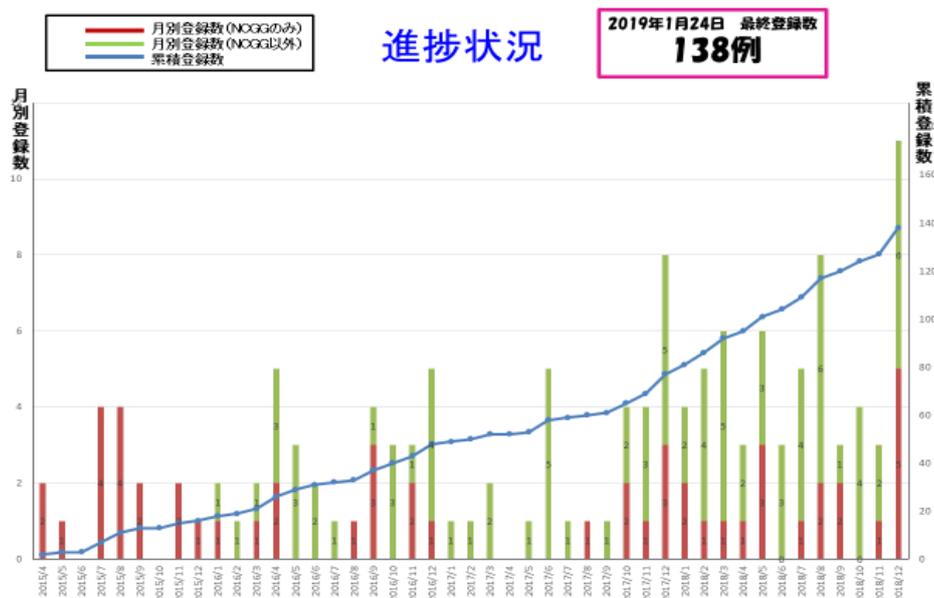
研究援助者からも本試験に参加する旨の自由意志による同意を文書で得る。

### C. 研究結果

必要な登録症例数の確保を目指し、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て症例登録に関する危機意識を共有した。その結果、平成 30 年 12 月 31 日までに累積登録数が 138 例、累積同意取得数が 196 例となった（Screen failure: 30%）。国立長寿医療研究センターでは、88 例に同意を取得し、当初の目標登録数を超える 53 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 108 例に同意を取得し、85 例の登録が完了したが、順調に登録が進んだ施設と少数例の登録にとどまった施設に 2 分された。

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るとともに、登録時の PET 画像の中央読影が実施されている。また、弘前大学での CSF 検体の測定は終了した。

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た。



本研究は平成 30 年度末に臨床研究法に定める特定臨床研究に移行した。引き続き各施設において 12 ヶ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。令和 2 年 1 月末に全症例の追跡調査を完了する予定である。このあと、全データの解析を実施して、AD と FTLD 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と英文論文の投稿を行う。

#### D. 考察と結論

平成 30 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 を確保出来た。その後の経過観察を実施して、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、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、本研究は臨床研究法に定める特定臨床研究に移行しており、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 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

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

## 2. 学会発表

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

## 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