

J-BIRD-PNB 研究 データ取得に関するプロトコル

研究実施期間：

2022年3月31日（倫理委員会承認日）～2026年3月31日まで

選択基準：

① AD、またはDLBの以下の診断基準を満たす患者

ADについては、以下のDSM-5のProbable ADの診断基準を採用する。

A) 認知症の診断基準を満たす

- 1つ以上の認知領域（複雑性注意、遂行機能、学習および記憶、言語、知覚-運動、社会的認知）において、以前の行為水準から有意な認知の低下があるという証拠が以下に基づいている。
 - 本人、本人をよく知る情報提供者、または臨床家による、有意な認知機能の低下があったという懸念、および標準化された神経心理学的検査によって、それがなければ他の定量化された臨床的評価によって記録された、実質的な認知行為の障害
 - 毎日の活動において、認知欠損が自立を阻害する（すなわち、最低限、請求書を払う、内服薬を管理するなどの、複雑な手段的日常生活動作に援助を必要とする）
 - その認知欠損はせん妄の状況でのみ起こるものではない。
 - その認知欠損は、他の精神疾患によってうまく説明されない（例：うつ病、統合失调症）
- B) 少なくとも2つ以上の認知機能領域で障害が潜行性に発症し緩徐に進行する。
- C) 以下の1か2のどちらかを満たす
 1. 家族歴または遺伝学的検査からAlzheimer病の原因遺伝子変異がある。
 2. 以下の3つの全てがある
 - a. 記憶・学習の低下、および他の認知機能領域の1つ以上の低下
 - b. 着実に進行性で緩徐な認知機能低下で進行が止まることはない。
 - c. 混合性の原因がない（他の神経変性疾患や脳血管障害、他の神経疾患、精神疾患、全身疾患等）
- D) 脳血管障害、他の神経変性疾患、物質の影響、その他の精神・神経疾患または全身疾患ではうまく説明できない。

ただし、上記の「C)-1-c 混合性の原因がない」の中の記載の、脳血管障害については、「認知機能障害に影響しないと主治医が判断した症例、例えば少数のラクナ梗塞が少数存在する症例などは本研究に登録して良いこととする。

DLB は、第 4 回 DLB 国際ワークショップによる Probable DLB の診断基準を採用する。

(McKeith IG, Boeve BF, Dickson DW, et al.: Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: fourth report of the DLB consortium. *Neurology* 2017;89;1-13)

DLB の診断には、社会的あるいは職業的機能や、通常の日常活動に支障を来す程度の進行性の認知機能低下を意味する認知症であることが必須である。初期には、持続的で著明な記憶障害は認めなくてもよいが、通常進行とともに明らかになる。注意、遂行機能、視空間認知のテストによって著明な障害がしばしばみられる。

1. 中核的特徴（最初の 3 つは典型的には早期から出現し、臨床経過を通して持続する）

- ・注意や明晰さの著明な変化を伴う認知の変動
- ・繰り返し出現する構築された具体的な幻視
- ・認知機能の低下に先行することもあるレム期睡眠行動異常症
- ・特発性のパーキンソニズムの以下の症状のうち 1 つ以上；動作緩慢、寡動、静止時振戦、筋強剛

2. 支持的特徴

- ・抗精神病薬に対する重篤な過敏性；姿勢の不安定性；繰り返す転倒；失神または一過性の無反応状態のエピソード
- ・高度の自律機能障害（便秘、起立性低血圧；尿失禁など）；過眠
- ・嗅覚鈍麻；幻視以外の幻覚；体系化された妄想；アパシー、不安、うつ

3. 指標的バイオマーカー

- ・SPECT または PET で示される基底核におけるドパミントランスポーターの取り込み低下
- ・MIBG 心筋シンチグラフィでの取り込み低下
- ・睡眠ポリグラフ検査による筋緊張低下を伴わないレム睡眠の確認

4. 支持的バイオマーカー

- ・CT や MRI で側頭葉内側部が比較的保たれる
 - ・SPECT、PET による後頭葉の活性低下を伴う全般性の取り込み低下（FDG-PET により cingulate island sign を認めることあり）
 - ・脳波上における後頭部の著明な徐波活動
- DLB の診断の可能性が低い
- a. 臨床像の一部または全体を説明しうる、他の身体疾患や脳血管疾患を含む脳障害の存在（ただし、これらは DLB の診断を除外せず、臨床像を説明する複数の病理を示しているかもしれない）

b. 重篤な認知症の時期になって初めてパーキンソニズムが出現した場合

本研究では、並行して実施される他の AMED 研究と診断基準を共通化するために、Probable DLB は、以下の基準とする。2. 中核的特徴の 2 つ以上が存在する場合として、中核的特徴 1 項目と 3. 指標的バイオマーカーの 1 項目とで診断するという基準は採用しない。ただし、指標的バイオマーカーの結果を参考にすることは妨げない。

- ② 登録時の年齢が 50 歳以上 90 歳以下
- ③ Neuropsychiatric Inventory (NPI)の食行動異常を除いた 11 項目の合計点が 10 点以上で、かつ妄想、幻覚、興奮、抑うつ、不安、易刺激性、睡眠障害のいずれかの下位項目の得点が 2 点以上である
- ④ CDR は 0.5、1、または 2
- ⑤ 右利き
- ⑥ 在宅生活を送っており、週に 2 回以上会い、患者本人の BPSD に対して、適切な対応をとる家族介護者が存在する

除外基準：

Logopenic aphasia、または Posterior Cortical Atrophy と診断される。

- ① 頭部 MRI で脳腫瘍、水頭症などの病態を示す異常所見、その他神経画像解析に影響する AD、DLB 以外の異常所見がある。
- ② 頭部外傷、クモ膜下出血、脳外科手術歴など脳器質性疾患の既往がある。
- ③ 統合失調症、双極性障害、アルコール依存症、発達障害、入院治療歴のあるうつ病、不安障害等の精神疾患の既往がある。
- ④ 肝性昏睡など BPSD 評価に影響を及ぼす可能性のある肝機能障害を合併している（同意取得前 3 ヶ月以内に AST または ALT 100U/L 以上）。
- ⑤ 人工透析を必要とする程度の腎機能障害を合併している（同意取得前 3 ヶ月以内に血清クレアチニン $\geq 2.0 \text{mg/dl}$ ）。
- ⑥ 研究期間内に BPSD に影響を及ぼす可能性の手術予定や活動性の悪性腫瘍などの身体疾患がある。
- ⑦ 転居予定、通院困難などの理由で 1 年間の追跡が困難である。
- ⑧ 担当医師の判断により、当研究への参加が不適切と考えられる。

評価項目：

【主要評価項目 (Primary endpoint)】

Neuropsychiatric Inventory(NPI)：妄想、幻覚、興奮、抑うつ、不安、多幸、無為、脱抑制、易刺激性、異常行動、睡眠障害、食行動異常の 12 下位項目それぞれの頻度、重症度、介護負担度得点

認知機能評価、その他の評価項目：

1. Mini-Mental State Examination-J (MMSE-J)
2. Alzheimer's Disease Assessment Scale-cognitive subscale (ADAS)13 項目ヴァージョン
3. Wechsler Memory Scale-Revised (WMS-R)下位項目 論理的記憶 I A、II A、
4. FAB(FTLD-J ヴァージョン)
5. 老年期うつ病評価尺度：Geriatric Depression Scale (GDS)
6. ノイズ・パレイドリアテスト
7. 認知症重症度評価：Clinical Dementia Rating (CDR)
8. 日常生活動作評価：Instrumental Activities of Daily Living (IADL)、Physical Self-Maintenance Scale (PSMS)
9. 認知機能変動の評価：Mayo Fluctuations Questionnaire (MFQ)
10. レム睡眠行動異常症評価：日本語版 REM sleep behavior disorder questionnaire (RBDSQ-J)
11. Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS) part3 (MDS ver)
12. State Trait Anxiety Inventory (STAI)6
13. Everyday Memory Checklist (EMC)
14. J-Zarit Burden Interview (ZBI)
15. Barthel index
16. フレイルチェックリスト

収集する基本情報：

- 生年月日、性別、学歴、職歴（退職の有無、退職日も）、嗜好（喫煙、飲酒）
- 既往歴（疾患名/症状、発現日、来院日に継続しているか、継続していない場合の消失日、頭部外傷/脳卒中/パーキンソンズム/認知機能変動/レム睡眠行動異常/幻視/精神疾患の既往を聴取）
- 服薬（一般名、投与開始日、投与終了日、投与理由、抗認知症薬、抗精神病薬、向精神薬、抗パーキンソン病治療薬は詳細に聴取）
- 配偶者（既婚、未婚、離婚、死別）
- 家族歴（父：認知症の有無、罹患時の年齢、死亡時の年齢、AD の診断の有無、AD 診断における剖検の有無、母：認知症の有無、罹患時の年齢、死亡時の年齢、AD の診断の有無、AD 診断における剖検の有無、同朋：生年、認知症又は記憶障害の有無、罹患時の年齢、死亡時の年齢、AD の診断の有無、AD の診断における剖検の有無）
- 身体状況（測定日、身長、体重、利き手、視力、聴力、血压、脈拍、呼吸数、体温、）
- 居住形態（独居、同居、施設）
- 介護認定（認定、日常生活自立度）
- 介護者（配偶者同居の有無、同居家族人数聴取）
- 利用している介護サービス

■ 性格傾向 など

神経画像検査 :

1. 頭部 MRI (3D-T1 強調像 (MPRAGE, SPGR 等 VSRAD 用シーケンス、原則 sagittal とする)、T2 強調像 axial (各施設のシーケンスで可) または FLAIR 画像 axial、T2* または SWI 画像 axial (各施設のシーケンスで可)、深部白質の高信号と脳室周囲高信号は日本脳ドック学会のガイドライン (Shinohara et al. Cerebrovasc Dis 2007;24:202–209) に基づいて評価する。

表1：側脳室周囲病変 (PVH)

	Shinoharaら 2007 (一部改変)	Fazekasら 1991 (参考)
グレード0	無し、または"periventricular rim"のみ	Absence
グレードI	"periventricular cap" のような限局性病変	"cap" or pencil-thin lining
グレードII	脳室周囲全域にやや厚く拡がる病変	Smooth "halo"
グレードIII	深部白質にまでおよぶ不規則な病変	Irregular PVH extending into the deep white matter
グレードIV	深部～皮質下白質にまでおよぶ広汎な病変	—

表2：深部皮質下白質病変 (DSWMH)

	Shinoharaら 2007 (一部改変)	Fazekasら 1991 (参考)
グレード0	無し	Absence
グレード1	直径3 mm未満の点状病変、または拡大血管周囲腔	Punctate foci
グレード2	3 mm以上の斑状で散在性の皮質下～深部白質の病変	Beginning confluence of foci
グレード3	境界不鮮明な融合傾向を示す皮質下～深部白質の病変	Large confluent areas
グレード4	融合して白質の大部分に広く分布する病変	—

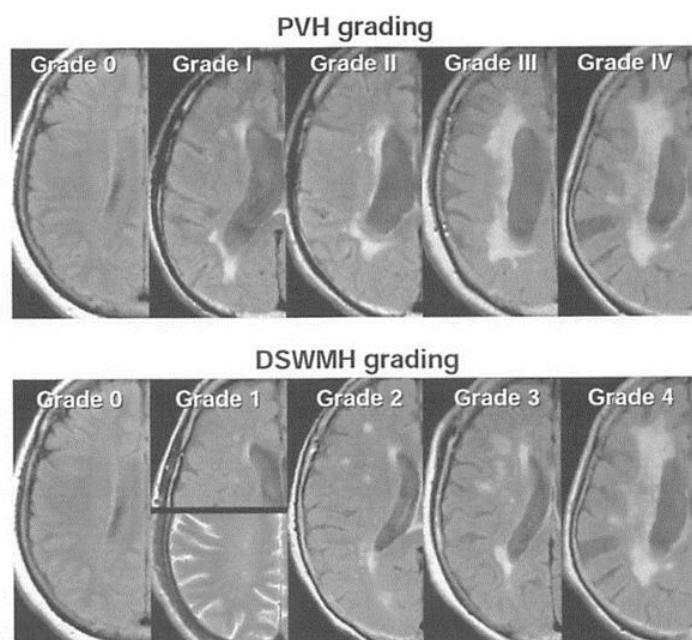


図1：側脳室周囲病変 (PVH) と深部皮質下白質病変 (DSWMH) のグレード分類

2. 脳血流 SPECT データ：核種は IMP とする
3. MIBG 心臓交感神経心筋シンチグラフィはオプションとしてデータ収集する
4. イオフルパン SPECT はオプションとしてデータ収集する

血液検査：

下記の血液バイオマーカーの値に影響しうる血液検査を実施する。具体的には、RBC、WBC、好中球数、Hb、クレアチニン、ALT である。

血液バイオマーカー検査：

総タウタンパク (t-tau)、リン酸化タウタンパク (p-tau)、ニューロフィラメント軽鎖 (NfL)、アミロイド β (1-42)、アミロイド β (1-40) 等とアポE 遺伝子解析。また本研究の遂行に役立つ新規バイオマーカーが発見された場合には、研究チームで合議の後、測定項目を追加する可能性がある。

	検査	登録時	12M
本人評価	MMSE-J	●	●
	ADAS-COG-13	●	●
	CDR(AMED preclinical 版)	●	●
	FAB(FTLD-J)	●	●
	GDS	●	●
	ノイズ・パレイドリアテスト	●	●
	STAI6	●	●
	EMC	●	●
	WMS-R 論理的記憶 I A、II A	●	●
	UPDRS part3 (MDS ver)	●	●
家族評価	MFQ	●	●
	NPI	●	●
	NPI-Q	●	
	STAI6	●	●
	EMC	●	●
	J-ZBI	●	●
	PSMS	●	●
	IADL	●	●

	Barthel index	●	●
	RBDSQ-J	●	●
	フレイルチェックリスト	●	●
	Hachinski 虚血スコア	●	●
基本情報	生年月日、性別、学歴	●	
職歴	退職の有無、退職日	●	
嗜好	喫煙	●	
	飲酒	●	
既往歴	疾患名/症状、発現日、来院日に継続しているか、継続していない場合の消失日	●	
服薬	投薬内容（一般名、投与開始日、投与終了日、投与理由）	●	●
配偶者	既婚、未婚、離婚、死別	●	
家族歴	父（認知症の有無、罹患時の年齢、死亡時の年齢、AD の診断の有無、AD 診断における剖検の有無）	●	
	母（認知症の有無、罹患時の年齢、死亡時の年齢、AD の診断の有無、AD 診断における剖検の有無）	●	
	同朋（生年、認知症又は記憶障害の有無、罹患年齢、死亡時の年齢、AD の診断の有無、AD の診断における剖検の有無）	●	
性格傾向		●	
身体状況	測定日	●	●
	身長	●	●
	体重	●	●
	利き手	●	
	視力	●	●

	聴力	●	●
	血圧	●	●
	脈拍	●	●
	呼吸数	●	●
	体温	●	●
形居 態住	独居、同居、施設	●	●
認定 介護	認定、日常生活自立度	●	●
主属性 介護者		●	●
サ ー ビ ス 介 護 利 用 ス		●	●
事 象 有 害		●	●
中 止 終 了 ・		●	●
神 経 画 像 検 査	MRI	●	●
	脳血流 SPECT	●	●
	イオフルパン SPECT	○	○
	MIBG 心筋シンチグラフィ	○	○
血 液 検 査	クレアチニン、ALT、WBC、RBC、好中球、ヘモグロビン	●	●
体 液 バ イ オ マ ー カ ー	総タウ蛋白（血漿）	●	●
	リン酸化タウ蛋白（血漿）	●	●
	ニューロフィラメント軽鎖（血漿）	●	●
	アミロイド β (1-42) (血漿)	●	●
	アミロイド β (1-40) (血漿)	●	●

遺伝子 解析	アポ E 遺伝子型	●	
-----------	-----------	---	--

●：必須項目、○オプション項目

上記の評価や検査が診療の過程等で実施されている場合、登録時においては、3ヶ月前までのデータを使用できる。その後の1年後、2年後（オプション評価）、あるいは3ヶ月おきの評価に参加してもらっている人については、登録時から計算される各評価日の前1ヶ月以内に実施されているデータは使用できる。また各ビジットの評価は、各評価日±1ヶ月以内（2ヶ月間）に実施する。脳血流SPECTと頭部MRIの1年後の検査時期については機種変更のあるときに限り、1年後評価予定日より3ヶ月以内ならば前倒しにして撮像可能とする。

※「神経画像と血液バイオマーカーによる認知症の行動・心理症状の生物学的基盤の解明と非薬物療法の効果予測法確立のための多施設協同研究」研究計画書より抜粋