

症の診断は大阪市立大学老年科・神経内科にて行った。今回対象とした患者の内訳は表1に示すとおりで、現在までに健常者10例、MCI 40例、AD 55例、レビー小体型認知症(DLB) 5例、前頭側頭型認知症(FTD) 5例を含めた計120例に対しPIB-PETを施行している。

表1. PIB施行例の内訳

疾患	症例数
健常者	10例
MCI	40例
AD	55例
DLB	5例
FTD	5例
その他	5例
計	120例

その他：NMD, PSP, CBD, MSA, Neurobechet

(倫理面への配慮)

本研究は大阪市立大学倫理委員会の承認を受けた。

## C. 研究結果

### 1. 脳内アミロイド蛋白と生化学的検査

ADおよびMCI症例において、脳内アミロイド蛋白蓄積の指標であるMCDVRとbiomarkerとの関係を検討した。

MCDVRと髄液Aβの関係では、MCDVRとAβ<sub>1-42</sub>には有意の負の相関関係を認め(p<0.01)、MCDVRとAβ<sub>40/42</sub>比との間にも有意の負の相関関係を認めた(p<0.05)。しかし、MCDVRとAβ<sub>1-40</sub>の間には有意の相関関係を認めなかった。

MCDVRと血漿中Aβとの関係では、MCDVRとAβ<sub>1-42</sub>、Aβ<sub>40/42</sub>比、Aβ<sub>1-40</sub>いずれの間にも有意の相関関係を認めなかった。

さらに、MCDVRと髄液中tauとの関係では、MCDVRとtauの間に有意の正の相関関係を認め(p<0.05)、MCDVRとp-tau<sub>181</sub>の間にも有意の正の相関関係を認めた(p<0.01)。

### 2. ADおよびMCI患者におけるPIB-PETの陽性率とMCI患者の経過

経過観察しえたMCI 28例とAD 44例についてPIB-PET陽性率を検討した。MCI 28例中PIB-PET陽性例は21例であり、そのうち10例がADに進行した。またPIB-PET陰性例は7例(25%)でありその内2例において認知機能の増悪を認めている。AD患者44例においてPIB-PET陽性は34例であり、PIB-PET陰性は10例(23%)であった。すなわちADおよびMCI患者72例中17例(24%)においてPIB-PET陰性であった。

## D. 考察

我々は脳内アミロイド蓄積を検討するため[C-11] PIBを用いたPET検査(PIB-PET)を施行し、脳内のアミロイドイメージングを行っている。同時にbiomarkerとして血中のAβ、髄液中のAβ、tauを測定した。その結果、ADとMCI患者において、脳内アミロイド沈着の指標であるMCDVRと髄液中のAβ<sub>1-42</sub>とは有意の相関関係を認めたが、髄液中のAβ<sub>1-40</sub>、血中のAβ<sub>1-42</sub>、Aβ<sub>1-40</sub>の間には有意の相関関係を認めなかった。さらに、髄液中のtau、p-tauとの間にも有意の相関関係を認めた。このことはPIB-PETによるアミロイドイメージングが脳内のアミロイド蛋白蓄積の状態を反映していることを示している。

我々はDLBやFTDなど非アルツハイマー型認知症患者に対してもPIB-PETを施行しており、これら疾患におけるアミロイド蓄積の検討を行っている。非アルツハイマー型認知症患者に関しては少数例の検討であり、今後症例数を増やして検討していきたい。さらに、インフォームドコンセントを得た患者白血球からのDNAを抽出しており、ApoE genotypeの測定も行う予定である。

今回経過観察しえたMCIとAD症例において、MCI患者28例中PIB-PET陽性例は21例であり、そのうち10例がADに進行した。PIB-PET陰性例は7例(25%)でありそのうち2例において認知機能の増悪を認めた。AD患者44例においてPIB-PET陽性は34例であ

り、PIB-PET 陰性は 10 例(23%)であった。すなわち AD および MCI 患者 72 例中 17 例(24%)において PIB-PET が陰性であった。今後、更なる症例の追加と長期の経過観察により、PIB-PET 陰性の AD、MCI の病態がさらに解明されると思われる。

#### E. 結論

PIB-PET によるアミロイドイメージングは AD および MCI 患者における診断、経過観察に有用であり、PIB-PET と生化学検査の併用により認知症の診断精度がさらに高まることが期待される。今後、PIB-PET 施行症例の追加と長期の経過観察により、AD、MCI の病態解明がより一層進むものと思われる。

#### F. 健康危険情報

特記すべきことなし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1) 西崎知之、永田 徹、渡辺恭良、安宅鈴香、和田康弘、吉岡英斗、塩見 進、河邊譲治、嶋田裕之、金光兵衛、富山貴美、森 啓、アルツハイマー型認知症に見いだされたアミロイド変異株のシナプス毒性. 第 31 回日本神経科学学会(東京)2008 年 7 月.

2) 安宅鈴香、嶋田裕之、河邊譲治、吉岡英斗、和田康弘、田村暁子、葛田強司、下西祥裕、塩見 進、三木隆己、森 啓、渡辺恭良. 認知症、MCI における PIB-PET と認知機能の経時変化. 第 49 回神経学会総会(横浜)2008 年 5 月.

3) 安宅鈴香、嶋田裕之、河邊譲治、重松誠、和田康弘、田村暁子、山川義宏、葛田強司、下西祥裕、塩見 進、三木隆己、森 啓、渡辺恭良. AD、MCI、健常高齢者での PIB-PET による脳内アミロイド集積と認知機能の経時的変化. 第 28 回日本認知症学会(前橋)2008 年 10 月.

4) Shimada H, Ataka S, Kawabe J, Shiomi S, Mori H, Miki T, Shigematsu M, Wada Y, Watanabe Y. Characteristics of the PIB negative patients who

clinically diagnosed AD. Neuroscience 2008 (ワシントン) 2008 年 11 月.

#### H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 認知症とうつ病、健常者の鑑別診断のためのPET画像による予備的検討

百瀬敏光<sup>1)</sup>

細川大雅<sup>2)</sup>、高橋美和子<sup>1)</sup>、

<sup>1)</sup> 東京大学大学院医学系研究科 (核医学) <sup>2)</sup> 東京大学大学院医学系研究科 (精神医学)

### 研究要旨

認知症においてはうつ状態が初期症状のことがあり、認知症とうつ病の鑑別は治療上重要である。今回、うつ病患者に対しFDG-PETを施行してその所見について検討した。その結果、(1)統一された撮像方法及び画像表示方法を用いれば、視覚的評価のみでもかなり高い精度で、うつ病患者の脳内ブドウ糖代謝異常を検出することが可能である。(2)視覚評価法とiSSPから、大うつ病(うつ状態)の代謝異常は、「前頭葉背外側、下部・内側、前帯状回の低下、線条体・視床の相対的増加」のいずれかを認め、症例により罹患部位・程度は異なる(3)AD/DLBパターンは認めない。FTLDとの共通部分は存在する。以上のことが確認された。

### A. 研究目的

認知症において鬱状態が初期症状のことがあることは広く知られている。そのため認知症患者またはMCI(軽度認知機能障害)の方にアミロイドイメージングをおこなう際、あらかじめうつ病患者を除外しておくことが望まれる。このためのスクリーニング検査としてFDG-PET検査が役立つ可能性がある。うつ病がどのような画像所見を呈し、どの程度多様性があるか、アルツハイマー病など変性認知症とのオーバーラップはないかを知ることは非常に重要である。統計画像を補助として用いる施設が増加しているが、画像の視覚的評価は読影の基本形であり、視覚的画像評価で、どの程度正確にうつ状態患者を健常者と区別できるか、アルツハイマー型の分布パターンを呈する症例はないか検討をおこなった。

### B. 研究方法

#### B-1. 健常者の基準

Structural Clinical Interview for DSM-IV nonpatient edition(SCID-NP)による面接で、健常と判断。ハミルトンうつ病スコア(HAM-D)が10点以上の場合は、うつ状態として健常者から除外。CT、MRI、血液検査は未施行。精神疾患の家族歴があっても、被験者自身の罹患歴なければ健常者として含める。

#### B-2. うつ病の診断基準

DSM-IV for major depressive disorderに基づいた基本的な診断基準

●Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis Disorders (SCID) (First et al; Japanese version, Kitamura and Okano, 2003)の面接による

●ハミルトンうつ病スコア10点以上をうつ状態、10点未満を寛解状態とする

#### B-3. 撮像・検査手順

●FDG投与量 296 MBq (8 mCi)

●PET装置寝台上、安静仰臥位5分以上

●暗所、静寂な室内、閉眼、アイマスク使用

●投与装置 (M130) による緩徐定速自動注入

●FDG投与前10分間の吸収補正用線源によるトランスマッション撮像 (10分間)

●投与後45分後から10分間の頭部データ収集 (2D-mode)

#### B-4. 撮像法・画像表示法

●PET装置 HEADTOME V (Shimadzu社製)

●32検出リング、スライス間隔3.125 mm

●分解能4.2 mm (in-plane)、4.5 mm(axial)

●<sup>68</sup>Ge/<sup>68</sup>Ga外部線源によるpre-transmission scan (10



分間)

- 2次元収集、OSEM画像再構成(subsets 24, iteration 2)8 mm FWHM gaussian filter
- Image matrix 128 x 128 x 31
- voxel size:2 x 2 x 6.25 mm
- 2枚加算 transaxial 画像のみ
- 表示 upper window 100%, lower window 0%
- Rainbow color表示

#### B-5. 読影方法

- 患者の選択、PET検査は、精神科医が施行
- 2005年4月～2008年9月までFDG-PET検査を施行した連続124例を読影対象とした
- 内訳は伏せられたまま(年齢のみ表示)、脳を主な専門領域とする核医学専門医2名が異常所見の有無を検討し、「正常」と「異常」に2群に分類
- 過去のうつ病の代謝・血流関する報告「前頭葉、側頭葉前方、前帯状回の低下、線条体、視床の相対的増加」を既知の情報として利用
- 視覚評価後、臨床診断及びiSSP画像と比較検討

(倫理面への配慮)

本研究は東京大学医学系研究科倫理委員会の承認を得て、被験者への文書による説明と同意を得て施行した。

#### C. 研究結果

うつ状態 55名 (うつ病 49名、躁うつ病 6名)

画像所見 異常 44名

画像所見 正常 11名

健常者 35名

画像所見 異常 6名

画像所見 正常 29名

感度 80.0%、特異度 82.9%、陽性的中度 88.0%、陰性的中度 72.5%であった。

#### D. 考察

うつ病のFDG-PET画像所見として以下の所見が重要と推測される。

- 前頭葉背外側部の低下
  - 前頭葉弁蓋部～三角部、底部の低下
  - 前頭葉内側皮質の低下
  - 前帯状回の低下
  - 側頭葉前方域の低下
- 上記いずれかの所見を認める。また、
- 線条体、視床の相対的増加(対前頭葉皮質)
  - 左右のlateralityは一定の傾向なし
  - 低下の程度は軽度
  - AD/DLBパターンは認めない

#### E. 結論

- 統一された撮像方法及び画像表示方法を用いれば、視覚的評価のみでもかなり高い精度で、うつ病患者の脳内ブドウ糖代謝異常を検出することが可能である。
- 視覚評価法とiSSPから、大うつ病(うつ状態)の代謝異常は、「前頭葉背外側、下部・内側、前帯状回の低下、線条体・視床の相対的増加」のいずれかを認め、症例により罹患部位・程度は異なる
- AD/DLBパターンは認めない。FTLDとの共通部分は存在する。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

- 1) Sakurai Y, Terao Y, Ichikawa Y, Ohtsu H, Momose T, Tsuji S, Mannen T. Pure alexia for kana. Characterization of alexia with lesions of the inferior occipital cortex. J Neurol Sci 2008;268:48-59.
- 2) Yoshimi A, Izutsu K, Takahashi M, Kako S, Oshima K, Kanda Y, Motokura T, Chiba S, Momose T, Ohtomo K, Kurokawa M. Conventional allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for lymphoma may overcome the poor prognosis associated with a positive

FDG-PET scan before transplantation. Am J Hematol 2008;83:477-481.

3) Arai N, Yokochi F, Ohnishi T, Momose T, Okiyama R, Taniguchi M, Takahashi H, Matsuda H, Ugawa Y. Mechanisms of unilateral STN-DBS in patients with Parkinson's disease. J Neurol 2008;255:1236-43.

4) Hosokawa T, Momose T, Kasai K. Brain glucose metabolism difference between bipolar and unipolar mood disorders in depressed and euthymic states. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2009;33:243-50.

5) 百瀬 敏光 アルツハイマー病の早期画像診断。－発症前診断をめざして－ 医学のあゆみ 別冊 老化と疾患 医歯薬出版:47-51, 2008.

6) 百瀬 敏光 頭部 腫瘍 FDG を中心とした PET-CT 画像診断マニュアル 村上康二 編著 中外医学社:48-56, 2008.

7) 高橋 美和子、百瀬 敏光 頭部 てんかん病巣診断 PET-CT 画像診断マニュアル 村上康二 編著 中外医学社:57-61, 2008.

8) 細川 大雅、百瀬 敏光 アルツハイマー型認知症 精神疾患の脳画像解析・診断学 平安良雄、笠井清登 編 南山堂:107-109, 2008.

9) 百瀬 敏光 特集 癌克服の総合戦略 連携科学に基づく多角的アプローチ 多様化する診断法 癌の分子イメージング Current Therapy 26 (5) :8-14, 2008.

## 2. 学会発表

1) 百瀬 敏光 第 1 回 東京大学放射線アライアンスワークショップ 医療用サイクロトロンと PET を用いた病気の診断法と創薬へ向けての新しい試み 2008 年 3 月 11 日, 東京.

2) 百瀬 敏光 第 48 回日本核医学会学術総会 FDG-PET 画像の視覚的評価によるうつ病と健常者の鑑別に関する検討 2008 年 10 月 26 日, 千葉.

3) 百瀬 敏光 第 48 回日本核医学会学術総会 [C-11]raclopride と PET を用いた咀嚼運動時脳内ドーパミン放出に関する検討 2008 年 10 月 26 日,

千葉.

4) 百瀬 敏光 第 10 回生体物理医学専攻セミナー 核医学の新たな潮流 - 疾患のバイオケミストリーに基づく分子イメージング 2008 年 7 月 9 日, 東京大学.

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## アルツハイマー病診断のための[C-11]PIB 合成法と PET 撮像法の標準化

研究分担者 織内 昇<sup>1)</sup>

研究協力者 富永英之<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 群馬大学大学院医学系研究科 病態腫瘍制御学講座 放射線診断核医学部門

<sup>2)</sup> 群馬大学大学院医学系研究科 分子画像学講座

### 研究要旨

アルツハイマー病 (AD) の診断と治療応用に有用な精度の高い[C-11]PIB によるアミロイドイメージングの診断法を開発し、AD の発症や進展の予測や治療薬の有効性の検証に有効な客観的指標として、アミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を提供することを目的とする。そのために国内の多数の施設においてアミロイドイメージングを実施し、適正な評価に基づいて AD を診断したり発症を予測したりする方法を確立するため、施設間で検査薬の製造や撮像法について技術的な標準化を行う。これらを実現するために本研究が組織された。本施設ではアミロイドイメージング検査に用いる薬剤である[C-11]PIB を合成し、品質が基準に適合することを確認した。また PET カメラのファントム実験を行い、撮像法に関する標準的な基本的技術を確認した。以上、本年度は薬剤合成と撮影の品質管理基準を満たすことを確認した。

### A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) の発症予測や超早期診断に有用な客観的指標 (surrogate marker) としてのアミロイドイメージングの診断精度を高め、AD に対する治療薬の有効性を検証するとともに、その治療対象を選択するために有効な、アミロイドイメージングの臨床適用の科学的根拠を提供することを目的とする。アミロイドイメージングは病態の本質的進展を反映する画像診断法としての標準的な実施方法を確立するとともに、将来的にはアミロイドイメージングを組み込んだ、認知症検診や治療指針の策定に供することで、認知症の克服に貢献することを目的とする。

アルツハイマー病におけるアミロイドの蓄積は、発症の 10 年以上前に始まるといわれているため、健常者やごく初期の症例についてアミロイドイメージングを含めた臨床指標による評価を長期間追跡する必要がある。

また国内の多数の施設においてアミロイドイメージングを実施し、適正な評価に基づいて AD を診断したり発症を予測する方法を確立したりするためには、施設間で検査薬の製造や撮像法について技術的な標

準化を行うことが重要である。これらを実現するために本研究が組織された。

アミロイドイメージング検査に用いる薬剤は各施設における院内製造によるため、その品質標準化と管理が重要である。本研究ではアミロイドイメージングの実施にあたる全施設間で、アミロイドイメージングの実施と標準化に関わる技術的問題の解決を図る。

### B. 研究方法

アミロイドイメージングに関する標準的な検査法 (薬剤合成法、撮影法、画像解析法) を確立・実用化し、合わせて全国の有力 PET 施設における技術の普及向上を図ることにより、全国どここの施設でも同一の結果を得ることが可能となる。それにより、AD の根本治療薬や発症予防薬の治験における標準的評価法を確立するとともに、治療対象者の選定と介入開始時期を正確に定めることも可能になると期待される。

研究期間のうち初年度にあたる本年は、薬剤の合成及び撮影に関する基本的技術を確認し、標準化することにより多施設協同研究としての評価に耐える



データ収集が行なえるようにする。すでにアミロイドイメージングを実施している他施設なかでも東京都老人研と情報を交換する。

平成 20 年度には、本施設において、標準化プロトコルによる薬剤合成を立ち上げる。また、PET カメラのファントム実験を行い、撮影装置の性能とプロトコル遂行能力を確認する。以上により薬剤合成と撮影の品質管理基準を満たすことを確認する。

本研究への参加については、インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者に対して行われる。アミロイドイメージングの安全性については、本研究に参加する東京都老人研、放射線医学総合研、大阪市立大、東北大学、長寿医療センターにおいて既に多数の経験があり、また諸外国でも副作用などは報告されておらず安全性に問題はないと考えられている。プロトコル全体での放射線被曝も、一般的な診療における放射線検査の被曝量と変わらず安全性に問題ないと考えられる。

#### C. 研究結果

アミロイドイメージングの薬剤である[C-11]PIBを合成し品質の検定を行った。[C-11]PIBの合成はJ-ADNIの施設認定の要件に規定された方法で行った。薬剤の品質管理として、施設の品質管理基準(参考資料1)に定められた検定を行い、検定結果を記録した。

PET 撮像の標準化を目的として規定のファントムを用いてデータを収集した。収集したデータ、再構成、データの保存のいずれも問題なく、適正な画像撮影と評価が可能であることを確認した。

#### D. 考察

アミロイドイメージングを目的とする[C-11]PIBを合成し、品質管理基準に適合することを確認した。またPET撮影の装置が本研究の遂行に支障のない性能であることを確認した。

以上の検討結果をふまえて、来年度からは健常者やごく初期の症例を含む認知症患者にアミロイドイメージングを実施していく。

#### E. 結論

本年度は、標準化プロトコルによる[C-11]PIBの合成を行い、品質管理基準に定められた検定を行い、使用に問題のない品質であることを確認した。また、PETカメラのファントム実験を行い、撮影装置の性能がプロトコルの遂行に問題のないことを確認した。以上により薬剤合成とPET撮影が品質管理基準を満たすことを明らかにした。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

#### H. 知的所有権の取得状況(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

## 脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化の相互関係に関する研究

報告者氏名 松成 一朗<sup>1)</sup>

矢嶋 一賀<sup>2)</sup>

先端医学薬学研究センター 1. 臨床研究開発部、2. 新薬研究開発部

### 研究要旨

アミロイドイメージング用検査薬の製造や撮影法についての技術的な標準化を目指すとともに、脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を探ることを目的とする。本年度は、[C-11]PIBの合成検討を施行し、メチルトリフレート法により質・量とも十分な薬剤が得られた。また、健常ボランティアによる臨床研究を開始した。今後、認知症患者にも対象を広げ、検討を進める予定である。

### A. 研究目的

アルツハイマー病 (AD) など認知症の発症にはアポリポ蛋白や家族内発症などの遺伝子背景に加えて高血圧や高脂血症など生活習慣病が密接に関係していることが知られている。また AD では、症状が出る10-15年以上前からアミロイド蛋白の沈着など脳の変化が起きているとされる。近年、脳のアミロイド蛋白沈着を非侵襲的に可視化し得る手法として、[C-11]PIB PET などのアミロイドイメージングが注目されているが、検査薬の製造や撮影法についての技術的な標準化が必要であると同時に、臨床的意義を明確にするためには脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を明らかにする必要がある。本研究では、「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測法の実用化に関する多施設大規模臨床研究」の一環として、施設としての検査薬の製造や撮影法についての技術的な標準化を目指すとともに、脳アミロイド沈着と糖代謝、形態変化などとの相互関係を探ることを目的とする。

### B. 研究方法

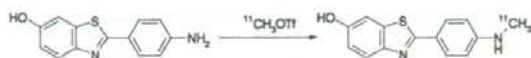
#### I. PIB 注射製剤製造法の検討

##### 1. 標識合成法

検討した結果確立した合成プロトコールは以下の通りである。

- 1) 2-(4'-aminophenyl)-6-hydroxybenzothiazole (前駆体)のmethylethylketone 溶液(5 mg/mL、100  $\mu$ l)を反応容器に仕込む。
- 2) 流速約 50 ml/min のヘリウムガス気流下[C-11]ヨウ化メチルを 220 度加熱の AgOTf 充填のカラムに通すことにより[C-11]メチルトリフレートを製造する (Scheme 1)。
- 3) 製造した[C-11]メチルトリフレート反応容器溶液中 (-15°C) にバブリングすることにより捕集する。
- 4) 捕集後、70°C で 3 分間反応を行う。
- 5) 反応終了後、反応液に HPLC 溶離液 (H<sub>2</sub>O/CH<sub>3</sub>CN (50/50)) 400  $\mu$ l を加えて、その全量を HPLC 用インジェクションシステムに打ち込む。
- 6) 目的物の RI ピークを採取し、濃縮用容器に送液する。
- 7) 減圧下、80°C から徐々に昇温し最終的には 140°C まで上げ、濃縮用容器内の混合液を乾固する。
- 8) エタノール (2.5 ml) を濃縮用容器に添加し、攪拌することにより、目的物を溶解する。
- 9) エタノールを、窒素圧により滅菌フィルターを経てバイアル瓶に送液し、注射製剤を得る。





6-OH-BTA-0 (242.30) 6-OH-BTA-1 (256.33)

Scheme 1

## 2. HPLCによる分取条件および分析条件

### 分取条件

カラム: YMC-Pack ODS-A (内径 4.6 mm X 長さ 250 mm)

溶離液: CH<sub>3</sub>CN/H<sub>2</sub>O (1/1)

流速: 1.2 ml/min

UV: 260 nm

### 分析条件

カラム: YMC-Pack Pro C-18 (内径 4.6 mm X 長さ 250 mm)

溶離液: 50 mM AcOH-AcONH<sub>4</sub> (1/1)/CH<sub>3</sub>CN (45/55)

流速: 0.1 ml/min

UV: 380 nm

## 3. 品質検定

臨床に適していることを証明するため、注射剤の無菌試験および品質試験を実施した。無菌試験に関しては、チオグリコール酸培地法(細菌)およびSCDLP液体培地法(真菌)を実施した。また、品質検査に関しては、methylethylketoneおよびCH<sub>3</sub>CNについて、定量を行った。

## II. 健常ボランティアによるアミロイドイメージング開始

男性健常ボランティア1名に、[C-11]PIB PET, [F-18]FDG PET および頭部 3D T1 MRI を施行した。

### (倫理面への配慮)

1) 検査はインフォームドコンセントのもとに、本研究に同意した被験者のみに行われる。同意の下に開示する場合でも被験者本人または代諾者以外に検査結果は開示しない。

2) データは個人を特定する情報を切り離して、新たに符号にて標識し(匿名化)、全ての解析研究は匿

名化符号により行う。個人を特定する情報の対応表管理は、臨床研究機関の個人情報管理責任者が行う。

3) プライバシーを守秘し、いかなる個人情報も外部に漏れないよう配慮する。データベースへのアクセスはユーザーID及びパスワードによるセキュリティ管理のもとに、予め登録・許可された研究グループ内の研究者のみが可能であり第三者のデータ閲覧は不可能とする。共同研究者が異動、または本研究から離れる場合、直ちにデータアクセス権を無効とする。匿名化されたデータはデータベースとして逐次公開するが、個人データは発表されない。

4) 本研究への参加を初めからまたは途中で辞退しても本人および家族はいかなる不利益も被らない。

5) 被験者が研究参加の中止を希望した場合、当該データにつき速やかに解析を中止し、データベースから削除する。但し本人の同意が得られる場合には、既に解析したデータは保存することがある。

6) データは研究期間終了後もその貴重さを考慮して保存し、承諾の得られた場合は継続的にADの病態解析研究に利用するが、被験者が希望する場合には破棄する。

## C. 研究結果

### I. PIB 合成結果

無菌試験 (各3検体)

チオグリコール酸培地法: 陰性

SCDLP 液体培地法: 陰性

品質試験

methylethylketone: 0.01 w/w (重量%) 未満

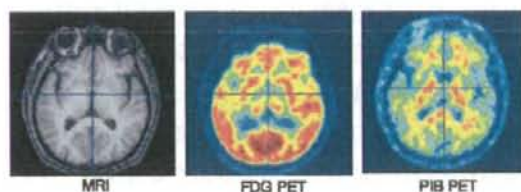
CH<sub>3</sub>CN: 0.01 w/w (重量%) 未満

以上のように、注射用製剤として適切であることが確認された。

### II. 健常ボランティアによるアミロイドイメージング

男性健常ボランティアのMRI、FDG PET および PIBPET 画像を示す。PIB では、灰白質よりも白質に集積していた。

図：健常者のMRI、FDG PET、PIB PET 画像



#### D. 考察

[C-11]PIBの合成検討では、メチルトリフレート法により質・量とも十分な薬剤が得られたが、その後排気中の[C-11]濃度が上昇するという問題があり、その解決に時間を要した。しかし平成21年1月、再びボランティアによる臨床例を再開したところである。

今後は、認知症患者にも対象を広げ、例数を重ねることにより脳アミロイド沈着、糖代謝、形態変化に関する検討を深める予定である。

#### E. 結論

[C-11]PIBの合成検討では、メチルトリフレート法により質・量とも十分な薬剤が得られた。

健常ボランティアによる臨床研究を開始した。今後、認知症患者にも対象を広げ、検討を進める予定である。

#### F. 健康危険情報

特記すべき事項なし

#### G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, et al. FDG PET in relation to atrophic pattern using voxel-based morphometry in patients with Alzheimer's disease: The Ishikawa Brain Imaging Study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Oct. 11-15, Munich.

2) Samuraki M, Matsunari, I, Chen WP, et al.

Prevalence of reduced glucose metabolism or gray-matter concentration in healthy apo E ε 4 carriers: The Ishikawa Brain Imaging Study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Oct. 11-15, Munich.

3) Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, et al. Normalcy rate in volunteer-based population and its implication for selecting normal controls for brain imaging: The Ishikawa Brain Imaging Study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine Oct. 11-15, Munich.

#### H. 知的所有権の取得状況（予定を含む）

1. 特許取得 なし

2. 実用新案登録 なし

3. その他 なし

## アミロイドイメージングデータ解析プログラムの研究・開発

佐藤 元<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> 東京大学大学院医学系研究科・公衆衛生学

### 研究要旨

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測を行うには、多施設において多数被検者データを集積して解析する必要がある。数年前より、米国を始めとする複数国では、多施設共同で、アミロイドイメージングデータ、心理・知能検査、血清・髄液中バイオマーカーなどのデータの集積を開始している。本研究は、米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) のデータ解析プロトコルの分析を行い、今後の本邦でのデータ解析への応用可能性を検討した。多施設データの時間的推移を継続して観察し分析するためには、時系列データ（パネルデータ）としての解析手法が重要である。統計プログラム R に用いられる米国での解析コマンドは、SAS、STATA など他の統計パッケージに移植可能であり、こうした手順と相同の解析コマンドを用いることで、本邦の解析結果と海外における報告の比較検討をより意味のあるものにすることができると考えられた。

### A. 研究目的

アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病の発症・進展予測を行うには、多施設において多数被検者データを集積して解析する必要がある。数年前より、米国を始めとする複数国では、多施設共同で、アミロイドイメージングデータ、心理・知能検査、血清・髄液中バイオマーカーなどのデータの集積を開始している。本研究は米国 Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) のデータ解析プロトコルの分析を行い、今後の本邦でのデータ解析への応用可能性を検討した。

### B. 研究方法

米国 ADNI の統計解析責任者である Laurel Beckett 教授（カリフォルニア大学サンディエゴ校疫学統計学部）を始めとする ADNI データ解析の統括官と意見交換を行い、米国における解析方針、手法、またその実際についての情報を収集した。さらに、データ解析プログラムの検討を行い、R、SAS、STATA などへの解析アルゴリズム移植の可能性について検討を加えた。

### C. 研究結果

米国 ADNI では、プロジェクト参加施設のデータをカリフォルニア大学ロスアンゼルス校 (UCLA) が管理するデータサーバーに集約しており、登録研究者はこれをダウンロードして解析を行うことができる。データは毎月更新され、全検査項目に関する複数データファイル（ファイルの説明、変数説明のための辞書ファイル、除外された被検者の基本属性等を含めて 65 ファイルから成る）が一括パッケージとして供与される（表 1）。

表 1 米国 ADNI のデータファイル一覧

adasscores; adas; addcomm; adsxlist; apoeres; arm; avgjacob; bainmrc; biomark; blchange; blscheck; bsi; cdr; datadic; exclusio; faq; fhq; gdscale; heres; inclusio; infdemog; labdata; labtests; loclab; medhist; mmse; modhach; mri3meta; mrib1calib; mrimeta; mrimppro; mrimprank; mrinclud; mriphantom; mriprot; mriquality; mriread; mriserial; neurobat; neuroexm; npiq; pdxconv; petmeta; petqc; physical; pibmeta; pibqc; ptdemog; recadv; recbllog; recmeds; recfhq; recmhist; registry; roster; strokesum; treatdis; uaspmvbm; ucbbpet; ucsvdvol; ucfsntvol; uucacir; visits; vitals

これらのデータファイルは、被検者 ID によって結合可能であり、多施設の多項目検査結果を一括して集計・解析することが可能である。

解析プロトコルは、1) データの読み込みと集約、



2) 1年間の検査値変化の記述統計、3)時系列(パネル)データの解析手法である、mixed (fixed/ random) effect model のあてはめによる解析、4)被検者による検査結果を基にして、観察された変化、群間差の25%を(一般集団において)統計的に有意に検出するのに要するサンプル数の計算、というステップから成る。

下記に、UCLAの左海馬体積データ(file name: ucsfsntvol)に関するRの解析コマンドパッケージを示す(表2.1 - 2.4)。

(表 2.1) ADNI データの読み込み (R)

```
options(stringsAsFactors = FALSE)
library(survival)
library(nlme)
date1 <- "2008-09-04"
#Date
#tablename <- "adasscores"
#Table Name
#varlabel <- "TOTAL11"
#Variables interested
#blabel <- "bl"
#Baseline Label
tablename <- "ucsfsvntvol"
varlabel <- "LEFTHIPPO"
blabel <- "sc"

##### read the data
score
<-read.csv(paste("../Data/ADCS/adni_",tablename,"_",date1,
".csv",sep=""),header=T)
score$VAR <- score[[varlabel]]
if (is.null(score$EXAMDATE))
score$EXAMDATE<-NA #if no
precise examdate, set EXAMDATE to NA
score <- score[score$VAR!=4 & !is.na(score$VAR),]
#Remove n/a or 4 visit
score
<-score[score$VISCODE%in%c(blabel,"m06","m12"),]
#Remove irrelevant visit
reg
<-read.csv(paste("../Data/ADCS/adni_registry_",date1,
".csv",sep=""),header=T)
RID_reg <-c(unlist(subset(reg,
VISCODE=="bl"&RGCONDCT==1, 'RID'))
score <-score[score$RID%in%RID_reg,]
#Keep registered RID only

##### generate two layouts
f1<-function(dat, x, y){
value<-dat$VAR[dat$RID==x & dat$VISCODE==y]
ifelse(length(value)==0, NA, value)
}
f2<-function(dat, x) c(x, f1(dat,x,blabel),
f1(dat,x,"m06"), f1(dat,x,"m12"))
score2<-data.frame(t(sapply(unique(score$RID),
function(x) f2(dat=score, x))))
names(score2) <-c("RID",blabel,"m06","m12")
score2$type <-sapply(score2$RID, function(x)
sum(as.numeric(!is.na(score2[score2$RID==x,c(blabel,"
```

```
m06","m12")))*c(1,2,4)))
score2 <-score2[score2$type%in%c(3,5,7),]
score <-score[score$RID%in%score2$RID,
c("RID","VISCODE","EXAMDATE","VAR")]

##### read demographic information
ptdemog
<-read.csv(paste("../Data/ADCS/adni_ptdemog_",date1,
".csv",sep=""),header=T)
ptdemog <-ptdemog[ptdemog$VISCODE=="sc",]
ptdemog$AGE=
(as.date(as.character(ptdemog$EXAMDATE))-as.date
(paste("1/1",ptdemog$PTDOB)))/365.25
fage<-function(x){
aa<-ptdemog$AGE[ptdemog$RID==x]
if(length(aa)!=0) res<-aa[1] else res<-NA
return(res)
}
score2$Age<-sapply(score2$RID, fage)
score$Age <-sapply(score$RID, function(x)
score2[score2$RID==x, "Age"])
##### write files for future use
write.csv(score, file="score.csv",quote=F,
row.names=F)
write.csv(score2, file="score2.csv",quote=F,
row.names=F)
```

(表 2.2) 一年間の変化量の記述統計 (R)

```
options(stringsAsFactors = FALSE)
library(survival)
library(nlme)
date1 <- "2008-09-04"
#Date
#tablename <- "adasscores"
#Table Name
#varlabel <- "TOTAL11"
#Variables interested
#blabel <- "bl"
#Baseline Label
tablename <- "ucsfsvntvol"
varlabel <- "LEFTHIPPO"
blabel <- "sc"

##### read data from files created in step 1
score <-read.csv("score.csv",header=T)
score2 <-read.csv("score2.csv",header=T)

##### find the annual change
arm
<-read.csv(paste("../Data/ADCS/adni_arm_",date1,".csv",
",sep=""),header=T)
RID_NC <-arm$RID[arm$ARM==1 |
arm$ARM==4 | arm$ARM==7]
RID_MCI <-arm$RID[arm$ARM==2 |
arm$ARM==5 | arm$ARM==8]
RID_AD <-arm$RID[arm$ARM==3 |
arm$ARM==6 | arm$ARM==9]

##### find the annual change for each arm
TwelveMonthChange
<-data.frame(RID=score2$RID,
Change=score2$m12-score2[[blabel]])
TwelveMonthChange
<-TwelveMonthChange[!is.na(TwelveMonthChange$C
hange),]
TwelveMonthChange_NC
```

```

<TwelveMonthChange[TwelveMonthChange$RID%in
%RID_NC, "Change"]
TwelveMonthChange_MCI
<TwelveMonthChange[TwelveMonthChange$RID%in
%RID_MCI, "Change"]
TwelveMonthChange_AD
<TwelveMonthChange[TwelveMonthChange$RID%in
%RID_AD, "Change"]

##### summarize the annual change
fsum <-function(x) c(mean(x), sd(x), min(x), max(x),
length(x))
STC <-rbind(fsum(TwelveMonthChange_NC),
fsum(TwelveMonthChange_MCI),
fsum(TwelveMonthChange_AD),
fsum(TwelveMonthChange$Change))
STC
<-data.frame(STC,row.names=c("NC","MCI","AD","Tot
al"))
names(STC)<-c("Mean","SD","Min","Max","n")
write.csv(STC,file="Summary_Annual_Change.csv",qu
ote=F, row.names=T)

```

(表 2.3) 時系列 (パネル) データ分析 (R)

```

options(stringsAsFactors = FALSE)
library(survival)
library(nlme)
date1 <- "2008-09-04"
#Date
#tablename <- "adasscores"
#Table Name
#varlabel <- "TOTAL11"
#Variables interested
#blabel <- "bl"
#Baseline Label
tablename <- "ucfsntvol"
varlabel <- "LEFTHIPPO"
blabel <- "sc"

##### read data from files created in step 1
score <- read.csv("score.csv",header=T)
score2 <- read.csv("score2.csv",header=T)

##### find the annual change
arm
<-read.csv(paste("../Data/ADCS/adni_arm_",date1, ".csv
",sep=""),header=T)
RID_NC <- arm$RID[arm$ARM==1 |
arm$ARM==4 | arm$ARM==7]
RID_MCI <- arm$RID[arm$ARM==2 |
arm$ARM==5 | arm$ARM==8]
RID_AD <- arm$RID[arm$ARM==3 |
arm$ARM==6 | arm$ARM==9]

##### fit the mixed effect model
if(all(is.na(score$EXAMDATE))){
score$Time<- numeric(dim(score)[1])
score[score$VISCODE==blabel, "Time"]<-0
score[score$VISCODE=="m06", "Time"]<-0.5
score[score$VISCODE=="m12", "Time"]<-1
}else{
BaseTime <-unlist(lapply(score$RID,function(x)
score[score$RID==x & score$VISCODE==blabel,
"EXAMDATE"])[1])
score$Time
<(as.date(as.character(score$EXAMDATE)))-as.date(

```

```

as.character(BaseTime)))/365.25
}
#Obtain precise time
gscore<-groupedData(data=score,
VAR~Time+Age | RID)
fit_NC <-lme(VAR~Time+Age, random=~1 | RID,
data=gscore[gscore$RID%in%RID_NC,])
fit_MCI<-lme(VAR~Time+Age, random=~1 | RID,
data=gscore[gscore$RID%in%RID_MCI,])
fit_AD <-lme(VAR~Time+Age, random=~1 | RID,
data=gscore[gscore$RID%in%RID_AD,])
fget<-function(fit){
bhat <-coef(fit)$Time[1]
sigmaE <-fit$sigma
sebhat <-sqrt(fit$varFix["Time", "Time"])
sigmaA
<-as.numeric(VarCorr(fit)[("Intercept"), "StdDev"])
n <-dim(unique(fit$groups))[1]
res<-round(c(bhat,sigmaE,sebhat,sigmaA,n),digit=2)
return(res)
}
Mixed
<-data.frame(cbind(fget(fit_NC),fget(fit_MCI),fget(fit_
AD)),
row.names=c("Beta_Hat",
"SysErr",
"StdErr_Beta_Hat",
"StdDev_Random_Intercept", "Group_Size"))
names(Mixed)<-c("NC","MCI","AD")
##### fit the Pre-Post Model
TwelveMonthChange
<-data.frame(RID=score2$RID,
Change=score2$m12-score2[[blabel]])
TwelveMonthChange
<-TwelveMonthChange[!is.na(TwelveMonthChange$C
hange),]
TwelveMonthChange_NC
<-TwelveMonthChange[TwelveMonthChange$RID%in
%RID_NC, "Change"]
TwelveMonthChange_MCI
<-TwelveMonthChange[TwelveMonthChange$RID%in
%RID_MCI, "Change"]
TwelveMonthChange_AD
<-TwelveMonthChange[TwelveMonthChange$RID%in
%RID_AD, "Change"]
tmp<-list(TwelveMonthChange_NC,
TwelveMonthChange_MCI, TwelveMonthChange_AD)
PrePost <-data.frame(rbind(sapply(tmp,
mean), sapply(tmp,
sd)/sqrt(2)),row.names=c("Beta_Hat", "SysErr"))
names(PrePost) <-c("NC","MCI","AD")

```

(表 2.4) サンプルサイズの計算 (R)

```

##### calculate the sample size need to detect 25%
change in the rate
fneed <-function(bhat,sigma,P)
4*(sigma)^2*(qnorm(0.025)+qnorm(1-P))^2/(bhat/4)^2
mixed8 <-ceiling(sapply(Mixed, function(x)
fneed(x[1],x[2],0.8)))
mixed9 <-ceiling(sapply(Mixed, function(x)
fneed(x[1],x[2],0.9)))
prepost8 <-ceiling(sapply(PrePost, function(x)
fneed(x[1],x[2],0.8)))
prepost9 <-ceiling(sapply(PrePost, function(x)
fneed(x[1],x[2],0.9)))
SM <-rbind(Mixed, mixed8,mixed9,

```



```

rep(,3),PrePost, prepost8, prepost9)
SM <- data.frame(SM,
row.names=c(paste("Mixed:",row.names(Mixed)),"Mixed: 0.8","Mixed: 0.9", ""),
paste("PrePost:", row.names(PrePost)), "PrePost: 0.8",
"PrePost: 0.9"))
write.csv(file="Summary_Model.csv",SM,quote=F)

```

ADNI の複数データファイルを結合して解析するための STATA プログラムの一例を示す (表 3)。

(表 3) データファイル結合 (STATA)

```

*** stata code for combining data files as a core set for
analysis (the initial UCSD set for analysis) ***

```

```

set mem 100m
set matsize 800
set more off

```

```

* the following files are core set used by the UCSD
team
* "adni_adasscores" "adni_arm" "adni_avgjacob"
"adni_blscheck" "adni_bsi" "adni_cdr" "adni_neurobat"
"adni_ptdemog" "adni_ucsfstntvol"
* "adni_avgjacob" is not included as it has multiple
entries for reliability assessment
* "adni_ucsfstntvol" is not included as it has duplicates
in terms of viscode and rid

```

```

use adni_adasscores.dta
sort rid viscode
save adas_combined01, replace
drop _all

```

```

use adni_ptdemog
drop if ptgender < 0
sort rid
save adni_ptdemog2, replace
drop _all

```

```

use adni_arm
sort rid
save adni_arm, replace
drop _all

```

```

use adni_blscheck
sort rid
save adni_blscheck, replace
drop _all

```

```

* adni_bsi has duplications with regards to recno
(reliability rest), and viscode3 (viscode sc and bl)
* data_bl dropped with data_sc kept
use adni_bsi
drop if recno == 2
drop if viscode == "bl"
sort rid viscode3
save adni_bsi2, replace
drop _all

```

```

* adni_neurobat has duplications with regards to
viscode3 (viscode sc and bl)
* data_sc dropped with data_bl kept (since the latter is
valid)

```

```

use adni_neurobat
drop if viscode == "sc"
sort rid viscode3
save adni_neurobat2, replace
drop _all

```

```

use adas_combined01
sort rid viscode

```

```

foreach name in "adni_ptdemog2" "adni_arm"
"adni_blscheck" {
merge rid using `name', uniqueness
tabulate viscode3 _merge
drop _mer*
sort rid viscode3
}
save adas_combined01, replace

```

```

foreach name in "adni_bsi2" "adni_cdr"
"adni_neurobat2" {
merge rid viscode3 using `name', unique sort
drop _mer*
sort rid viscode
}

```

```

save adas_combined01, replace

```

これらのプログラムは、ADNI から入手した実データで問題なく運用可能であることが確認された。

#### D. 考察

本邦における研究に比して数年先んじている米国 ADNI のデータ集積システムは、よく整備されており、登録研究者がデータをダウンロードして解析できるなど、多くの利便が図られている。しかし、聞き取り調査、データならびに解析プログラムの精査を通じて、複数の未解決問題が存在していることも明らかとなった。

プロジェクト管理の側面では、データ解析の結果を公表する場合の著作権の振り分け、特に、他国データとの比較などデータの二次解析を行う場合の著作権・公表ルールなどは、十分に整備されているとは言いがたい。

データの集積については、より多くの (技術的) 問題が存在する。特に、画像解析 (Neuroimaging) については、脳各部体積の計測・算出方法に複数の手法が用いられ、これが検査 (および解析) 実施施設により異なるため、多施設データの蓄積と同時解析を困難にしている。ADNI データアーカイブでは、算出された体積 (数値) のみでなく、そのオリジナル



データである画像データも公開され、ダウンロードも可能である。しかし、そのデータサイズは現時点で合計 1 Tb 程度と巨大であり、また体積計測・計算の実施は自動化されていないため、かなりの人と時間の投入を要するのが実情である。

また、実際に入力されたファイル・データを詳細に検討すると、同一被検者について（時に重複する）複数回の検査データが含まれている場合があり、それらデータは被検者 ID と施設 ID、さらに検査実施日時で特定して個別に選択・排除する等の作業が必要である。

上記の諸点については、技術的制約が複数あるものの、解決を図れば、多施設共同研究としてのデータの蓄積・解析はより効率的・効果的になるものと期待され、各施設が個別に解析を行った結果についても、メタ分析などの手法で結果を統合することが可能になると考えられる。これらは、今後の本邦における研究プロジェクトの遂行においても参考にすべき事項と考えられる。

集積されたデータの解析については、被検者個体間のばらつき、また検査施設間のばらつきが、(被検者・施設)全体について結果を総合する場合に問題となる。繰り返しのある分散分析・共分散分析

(Repeated measures ANOVA/ ANCOVA) を基本的な手法としながら、継続的に反復測定を行う本研究の特性を考え、時系列 (パネル) データとして解析を行う必要がある。

## E. 結論

米国 ADNI のデータ集積、また解析アルゴリズムについて検討を加え、今後の国際比較研究に資するための解析手法・プログラムの分析を行った。さらに、これらアルゴリズムの統計パッケージ R、SAS、STATA などへの移植可能性を検討した。データ管理上の課題のいくつかが明らかになると共に、データ解析は、時系列 (パネル) データとしての解析手法を積極的に取り入れることで、今後の効率的・効果的な分析が可能になると考えられた。

## F. 健康危険情報

該当なし

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## H. 知的所有権の取得状況 (予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

### Ⅲ. 資料

## 1. J-ADNI 手順書 (PET 検査関連部分抜粋)



## PET 施設認定

各研究参加施設で被験者を撮像する前に、当該施設はまず「J-ADNI PET 技術マニュアル」に記載の施設認定を受ける必要がある。

研究開始前、各施設は研究で使用する PET カメラ（もしくは PET/CT）を決定し、PET QC コアにメール([pet@j-adni.org](mailto:pet@j-adni.org))で報告する。ファントム実験は実際に研究で使用する PET カメラ（もしくは PET/CT）で行うこと。研究期間中、PET カメラ（もしくは PET/CT）の変更は行わないことを原則とするが、万一変更が生じた場合は、PET QC コアにメールで通知すること。施設認定の要件は下記の通りである。

- 1) PET 薬剤 (FDG) 合成と品質管理の確認 (サイクロトロン保有施設にて) : 各施設の FDG 品質管理基準書を提出する。
- 2) ドーズキャリブレーションの精度確認 : 「ドーズキャリブレーション精度管理 (確認) マニュアル」に従って行う。
- 3) PET カメラ品質管理方法の確認 : 各施設でのクロスキャリブレーション、ノーマライゼーションを行う頻度、方法について事前に確認を行う。「PET カメラ品質管理マニュアル」の書式で J-ADNI PET QC コアに報告をすること。
- 4) ホフマン脳ファントムを用いた実験 : 「J-ADNI FDG-PET 用ホフマン脳ファントム実験マニュアル」に従って行う (注意 : 倫理審査委員会承認前に実施可能)。撮像は 2 回、異なる 2 日間に実施する。ファントム実験後、各施設はファントムデータを J-ADNI PET QC コアに送付すること。PET QC コアはファントムデータを取得して検討し、正確なパラメータに合致するか否かを判断し、撮像中に他の問題がないかを確認する。
- 5) アミロイド PET 薬剤合成と品質管理の確認 (アミロイド PET 参加施設) : 合成過程、生成物について、「J-ADNI アミロイド合成マニュアル」に決める基準に適合している場合に、施設はアミロイド PET 参加施設として登録される。
- 6) PET 装置の計数率特性の確認 (アミロイド PET 参加施設) : アミロイド PET に参加する施設は「アミロイド PET 用プールファントム実験マニュアル」に従って実験を行う。

上記の要件が満たされたら、PET QC コアより「J-ADNI PET 施設認定 通知書」が送られ、被験者の撮像準備が整ったことが認定される。

PET 認証に関する質問または疑問がある場合は  
PET QC コア ([pet@j-adni.org](mailto:pet@j-adni.org)) へ問い合わせること。

## PET 撮像手順

### 概要

PET 検査は、J-ADNI の重要な検査項目である。J-ADNI 全体の約 50%の被験者は、1.5 テスラ MRI に加えて定められた期間をあけて PET 検査を行う。PET 検査は FDG-PET とアミロイド PET があり、アミロイド PET の施設認定を受けた施設では、FDG-PET に加えてアミロイド PET 検査（全被験者の約 25%）も実施する。PET 検査のスケジュールは健常高齢者、MCI、AD でそれぞれ異なるので注意する。

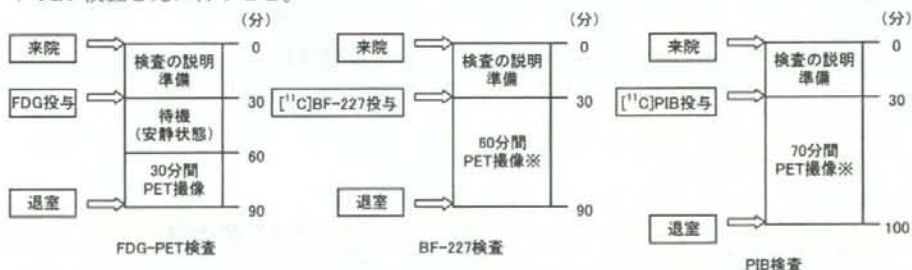
### PET 検査を実施する施設

J-ADNI の参加施設のうち、すべてにおいて PET 検査を実施できる訳ではない。PET 検査に参加することをすでに申し出ており、J-ADNI PET QC コアによる施設認定（14 ページ“PET 施設認定”を参照）を受けている必要がある。PET 検査担当者へ施設認定の状況を確認し、被験者のリクルートが開始される段階で施設認定が行われていない場合には、すぐに施設認定を行うように PET 検査担当者へ指示すること。

### PET 検査の流れ

PET 検査は下記の図に示すスケジュールで検査が行われる。詳細は「J-ADNI PET 技術マニュアル」に記載する。但し、施設によって検査のスケジュールは異なる可能性がある。アミロイド PET では、 $[^{11}\text{C}]\text{PIB}$  もしくは  $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$  のいずれかの薬剤を用いる。これは施設ごとに決まっている。

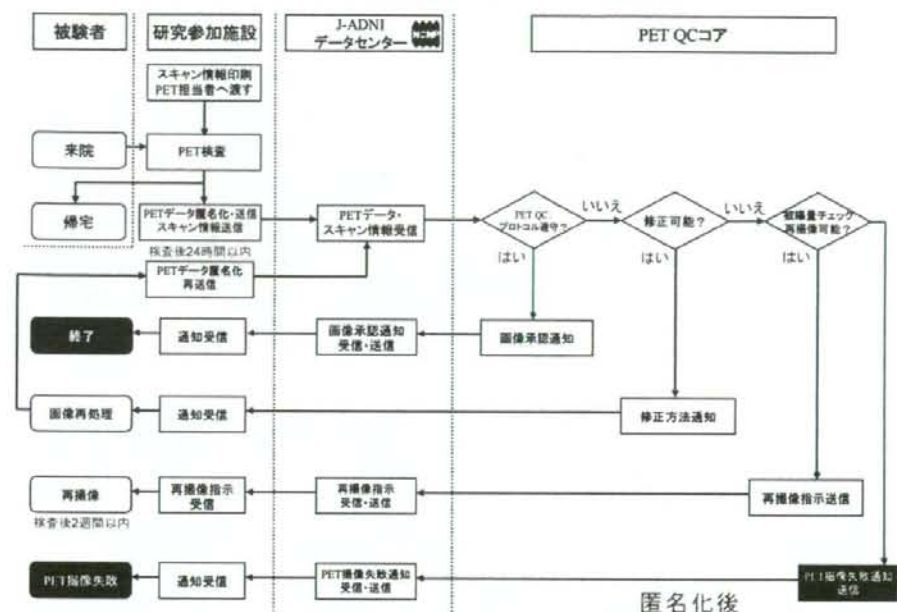
FDG-PET 検査とアミロイド PET 検査を同日に行うことは可能であるが、かならずアミロイド PET 検査を先に行うこと。



※ 投与直後からの撮像が不可能である場合には、撮像時間のうち最後の 20 分のみ撮像を行う。

上記の PET 撮像時間には吸収補正用の撮像時間が含まれていない。機種により異なるが、実際にはもう少し時間がかかる。

## PET検査及びデータの流れ



スキャン情報の印刷、データの匿名化や転送は J-ADNI 専用端末で行う。各施設で適切な担当者（コーディネーターもしくは医師）を設定し、スケジュール通りに検査、データの転送を行う。

### PET 検査を実施する条件

被験者が下記の条件をすべて満たす場合に PET 検査を実施する。

- (1) PET 検査のブレスクリーニング用紙の「はい」に該当する項目がない、もしくは「はい」に該当する項目があるが、PET コアにより参加可能と判断される。
- (2) 被験者に PET 検査の同意を得ている。
- (3) 主任研究者（東大 岩坪威）が PET 検査を許可している。

### PET ブレスクリーニング

PET ブレスクリーニング用紙はスクリーニング来院日の設定前に記入していなければならない。被験者本人や、スタディパートナーおよび介護者等の情報提供者が記入しても良いが、被験者の病歴について十分良く知っている者が記入すること。

ブレスクリーニング用紙にはまず日付と被験者の J-ADNI ID を記入する。次に用紙の左側に並んでいる項目が被験者に当てはまるかどうか、『はい・いいえ』にチェックをつける。『はい』があっても PET 検査脱落とはせず PET コアに連絡して判断を待つ。

被験者が閉所恐怖症を訴えた場合でも、検査可能な場合があるため PET 検査の環境について説明すること。また、PET 撮像時間中続けて安静が保てるかどうかを確認すること。鎮静が必要な被験者には PET 検査は行わないので注意する。

この用紙はスクリーニング専用で J-ADNI データセンターへのアップロードの必要はない。記入後は被験者バインダーに綴じて保存する。