

## 10.4 PIB-PET 検査の手順

以下の手順に従って検査を行ってください。通常の手順と下記の手順が大幅に異なり実施が難しい場合や不明な点がある場合には、すぐに J-ADNI PET QC コアにご相談ください。検査時にはスキャン情報用紙を印刷して必要事項を記録してください。

\* 後期収集のみを行う場合には、FDG-PET の手順を参考にして実施して下さい。

\* 時刻記録は検査前にすべての時計を合わせるか、同じ時計を使って行って下さい。

- 1) FDG-PET スキャンを同日に行う場合には被験者来院時、絶食状態の確認をする。
- 2) 被験者には手洗いに行き、膀胱を空にしてもらう。
- 3) 被験者の身長、体重を測定する。測定した体重はスキャン情報用紙に記載する。被験者より申告された値ではなく、検査前に測定した値もしくは院内で測定した値を記載する。また、被験者の健康状態を確認する。
- 4) 翼状針か留置針を用いて患者の静脈を確保する。まだ取得していない場合は、血糖値のベースラインを取得する。
- 5) 「9.1.4 被験者のポジショニング」に示す方法で被験者のポジショニングと保持を行う。室内は雑音を最小限にし光量を調節する。

→「9.1.4 被験者のポジショニング」参照

- 6) アミロイド薬剤の製造担当者より、検定時の薬剤の容量、放射能、比放射能を入手し、J-ADNI アミロイド PET 用エクセルシートに入力する。入力すると、投与できる物質質量の上限を超えないための投与容量の上限、比放射能の基準を満たすための投与時刻の限界が表示される。
- 7) 6)の投与容量の上限、投与時刻の限界を満たし、かつ投与時  $555 \pm 185$  MBq ( $15 \pm 5$  mCi)となるように  $[^{11}\text{C}]$ PIB を取り、ドーズキャリプレータを用いて測定する。測定時間を分単位で記録し、測定値を記録する。投与時に、 $< 370$  MBq の放射エネルギーの場合、投与は行わず、日程を再調整する。  
※  $[^{11}\text{C}]$ PIB は脂溶性が高く、シリンジや投与ラインに残留するため、残量を予測して投与すること
- 8)  $[^{11}\text{C}]$ PIB を 10～20 秒かけてゆっくりと一定のスピードで投与し、同時に撮像を開始する。シリンジを、最低 10 cc 生理食塩水でフラッシュする。投与時間を分単位で記録する。

撮像  $[^{11}\text{C}]$ PIB 投与直後から 70 分間の 3D ダイナミックスキャンを行う。

	フレーム時間	回数	時間
①	10 秒	6 回	60 秒
②	20 秒	3 回	60 秒
③	60 秒	2 回	120 秒
④	180 秒	2 回	360 秒
⑤	300 秒	12 回	3600 秒

やむを得ず上記フレームでの撮像が不可能である場合には(装置の問題、被験者の問題)  $[^{11}\text{C}]$ PIB 投与 50 分後より 20 分間(300 秒フレーム 4 回)の 3D ダイナミックスキャンを行う。なお、被験者の体動制御困難や尿意などの事情により、70 分間のダイナミックスキャンが完遂できなくなった場合でも、再度位置あわせを行い、投与 50 分後より 20 分間の撮像(300 秒フレーム 4 回)を可能な限り行う。

また、エミッション収集終了後に被験者は吸収補正用のスキャンを受ける。吸収補正用のスキャンは Segmentation 法による 6 分間の Transmission Scan とする。ただし、Segmentation 法が使用できない装置に関しては、各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置に関しても各装置で適切なタイミングに、適切な方法を用いて吸収補正用のスキャンをおこなう。施設によって、吸収補正用のスキャンをエミッションスキャン前に行いたい場合には、実施は可能であるが、再構成および提出にはエミッションスキャン後に行った吸収補正用スキャンデータを用いる。

撮像条件などの設定に関する詳細については「メーカー別操作マニュアル」を参照する。撮像条件等の詳細がマニュアルに記載されていない場合には、施設で通常使用している方法を使用する。但し、研究期間中に条件を変えることは避ける。不明点があれば、必ず J-ADNI PET QC コアへ問い合わせを行う。

#### メーカー別操作マニュアル

- 9) 投与に使用したシリンジを再測定し、測定時間と放射エネルギーを記録する。残留放射エネルギーから実際に注入された量を算出し補正する。
  - 10) 終了に際して、被験者はスキャナから離れ、できる限り排尿を行う。続いて FDG-PET が予定されている場合、FDG-PET まで安静にする。
  - 11) スキャンに使用したシステム特有のパラメータを用い、画像を再構成する。再構成条件などの詳細は、「メーカー別操作マニュアル」を参照する。指定されたフレームの画像が取得できなかった場合には、取得できた画像を再構成し、すべて提出する。
  - 12) 再構成終了時に画像を確認し、不自然な結果や動きがないかどうか評価を行う。
  - 13) すべての生(RAW)データおよび処理済み(再構成後の画像)データを保管する(ノーマライズのコピーやブランクスキャンを含む)。
  - 14) 画像データを作成し、国立精神・神経センターのデータセンターへ送信する。
- 重要: 投与時間、スキャン開始時間など事前に計画を立てて検査を行って下さい。

## 10.5 BF-227 PET 検査の手順

以下の手順に従って検査を行ってください。通常の手順と下記の手順が大幅に異なり実施が難しい場合や不明な点がある場合には、すぐに J-ADNI PET QC コアにご相談ください。後期収集のみを行う場合には、FDG-PET の手順を参考にして実施して下さい。

\* 時刻記録は検査前にすべての時計を合わせるか、同じ時計を使って行って下さい。

\*\* [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 は通常の照明により異性化するので、分注作業や被験者への投与はできる限り照明を遮断して行って下さい。

- 1) FDG-PET スキャンを同日に行う場合には被験者来院時、絶食状態の確認をする。
- 2) 被験者には手洗いにいき、膀胱を空にしてみよう。
- 3) 被験者の身長、体重を測定する。測定した体重はスキャン情報用紙に記載する。被験者より申告された値ではなく、検査前に測定した値もしくは院内で測定した値を記載する。また、被験者の健康状態を確認する。
- 4) 翼状針か留置針を用いて患者の静脈を確保する。まだ取得していない場合は、血糖値のベースラインを取得する。
- 5) 「9.1.4 被験者のポジショニング」に示す方法で被験者のポジショニングと保持を行う。室内は雑音を最小限にし光量を調節する。

→「9.1.4 被験者のポジショニング」参照

- 6) アミロイド薬剤の製造担当者より、検定時の薬剤の容量、放射能、比放射能を入手し、J-ADNI アミロイド PET 用エクセルシートに入力する。入力すると、投与できる物質質量の上限を超えないための投与容量の上限、比放射能の基準を満たすための投与時刻の限界が表示される。
- 7) 6)の投与容量の上限、投与時刻の限界を満たし、かつ投与時  $555 \pm 185 \text{ MBq} (15 \pm 5 \text{ mCi})$  となるように [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 を取り、ドーズキャリブレータを用いて測定する。測定時間を分単位で記録し、測定値を記録する。投与時に、 $< 370 \text{ MBq}$  の放射能の場合、投与は行わず、日程を再調整する。  
※ [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 は脂溶性が高く、シリンジや投与ラインに残留するため、残量を予測して投与すること
- 8) [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 を 10~20 秒かけてゆっくりと一定のスピードで投与し、同時に撮像を開始する。シリンジを、最低 10 cc 生理食塩水でフラッシュする。投与時間を分単位で記録する。撮像 [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 投与直後から 60 分間の 3D ダイナミックスキャンを行う。

	フレーム時間	回数	時間
①	10 秒	12 回	120 秒
②	60 秒	2 回	120 秒
③	120 秒	1 回	120 秒
④	240 秒	1 回	240 秒
⑤	300 秒	10 回	3000 秒

やむを得ず上記フレームでの撮像が不可能である場合には(装置の問題、被験者の問題)[ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 投与 40 分後より 20 分間(300 秒フレーム 4 回)の 3D ダイナミックスキャンを行う。なお、被験者の体動制御困難や尿意などの事情により、60 分間のダイナミックスキャンが完遂できなくなった場合でも、再度

位置あわせを行い、投与 40 分後より 20 分間の撮影(300 秒フレーム 4 回)を可能な限り行う。

また、エミッション収集終了後に被験者は吸収補正用のスキャンを受ける。吸収補正用のスキャンは Segmentation 法による 6 分間の Transmission Scan とする。ただし、Segmentation 法が使用できない装置に関しては、各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置に関しても各装置で適切なタイミングに、適切な方法を用いて吸収補正用のスキャンをおこなう。施設によって、吸収補正用のスキャンをエミッションスキャン前に行いたい場合には、実施は可能であるが、再構成および提出にはエミッションスキャン後に行った吸収補正用スキャンデータを用いる。

撮像条件などの設定に関する詳細については「メーカー別操作マニュアル」を参照する。撮像条件等の詳細がマニュアルに記載されていない場合には、施設で通常使用している方法を使用する。但し、研究期間中に条件を変えることは避ける。不明点があれば、必ず J-ADNI PET QC コアへ問い合わせを行う。

メーカー別操作マニュアル

- 9) 投与に使用したシリンジを再測定し、測定時間と放射エネルギーを記録する。残留放射エネルギーから実際に注入された量を算出し補正する。
  - 10) 終了に際して、被験者はスキャナから離れ、できる限り排尿を行う。続いて FDG-PET が予定されている場合、FDG-PET まで安静にする。
  - 11) スキャンに使用したシステム特有のパラメータを用い、画像を再構成する。再構成条件などの詳細は、「メーカー別操作マニュアル」を参照する。指定されたフレームの画像が取得できなかった場合には、取得できた画像を再構成し、すべて提出する。
  - 12) 再構成終了時に画像を確認し、不自然な結果や動きがないかどうか評価を行う。
  - 13) すべての生(RAW)データおよび処理済み(再構成後の画像)データを保管する(ノーマライズのコピーやブランクスキャンを含む)。
  - 14) 画像データを作成し、国立精神・神経センターのデータセンターへ送信する。
- 重要: 投与時間、スキャン開始時間など事前に計画を立てて検査を行って下さい。

---

2008年8月1日発行

J-ADNI PET 技術マニュアル Version 2.1

作成: J-ADNI PET コア (代表: 国立長寿医療センター 伊藤健吾)

J-ADNI PET QC コア (代表: 先端医療センター 千田道雄)

J-ADNI アミロイド PET コア (代表: 東京都老人総合研究所 石井賢二)

支援: 株式会社マイクロン (担当: 臨床開発部 山道直子)

発行: J-ADNI PET コア (代表: 国立長寿医療センター 伊藤健吾)

問い合わせ先: J-ADNI PET コア (pet@j-adni.org)

## 5. J-ADNI 検査案内

# PET検査のご案内

## J-ADNI アミロイドPET(PIB)検査を受診される皆様

### アミロイドPET(PIB)検査のご案内

J-ADNI 研究へご参加いただきありがとうございます。アミロイドPET(PIB)検査を受けて頂くにあたり、より良い検査結果を得るため下記注意事項をご理解いただき、ご協力ください。指定の時間に遅れないよう来院してください。

#### <受診上の注意点>

1. 検査前は前日から、筋肉に負担のかかる運動・スポーツ等はお控えください。
2. オムツ、ラパック類をご使用の方は新しい替えをご持参ください。

#### アミロイドPET(PIB)検査の説明

検査当日の流れ (2時間程度かかります)

- 1) 予約時間に合わせて来院して頂きます。

2) スタッフより検査についての説明を行います。このとき、分からないことがあれば何でもスタッフに聞いてください。

3) 検査の準備を行います。スタッフが誘導します。

このとき、トイレを済ませておいて下さい。

4) PETカメラ室に移動して、カメラの寝台に横になった後に、「PIB」というくすりを注射します。

5) 撮像を始めます。70分間そのままの姿勢を保って下さい。できるだけ動かないこと、話をしないことが大変重要です。

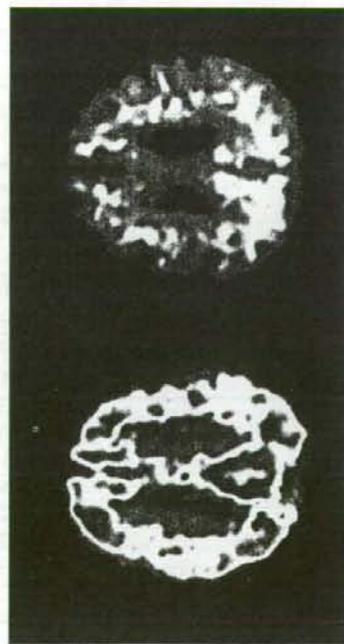
\*途中トイレに行きたい場合には、スタッフに声をかけて下さい。

6) 検査が終了すると、スタッフが休憩室へ案内します。ゆっくりと休んでから帰宅してください。このとき、できるだけトイレに行くようにして下さい。

#### アミロイドPET(PIB)検査とは？

アミロイドPET(PIB)検査では、あなたの脳内にアミロイドというタンパク質がどのくらい貯まっているかが分かります。検査で投与する「PIB」というくすりは、アミロイドにくっつくことができる物質に放射線を出す物質をしるしとして結合させたものです。PET装置はそのから出る放射線を検出して、画像にします。

PIBが脳内のアミロイドにくっつくので、PET装置で撮影することで、あなたの脳の中の「どこに」、「どのくらい」PIBがあるのかが分かります。PIBがたくさん集まった場所にはアミロイドが蓄積していると考えられます。



#### アミロイドとは？

アミロイド（アミロイドβペプチド）とは体内のタンパク質の1種です。アルツハイマー病の脳では、線維状のアミロイドが蓄積した“老人斑”と呼ばれる構造物が見られることから、アルツハイマー病発症との関連を指摘されています。

#### この検査の意義について

検査結果の開示を希望された方は以下の点をご承知おき下さい。

1. この検査がアルツハイマー病やその他の認知症の診断にどのような役に立つかは、本研究によって明らかにしようとしていることであり、その検査の結果が何を意味するのかは、まだ正確にはわかっていません。
2. 今回の検査の結果にもとづいて、あなたが将来アルツハイマー病になるかどうか、その時期や可能性について予想をお知らせすることはできません。
3. また、今回の検査の結果にもとづいて、認知症に対する何らかの予防や治療の手段を講じることができないわけはありません。
4. この検査の結果は、J-ADNI プロジェクト全体の判定基準を定めた後に報告されます。したがって、結果をお知らせするまでには、しばらく時間がかかります。

# PET検査のご案内

## J-ADNI アミロイドPET(BF-227)検査を

### 受診される皆様

#### アミロイドPET(BF-227)検査のご案内

J-ADNI 研究へご参加いただきありがとうございます。アミロイドPET(BF-227)検査を受けて頂くにあたり、より良い検査結果を得るために下記の注意事項をご理解いただき、ご協力ください。指定の時間に遅れないよう到来院してください。

#### <受診上の注意点>

1. 検査前は前日から、筋肉に負担のかかる運動・スポーツ等は  
お控えください。
2. オムツ、ラパック類をご使用の方は新しい替えをご持参ください。

#### アミロイドPET(BF-227)検査の説明

検査当日の流れ (2時間程度かかります)

- 1) 予約時間に合わせて来院して頂きます。

2) スタッフより検査についての説明を行います。このとき、分からないことがあれば何でもスタッフに聞いてください。

3) 検査の準備を行います。スタッフが誘導します。

このとき、トイレを済ませておいて下さい。

4) PET カメラ室に移動して、カメラの寝台に横になった後に、「BF-227」というくすりを注射します。

5) 撮像を始めます。60 分間そのままの姿勢を保って下さい。できるだけ動かないこと、話をしないことが大変重要です。

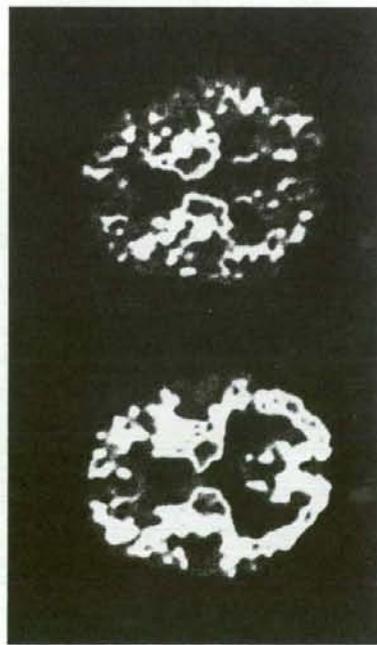
\*途中トイレに行きたい場合には、スタッフに声をかけて下さい。

6) 検査が終了すると、スタッフが休憩室へ案内します。ゆっくりと休んでから帰宅してください。このとき、できるだけトイレに行くようにして下さい。

#### アミロイドPET(BF-227)検査とは？

アミロイドPET(BF-227)検査では、あなたの脳内にアミロイドというタンパク質がどのくらい貯まっているかが分かります。検査で投与する「BF-227」というくすりは、アミロイドにくっつくことができる物質に放射線を出す物質をしるしとして結合させたものです。PET装置はそこから出る放射線を検出して、画像にします。

BF-227が脳内のアミロイドにくっつくので、PET装置で撮影することで、あなたの脳の中の「どこに」、「どのくらい」BF-227があるのかが分かります。BF-227がたくさん集まった場所にはアミロイドが蓄積していると考えられます。



#### アミロイドとは？

アミロイド(アミロイドβペプチド)とは体内のタンパク質の1種です。アルツハイマー病の脳では、線維状のアミロイドが蓄積した“老人斑”と呼ばれる構造物が見られることから、アルツハイマー病発症との関連を指摘されています。

#### この検査の意義について

検査結果の開示を希望された方は以下の点をご承知おき下さい。

1. この検査がアルツハイマー病やその他の認知症の診断にどのような役に立つかは、本研究によって明らかにしようとしていることであり、その検査の結果が何を意味するのかは、まだ正確にはわかっていません。
2. 今回の検査の結果にもとづいて、あなたが将来アルツハイマー病になるかどうか、その時期や可能性について予想をお知らせすることはできません。
3. また、今回の検査の結果にもとづいて、認知症に対する何らかの予防や治療の手段を講じることができるとは限りません。
4. この検査の結果は、J-ADNI プロジェクト全体の判定基準を定めた後に報告されます。したがって、結果をお知らせするまでには、しばらく時間がかかります。

6. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

- 1. 研究参加者の同意
- 2. 研究参加者のプライバシー保護
- 3. 研究参加者の権利保護
- 4. 研究参加者の利益保護
- 5. 研究参加者の負担軽減
- 6. 研究参加者の健康増進
- 7. 研究参加者の生活の質向上
- 8. 研究参加者の社会的参加促進
- 9. 研究参加者のエンパワーメント
- 10. 研究参加者の自己決定権尊重



図 1. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 2. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 3. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 4. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 5. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 6. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 7. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 8. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 9. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

図 10. J-ADNI アミロイド PET 結果開示指針

## J-ADNI 研究アミロイド PET 検査結果の開示に関する指針と回答例

J-ADNI アミロイド PET コア

2008. 12. 10

はじめに

J-ADNI 臨床研究において実施されるアミロイドイメージング ( $^{11}\text{C}$ PIB および  $^{11}\text{C}$ BF-227 による PET 検査) は、アルツハイマー病の早期診断法としての意義が期待されている。しかし、その診断精度はまだ確立されておらず、どの程度の頻度で偽陽性、偽陰性があるのか、また、発症の時期を予想することができるのか、等についてまだわかっていない。しかしこの検査に対する関心は高いため、検査結果について被験者や医師のレベルでもさまざまな期待や憶測にもとづく解釈がなされる可能性が多分にある。特に健常者や軽度認知障害者においてアミロイド沈着を示唆する陽性所見が認められた場合、被験者の不安をかき立てる危険がある。根本的治療法の確立していない病気になるかも知れないという情報を不正確な憶測を含んだまま伝えることは望ましくない。従って、むやみにアミロイドイメージングの結果を開示することは極力避けるべきである。

一方 J-ADNI 研究全般やアミロイドイメージングに対する社会一般の期待や関心は大きく、アミロイドイメージング製剤の市販を目的とした診断薬としての治験も既に第 2 相試験に入っているのが現状である。最新の検査を受けてその結果を知りたいという希望が、J-ADNI に参加する被験者の重要な動機づけである場合もありうる。J-ADNI の研究計画ではアミロイドイメージングの結果は被験者の希望により開示できると定められたが、その実施においては十分な条件を慎重に整えた上で行う必要がある。そこで J-ADNI アミロイド PET コアでは、アミロイド PET の結果の開示方法について統一的な指針を定め、各施設の参考に資することとする。

なお、アミロイド PET の結果判定は、撮影施設がそれぞれ独自に行うのではなく、アミロイド PET コアにおいて、各施設の画像を検討した上で、統一的な基準を定め、その後、結果を判定する。これは、施設ごとに判定基準が異なる混乱を避けるためである。そのため、結果の通知までにはしばらくの時間を要する見込みである。

## 1. 開示を行う条件

- 1) 検査結果の開示については本指針に従って行うこと
- 2) 各施設における倫理委員会で結果を開示する方針が承認されていること
- 3) 結果の開示に対して被験者が抱く不安に対処する態勢が整っていること

具体的には、

- A) 被験者のカウンセリングに対応する担当者を置く。原則として各施設の臨床責任者がこれを担当する。
- B) 被験者の希望があった場合、長期的にフォローできる態勢をとる。

の3点が必要である。

この態勢をとることができない施設はアミロイドPETに関する検査結果の開示を実施すべきではない。

## 2. 開示の同意取得：

被験者の同意に基づいて開示する方針の施設では、スクリーニングビジットにおける同意取得の際に、検査結果の開示に関する同意を確認することになるが、アミロイドPET検査の結果開示に関しては、次の点を被験者に対して丁寧に説明し確認した上で開示を希望するかどうかを尋ねる。この際、アミロイドPET検査案内に結果開示に関する注意書きがあるので、それを示しながら説明すると良い。

- 1) 検査の診断的意義は確立されていないこと
- 2) この結果に基づいた治療法や予防法はまだないこと
- 3) 検査結果は中央での判定基準確立を待つので時間がかかる
- 4) 開示希望をあとから変更しても差し支えない

### 同意取得時の説明の例

「この検査がアルツハイマー病やその他の認知症の診断にどのように役立つかはまだわかっていません。むしろ、このJ-ADNI臨床研究の結果によって、検査の意義が明らかになると期待されています。従って、今回の検査の結果をあなたにご説明しても、それによって将来アルツハイマー病になるかどうか、その時期や可能性について予想をお伝えすることはできません。また、検査の結果にもとづいて何らかの予防や治療の手段を講じることができるわけでもありま

せん。そのため、この検査の結果の開示は積極的には行わない方針ですが、以上のことを十分納得し、それでも開示を希望される場合には、検査の結果をお伝えいたします。そのことを理解した上で、アミロイド PET の検査結果の開示を希望されますか？ なお、専門家による結果の判定基準を整えてから結果が知らされますので、開示までにはしばらく時間がかかります。また、本日希望された内容について、よく考えた上であとからご希望を変更することも自由です。」

### 3. 検査結果の説明の仕方

主治医から検査結果を開示する際は、アミロイド PET コアからの報告に基づき、以下の3つのうちのいずれに該当するかを簡潔に回答する。

- 1) 大脳にアミロイドの沈着を認めます。(Positive : 陽性)
- 2) 大脳に軽度のアミロイドの沈着が疑われます。(Questionable : 疑い)
- 3) 大脳への明らかなアミロイドの沈着は認めません。(Negative : 陰性)

説明を求められた場合は、同意取得時の説明と同様、その意義は科学的に確立していないことを説明し、個人的な見解や解釈は加えないようにする。

結果開示の際に、被験者の希望があれば、J-ADNI 研究終了後も、通常の診療態勢の中で長期間定期的にフォローすることができる旨を伝える。また、必要があればいつでもカウンセリングを受けることができることを伝える。

#### IV. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

1. 英文原著・症例報告

著者名	論文題名	雑誌名	巻	項	出版年
Fukumitsu N, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Hashimoto M, Suzuki M, and Ishiwata K.	Adenosine A1 receptors: decrease in the temporal and medial temporal cortices in Alzheimer's disease.	Ann Nucl Med	22	841-847	2008
Mishina M, Ohya M, Ishii K, Kitamura S, Kimura Y, Oda K, Kawamura K, Sasaki T, Kobayashi S, Katayama Y, Ishiwata K.	Low density of signal receptors in early Alzheimer's disease.	Ann Nucl Med	22(3)	151-156	2008
Kawasaki K, Ishii K, Saito Y, Oda K, Kimura Y, Ishiwata K.	Influence of mild hyperglycemia on global and regional cerebral accumulation of <sup>18</sup> F-FDG.	Ann Nucl Med	22(3)	191-200	2008
Naganawa M, Kimura Y, Yano J, Mishina M, Yanagisawa M, Ishii K, Oda K, Ishiwata K.	Robust estimation of the arterial input function for Logan plots using an intersectional searching algorithm and clustering in positron emission tomography for neuroreceptor imaging.	NeuroImage	40(1)	26-34	2008
Ishii H, Ishikawa H, Meguro K, Tashiro M, Yamaguchi S	Decreased cortical glucose metabolism in converters from CDR 0.5 to Alzheimer's disease in a community: the Osaka-Tajiri Project.	Int Psychogeriatr.	21	148-156	2009
Okumura N, Funaki Y, Tashiro M, Kato M, Ishikawa Y, Maruyama M, Ishikawa H, Meguro K, Iwata R, Yanai K.	In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease.	Br J Clin Pharmacol.	65	472-479	2008
Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S, Yanai K, Utsumi A, Kaneko M, Karahashi M, Endo Y, Morisita J, Sato Y, Adachi M, Itoh M, Hongo M.	Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa.	Biol Psychiatry.	65	329-335	2009
Sekine Y, Ouchi Y, Sugihara G, Takei N, Yoshikawa E, Nakamura K, Iwata Y, Tsuchiya K, Suda S, Suzuki K, Kawai M, Takebayashi K, Yamamoto S.	Methamphetamine causes microglial activation in the brains of human abusers.	J Neurosci	28	5756-5761	2008
Uchiyama T, Ikeuchi T, Ouchi Y, Sakamoto M, Kasuga K, Shiga A, Suzuki M, Ito M, Atsumi T, Shimizu T, Ohashi T.	In vivo presynaptic and postsynaptic striatal dopamine functions in idiopathic normal pressure hydrocephalus.	Neurology	71	1289-1292	2008
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	268	48-59	2008
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	255	1236-1243	2008

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	(in press)		2008
--------------------------------	---	---	------------	--	------

## 2. 英文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	項	出版年
Shinotoh H, Suhara T.	Beyond PIB: the next generation of amyloid-imaging ligands.	Psychogeriatrics	8	105-107	2008
Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T, Masud MM, Watanuki S, Yanai K.	Application of positron emission tomography to neuroimaging in sports sciences.	Methods	45	300-306	2008

## 3. 邦文単行本

著者名	論文題名	書名	編集者名	出版社名	出版地	項	出版年
篠達 仁	Alzheimer病の分子イメージング	Annual Review神経2008	柳澤信夫、篠原幸人、岩田 誠、清水輝夫、寺本 明	中外医学社	東京	35-43	2008
尾内康臣	PET	アルツハイマー病		日本臨床社	東京	282-287	2008
百瀬敏光	Alzheimer 病の早期画像診断-発症前診断を目指して-	医学のあゆみ 別冊 老化と疾患	大内尉義	医歯薬出版株式会社	東京	47-51	2008
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	老化と疾患 病態の理解と診断・治療の進歩	平安良雄、笠井清登 編	南山堂	東京	107-109	2008

## 4. 邦文総説

著者名	論文題名	雑誌名	巻	項	出版年
石井賢二	ポジトロン断層法 (PET) の現状と展望	Medical Technology	37(3)	241-247	2009
石井賢二	MCIの画像診断を考える-PIB-PETによる画像診断の将来-	老年精神医学雑誌	20(増刊号-1)	55-60	2009
石井賢二	アミロイドイメージング	Clinical Neuroscience	27(1)	108-109	2009
加藤隆司, 廣野健太郎, 伊藤健吾	認知症診療における核医学の進歩と課題-アミロイドイメージング- 特集 核医学の最前線	映像情報 Medical	40	976-979	2008

## V. 研究成果の刊行物・別刷

## Adenosine A<sub>1</sub> receptors using 8-dicyclopropylmethyl-1-[<sup>11</sup>C]methyl-3-propylxanthine PET in Alzheimer's disease

Nobuyoshi Fukumitsu · Kenji Ishii · Yuichi Kimura  
Keiichi Oda · Masaya Hashimoto · Masahiko Suzuki  
Kiichi Ishiwata

Received: 5 September 2007 / Accepted: 19 June 2008  
© The Japanese Society of Nuclear Medicine 2008

### Abstract

**Objective** Adenosine is an endogenous modulator of synaptic functions in the central nervous system. The effects of adenosine are mediated by at least four adenosine receptor subtypes. Decreased density of adenosine A<sub>1</sub> receptors, which is a major subtype adenosine receptor in the hippocampus, has been reported in vitro in Alzheimer's disease. We evaluated adenosine A<sub>1</sub> receptor in the brain of elderly normal subjects and patients with Alzheimer's disease ( $n = 8$  and  $6$ , respectively), using positron emission tomography (PET) and 8-dicyclopropylmethyl-1-[<sup>11</sup>C]methyl-3-propylxanthine ([<sup>11</sup>C]MPDX).

**Methods** A 60-min PET scan with [<sup>11</sup>C]MPDX was performed. The patients with Alzheimer's disease also underwent PET with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose (FDG). The binding potential of [<sup>11</sup>C]MPDX was quantitatively calculated in the regions of interest (ROIs) placed on the frontal, medial frontal, temporal, medial temporal, parietal, and occipital cortices, striatum, thalamus,

cerebellum, and pons. Statistical parametric mapping (SPM2) was used for analysis of [<sup>11</sup>C]MPDX and FDG-PET.

**Results** In the ROI-based analysis, the binding potential of [<sup>11</sup>C]MPDX in patients with Alzheimer's disease was significantly lower in the temporal and medial temporal cortices and thalamus than that in elderly normal subjects ( $P = 0.038$ ,  $0.028$ , and  $0.039$ , respectively). SPM analysis also showed significant decreased binding potential in the temporal and medial temporal cortices and thalamus in patients with Alzheimer's disease. FDG uptake was significantly decreased in the temporo-parietal cortex and posterior cingulate gyrus.

**Conclusions** Decreased binding of [<sup>11</sup>C]MPDX in patients with Alzheimer's disease was detected in temporal and medial temporal cortices and thalamus. This pattern possibly differed from the hypometabolism pattern of FDG. [<sup>11</sup>C]MPDX PET is valuable for the detection of degeneration in the temporal and medial temporal cortices and corticothalamic transmission, and may provide a different diagnostic tool from FDG-PET in brain disorders such as Alzheimer's disease.

N. Fukumitsu (✉)  
2-1-1-204 Midoridai, Funabashi, Chiba 274-0818, Japan  
e-mail: fukumitsun@yahoo.co.jp

N. Fukumitsu  
Proton Medical Research Center, University of Tsukuba,  
Ibaraki, Japan

N. Fukumitsu · K. Ishii · Y. Kimura · K. Oda · K. Ishiwata  
Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of  
Gerontology, Tokyo, Japan

M. Hashimoto · M. Suzuki  
Department of Neurology, Jikei University School of Medicine,  
Tokyo, Japan

**Keywords** [<sup>11</sup>C]MPDX · Adenosine A<sub>1</sub> receptor ·  
Medial temporal cortex · Positron emission tomogra-  
phy · Alzheimer's disease

### Introduction

Adenosine is present in large amounts in the mammalian brain and plays a role as an endogenous modulator of synaptic functions in the central nervous system. Prior work has established a role for adenosine in a diverse array of neural phenomena, which include regulation of

sleep and the level of arousal, neuroprotection, regulation of seizure susceptibility, locomotor effects, analgesia, mediation of the effects of ethanol, and chronic drug use [1]. Therefore, interaction with the adenosine metabolism is a promising target for therapeutic intervention in ischemic, neurological, and psychiatric disorders [2–4].

The effects of adenosine are mediated by at least four adenosine receptor subtypes, namely,  $A_1$ ,  $A_{2A}$ ,  $A_{2B}$ , and  $A_3$ . The two major subtypes of receptors, namely,  $A_1$  and  $A_2$  receptors, have been well investigated in molecular biology, pharmacology, and physiology [4–6]. Adenosine presynaptically inhibits the release of many neurotransmitters, especially excitatory ones such as the potentially excitotoxic amino acid glutamate [7, 8]. This effect of adenosine is mediated by presynaptic  $A_1$  receptors linked via G-proteins to both calcium and potassium ion channels [9–12].

Alzheimer's disease is the most common form of age-related dementia and one of the most serious health problems. Dementia affects approximately 1–5% of the population more than 65 years of age [13] and 20–40% of the population more than 80 years of age [14, 15]. The economic and social burdens of Alzheimer's disease on families have been documented in many studies [16–18]. In studies on the postmortem brain with Alzheimer's disease, decreased density of adenosine  $A_1$  receptor in the hippocampus has been reported [19–22]. Ulas et al. [20] reported that the reduction in the adenosine  $A_1$ -specific ligand-receptor binding was owing to a decrease in the density of binding sites ( $B_{max}$ ), but was not owing to changes in the affinity ( $K_d$ ) [20]. With regard to the clinical diagnosis of Alzheimer's disease, positron emission tomography (PET) using [ $^{18}F$ ]fluorodeoxyglucose (FDG) is the most popular method, and reduction of glucose metabolism is prominent in the temporo-parietal cortex and posterior cingulate gyrus. However, hypometabolism in the medial temporal cortex has not necessarily been detected as a symptom of Alzheimer's disease, although morphological changes are prominent in the medial temporal cortex [23–25].

Recently, we successfully performed imaging of adenosine  $A_1$  receptors in the human brain of normal young volunteers using PET with 8-dicyclopropylmethyl-1- $^{11}C$ methyl-3-propylxanthine ( $^{11}C$ ]MPDX) [26–29]. In the present study, we investigated the change of the adenosine  $A_1$  receptors in patients with Alzheimer's disease with  $^{11}C$ ]MPDX PET. We also examined the same patients with FDG-PET for direct comparison of the two diagnostic tools. This report is a preliminary study of the utility of  $^{11}C$ ]MPDX PET in the diagnosis of patients with Alzheimer's disease.

## Materials and methods

The study protocol was approved by the Institutional Ethical Committee. Eight normal elderly volunteers [men  $66.9 \pm 6.5$  (61–75) years] were enrolled together with six Alzheimer's disease patients [men,  $n = 5$ ; women,  $n = 1$ ;  $73.5 \pm 9.8$  (58–83) years]. A written informed consent was obtained from all the participants in this study. It was confirmed that no participants received xanthine-type drugs such as theophylline for asthma.

All the normal subjects were healthy according to the history, physical, neurological and psychiatric examinations, and a magnetic resonance imaging (MRI) study of the brain prior to the PET study. In the psychiatric examination, we used the Hospital Anxiety and Depression Scale [30].

All the patients with Alzheimer's disease showed mild-to-moderate dementia and were diagnosed according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke/Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) criteria. The disease duration following the first onset of memory disturbance was 0–4 years. We performed clinical assessments, including neuropsychological testing and exclusion of other diseases, with computed tomography or MRI as required by the NINCDS-ADRDA criteria. The exclusion criteria were prior episodes of subarachnoid or intracerebral hemorrhage, intracranial tumors, hydrocephalus, all psychoses (including major depression), alcoholism, epilepsy, ischemic strokes, vascular dementia, sleep disorders, and other forms of dementia, anemia, and nonstabilized diabetes mellitus. The patients who were suspected to have other diseases with neurodegeneration from the FDG-PET findings or who were on medications that affect the brain circulation or metabolism were excluded, and especially acetylcholinesterase blockers were not given prior to the PET study. The Mini-Mental State Examination score was 20–24. Neither normal subjects nor patients with Alzheimer's disease complained about their sleep behavior.

## PET measurement

Radiosynthesis of [ $^{11}C$ ]MPDX was performed as described earlier [31, 32]. PET measurement was performed with an SET-2400W system (Shimadzu, Kyoto, Japan), which acquires 63 slices having  $128 \times 128$  pixels each at a transverse resolution of 4.5 mm full width at half maximum (FWHM) and at an axial resolution of 5.8 mm FWHM. Scanning took place as the subjects lay supine. A venous catheter was inserted into the forearm vein of the subjects for tracer injection, and an arterial

catheter was inserted into the distal radial artery under local anesthesia for arterial blood sampling. After positioning the subject's head in the canthomeatal orientation and fixing the subject's head using a band to prevent movement during the examination, a transmission scan was performed with a rotating [ $^{68}\text{Ga}$ ]/[ $^{68}\text{Ge}$ ] line source to correct for the photon attenuation using the attenuation map. All the subjects were given [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX [ $611 \pm 123$  (300–757) MBq/ $14.4 \pm 12.5$  (2.8–47.5 nmol)] for a period of 10 s, and the PET scan and arterial blood sampling were performed for 60 min as described earlier [27]. We did not impose any meal restriction for [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX PET.

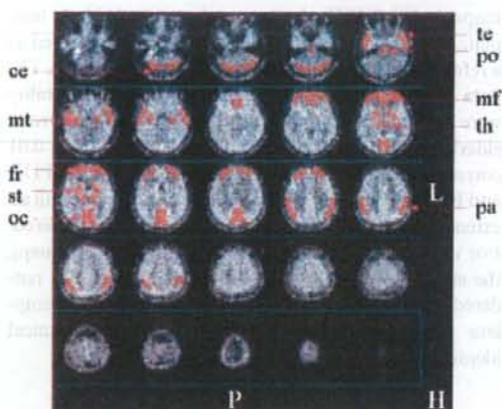
In all patients with Alzheimer's disease, FDG-PET was also done on the same day or within 3 months. The subjects each received an intravenous injection of FDG [ $128 \pm 13$  (107–142) MBq]. Starting 45 min post-injection, an emission scan was performed for 6 min following a transmission scan using  $^{68}\text{Ge}$  for attenuation correction. In the case of one of the six patients who underwent both [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX PET and FDG-PET on the same day, the former was carried out in the morning, with FDG administered 3 h later.

#### Kinetic analysis

The PET images were registered and resliced to the MRI with Ardekani's image registration algorithm [33] using UNIX workstations (Silicon Graphics, Mountain View, CA, USA) with the Dr. View image analysis software system (AJS, Tokyo, Japan). Regions of interest (ROIs) were placed on the frontal, medial frontal, temporal, medial temporal, parietal, and occipital cortices, striatum, thalamus, cerebellum, and pons based on MRI (Fig. 1). The ROI on the frontal cortex had  $1582 \pm 275$  voxels and that on the pons had  $85 \pm 3$  voxels (1 voxel =  $2 \text{ mm} \times 2 \text{ mm} \times 6.25 \text{ mm}$ ). The voxel numbers on other regions were in-between these values. Using the time-activity curves for each ROI of the brain and the metabolite-corrected time-activity curve of plasma, the distribution volume (DV) of [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX in each ROI was calculated by graphical analysis using Logan plots according to the method as described earlier [27, 28]. The binding potential in each ROI was then obtained as follows [28]:

$$\text{Binding potential} = \text{DV}_{(\text{region})} / \text{DV}_{(\text{cerebellum})} - 1.$$

The binding potential in each ROI was expressed as mean values  $\pm$  standard deviations. The difference of the binding potential in each ROI was respectively tested between normal elderly subjects group and patients with Alzheimer's disease group using Mann-Whitney  $U$  test.



**Fig. 1** Region of interest mapping of 8-dicyclopropylmethyl-1-[ $^{11}\text{C}$ ]methyl-3-propylxanthine positron emission tomography ([ $^{11}\text{C}$ ]MPDX PET). *fr* frontal cortex, *mf* medial frontal cortex, *te* temporal cortex, *mt* medial temporal cortex, *pa* parietal cortex, *oc* occipital cortex, *st* striatum, *th* thalamus, *cc* cerebellum, *po* pons

Statistical significance was assumed at  $P < 0.05$ . In FDG-PET, regional glucose metabolism was expressed using standardized uptake value (SUV).

#### Statistical parametric mapping analysis

The PET images were analyzed using SPM2 software (Wellcome Department of Cognitive Neurology, Institute of Neurology, London, UK), implemented using Matlab 7.0 (MathWorks, Sherborn, MA, USA). For this purpose, binding potential image of [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX and SUV image of FDG were used. Prior to statistical analysis, all the images were spatially normalized into the MNI standard space (Montreal Neurological Institute, McGill University, Montreal, QC, Canada) using house-made templates for [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX and FDG-PET images, to remove inter-subject anatomical variability. In normalization of [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX PET, total DV image that well reflected brain anatomical structure including cerebellum was used. Spatially normalized images were smoothed by convolution, using an isotropic Gaussian kernel with 16 mm FWHM. The aim of smoothing was to increase the signal-to-noise ratio and to account for the subtle variations in anatomical structures. The count of each voxel in FDG-PET was normalized to the global mean (value = 50) with proportional scaling in SPM2. No global normalization was applied to the [ $^{11}\text{C}$ ]MPDX PET because binding potential was quantitatively calculated. After spatial and count normalization, statistical comparisons between groups were performed on a voxel-by-voxel basis using  $t$  statistics, generating SPM ( $t$ )