

200922007A

厚生労働科学研究費補助金

認知症対策総合研究事業

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

平成21年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 石井 賢二

平成22年(2010)年3月

目 次

I. 総括研究報告書

- 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..... 1
石井 賢二（東京都健康長寿医療センター研究所）

II. 分担研究報告書

1. J-ADNI プロトコルでの[C-11]PiB スキャンの定量性に関する検討..... 13
渡辺 恭良（理化学研究所・分子イメージング科学研究センター）
2. 多施設研究でのアミロイドイメージングのQCと中央読影..... 16
千田 道雄（先端医療センター）
3. [C-11]PiB-PET による脳内アミロイド沈着の経時的変化..... 19
須原 哲也（放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター）
4. [C-11]BF-227 を用いたアルツハイマー病診断における定量法の検討..... 24
田代 学（東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター）
5. [C-11]BF-227 の判定指針試案に向けての検討..... 30
加藤 隆司（国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部）
6. PiB-PET の 3D-SSP データベースの検討..... 32
尾内 康臣（浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター）
7. 大阪市立大学における[C-11]PiB-PET の臨床経験
—軽度認知障害(MCI)における PiB-PET と認知機能の 1.5~2 年後の変化—..... 35
塩見 進（大阪市立大学大学院医学研究科・核医学）
8. PET による脳内アミロイド蓄積の画像化と定量化..... 38
百瀬 敏光（東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座）
9. アルツハイマー病診断のための[C-11]PiB-PET によるアミロイドイメージングの
臨床研究..... 40
織内 昇（群馬大学大学院医学系研究科・病態腫瘍制御学講座）

10. 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.....	42
松成 一郎（先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部）	
11. アミロイドイメージングデータ解析プログラムの開発.....	45
佐藤 元（東京大学大学院医学研究科・公衆衛生学）	

III. 資料

1. 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	49
2. J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン	52

IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	63
--------------------------	----

V. 研究成果の刊行物・別刷	67
----------------------	----

I . 総括研究報告書

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

主任研究者 石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所 研究副部長

(分担研究者)

岩坪 威 東京大学大学院医学系研究科・神経病理学分野 教授
渡辺恭良 理化学研究所・分子イメージング科学研究センター センター長
千田道雄 先端医療センター 副所長
須原哲也 放射線医学総合研究所・分子イメージング研究センター グループリーダー
田代 学 東北大学サイクロトロン・ラジオアイソトープセンター 准教授
加藤隆司 国立長寿医療センター・長寿脳科学研究部 室長
尾内康臣 浜松医科大学・分子イメージング先端研究センター 教授
塩見 進 大阪市立大学大学院医学研究科・核医学 教授
百瀬敏光 東京大学大学院医学系研究科・放射線医学講座 准教授
織内 昇 群馬大学大学院医学系研究科・病態腫瘍制御学講座 准教授
松成一朗 先端医学薬学研究センター・臨床研究開発部 部長
佐藤 元 東京大学大学院医学系研究科・公衆衛生学 講師

研究要旨

本研究では、認知症の最大の原因とされるアルツハイマー病(AD)の克服に向けて、病態の本質的進展を客観的に示す指標 (surrogate marker) として最も期待される、アミロイドイメージングの検査方法を標準化し、AD の発症予測法を確立、実用化する。これにより、AD 根本治療薬の治験における評価スタンダードを提供するとともに、治療対象者を早期に抽出し、認知症による要介護者減少のための認知症検診の実用化への道を拓く。検査法の標準化のため、本邦で[C-11]PiB および[C-11]BF-227 と PET によるアミロイドイメージングの臨床研究を実施している全ての PET 施設を組織する事を目指し、厚労科学・ナノメディシン研究課題による新規製剤開発プロジェクトおよび厚労省長寿科学・経産省 NEDO による J-ADNI 臨床研究プロジェクトと連携し、基盤整備をおこない本邦で検査可能な最大限の症例数を確保する。また、世界 4 極の ADNI 研究におけるアミロイドイメージング研究と互換性のあるデータを得ることを目指す。平成 20 年度は J-ADNI に参加する[C-11]PiB PET 実施 9 施設と[C-11]BF-227 PET 実施 2 施設で研究体制を組織し、薬剤合成、撮像法のプロトコル策定、施設認定を実施し検査法の標準化を行った。平成 21 年度は実施施設基盤を更に整えるとともに、J-ADNI 登録症例検査を実施 (2009 年末現在約 120 例)、更に追跡可能な既存のデータも加え、基礎的な検討を行うと共に、種々の解析方法の開発を行った。本邦症例の健常者(HC)、軽度認知障害 (MCI)、AD 各群における陽性率、は J-ADNI PiB 症例 (75 例) で HC 32%、MCI 70%、AD 93%、J-ADNI 外症例 (449 例) で HC 19%、MCI 55%、AD 87%であった。J-ADNI 症例では APOE ε4 保有者における陽性率の高さが明らかとなった。また、アミロイドイメージング陰性の AD、陽性の HC が存在することについて、画像の感度、臨床診断の両面でその意義を検討する必要がある、病理評価を含めた追跡研究体制を整えてゆかなければならない。現在の方法でも集団効果の解析には十分な精度があると考えられる。本研究を通して、頭部撮影時に体幹部の視野外放射能が画質や定量性に影響を及ぼすことが分かり、今後、頭部撮影に適した PET カメラの性能評価法や基本仕様の検討、装置間差の補正法についても検討を重ねる。

A.研究目的

認知症の最大の原因であるアルツハイマー病 (AD) に対する根本治療薬開発が進む中、病態の進展を反映する客観的指標 (surrogate marker) の確立が急務である。本研究は、ADのsurrogate markerとして、特に発症予測や超早期診断に優れていると期待されるアミロイドイメージングの診断法を標準化し、多施設における治験に備えるとともに、臨床適用の科学的根拠を提供することが目的である。PETによるアミロイドイメージングは約5年前に実用化されたが、ピッツバーグ大学によって提案された検査薬剤Pittsburgh Compound-B:PiB (Klunkら *Ann Neurol* 2004)が事実上の標準薬として世界各地で臨床研究が進められている。また、本邦では東北大グループで独自の検査薬BF-227の臨床評価が開始されている(Kudoら *J Nucl Med* 2007)。この技術により、ADのみならず健常者や軽度認知障害者においてもアミロイド蓄積を認める症例の存在が報告されているが(Mintunら *Neurology* 2006)、その診断的意義、すなわち発症予測の精度や、発症時期の推定法などはまだ確立されていない。

アミロイドイメージングによるADの発症予測法や根本治療薬の効果判定法を確立するためには、1)検査薬の製造と撮影法について技術的標準化を行うこと、2)十分な症例数を確保し、3)長期的な経過観察を実施すること、が必須となる。この目的のため、本研究ではADの総合診断体系化のための大規模臨床研究J-ADNI(厚労省長寿科学研究、経産省NEDO橋渡し研究)と連携し、J-ADNIに参加する全てのアミロイドイメージング施行施設を糾合し、更にJ-ADNI外で実施されたアミロイドイメージングの症例も可能な限り収集し、本邦における最大限の症例数を確保する。US-ADNI、EU-ADNI、Australia-ADNIと互換性のあるデータを蓄積し、世界レベルでの検討や地域性の検証をも可能とする。研究期間の3年間で、製剤及び撮影に関する基本的技術の標準化とそれに基づくデータの収集を行う。MCIに対する発症予測の実用化は研究期間内に目処が立つと予想される。健常者における発症予測は、

更に長期の観察が必要になるため、本研究期間終了後の長期観察と病理学的評価が可能な体制づくりを進める。

B.研究方法

本研究においては、アミロイドイメージングにより、アルツハイマー病発症進展の自然経過を示す基礎データを収集し、これに基づいてその臨床的有効性、特にアルツハイマー病の発症予測と病態進行予測における実用性を明らかにする。

わが国で現在アミロイドイメージング研究を施行している全施設を網羅し、平成19年度より5年計画で開始されたアルツハイマー病総合診断体系実用化プロジェクト(J-ADNI; 厚労省長寿科学研究と経産省NEDO橋渡し研究の連携研究)と密接に連携をとることにより、本邦の臨床研究として施行しうる最大のサンプル数を確保する。また、本研究組織には、厚労科学ナノメディシン研究課題で新たなアミロイドイメージング製剤(BF-227)の開発臨床評価を行っている3施設(東北大、東京都健康長寿医療センター、国立長寿医療センター)を含み、本研究との連携により新規開発製剤の臨床評価の精度確保と促進化をも図る。更に、登録した被験者を長期的に追跡観察する体制を確立し、アミロイドイメージングのアルツハイマー病発症進展予測能についての検証を行う。

本研究では、以下の施設で検査を施行する。

[C-11]PiB-PET検査実施施設 (13施設) :

東京都健康長寿医療センター (石井賢二)
放射性医学総合研究所 (須原哲也)
大阪市立大学・理化学研究所 (塩見進、渡邊恭良)
先端医療センター (千田道雄)
浜松医科大学 (尾内康臣)
先端医学薬学研究センター (松成一朗)
東京大学 (百瀬敏光)
群馬大学 (織内昇)

埼玉医科大学（今林悦子：研究協力者）
湘南あつぎクリニック（畑下鎮男：研究協力者）
藤本早鈴病院（藤田晴吾：研究協力者）
名古屋市リハビリテーションセンター（田島稔久：
研究協力者）
香川医科大学（予定）、

[C-11]BF227-PET検査実施施設（2施設）：

東北大学（田代学）
長寿医療センター（加藤隆司）

上記の他、総合南東北病院（郡山市、BF227）、
西陣病院（京都市、PiB）、木沢記念病院（美濃加
茂市、PiB）、横浜市立大学（横浜市、PiB）がア
ミロイドイメージングによる臨床検査を実施ある
いは準備中であり、プロトコル共有と技術的連携を
図る。

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、その品質基準化と
管理が重要である。この課題は東京都健康長寿医療
センター研究所の石渡喜一が担当する。PET撮影方
法の標準化、解析方法の開発と施設間差の補正法の
確立は、先端医療センターの千田道雄および各分担
研究者が担当する。J-ADNI臨床研究全体との連携
には東京大学の岩坪威（J-ADNI主任研究者）があ
たる。また、統計学的な解析を東京大学の佐藤元が
行う。また、アミロイドイメージングに関する倫理
的問題についても主任研究者の石井を中心に検討し
指針を提案する。

本研究において組み入れ・解析される被験者数は、
J-ADNI臨床研究において登録される被験者（健常
者150例、軽度認知障害300例、アルツハイマー病150
例）のうち25%程度、すなわち150例を見込む。健
常者と軽度認知障害は3年間（計4回）、アルツハイ
マー病は2年間（計3回）にわたり、毎年アミロイド
イメージングを施行するが、J-ADNI研究終了後も
本研究プロトコルにより可能な限り追跡を行う。ま
た、アミロイドイメージングと合わせ、血液・尿・
髄液検査、神経心理検査、脳MRI画像などの詳細な

経時的データが得られるので、これらとの比較検
証を行う。

また、J-ADNIプロトコル外で本研究の主任・
分担研究者施設及び研究協力者施設において収
集されたアミロイドイメージングのデータがわ
が国ではおよそ500例存在する。これらのデータ
を吟味し、これらの中からJ-ADNIデータと比較
検討が可能であり、かつ追跡が可能な症例を集積
し、二次データとしてメタ解析を実施する（100
例以上を目標）。

平成20年度には、各施設において、標準化プロ
トコルによる薬剤合成を立ち上げた。また、PET
カメラにおけるファントム実験を行い、各施設の
撮影装置の性能とプロトコル遂行能力を確認し、
薬剤合成と撮影の品質管理基準を満たす施設を
認定し、計画通り登録被験者の撮影を開始した。

平成21-22年度は被験者の追加登録及び追跡撮
影を行う。特に平成21年度にはアミロイドイメ
ージング画像の解析法、評価法を確立し、施設間
差の補正法について目処を付ける。平成22年度
には軽度認知障害者におけるアルツハイマー病
の発症予測能についての検証を行う。更に、被験
者の5年間以上の長期的な追跡体制を整えると
ともに、剖検例が得られた場合に備え、画像と病
理の対比プロトコルを作成する。

（倫理面への配慮）

本研究の遂行について、アミロイドイメー
ジング検査及び付随する検査項目について、主任
研究者および分担研究者施設倫理委員会ならび
にJ-ADNI臨床研究中央施設（東京大学）におい
て承認済みである。

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
のみに行われる。対象者がアルツハイマー病で
あるために直接本人から有効な同意を得ること
が困難な場合は、本人の意志や利益を代弁でき
る配偶者、成人の子、成人の兄弟姉妹、同居の
親族を代諾者に選定し、同意を文書により得る。

画像を含めた被験者の情報は各施設において

個人情報情報を匿名化・非連結化した上でJ-ADNIデータベースに登録し、解析に用いる。

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健康長寿医療センター研究所、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計400例を超える経験があり、また全世界数十施設の実施例と合わせ、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る。プロトコル全体での放射線被曝も、一般的な診療放射線医学検査の被曝量と照らし合わせ安全性に問題ないと考えられる。

アミロイドイメージングはアルツハイマー病の発症診断になる可能性があるため、その実施に関する倫理的問題にも慎重に取り組む必要がある。J-ADNI 研究における結果の本人開示について、平成 20 年度に指針を作成した。研究班としてアミロイドイメージング実施の関わるガイドラインを作成し提案を行う。

C. 研究結果

1. 検査法の標準化と普及

昨年度本研究において東京都健康長寿医療センター研究所の石渡が[C-11]PiB と[C-11]BF-227 の品質管理基準を定め、アミロイド合成マニュアルを策定した。また、[C-11]PiB については投与直後より 70 分間、[C-11]BF-227 については投与直後より 60 分間の 3D ダイナミック収集を実施することとし、実施施設の保有する撮影装置の仕様を検討した上で、撮影フレーム配置を定め、PET 撮影技術マニュアルに盛り込んだ。更に、先端医療センターの千田らは本研究に参加する各施設の撮影装置のダイナミックレンジを確認するファントム実験を実施した。これらにもとづいて J-ADNI 参加 PET 施設において施設認定を実施した。現在症例の登録と撮像が順調に進められているが、2010 年 2 月末までで、120 例を超える症例のベースライン検査が実施された。これらのデータは千田らによって品質管理と保証が行われており、質の高い多施設研究データが確保されている。

先端医学薬学研究センターの松成、群馬大学の織内、東京大学の百瀬らは、それぞれの施設において、[C-11]PiB 薬剤合成と撮像、解析の立ち上げを行い、十分な質の臨床検査が実施できることを確認した。

J-ADNI 参加施設以外では現在、総合南東北病院 (BF227)、横浜市立大学 (PiB)、西陣病院 (PiB)、木沢記念病院 (PiB)、藤元早鈴病院 (PiB) でアミロイドイメージングを実施あるいは実施準備中であり、本研究の薬剤合成・撮像プロトコルの共有化を推進した。

2. 装置間差と視野外放射能の影響

J-ADNI で実施した[C-11]PiB 68 検査について、後期画像 (50-70 分) の皮質平均 PiB 集積量 (mean cortical SUVR) を撮影装置別にプロットした結果を図に示す (図 1)。カットオフ値を 1.5 前後に設定すれば、この簡便な解析方法で集積の有無を判定することに大きなブレはなく、集団効果を推定する上では十分な精度が確保できていることが分かった。しかし、次に述べる視野外放射能の影響も含め、脳内の分布や定量性にどの程度の装置間のバラツキがあるか、解析方法が異なればその影響も異なる可能性があり、慎重に見極める必要がある。

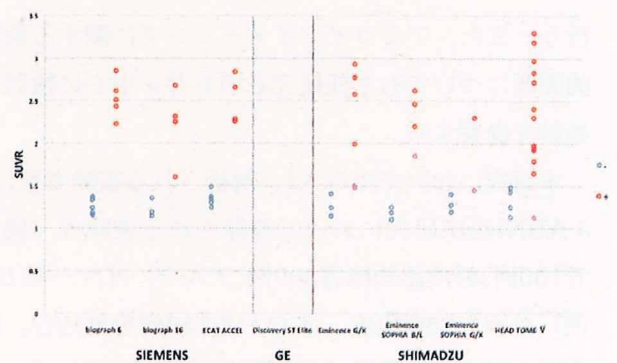


図 1 撮影装置毎の平均 PiB 集積量

PiB 静注後 50-70 分の加算画像において、大脳新皮質領域に設定した関心領域における集積値を小脳皮質における集積値で除した値 (mean cortical SUVR) を撮影装置ごとに、視覚読影の結果 (陽性:

赤、陰性：青、疑陽性：ピンク）も合わせ表示。

従来脳診断に広く用いられてきた[F-18]FDG は撮影時には投与量の約 60%が脳に存在し、体幹部に約 20%、尿中に約 20%の分配と推定される。従って、撮影時大半の放射能はガントリー内にあるが、[C-11]PiB の場合、後期画像（投与後 50-70 分）でも体幹部に脳の数～10 倍の放射能が存在すると推定される。更に、ダイナミック収集の場合、投与直後はほとんどの放射能が心肺に分布し、脳内放射能分布が立ち上がる時は圧倒的に視野外放射能が多い状態である。3D モードで撮影する場合、視野外の斜め方向から入射する放射線の影響が非常に大きいことが懸念される。理化学研究所の渡邊らは大阪市立大学で用いている撮影装置 Eminence-B/L（島津製作所）の PiB 撮影時のカウントレートを解析し、初期 10 分間はカウントレート上限値を超えており定量性のない画像が得られていることを明らかにした。撮影装置毎に影響が異なると推定され、今後頭部 3D ダイナミック撮影時の性能評価の方法を確立すると共に、画像の定量性や分布にどの程度の影響を及ぼしているかを見極める必要がある。

東京都健康長寿医療センター研究所の石井は撮影装置 SET2400W（島津製作所）で PiB の 3D ダイナミック撮影を行う際、視野外放射能からの放射線の影響を軽減する遮蔽装置の利用で画質が大幅に改善することを確認した。この遮蔽装置の利用により、分布や定量性にどの程度の改善が見込めるかを今後検討する必要がある。

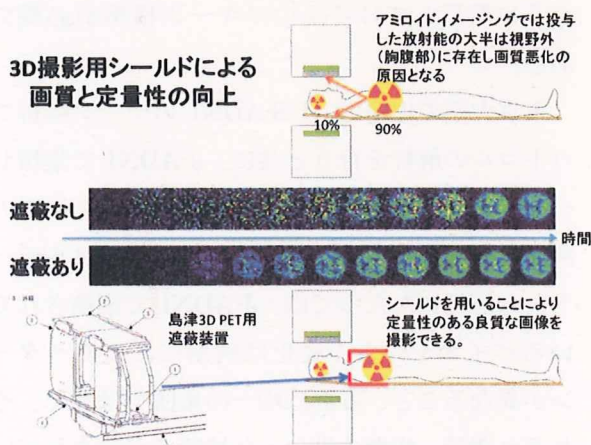


図2 遮蔽装置による画質の向上

3D ダイナミック撮影時の遮蔽装置の効果を、遮蔽装置の有無で撮影した画像により示す。同一被験者で投与量は約 550MBq。遮蔽装置の利用で投与直後から約 3 分間の画質は著明に改善している。

3. アミロイドイメージング評価法の開発

J-ADNI では実施した PET 検査について中央読影を実施することになっている。特にアミロイドイメージングは結果の開示を行う場合は中央読影の結果に基づいて行うことが定められており、普遍性、再現性のある読影方法を定める必要がある。

この目的で東京都健康長寿医療センター研究所の石井は PiB の後期画像を視覚的に判定するための読影指針を作成した（添付資料）。先端医療センターの千田らが、これに基づいて J-ADNI PiB 画像の中央読影を実施しているが、読影者間の一致率も極めて高く、実用的な判定指針として有用と考えられる。

一方、[C-11]BF227 は[C-11]PiB と比べ集積感度が低く、1 例診断を行うことは必ずしも容易ではない。東北大学の田代はダイナミック画像の動態解析を行った定量値と後期画像（40-60 分）の対小脳比（SUVR）が良く相関しており、PiB と同様 SUVR 画像による判定の妥当性を示した。

国立長寿医療センターの加藤らは、[C-11]BF227 画像の視覚判定を行うための SUVR 画像を作成するための、客観的かつ再現性のある参照領域の設定法と、適切な画像の作成、提示方法を考案した。

これらの成果にもとづいて、今後[C-11]BF227 の視覚読影指針を作成する。

4. 各群の陽性率と経時変化

前述の判定法により 2009 年 10 月までに J-ADNI で収集した 75 例の PiB 画像を判定したところ、陽性率（陽性及び疑い）は、HC 32%、

MCI 70%、AD 93%であった。J-ADNI 外で収集された主用4施設（都健康長寿研、放医研、大阪市大、湘南あつぎクリニック）症例（449例）では、各群の定義、判定方法が異なるが、全体平均での陽性率はHC 19%、MCI 55%、AD 87%であった。これらは、US-ADNI やオーストラリア、北米における個別のコホートで報告されている数値とほぼ一致しており、妥当な計測、判定が行われていることを示している。今後品質管理が厳密に行われ、かつ、種々の臨床パラメータやバイオマーカー、遺伝子情報を合わせて評価している J-ADNI のデータを中心に、臨床的な意義や、発症予測に関するエビデンスを構築してゆくことが出来ると期待される。

J-ADNI の症例はまだ経時変化の検査はほとんどされていないが、放射線医学総合研究所の須原と大阪市立大学の塩見は、自施設の症例について、経時変化を検討した。

須原らは、HC 9例、MCI 8例、AD 6例を平均21.4ヶ月追跡し、2回のPiB-PET検査を実施した。その結果、何れの群においても優位なPiB集積量の変化は認められなかった。一方、MCI群ではMMSEスコアの低下、MRIでみた海馬傍回領域の脳萎縮が進行し、臨床的な悪化が見られた。この結果は、アミロイドβ集積がアルツハイマー病発症に先行するイベントであり、アミロイドイメージングそのものは臨床症状の進行に並行するマーカーではないことを示している。

塩見らは、MCI 19例を1.5~2年間追跡し、1回目のPiB-PETの結果がその後の変化を予測しているかどうかを検討した。PiB陽性MCI 14例のうち、6例がADへ進行、3例は認知機能が悪化した。一方PiB陰性MCIは5例中3例で変化が見られなかったが、2例は悪化した。PiB陽性MCIは短期間で高率にADに移行するという他施設の報告と一致する結果であるが、PiB陰性MCIにも変性型認知症が含まれている可能性を示唆する結果として注目される。

J-ADNI 中央読影においても、臨床診断とFDG読影結果はADであるのにPiBは陰性判定の症例が

存在している。これらは、今後の追跡でその背景となる病態を明らかにしてゆく必要がある。

5. 剖検例との対比

東京都健康長寿医療センター研究所ではPiB-PET実施後に死亡し病理解剖を受けた症例が2例得られた。臨床診断、病理診断とも1例はレビー小体型認知症、もう1例はクロイツフェルト・ヤコブ病である。現在ブレインバンクの村山を中心に詳細な解析を行っているが、この2例はいずれもPiB-PET判定は陰性で、病理所見でも系統的なfibrillary amyloidの蓄積は認めなかった。しかし、何れも大脳皮質の一部にごく少量のdiffuse plaqueが免疫染色で観察された（Braak 0.5と評価）。病理で確認された部位について改めてPET画像を検討しても、集積の部分的上昇はとらえられていない。今後、PETと病理の対応症例を蓄積することにより、アミロイドイメージングで画像としてとらえられるアミロイド集積量の閾値を明らかにすることが可能である。このことは、アミロイドイメージングの臨床的意義を確立する上できわめて重要である。

6. データ解析プログラム開発

J-ADNIではMRI、FDG-PET、アミロイドPETの画像データに加え、心理・知能検査、血液・髄液バイオマーカー、遺伝子情報などの多岐にわたる臨床情報を経時的に集積しており、これらをどのように解析してゆくかのスキーム構築が必要である。

東京大学の佐藤は、US-ADNIのデータ解析プロトコルの解析を行うと共に、J-ADNIで集積しつつあるデータを用いながら解析プログラムの開発を行った。特に、時系列データ（パネルデータ）の解析にあたっては、J-ADNIで集積されているバイオマーカーの変化は病期によってパターンが異なること、各群は均一の集団ではなく、それぞれ背景、病期の異なった被験者が含まれていることなどを十分考慮した解析が必要であるこ

とを見だし、基本解析手順を策定した。

7. 健常陽性者の問題

班会議では、アミロイドイメージングの臨床的意義について議論をし、コンセンサスの形成に努めた。この中で、

1. アミロイドイメージング陰性であっても完全に AD の診断を否定することは出来ない可能性がある。
2. アミロイド陽性健常者が将来 AD に進展するかどうかは現時点では予測できない。

の2点についてコンセンサスが得られた。

これらは、アミロイドイメージングを実用的な診断法として提供するかどうかを考える上で非常に重要であり、本研究班の活動を通して、国内外で集積されたエビデンスを確認しながら、国内アミロイドイメージング実施施設の理解の共有を図ることができると考える。

D. 考察

本研究も検査法の標準化と普及の目的はほぼ達成し、データの蓄積と本格的な解析に入った。今後蓄積されるデータの解析により、アミロイドイメージングの臨床的意義、AD 早期診断における意義を明確にしてゆくことが出来ると考えられる。ここでは、今後の課題について整理しておく。

本研究プロトコルにより、現在の PET 撮影装置が必ずしも頭部撮影に適したものではないことが明らかになった。アミロイドイメージングの撮影条件を擬した性能評価法を開発したり、頭部撮影に適した装置の基本仕様を考案することは今後必要であり、撮影装置メーカーの協力によりこれらを推進すれば、認知症制圧に大きく貢献することが出来ると考えられる。

アミロイドイメージングの意義そのものについて、アミロイド蓄積と AD 発症との関係が更に整理されてゆくと考えられる。本報告書執筆時（2010 年 3 月）には抗アミロイドモノクローナル抗体 bapineuzumab の有効性を PiB-PET で検証した結

果が Lancet Neurology 誌（Rinne 2010）にオンライン掲載された。アミロイドイメージングを軸に、治療予防のターゲットが更に早期あるいは発症前にシフトする動きは当然ながら加速すると考えられる。それに伴い、この診断技術の倫理的問題についても十分な注意を払いつつ、技術の確立を進める必要がある。ワシントン大学の Morris らは、preclinical Alzheimer's disease という概念で、健常 PiB 陽性者も包括する考え方を提唱しており、これを安易に解釈して健診にアミロイドイメージングを使おうという動きが広まらないよう注意しなければならない。アカデミックコンセンサス形成の場として本研究班の意義は大きい。

また、アミロイドイメージング陰性であれば AD はほぼ否定されると従来考えられていたが、アミロイドイメージングにも検出の閾値があり、このような症例はきわめて例外的だが存在する可能性があると考えられるようになってきた。

アミロイドイメージングの臨床的意義を更に明確にするためには、長期の追跡と、病理所見との対比が不可欠となる。来年度は本研究の最終年であるが、長期フォローに向けた体制づくりが必要となる。剖検例も今後得られることが予想されるので、PET 病理対比のための標準的な解析手順も策定しておきたい。

E. 結論

本研究前半の目標である検査法の標準化と普及をほぼ達成した。今後集積したデータの解析により、エビデンス構築の基盤を作り、最終目標であるアミロイドイメージングによるアルツハイマー病の発症・進展予測法の確立を目指す。

F. 健康危険情報

該当事項なし。

G.研究発表

1. 論文発表

- 1) Kambe T, Motoi Y, Ishii K, Hattori N. Posterior cortical atrophy with [¹¹C]Pittsburgh compound B accumulation in the primary visual cortex. *J Neurol*. 2009 Nov 14. DOI: 10.1007/s00415-009-5377-y.
- 2) Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Mizusawa H, Ishiwata K. Competition between ¹¹C-raclopride and endogenous dopamine in Parkinson's disease. *Nucl Med Commun*. 2009 Dec 3. DOI: 10.1097/MNM.0b013e328333e3cb
- 3) Emot H, Suzuki Y, Wakakura M, Horie C, Kiyosawa M, Mochizuki M, Kawasaki K, Oda K, Ishiwata K, Ishii K. Photophobia in essential blepharospasm – A positron emission tomographic study. *Mov Disorders*. 2009 Dec 11. DOI 10.1002/mds.29916.
- 4) Ishibashi K, Kanemaru K, Saito Y, Murayama S, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Correlation between cerebrospinal fluid homovanillic acid concentrations and nigrostriatal dopaminergic degeneration evaluation with ¹¹C-CFT PET in patients with Parkinson's disease. *Acta Neurol Scand*. 2009 Nov 30. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01255.x.
- 5) Saito T, Nakamura M, Shimizu T, Oda K, Ishiwata K, Ishii K, Isse K. Neuroradiologic evidence of pre-synaptic and post-synaptic nigrostriatal dopaminergic dysfunction in idiopathic basal ganglia calcification: a case report. *J Neuroimaging* 2008 Oct 21. DOI: 10.1111/j.1152-6569.2008.00314.x
- 6) Miyamoto T, Orimo S, Miyamoto M, Hirata K, Adachi T, Hattori R, Suzuki M, Ishii K. Follow-up PET studies in case of idiopathic REM sleep behavior disorder. *Sleep Med* 10(1):100-101, 2010
- 7) Ishibashi K, Saito Y, Murayama S, Kanemaru K, Oda K, Ishiwata K, Mizusawa H, Ishii K. Validation of cardiac ¹²³I-MIBG scintigraphy in patients with Parkinson's disease who were diagnosed with dopamine PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 37(1):3-11, 2010
- 8) 石井賢二：アミロイドイメージング、Annual Review神経2010、鈴木則弘ほか編、pp57-64、中外医学社（東京）2010
- 9) 石井賢二：認知症の新しい画像診断法。Modern Physician 30 (1):58-61, 2010
- 10) 石井賢二：PETによるアミロイドイメージングを用いたAD診断。Med Imag Tech 28(1):26-30, 2010
- 11) 石井賢二：[¹¹C]フルマゼニルによるGABA_A受容体PETイメージング。RADIOISOTOPES 59(1):49-58, 2010
- 12) Ishikawa M, Sakata M, Ishii K, Kimura Y, Oda K, Toyohara J, Wu J, Ishiwata K, Iyo M, Hashimoto K. High occupancy of sigma1 receptors in the human brain after single oral administration of donepezil: a positron emission tomography study using [¹¹C][SA4503]. *Int J Neuropsychopharmacol*. 12(8):1127-1131, 2009
- 13) Nishioka K, Ross OA, Ishii K, Kachergus JM, Ishiwata K, Kitagawa M, Kono S, Obi T, Mizoguchi K, Inoue Y, Imai H, Takanashi M, Mizuno Y, Farrer MJ, Hattori N. Expanding the clinical phenotype of SNCA duplication carriers. *Mov Disorders* 24 (12): 1811-1819, 2009
- 14) Ishibashi K, Ishii K, Oda K, Kawasaki K, Mizusawa H, and Ishiwata K. Regional analysis of age-related decline in dopamine transporters and dopamine D₂-like receptors in human striatum. *Synaps* 63(4):282-290, 2009.
- 15) Tanaka Y, Nariai T, Momose T, Aoyagi M, Maehara T, Tomori T, Yoshino Y, Nagaoka T, Ishiwata K, Ishii K, Ohno K. Glioma surgery using a multimodal navigation system with integrated metabolic images. *J Neurosurg* 110(1):163-172, 2009

- 16) Shimada H, Kimura Y, Lord SR, Oda K, Ishii K, Suzuki T, Ishiwata K. Comparison of regional lower limb glucose metabolism in older adults during walking. *Scand J med Sci Sports* 19(3): 289-397, 2009
- 17) Horie C, Suzuki Y, Kiyosawa M, Mochizuki M, Wakakura M, Oda K, Ishiwata K, and Ishii K. Decreased dopamine D2 receptor binding in essential blepharospasm. *Acta Neurol Scand* 119(1):49-54, 2009
- 18) 佐々木徹、石井賢二、成相直、前原健寿、佐藤勝重：リアルタイムバイオラジオグラフィを用いた難治性側頭葉てんかん生組織スライスの分子病態解析。てんかん治療研究振興財団研究年報, 20, 49-56, 2009
- 19) 石井賢二：[C-11]フルマゼニルと[F-18]FDG PETによるてんかん焦点診断の研究。てんかん治療研究振興財団研究年報, 20, 71-76, 2009
- 20) 石井賢二。軽度認知障害の画像診断。老年精神医学雑誌 20(3):271-279, 2009
- 21) 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
- 22) 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-I):55-60, 2009.
- 23) 石井賢二。アミロイドイメージング。Clinical Neuroscience 27(1): 108-109, 2009
- 2.学会発表
1. Oda K, Sakata M, Ishikawa M, Ishibashi K, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S: Differential effect of APOE 4 allele on amyloid beta accumulation in AD and non-AD. Alzheimer's Association 2009 International Conference on Alzheimer's Disease, Vienna, 2009.7.12-2009.7.16
2. Ishii K, Ishiwata K, Oda K, Sakata M, Ishikawa M, Ishibashi K, Saito Y, Tokumaru A, Kanemaru K, Murayama S: Differential effect of APOE 4 allele on amyloid beta accumulation in AD and non-AD. Alzheimer's Imaging Consortium 2009, Vienna, 2009.7.11-2009.7.11
3. Ishii K: Amyloid imaging in J-ADNI - its design and first preliminary results. 1st Meeting of World-wide ADNI, Sendai, 2009.11.22-2009.11.23
4. Masahiro Mishina, Kiichi Ishiwata, Kenji Ishii, Mika Naganawa, Yuichi Kimura, Muneyuki Sakata, Keiichi Oda, Masahiko Suzuki, Shiro Kobayashi, and Yasuo Katayama : Aging effect on adenosine A2A receptors in putamen -A ¹¹C-TMSX PET study-. The Movement Disorder Society's 13th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders, Paris, 2009.6.7-11
5. Toyohara J, Sakata M, Wu J, Ishikawa M, Oda K, Ishii K, Iyo M, Hashimoto K, Ishiwata K: Preclinical and initial human PET studies of [C-11] labeled CHIBA-1001 for mapping alpha-7 nicotinic acetylcholine receptors in the brain. 18th International symposium on radiopharmaceutical sciences, Edomonton, 2009.7.13-17
6. Nariai T, Hosoda C, Inaji M, Ohno K, Ishiwata K, Ishii K: Statistical analysis of PET data to examine the effectiveness of surgical revascularization for moyamoya disease. The XIV World Congress of Neurological Surgery, Boston, 2009.8.30-9.4
7. Ikari Y, Nishio T, Senda M, Ito K, Ishii K, Koeppe R: Standardization and quality control for multicenter PET study on brain metabolism and amyloid deposition. EUNM '09 (Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine) 2009.10.12,

- Barcelona, Spain.
8. Mishina, M, Ishii K, Kitamura S, Naganawa M, Kimura Y, Hashimoto M, Suzuki M, Ishibashi K, Oda K, Sakata M, Hamamoto M, Kim K, Kobayashi S, Katayama Y, and Ishiwata K: Comparison of putaminal adenosine A_{2A} receptors in de novo Parkinson's disease with in normals - A TMSX PET study. 39th Annual Meeting of the Society For Neuroscience, Chicago, 2009.10.17-21
 9. Ishii, K: Amyloid imaging in J-ADNI - its design and first preliminary results. 1st World-wide ADNI Meeting, Sendai, 2009.11.22-23
 10. 百瀬俊也、成相直、石井賢二、石渡喜一、長友康、青柳傑、山本昌昭、大野喜久郎：悪性神経腫瘍に対するガンマナイフ治療。-メチオニン PET イメージによる線量計画-。第 38 回日本神経放射線学会，水戸市，2009.2.4-6
 11. 前原健寿、成相直、百瀬俊也、稲次基希、長崎弘和、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：PET 画像ガイド下でのてんかん焦点切除術の有用性と限界。第 38 回日本神経放射線学会，水戸市，2009.2.4-6
 12. 成相直、細田千尋、稲次基希、石渡喜一、石井賢二、大野喜久：PET 脳循環代謝定量データへの統計的画像解析法の応用。Stroke 2009, 松江市，2009.3.20-22
 13. 仁科裕史、金丸和富、丸阿耶、石井賢二、村山繁雄：扁桃核腫大を伴った認知症の症例。第 190 回日本神経学会関東地方会，東京，2009.9.12-2009.9.12
 14. 石井賢二：認知症早期診断-形態・機能から分子病態まで。第 2 回精神医学アドバンスフォーラム，東京，2009.3.22-2009.3.22
 15. 石井賢二：[C-11]フルマゼニルと[F-18]FDG によるてんかん焦点診断の研究。てんかん治療研究振興財団研究助成第 20 回研究発表会，大阪，2009.3.6-2009.3.6
 16. 石井賢二：PET による認知症の診断：アミロイドイメージングの動向。第 68 回日本医学放射線学会，横浜，2009.4.16-2009.4.19
 17. 成相直、稲次基希、細田千尋、尤郁偉、大野喜久郎、石井賢二、石渡喜一、原睦也、富田博樹、山里道彦：PET 分子イメージング法による瀰慢性軸索損傷時の高次脳機能障害病態の探求。第 32 回日本神経外傷学会，下関，2009.4.17-
 18. 石川雅智，石井賢二，坂田宗之，豊原潤，呉勁，織田圭一，木村裕一，伊豫雅臣，石渡喜一，橋本謙二：ドネペジルによるシグマ 1 受容体の占拠：[¹¹C]SA4503-PET を用い。第 31 回日本生物学的精神医学会，第 31 回日本生物学的精神医学会，2009.4.23-25
 19. 三品雅洋、石井賢二、石渡喜一、石橋賢士、小林士郎、原行弘、片山泰朗：DOPA 系 PET により偶然発見されたパーキンソン病 PET による発症前診断の可能性の検討。第 18 回日本脳ドック学会総会，東京，2009.6.4-5 足立正、齋藤祐子、徳丸阿耶、金丸和富、石井賢二、沢辺元司、中島健二
 20. 仁科裕史、古田光、徳丸阿耶、村山繁雄、金丸和富、石井賢二：扁桃核腫大を伴い、認知症が進行する一群の検討。第 50 回日本神経学会総会，仙台，2009.5.20-22
 21. 石井賢二、石橋賢士、石渡喜一、齋藤祐子、徳丸阿耶、金丸和富、村山繁雄：前頭側頭型認知症におけるアミロイド蓄積。第 50 回日本神経学会総会，仙台，2009.5.20-22
 22. 本井ゆみ子、神戸泰紀、服部信孝、石井賢二：Posterior cortical atrophy のアミロイドイメージング。第 50 回日本神経学会総会，仙台，2009.5.20-22
 23. 石橋賢士、金丸和富、齋藤祐子、村山繁雄、川崎敬一、織田圭一、石渡喜一、水澤英洋、石井賢二：パーキンソン病での髄液 HVA 濃度と ¹¹C-CFT PET で測定した黒質線条体機能との関係。第 50 回日本神経学会総会，仙台，2009.5.20-22

24. 袴田大介、織田圭一、石井賢二、宮沢伸彦、石渡喜一、福士政広：脳 FDG-PET における施設間差の補正. 第 29 回日本核医学技術学会総会学術大会, 旭川市, 2009.10.1-3
25. 織田圭一、坂田宗之、石井賢二、長縄美香、木村裕一、石渡喜一：3D-PET における体幹部用シールドの効果—ファントム実験による検討. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
26. 西尾知之、井狩彌彦、清水敬二、織田圭一、石井賢二、千田道雄：アミロイド PET Dynamic 収集時の視野外放射能が脳 PET 画像へ及ぼす影響. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
27. 杉健太郎、岡村信行、石井賢二、石渡喜一、伊藤健吾、加藤隆司、鷺野谷利幸、工藤幸司、谷内一彦： ^{11}C BF227-PET によるアルツハイマー病早期診断法の多施設共同臨床試験. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
28. 成相直、尤郁偉、大野喜久郎、石井賢二、石渡喜一、樋口真人、須原哲也：脳神経外傷の評価と治療への機能画像計測の応用. 第 15 回日本脳代謝モニタリング学会, 東京, 2009.7.25-
29. 石井賢二：アミロイドイメージングの現状と展望. PET サマーセミナー 2009, 東京, 2009.8.28-30
30. 石井賢二、織田圭一、坂田宗之、木村裕一、石橋賢士、金丸和富、村山繁雄、石渡喜一：アミロイド蓄積は変性の原因か結果か？ 非アルツハイマー病変性型認知症における経時観察. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
31. 呉勁、深見忠典、湯浅哲也、川崎敬一、織田圭一、坂田宗之、石渡喜一、橋本謙二、石井賢二：健康成人における ApoE 遺伝型と脳形態・脳代謝の関連性について. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
32. 川嶋将司、加藤隆司、伊藤健吾、千田道雄、石井一成、石井賢二、福山秀直、尾内康臣、目黒謙一：アルツハイマー病早期診断に関する研究 (SEAD-J) と US-ADNI における MCI 患者の特徴と FDG-PET 画像の比較. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
33. 坂田宗之、呉勁、織田圭一、豊原潤、石渡喜一、石川雅智、石井賢二、橋本謙二、石渡喜一：新規 PET 薬剤のヒト全身 PET 計測による被曝線量評価-動物実験評価との比較. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
34. 成相直、尤郁偉、日浦幹夫、木村裕一、石井賢二、石渡喜一、大野喜久郎：PET による瀰漫性軸索損傷時の高次脳機能障害病態の探求. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
35. 三品雅洋、石井賢二、石渡喜一、石橋賢士、織田圭一、小林士郎、片山泰朗、：ドパミンシナプス前機能 PET により発症前に診断されたパーキンソン病例. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
36. 石橋賢士、石井賢二、織田圭一、石渡喜一：パーキンソン病での ^{11}C -raclopride と内因性ドパミンの競合. 第 49 回日本核医学会学術総会, 旭川市, 2009.10.1-3
37. 成相直、石渡喜一、田中洋次、稲次基希、百瀬俊也、前原健寿、石井賢二、大野喜久郎：悪性脳腫瘍に対する新たな治療法の評価に必須な tool としての PET 分子イメージングの展開—最適分子プローブの探索—. 日本脳神経外科学会第 68 回学術総会, 東京, 2009.10.14-16
38. 村井秀樹、鈴木幸久、清水恵、清澤源弘、望月學、若倉雅登、石井賢二：眼瞼痙攣の重症度と視床の糖代謝との間に相関関係がみられた一例. 第 47 回日本神経眼科学会総会, 東京, 2009.11.13-15
39. 三品雅洋、鈴木正彦、石井賢二、石渡喜一、北村伸、石橋賢士、織田圭一、坂田宗之、濱本真、小林士郎、片山泰朗：線条体ドパミントランスポーターとドパミン D2 受容体分布のパーキンソン病の病期による違い. 第 21 回日本脳循環代謝学会, 豊中市, 2009.11.19-2009.11.20
40. 石井賢二：アミロイド PET. 第 28 回日本認

知症学会, 仙台市, 2009.11.20-2009.11.22

3. 講演

1. 石井賢二 第 68 回日本医学放射線学会シンポジウム講演「PET による認知症診断：アミロイドイメージングの動向」(2009.4.17) 横浜
2. 石井賢二 第 9 回日本核医学会春季大会 PET 研修セミナー講演「臨床編口脳腫瘍・てんかん・認知症」(2009.5.10) 横浜
3. 石井賢二 第 2 回関東脳核医学研究会講演「神経内科領域トラックセッション」(2009.3.28 東京)
4. 石井賢二 第 14 回信州脳循環代謝カンファレンス講演「PET による最新の認知症診断-FDG の役割とアミロイドイメージングの進歩-」(2009.5.30) 松本
5. 石井賢二 第 3 回アカデミックサロン講演「脳画像研究の光と影-分子病態からこころの科学まで-」(2009.6.26) 東京
6. 石井賢二 第 7 回高知脳循環代謝研究会講演「アミロイドイメージングによるアルツハイマー病診断の展望」(2009.7.17) 高知
7. 石井賢二 第 15 回埼玉認知症研究会講演「アミロイドイメージング研究の最新情報」(2009.7.24) 大宮
8. 石井賢二 第 15 回先端医用画像研究会講演「アルツハイマー病をはじめとする脳変性疾患のイメージング」(2009.7.31) 神戸
9. 石井賢二 PET サマーセミナー2009 臨床 PET 推進会議全体会議講演「アミロイドイメージングの現状と展望」(2009.8.30) 東京
10. 石井賢二 第 104 回東京都老人総合研究所老年学公開講座講演「見てわかる脳の健康」(2009.9.2) 東京都北区北とぴあ
11. 石井賢二 第 28 回日本認知症学会学術集会シンポジウム講演「アミロイド PET」(2009.11.22) 仙台 東北大学百周年記念会館
12. 石井賢二 第 5 回錐体外路フォーラム講演「脳機能画像による基底核疾患の病態研究」(2009.12.2) 宇都宮
13. 石井賢二 第 16 回 New Horizon for Neurosciences 講演「非アルツハイマー型認知症の PET による画像診断」東京 東商ホール
14. 石井賢二 第 107 回東京都老人総合研究所老年学公開講座講演「見てわかる脳の健康」(2009.12.8) 東京都板橋区文化会館
15. Kenji Ishii: DASTI-JST Neurotransmitter PET symposium. "Dynamic pathology of neurodegenerative disorders with multi-modality PET - Toward preclinical diagnosis and disease prevention." (2010.3.13) International Lecture Hall, National Cancer Center, Tokyo.

H.知的所有権の取得状況 (予定を含む)

- 1.特許取得
 - 2.実用新案登録
 - 3.その他
- いずれも該当なし。

Ⅱ. 分担研究報告書

J-ADNI プロトコルでの[C-11]PiB スキャンの定量性に関する検討

分担研究者 渡邊恭良^{1),2)}

研究協力者 和田康弘^{1),2)}

¹⁾ 理化学研究所分子イメージング科学研究センター

²⁾ 大阪市立大学大学院医学研究科システム神経科学

研究要旨

PET 画像は定量性が高く定量的な評価が可能と言われている。しかしながら定量性のある画像を得るためにはスキャン時のカウントレートや補正、画像再構成等が適切に行なわれている必要がある。カウントレートには上限がありこれを超えると画像の RI 分布自体も不正確になる。大阪市立大学医学部附属病院で使用している島津社製 Eminence-B/L でのカウントレートを検討し、その結果 PiB 投与後約 10 分間はカウントレート上限値を超えており定量性の無い画像が得られていることが明確になった。

A. 研究目的

大阪市立大学医学部附属病院に設置されている PET 装置（島津社製 Eminence-B/L）を使用して J-ADNI プロトコルに従って[C-11]PiB を用いた臨床実験を行っている。今回は PiB 画像の定量性の検討を目的としてエミッションスキャン時のカウントレートを検討した。

B. 研究方法

カウントレートの種類は真同時計数率と遅延同時計数率をあわせたプロンプトレートと遅延同時計数率であるランダムレートをスキャン開始と同時に 5 秒毎に得た。カウントレートデータ取得は装置附属ソフトウェアを用いて行った。真同時計数率 (True) はプロンプトとランダムの差からまたガントリーからコンソールへのデータ転送率はプロンプトとランダムの合算値から求めた。同時に参考として NEC (Noise Equivalent Count rate : 雑音等価計数率) も同時に求めた。尚 NEC は散乱フラクションを 0.3 として計算した。

比較は J-ADNI プロトコルでの投与放射エネルギー (555 ± 185 MBq) と 200 MBq とで、カウントレートで比較を行なった。さらに PET 装置製造元から供給されている体幹部シールドによる差も比較した。

C. 研究結果

図 1 に[C-11]PiB の頭部スキャンでのカウントレートを示す。比較は投与放射エネルギー 513 MBq と 209 MBq の場合とで行なった。(a) (b) にランダムと真同時計数率を示す。どちらの投与放射エネルギーの場合でも投与直後はランダムが真同時計数率よりも高くなっている。特に 513 MBq 投与ではこの状態が 45 分以上続いているのが確認された。ランダムは投与放射エネルギーが 513 MBq の方が他方よりも高い結果になった。真同時計数率は投与放射エネルギーがどちらの場合でもほぼ同じ値であった。(c) にガントリーとコンソール間でのデータ転送レートを示す。同時に大阪市立大学に設置されている Eminence-B/L での上限値である 3 Mcps の値を示す。209 MBq 投与の場合はスキャン全体で上限値以下であるのに対し、513 MBq 投与では投与後約 10 分間は上限値を超えていることが確認できた。(d) には NEC の比較を示す。投与後約 25 分間は投与放射エネルギーが少ない 209 MBq 場合が 513 MBq の場合よりも高い値を示した。

図 2 に体幹部シールドによるカウントレート比較を示す。(a) (b) にランダムと真同時計数を示す。体幹部シールドによりランダムの減少と真同時計数の上所が認められた。(c) にガントリーとコンソール間でのデータ転送レートを示す。体幹部シールドによ

り転送レートは一部を除き上限値の 3 Mcps 以下になっているのが認められた。(d)に示す NEC は体幹部シールドにより大きな値になっている。

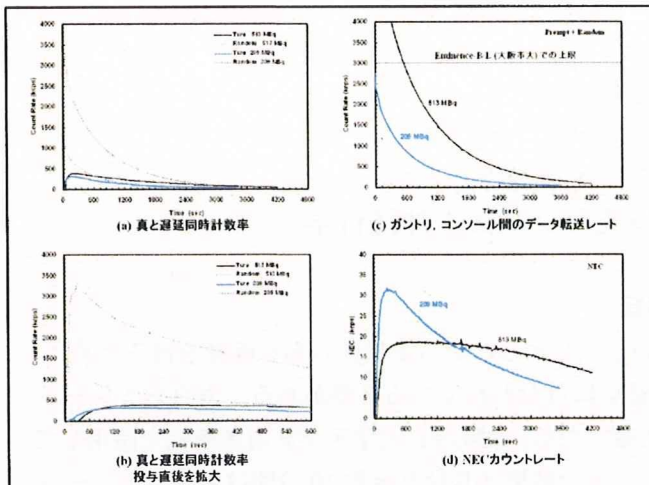


図 1. $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 投与時頭部スキャン時のカウントレート. 投与放射能が 513 MBq と 209 MBq の場合を比較. (a) スキャン時間全体での真と遅延同時計数率を示す. (b) 投与直後から 10 分間の真と遅延同時計数率を示す. (c) ガントリーとコンソール間のデータ転送レートを示す. (d) NEC 雑音等価計数を示す. 投与後約 25 分までは投与放射能が少ない方が高画質.

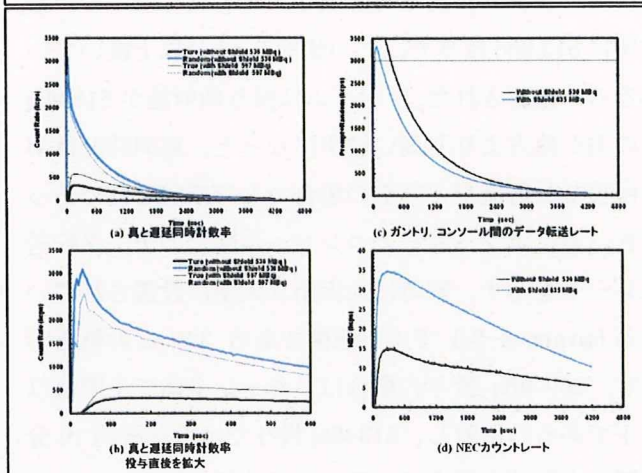


図 2. $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 投与時頭部スキャン時の体幹部シールド有無によるカウントレート比較. (a) スキャン時間全体での真と遅延同時計数率を示す. (b) 投与直後から 10 分間の真と遅延同時計数率を示す. (c) ガントリーとコンソール間のデータ転送レートを示す. 体幹部シールドにより改善が見られる. (d) NEC 雑音等価計数を示す. 体幹部シールドにより大幅に改善されている.

D. 考察

PET 画像の定量性を確保するにはガントリーとコンソール間のデータ転送率が上限値以下、数え落とし補正の誤差が一定値以下のカウントレートの範囲でのスキャンを行なう必要がある。またスキャン後のデータ処理では減弱補正、散乱補正等の補正の精度や画像再構成では適切なパラメータやアルゴリズムの選択等が定量性に影響を与える。PET 画像の画質 (S/N) はスキャン時のランダムレートや画像再構成が影響してくる。画質に関わるスキャン時のカウントの質を評価するものとして NEC (雑音等価計数) があり、同じ画像再構成法であれば NEC が高いほど統計変動による雑音が少なくなる。NEC が低くなる原因の多くはランダム同時計数によるものでありランダムが減少すると NEC は大きくなり画質がよくなる。ランダムの要因には PET 装置視野内の放射能と視野外の放射能があり放射エネルギーの自乗に比例して増加する特性を持つ。またランダムは同時計数時間幅 (Coincidence Time Window) 真同時計数は視野内の放射能のみが要因で放射エネルギーに比例する。このため視野内の放射エネルギーが高すぎる場合には NEC が低下することが生じる。またガントリーとコンソール間では 真同時計数率 + 2 × ランダム同時計数率 で得られるデータ転送が必要になる。ランダム同時計数が大きいと高いデータ転送率が必要となり、データ転送率上限値を超える場合には同時計数の一部がランダムに転送されず結果として PET 画像の定量性が無いだけでなく、PET 画像そのものが正確性を欠くようになる。

今回、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ を用いた J-ADNI プロトコルでの PET 画像の定量性を大阪市立大学医学部附属病院に設置されている PET 装置 (Eminence-B/L) でスキャンをした場合のカウントレートの評価を行なった。本装置は検出器結晶に BGO を使用し、体軸方向視野 208 mm、開口径 600 mm、同時計数時間幅は 10.2 nsec となっている。開口径が大きく体軸方向視野長いために体軸方向視野外にある放射能からのランダム同時計数を検出しやすい構造になっている。体幹部シールドを使用しない場合には、大阪市大

のPET装置では投与量の上限は 200 MBq 程度と考えられ、それ以上の投与量である J-ADNI プロトコルでは投与直後のデータに定量性が無い。しかし投与後 50~70 分までのデータでは定量性が確保されており、200 MBq 程度の投与量の場合と比べて 1.5 倍以上の画質(S/N)が得られている。[C-11]PiB の評価が投与後 50~70 分までの画像で行なうのであれば J-ADNI での投与量は問題ないが、投与直後の画像データに定量性がない為に動態解析だけでなくローガンプロットやパトラックプロットで得られるデータには信頼性が低くなる。補足になるがローガンプロットやパトラックプロットではスキャン後半のプロットのみを使用しているがプロットそのものに投与直後からの積分値が含まれているので投与直後から画像の定量性が必要になる。

体幹部シールドでは体幹部に存在する放射能からのランダムを減らすことが出来る。今回大阪市大に設置されている PET 装置で評価を行なったが、J-ADNI のプロトコルでデータ転送率が上限値以下にすることができる領域が増えたが、スキャン中すべての画像でデータ転送率が上限値以下にすることは出来なかった。

データ転送率の上限値は機種によって異なり、また同じ機種でも使用されているコンピュータやハードウェア、ファームウェア、ソフトウェアにより異なる。このため各施設で使用している PET 装置の上限値は製造元に確認して置き、できれば実測しておくことが望ましいと思われる。同時にスキャン時のカウントレートは必ずモニターして記録することが必要と考える。

近年 PET/CT が一般的になっているが、PET 専用機に比べ開口径が大きく視野外放射能の影響を受けやすい構造になっており特に注意が必要と考える。

E. 結論

大阪市立大学医学部附属病院に設置されている PET 装置を用いて J-ADNI プロトコルに従って [C-11]PiB 投与時のカウントレートを評価した。その結果投与後約 10 分間は定量性が無いことが確認

された。J-ADNI での投与放射線量では今回の問題が他の機種でも生じる可能性が高く、各施設でカウントレートのチェックを行なう必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 知的財産権の出願・登録状況 (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