

が全フレームで1つの場合と、フレーム毎に異なる場合の2種類について行い比較に用いた。

尚、減弱補正はCTベース法、散乱補正はシミュレーション法を用いて行なった。

### C. 研究結果

図1に最初のフレームのスケール・ファクタの構造による画像を示す。明らかに上図では階調が不足していることがわかる。

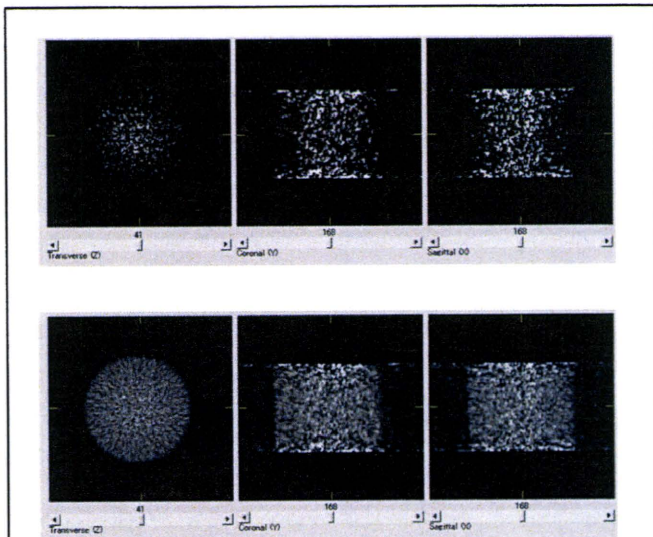


図1 スケール・ファクタの構造による画像の差

上と下図はまったく同じデータを画像再構成したもの。上図は全フレーム共通（標準的なDICOM形式）、数はフレーム毎に独立したスケール・ファクタを設定したもの。上図の画像は階調不足になっていることがわかる。

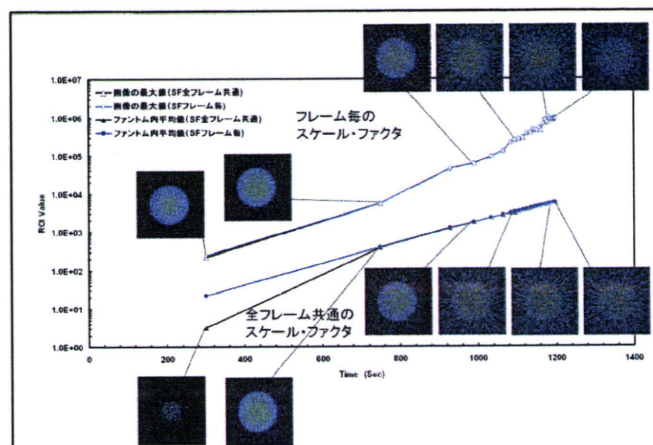


図2 各フレームの最大値とファントム部分のROI値の比較

画像の最大値は全フレームにわたり差が無いことがわかる。ROI値（平均）では、最初のフレーム以外差がない。ROI直径18cmの円形でファントム全体をカバーするようなものを設定した。

図2に各フレームの画像の最大値とファントム部分のROI値（平均）を示す。画像中の最大値には両者の差が無く、ROI値に関しては最初のフレーム以外は同様であった。

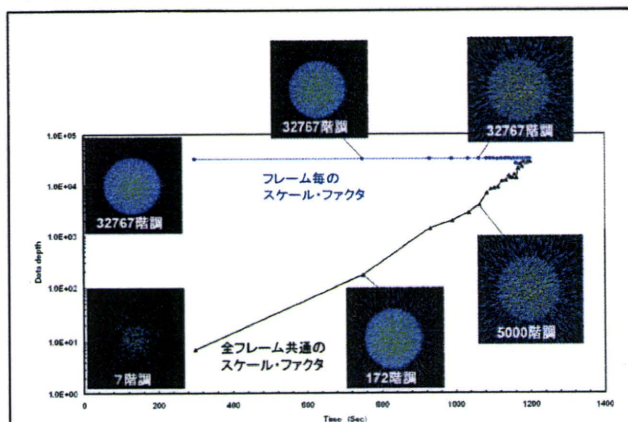


図3 各フレーム画像の階調

スケール・ファクタの構造による各フレーム画像の階調を示したもの。全フレーム共通の場合には最後のフレーム以外は階調が少なくなっているのがわかる。一方フレーム毎の場合には全フレームで32767階調が保たれている。

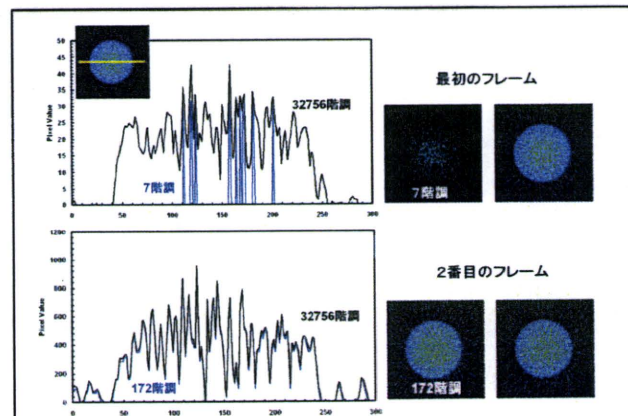


図4 第1と第2フレームの画像プロフィール

第1と第2フレームの画像とプロフィールの比較を示す。第2フレームでは画像が見た目は同様であるが、プロフィール曲線には差があり、データの定量性が損なわれていることがわかる。

図3に各フレーム画像の階調数、図4に画像のプロフィール曲線の比較を示す。フレーム毎に独立したスケール・ファクタの場合には常にフレーム内で階調が32767に保たれているが、全フレーム共通の場合には階調の現象が見られる。図4に第1と第2フレームプロフィール曲線を示す。第2フレームの画像（172階調）でもプロフィール曲線に差があることがわかる。

このことは図2で使用したような大きなROIでは差が少ないが、小さな部位評価用の小さなROIの場合には値に差が出てくることを示唆しており、動態解析の結果に影響を与えられられる。また機能画像（パラメトリックイメージ）のようにピクセル毎に動態解析を行なう場合にはさらに強い影響があることが考えられる。

#### D. 考察

今回の結果から、標準的なDICOM形式で保存されたダイナミック画像データには階調減少の現象が生じている可能性があることが示唆された。これは投与後3分程度以内の放射能濃度が高くかつフレーム時間が短いような統計ノイズを多く含む画像の最大値が32767になるようにスケール・ファクタが決定されるため、放射能濃度も低くかつフレーム時間が長く統計ノイズが少ない後半の画像の階調が少なくなり問題が生じる。このため画像上の統計ノイズが高いほどこの問題は生じやすく、高い空間分解能の画像や感度が低いPET装置の場合にこの問題は顕著に表れると考えられる。

図5に大阪市大医学部附属病院で撮像されたデータをFiltered Back Projection (FBP), Ramp Filter, カットオフはナイキスト周波数で画像再構成を行った場合の画像中の最大値を示す。同時に脳全体の平均値と最大値も示す。全フレーム中の最大値は投与直後の数分間にあり、このために投与後40~70分では階調が10000以下と本来の1/3以下になっている。通常大阪市大では、FBPの場合スムージングを付加しているため図5のような大きな階調低下は生じない。

標準的なDICOMでは、スケール・ファクタは全フレームに共通の構造になっている。今回実験で用いた画像データはDICOMのPrivate Tagを利用してフレームまたはスライス毎のスケール・ファクタを実現している。Private Tagの使用法はPET装置のメーカーやソフトによって異なり、対応しているビューアソフトのみ正しく表示することができる。このためにDICOMの特徴の一つである共通フォーマット

という特性は失われる。

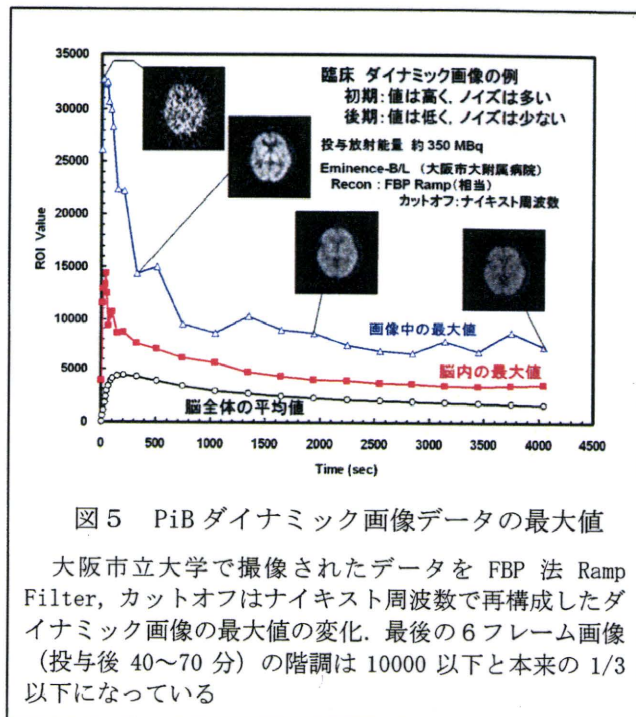


図5 PiBダイナミック画像データの最大値

大阪市立大学で撮像されたデータをFBP法 Ramp Filter, カットオフはナイキスト周波数で再構成したダイナミック画像の最大値の変化。最後の6フレーム画像（投与後40~70分）の階調は10000以下と本来の1/3以下になっている

PET/CT装置が普及する以前のPET専用装置では画像保存形式は、DICOMでなくメーカー毎に異なる形式であったが、多くの装置の画像は、データ本体が16ビット符号付整数であり、スケール・ファクタはスライスまたはフレーム毎に設定されていた。これはダイナミック画像では必要であったためと推測され、その為にDICOM形式導入後もいくつかのメーカーの装置は独自のスケール・ファクタ構造を導入したと考えられる。

今回の検討結果からダイナミック画像を標準的なDICOM形式で保存することは問題があると考えられる。これは再構成された画像保存時に生じる問題であり画像再構成のアルゴリズム等とは無関係である。このため、画像データの後処理では解決されない。

これらのことを考慮に入れ、対策として以下のことがあげられる。

画像再構成後の保存に関して

- フレーム毎に別々のデータとして保存する。
  - フレームまたはスライス毎に別個のスケール・ファクタをもつ形式で保存する (例: Analyze)
  - データ本体を実数型で保存する (例: Analyze)
- これらを実現するには、装置メーカー、Viewerソフトメーカー等の協力が不可欠である。

## E. 結論

今回の検討により、標準的な DICOM 形式で保存されたダイナミック画像データでは定量性が損なわれることがあることがわかり、これは画像再構成後の保存時に生じるためにあとの処理で対応できないことが多い。

動態解析を目的としたダイナミックデータの場合には、昨年度報告した定量性がある範囲で計測が行われたかを判断するためのカウントレートデータと共に画像データ保存形式も検討することが必要である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

Yamakawa, Y., Shimada, H., Ataka, S., Tamura, A., Masaki, H., Naka, H., Tsutada, T., Nakanishi, A., Shiomi, S., Watanabe, Y., and Miki, T.: Two cases of dementias with motor neuron disease evaluated by Pittsburgh compound B-positron emission tomography. *Neurol. Sci.*, 2011 (in press). [Epub 2011 Feb 5].

### 2. 学会発表

「PiB 頭部 PET ダイナミック撮像時の体幹部シールドの効果」 第 50 回日本核医学会学術総会，  
2010 年 11 月 11～13 日

## G. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得 無し
2. 実用新案登録 無し
3. その他 無し

## PET ダイナミックスキャンによるアミロイド測定における定量性の問題

分担研究者 千田道雄<sup>1)</sup>

研究協力者 西尾知之<sup>1)</sup>、山根登茂彦<sup>1)</sup>、安達和彦<sup>2)</sup>、中川祐介<sup>2)</sup>

<sup>1)</sup> 先端医療センター、<sup>2)</sup> 神戸大学大学院工学研究科

### 研究要旨

[C-11]PiB による PET ダイナミックスキャンでは、早期相において投与された放射性薬剤の大部分が体幹部に存在し、これが視野外放射線源として視野内の脳 PET 画像の定量値に誤差を与える可能性がある。ファントムを用いて、視野外放射能によって視野内 PET 画像の定量性がどのように影響を受けるかを検討した。さらに実測した脳の時間放射能曲線のデータを用いて、視野外放射能が動態解析での分布体積比 (Distribution volume ratio, DVR) の推定に及ぼす影響をシミュレーションした。その結果、PET カメラと動態解析法により、また対象脳内部位により、定量性が影響を受ける可能性があることがわかった。

#### A. 研究目的

脳のβアミロイド沈着のPETイメージングにおいては、通常[C-11]PiB投与50-70分後のPET画像において大脳皮質への集積を評価するが、投与時点からダイナミックスキャンを行い動態解析すれば、より定量的な評価が可能である。

J-ADNIプロジェクトでは、多施設にてさまざまなPETカメラの機種を用いて[C-11]PiBによるダイナミックスキャンが行われている。

近年多くのPET施設で使用されるPET (PET/CT) カメラは、全身がんFDG検査に重点を置いた設計となっていて3次元収集が主流であり、従来の2次元収集に比べて感度が高いため、被験者への放射性薬剤の投与量を低減することができる。しかしその反面、画質や定量性を劣化させる原因となる散乱同時計数や偶発同時計数の影響を受けやすい。特に早期相においては、投与された放射能の大部分が脳以外の体幹部に存在し、これが視野外放射線源として視野内の脳PET画像に影響を及ぼす可能性がある。

そこで今回ファントムを用いて、視野外放射能がない状態と比較して、視野外放射能が存在することによって視野内のPET画像がどのような影響を受けるかを検討した。また、それが動態解析の結果にどう影響するかをシミュレーションで検討した。

#### B. 研究方法

##### (1) ファントム実験

PETカメラはSiemens ECAT EXACT HR+を用いた。このカメラはJ-ADNIプロジェクトでも用いている施設がある。

これまでの検討から、PiBが投与後の早期に脳内に取り込まれる割合は、最大で投与量の約6-7%であると推定した。すなわち555MBq投与した場合、 $555\text{MBq} \times 7\% = 38.9\text{MBq}$ となるため、本研究では視野内に20 cmφ×17 cm円筒型ファントムを置き40MBqを封入した。そこから10 cm足側の視野外に、体幹部を模擬した20 cmφ×25 cm円筒型ファントムを配置し、視野内放射能の5倍または10倍の放射能を封入し、視野外放射能を置かない場合と比較した。

##### (2) シミュレーション

ファントム実験に基づいて、脳内の部位によって生じる放射能測定の誤差を設定した。PiBダイナミックスキャンの臨床実測データを用い、脳内各部位の時間放射能曲線 (time activity curve, TAC) が設定した誤差を持つと仮定して、補正するシミュレーションを行った。動態解析は、multilinear reference tissue model (MRTM, Ichise et al., 2003)およびsimplified reference tissue model (SRTM, Lammertsma et al., 1996, Y. Zhou et al.,

2007)、グラフ解析で Logan graphical analysis with reference tissue (LGAR, J. Logan et al., 1996) を用いて DVR 値を推定した (図 1)。

$$C(T) = -\frac{V}{V_b} \left( \int_0^T C'(t) dt + \frac{1}{k_2'} C'(T) \right) + \frac{1}{b} \int_0^T C(t) dt \quad (1)$$

$$C(T) = R_1 C'(T) + \left\{ R_1 k_2' \left( 1 - \frac{R_1}{1 + BP} \right) e^{-\frac{R_1 k_2' T}{1 + BP}} \right\} \otimes C'(T) \quad (2)$$

$$\frac{\int_0^T C(t) dt}{C(T)} = DVR \left[ \frac{\int_0^T C'(t) dt + \frac{C'(T)}{k_2'}}{C'(T)} \right] + b \quad (3)$$

図 1: シミュレーションに用いた動態解析法(上から MRTM, SRTM, LGAR)

(倫理面への配慮)

J-ADNI プロジェクトは主任研究者および参加各施設の倫理委員会の承認を得て研究を開始し、被験者からは、本研究のような解析にデータが用いられることも含めて、インフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化後に解析を行っている。

### C. 研究結果

#### (1) ファントム実験

各条件で収集したファントム画像の、各スライスの中心に直径 15cm の円形の関心領域 (region of interest : ROI) を設定して ROI 内平均値を求め、スライスごとにプロットして比較した。

視野外放射能がない状態では、視野内ファントム画像の各スライスにおける ROI 値は多少のばらつきはあるものの、ほぼ一定の値であった。視野外に 5 倍の放射能のファントムを配置した場合、各スライスにおける ROI 値はファントムの足側つまり視野外放射能に近い側で最大 -6.9% となり、逆に視野外放射能から遠い頭側で最大 +5.6% となった。さらに視野外の放射能を 10 倍へと増加した場合、各スライスにおける ROI 値は足側で -9.3%、頭側で +9.9% となり、視野外の放射能が 5 倍の時と比べより顕著な変化が見られた。(図 2)

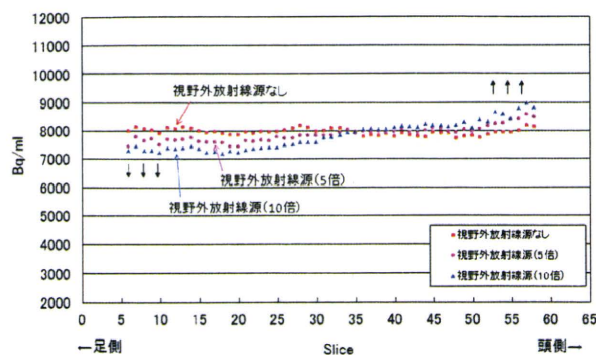


図 2: ファントム実験による視野外放射能の影響

#### (2) シミュレーション

ファントム実験に基づき、脳底側 (小脳) の TAC は真値より 10% 低く、頭頂側 (大脳各 ROI) は真値より 10% 高いと仮定した。投与から 110 秒後までの間、小脳 TAC にゲイン値 1.1 を、大脳各 TAC にゲイン値 0.9 をそれぞれ乗ずることで実測 TAC データを補正した。定ゲイン倍して得られた補正 TAC データ (真値とみなす) を用いて DVR 値を推定し、補正していない実測 TAC データから推定した DVR 値と比較した。

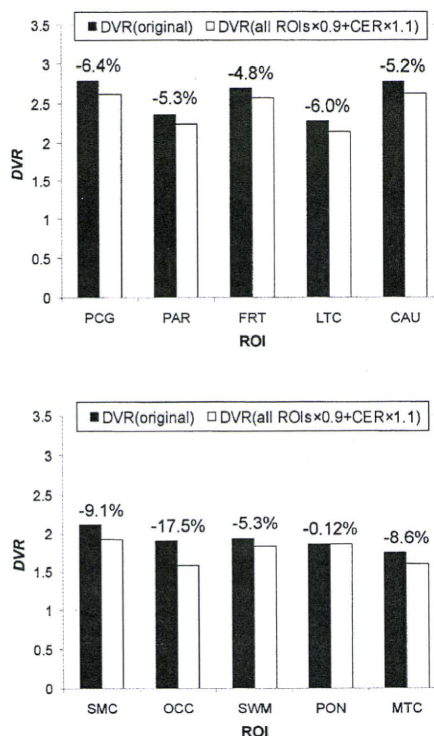


図 3: シミュレーションの結果 (MRTM 法)

シミュレーションの結果、実測 TAC データを用いた場合に比べて補正 TAC データを用いた場合に DVR 値が減少した。DVR 値の減少率は MRTM で 4~11%、SRTM で 1~5%、LGAR で 0.1~3% となり、グラフ解析では影響が小さかった。これは、手法上、グラフ解析で撮像早期相の誤差が DVR 値に影響しにくいことに起因していると考えられる。

MRTM 法を用いた場合の補正シミュレーション結果を図 3 に示す。部位名は、PCG (後部帯状回)、PAR (頭頂葉)、FRT (前頭葉)、LTC (外側側頭葉)、CAU (尾状核)、SMC (一次運動感覚野)、OCC (後頭葉)、SWM (皮質下の白質)、PON (橋)、MTC (内側側頭葉) である。

#### D. 考察

ファントム実験により、視野外放射能によって視野内での放射能測定値には、部位によって不均一な誤差が生じることが明らかになった。その原因として、各検出器に入射する視野外からの放射線が視野の手前側と奥側で不均一な分布となり、補正が正確に行われなことが考えられる。この影響は、視野外放射能の量に依存し、PET カメラにも依存すると考えられるが、今回の実験条件では小脳など脳底側が過小評価され、頭頂側が過大評価された。ただ、今回使用したファントムは形状や位置が人間とはかなり異なるので、今後はより臨床に近い条件での実験が必要である。

シミュレーションにより、TAC データに上記のような誤差があれば DVR 値が過大評価となる可能性が示唆された。これは、過小評価された小脳の放射能をレファレンスに用いているため、程度は部位により異なる。また、健常者に比べてアルツハイマー患者で過大評価の程度が大きくなる傾向があった。今回のシミュレーションでは、TAC データに乗じるゲイン値として、投与後 110 秒以内において小脳で 1.1、大脳で 0.9 の値を選んだが、実際の臨床での影響は、PET カメラの機種や放射線量などによるため、ファントム実験をきめ細かく行ってその影響を評価する必要がある。

#### E. 結論

撮像早期相における視野外放射能が動態解析での DVR 値の推定に影響を与える可能性がある。その影響は、放射能投与量のほか、動態解析法と部位にも依存する。以上の結果は、いずれの PET カメラでも起こりうる可能性があり、ダイナミックスキャンによる動態解析を行ううえで、今後注意すべきであると考えられる。

#### F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

1. Nishio T, Ikari Y, Nagai H, Senda M: Effect and comparison of shields to radiation from outside of the field of view in brain 3D dynamic PET Scan. SNM 2010 (Society of Nuclear Medicine 2010 Annual Meeting) 2010.06.07, Salt Lake City, Utah, USA
2. 西尾知之、井狩彌彦、長井英仁、清水敬二、千田道雄 「脳 3D-Dynamic PET 検査時の視野外放射線に対する遮蔽シールドの効果比較」 第 50 回日本核医学会学術総会 2010/11/11 大宮
3. Adachi K, Senda M, Ikari Y, Nishio T, Shimizu K, Yamane T, Nakagawa Y: Evaluation of scatter effect on distribution volume ratio for PiB PET dynamic studies. SNM2010 (Society of Nuclear Medicine 2010 Annual Meeting) 2010.06.09, Salt Lake City, Utah, USA
4. 安達和彦、千田道雄、井狩彌彦、西尾知之、清水敬二、山根登茂彦、中川祐介「PiB-PET アミロイドイメージングにおける視野外放射能がモデル解析 MRTM に及ぼす影響評価」 第 50 回日本核医学会学術総会 2010/11/12 大宮

#### G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

## 認知症を伴うレヴィ小体病におけるアミロイド沈着の評価

分担研究者 須原哲也<sup>1)</sup>

研究協力者 島田 斉<sup>1)</sup>、篠遠 仁<sup>1)</sup>、三好美智恵<sup>1)</sup>、田中典子<sup>1)</sup>、佐藤康一<sup>1)</sup>  
平野成樹<sup>1)</sup>、福士 清<sup>2)</sup>、入江俊章<sup>2)</sup>、伊藤 浩<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>放射線医学総合研究所分子イメージングセンター分子神経イメージンググループ

<sup>2)</sup>同センター分子認識グループ

### 研究要旨

認知症を伴うレヴィ小体病16例[レヴィ小体型認知症9例, 認知症を伴うParkinson病7例], Alzheimer病(AD)13例, 健常対照19例に[C-11]PIB-PETを施行し, 脳内アミロイド沈着の程度を評価した. 更に同日に施行したMRIを用いて灰白質容積の評価(voxel-based morphometry (VBM))も行った. 認知症を伴うレヴィ小体病では16例中7例で有意なアミロイド沈着を認め, 沈着の程度や分布はADと同等であった. アミロイド沈着を認める症例では認めない症例と比し, 傍海馬領域の灰白質容積が減少していた.

### A. 研究目的

レヴィ小体型認知症(DLB)と認知症を伴うパーキンソン病(PDD)の一部の症例で, アミロイド $\beta$ 蛋白(A $\beta$ )の沈着を伴うことが報告されている. 本研究ではPETを用いて認知症を伴うレヴィ小体病(DLBとPDD)におけるA $\beta$ 沈着の特徴を評価し, 脳内アミロイド沈着の有無による臨床症状, 局所脳血流ならびに傍海馬萎縮の差異を明らかにする.

### B. 研究方法

対象は認知症を伴うレヴィ小体病16例[レヴィ小体型認知症9例, 認知症を伴うParkinson病7例], Alzheimer病13例, 健常対照19例. 本研究においては, 有意なPIB集積を認める健常者および有意なPIB集積を認めないAlzheimer病患者はあらかじめ対象から除外した.

[C-11]PIBを約10mCiを静脈注射後90分のPET撮像を行った. 小脳を参照領域としたNon-invasive Logan plot解析により, 全脳各ボクセルの分布容積(DV)と対小脳比(DVR)を推定し, DVRを局所のA $\beta$ 沈着の指標とした. WFU pickatlas [1]を用いて, 各DVR画像上の前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 後頭葉, 前部及び後部帯状回, 運動感覚野, 線条体

に関心領域(VOI)を置き, 各VOI毎のDVR値を算出した. 何れかのVOIで健常対照の平均値より2.5SD以上DVR値が上昇している症例をPIB陽性症例と判定し, 認知症を伴うレヴィ小体病をPIB陽性群と陰性群の二群に分けた.

また血漿入力関数を用いた3コンパートメントモデル解析により, 局所脳血流の指標となる $K_1$ 値を全脳各ボクセルで推定し, WFU pickatlasを用いて既述の各VOIにおける $K_1$ 値を算出した.

更にT1強調画像をSPM5を用いてunified segmentationによるvoxel-based morphometry (VBM)解析を行った. 空間的標準化と平滑化(FWHM=12mm)を行った灰白質画像上に, WFU pickatlasを用いて海馬傍回領域にVOIを置いて同部位の灰白質容積を算出し, 健常対象と比較した萎縮の程度をZ scoreとして算出し, 各群で比較した.

(倫理面への配慮)

本研究の実施に当たっては, 放射線医学総合研究所の倫理委員会より承認を得た. また全被験者に口頭と書面による説明を行い, 本人ないしは家族から研究に参加する旨の同意書を書面で頂いた.

### C. 研究結果

認知症を伴うレヴィ小体病では、16例中7例(44%)において、頭頂連合野や外側側頭葉等の大脳皮質に有意なPIB集積を認めた。[Figure 1] PIB集積陽性例の集積パターンはAlzheimer病に類似しており、両者の集積の程度はいずれのVOIにおいても有意差はなかった。[Figure 2] 認知症を伴うレヴィ小体病をPIB集積の有無で二群に分けると、PIB集積の有無により、性別、性別、罹病期間、臨床症状(MMSE, FAB, CDR, total score of the UPDRS motor part)や各関心領域における脳血流の指標である $K_f$ 値などに有意差はなかった( $p > 0.05$ )。VBMによる灰白質容積に関する検討では、PIB集積を認める症例で相対的に海馬傍回領域の萎縮を認めた( $p = 0.006$ )。[Table 1]

### D. 考察

認知症を伴うレヴィ小体病におけるPIB集積は、認知症を伴うParkinson病(29%)よりもレヴィ小体

型認知症(56%)において多い傾向があり、過去の報告と一致した。Frisoniらは、Alzheimer病におけるPIB集積と大脳皮質萎縮は側頭葉内側面において有意な相関を認め、アミロイド毒性は側頭葉内側面において顕著であると報告している。本研究では認知症を伴うレヴィ小体病においては、PIB陰性症例と比しPIB陽性症例で相対的に傍海馬領域の萎縮性変化が強いことを明らかにした。このことから認知症を伴うレヴィ小体病においては、 $A\beta$ 沈着が傍海馬領域の萎縮などのAlzheimer病様病変を促進する可能性が示唆される。現在Alzheimer病においては $A\beta$ を治療標的とした抗体療法の試みがなされている。認知症を伴うレヴィ小体病においても、 $A\beta$ 沈着を認める症例では、 $A\beta$ が治療の標的となり得ると考えられた。

### E. 結論

認知症を伴うレヴィ小体病において $A\beta$ 沈着が傍海馬領域の萎縮を促進している可能性が示唆された。

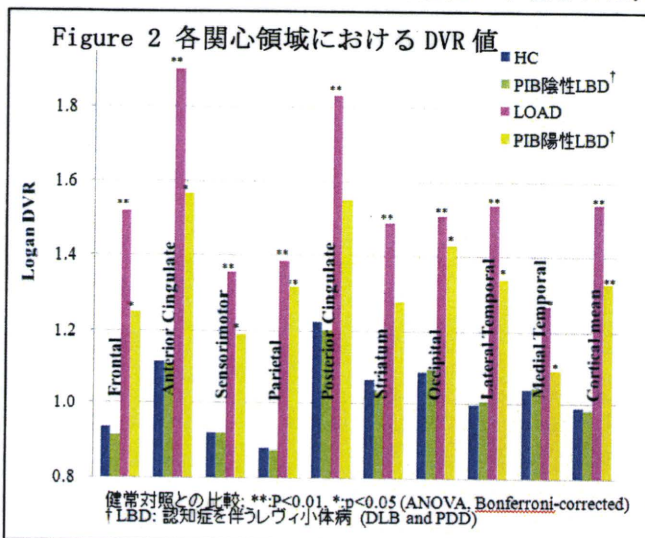
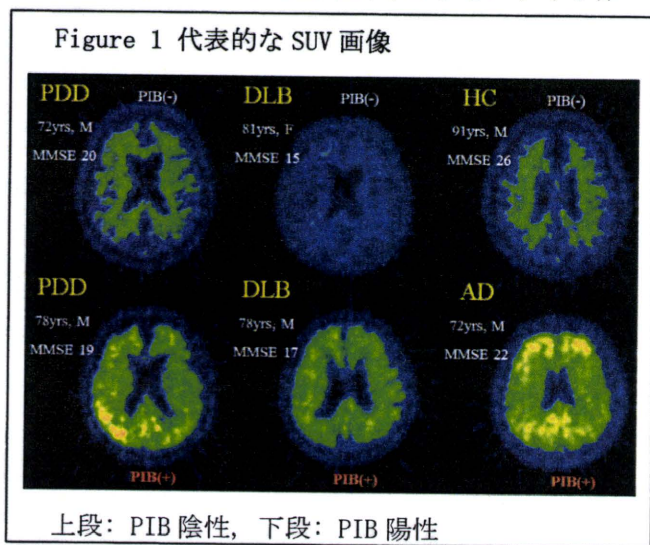


Table 1

	PIB 陰性 LBD	PIB 陽性 LBD		
N	9	7		
性別 (男性:女性)	M5:F4	M5:F2	n. s.	※血流の指標である $K_f$ 値に関しては、何れの VOI でも有意差なし。
年齢	73±7	74±5	n. s.	※他, FAB, CDR, NPI, UPDRS motor part total score も有意差なし
罹病期間	6±3	4±2	n. s.	
MMSE	23±4	21±3	n. s.	†LBD: 認知症を伴うレヴィ小体病 (DLB and PDD)
傍海馬萎縮 (Z score)	0.6±0.7	1.8±0.7	$p = 0.006$	††: 健常対照との比較。(LOAD の Z score = 2.1±0.9)



## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Hirano S, Shinotoh H, Shimada H, Aotsuka A, Tanaka N, Ota T, Sato K, Ito H, Kuwabara S, Fukushi K, Irie T, Suhara T. Cholinergic imaging in corticobasal syndrome, progressive supranuclear palsy and frontotemporal dementia. *Brain*. 2010 Jul;133(Pt 7):2058-68.
2. Miyoshi M, Shinotoh H, Wszolek ZK, Strongosky AJ, Shimada H, Arakawa R, Higuchi M, Ikoma Y, Yasuno F, Fukushi K, Irie T, Ito H, Suhara T. In vivo detection of neuropathologic changes in presymptomatic MAPT mutation carriers: a PET and MRI study. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Jul;16(6):404-8.
3. 片桐明, 朝比奈正人, 藤沼好克, 赤荻悠一, 山中義崇, 福島剛志, 篠遠仁, 服部孝道, 旭俊臣. 日本人健常高齢者における心拍変動に対する加齢と性差の影響. *自律神経*. 2010; 47: 381-385.
4. Ota T, Shinotoh H, Fukushi K, Kikuchi T, Sato K, Tanaka N, Shimada H, Hirano S, Miyoshi M, Arai H, Suhara T, Irie T. Estimation of Plasma IC50 of Donepezil for Cerebral Acetylcholinesterase Inhibition in Patients With Alzheimer Disease Using Positron Emission Tomography. *Clin Neuropharmacol*. 2010 ;33(2):74-8.
5. Shinotoh H, Hirano S. Emerging in vivo evidence of subcortical cholinergic dysfunction in Parkinsonian syndromes. *Neurology*. 2010 May 4;74(18):1406-7.
6. 篠遠仁. 認知症の診断-この10年とこれから - 機能画像の進歩. *老年精神* 2010; 21: 42-48.
7. 篠遠仁. 認知症でみられる非認知症状とその対応. 3) 代表的な身体合併症. *神経内科*.

2010; 72 [Suppl.6]: 151-156.

8. 島田 斉, 樋口 真人. "アミロイドとミクログリアの画像化", *Frontiers in Parkinson Disease*, 第3巻第4号, pp32-35, 2010.
9. 島田 斉, 伊藤 彰一. "Voxel-based morphometry", *Clinical Neuroscience*, Vol28, pp527-530, 2010.
10. 篠遠仁. アセチルコリンエステラーゼのPET画像. 見て診て学ぶ認知症の画像診断. 改定第2版, 編: 松田博, 朝田隆. 永井書店, 2010, pp. 285-293.

### 2. 学会発表

1. Shinotoh H. Mapping of brain acetylcholinesterase activity in Parkinson's disease and related disorders. The Second Asian Parkinson Symposium. Seoul, 2010年12月4日.
2. 篠遠仁. パーキンソン病および関連疾患における発症前の画像診断. Expert Meeting 2010. 東京, 2010年11月20日.
3. 篠遠仁. PET からみた認知症の病態 -コリン神経系, 活性化ミクログリア, アミロイド-. 第16回神経疾患セミナー. 大阪, 2010年10月15日.
4. 篠遠仁. Wearing-off の診断と治療の問題点. 東葛神経学セミナー. 浦安, 2010年9月16日.
5. 島田 斉. 認知症性神経変性疾患の分子イメージング系統解析 /Molecular imaging systematics of the neurodegenerative dementia. Brain Imaging symposium. 千葉, 2010年9月3日.
6. 島田 斉. 脳機能イメージングの現場から -次世代PETに託す願い-. 平成22年度第1回次世代PET研究会. 千葉, 2010年7月20日.
7. 篠遠仁. アルツハイマー型認知症診療の進歩. 第2回ちばバイオ交流フォーラム. 「アルツハイマー型認知症 早期診断・根本治療への挑戦」. 千葉, 2010年2月10日.
8. 篠遠仁, 島田 斉, 平野 成樹, 田中 典子,

- 佐藤 康一, 福士 清, 入江 俊章, 伊藤 浩, 須原 哲也.  $[^{11}\text{C}]$ PIB PET における脳血流の低下とアミロイド沈着の相関について. 第 50 回日本核医学会学術総会. 大宮, 2010 年 11 月 12 日.
9. 島田 斉, 福士 清, 篠遠 仁, 佐藤康一, 三好 美智恵, 田中 典子, 平野 成樹, 長縄 美香, 伊藤 浩, 入江 俊章, 須原 哲也.  $[^{11}\text{C}]$ PIB PET の定量解析: 新規定量解析法 (TPSS 法) による parametric imaging. 第 50 回日本核医学会学術総会. 大宮, 2010 年 11 月 12 日.
10. 島田 斉, 篠遠 仁, 三好 美智恵, 平野 成樹, 佐藤 康一, 田中 典子, 黄田 常嘉, 福士 清, 桑原 聡, 入江 俊章, 伊藤 浩, 須原 哲也. アミロイド沈着は認知症を伴うレヴィ小体病の海馬傍回萎縮を促進する. 第 29 回日本認知症学会学術集会. 名古屋, 2010 年 11 月 5 日.
11. 島田 斉, 篠遠 仁, 三好 美智恵, 平野 成樹, 佐藤 康一, 田中 典子, 黄田 常嘉, 福士 清, 桑原 聡, 入江 俊章, 伊藤 浩, 須原 哲也. アミロイド沈着は認知症を伴うレヴィ小体病の海馬傍回萎縮を促進する. 第 4 回パーキンソン病・運動障害疾患コンgres. 京都, 2010 年 10 月 9 日.
12. 島田 斉, 平野成樹, 篠遠仁, 佐藤康一, 田中 典子, 朝比奈正人, 福士清, 桑原聡, 入江俊章, 須原 哲也. Mapping of brain acetylcholinesterase alterations in Lewy body disease by PET. 第 33 回日本神経科学大会. 神戸, 2010 年 9 月 2 日.
13. 島田 斉, 平野成樹, 篠遠仁, 佐藤康一, 田中 典子, 朝比奈正人, 福士清, 桑原聡, 入江俊章, 須原 哲也. レヴィ小体病における脳内アセチルコリンエステラーゼ活性測定. 第 15 回認知神経科学学会学術集会. 松江, 2010 年 7 月 17 日.
14. Shimotoh H, Shimada H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Aotsuka A, Fukushi K, Ito H, Irie T, Suhara T. Correlation between cerebral blood flow and amyloid deposition in Alzheimer's disease studied by  $[^{11}\text{C}]$ PIB PET. Alzheimer's Association International conference on Alzheimer's disease. Honolulu, July 12, 2010.
15. Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Asahina M, Aotsuka A, Fukushi K, Ito H, Kuwabara S, Irie T, Suhara T. Lewy body disease with dementia can be well-differentiated from Alzheimer's disease by measurement of cerebral cortical acetylcholine-esterase activity by PET. Alzheimer's Association International conference on Alzheimer's disease. Honolulu, July 10, 2010.
16. Shimada H, Asahi T, Ohgushi M, Tanaka C, Jeong S, Nishimura H, Oikawa T, Yamaga M, Kondo K. Obstructive factors of the physical rehabilitation in elderly patients with cognitive decline. Alzheimer's Association International conference on Alzheimer's disease. Honolulu, July 12, 2010.
17. 島田 斉, 篠遠仁, 三好美智恵, 平野成樹, 佐藤 康一, 田中 典子, 黄田常嘉, 福士清, 入江俊章, 伊藤浩, 須原哲也. 認知症を伴うレヴィ小体病におけるアミロイドイメージング. 第 49 回千葉核医学研究会. 千葉, 2010 年 5 月 29 日.
18. 旭 俊臣, 島山 治子, 篠遠 仁, 溝渕 敬子. 認知症診療における千葉県地域連携システム構築への取り組み. 第 51 回日本神経学会総会, 東京, 2010 年 5 月 21 日.
19. 篠遠 仁, 島田 斉, 三好 美智恵, 平野 成樹, 田中 典子, 佐藤 康一, 福士 清, 入江 俊章, 伊藤 浩, 須原 哲也. アルツハイマー病における脳血流の低下とアミロイド沈着の

相関—PIB PET による検討—。第 51 回日本神経学会総会。東京，2010 年 5 月 21 日。

20. 島田斉，福士清，篠遠仁，佐藤康一，田中典子，三好美智恵，平野成樹，黄田常嘉，長縄美香，伊藤浩，桑原聡，入江俊章，須原哲也。  
[<sup>11</sup>C]PIB PET の定量解析① 新規定量解析法 (TPRESS 法)による Parametric imaging。第 51 回日本神経学会総会。東京，2010 年 5 月 22 日。
21. 平野成樹，篠遠仁，島田斉，佐藤康一，田中典子，福士清，伊藤浩，須原哲也，入江俊章。  
大脳皮質基底核変性症、進行性核上性麻痺、前頭側頭型認知症のコリン神経画像。第 51 回日本神経学会総会。東京，2010 年 5 月 20 日。

#### 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

## [C-11]BF-227 PET を用いた認知症の臨床評価

分担研究者 田代 学<sup>1)</sup>研究協力者 岡村信行<sup>2)</sup>, 古川勝敏<sup>3)</sup>, 古本祥三<sup>1,2)</sup>, 菊池昭夫<sup>5)</sup>, 平岡宏太良<sup>1)</sup>,  
船木善仁<sup>1)</sup>, 四月朔日聖一<sup>1)</sup>, 三宅正泰<sup>1)</sup>, 武田 篤<sup>5)</sup>, 岩田 錬<sup>1)</sup>,  
堂浦克美<sup>6)</sup>, 糸山泰人<sup>5)</sup>, 工藤幸司<sup>4)</sup>, 荒井啓行<sup>3)</sup>, 谷内一彦<sup>1,2)</sup><sup>1)</sup> 東北大学サイクロトロン・RI センター, <sup>2)</sup> 同大学院医学系研究科機能薬理学分野,<sup>3)</sup> 同加齢医学研究所 加齢老年医学分野, <sup>4)</sup> 同未来医工学治療開発センター<sup>5)</sup> 同大学院医学系研究科神経内科学分野, <sup>6)</sup> 同大学院医学系研究科創生応用医学研究センター

## 研究要旨

[C-11]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、これまで日本人を対象として臨床評価が進められてきた。本研究では、standardized uptake value (SUV) の対小脳比 (SUV ratio: SUVR) を指標に用いて、これまでに検査を行ったほぼ全症例を対象として、健常者、軽度認知障害 (MCI)、Alzheimer 病 (AD) の鑑別能の評価を行った。また、プリオン病のアミロイド沈着、多系統萎縮症における  $\alpha$ -synuclein 細胞内封入体の生体イメージングを試みた。検討の結果、[C-11]BF-227 は AD、MCI および健常者群の比較に十分に利用でき、converter の予測にも利用できることが示された。また、プリオン病のアミロイド沈着、MSA の  $\alpha$ -synuclein 細胞内封入体のイメージングにも利用可能であることが示された。

## A. 研究目的

近年、高齢化社会の到来とともに認知症の発症率が増加しており、アルツハイマー病 (AD) の早期診断法として注目されているのがアミロイド・イメージングであり、世界中で研究が進められている。

[C-11]BF-227 は、本邦で独自に開発され、臨床試験が行われた最初のプローブであり、これまで日本人を対象として臨床評価が進められてきた (図 1)。

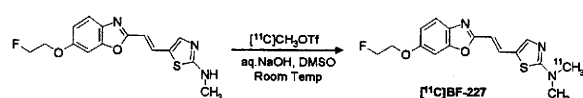


図 1 [C-11]BF-227 の反応式

初期の評価において、standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) を用いることにより、AD 患者群と健常者対照群が分離できることが確認された。さらに、軽度認知障害 (MCI) から AD への converter を non-converter から分離することも可能であり、その検出率は MRI による VBM 診断に比べて高い感度と特異度をもつことが示された。

[F-18]FDG PET との比較においても、感度・特異度ともに [C-11]BF-227 のほうが良好であることを示した (文献 1)。こうした研究においては SUVR が用いられているが、半定量的評価法である SUV および SUVR が、定量的解析法による計算結果とどのような関係にあるか十分に検討されていなかったため、定量的検討を実施した (平成 21 年度) (文献 2)。そもそも本学におけるアミロイド・イメージング臨床研究では複数のプロジェクトが同時進行しており、J-ADNI にエントリーしたのはごく一部の対象者であった。そこで平成 22 年度には、全ての症例を J-ADNI の条件に合わせて再解析し、AD と MCI、健常者の比較を行うことを第一の目的とした。

さらに、プリオン病や多系統萎縮症など、他の神経疾患に関する [C-11]BF-227 PET イメージングの応用性に関する検討も進めた。

## B. 研究方法

## 1. AD および MCI の鑑別に関する臨床評価

平成 22 年度において、これまでに臨床検査を実施

した AD 患者 25 名 (平均年齢 72.5 +/-9.2 歳) MCI 患者 25 名 (平均年齢 77.0 +/- 4.6 歳) および健常者 28 名 (平均年齢 61.5 +/- 12.0 歳) の脳画像データを用いて再解析を行った. 対象者に経静脈投与された [C-11]BF-227 の放射エネルギーは 211-433 MBq と, J-ADNI の基準を満たさないものも数多く存在した. そして, [C-11]BF-227 投与と同時に PET 装置 (SET-2400W: 島津製作所, 京都) を用いて記録されたダイナミック収集データを投与放射エネルギーと体重で補正したのち投与後 40~60 分のデータを抽出して, SUV 画像を作成して, 解析に用いた. すなわち, 同一被検者で撮影された MRI-T1 画像 (1.5 T scanner: GE Signa Hispeed, 解像度: x, y, z = 0.86, 0.86, 2.0 mm) に PET 画像の重ね合わせを行い, MRI-T1 画像をベースにして Statistical Parametric Mapping (SPM5) を用いて解剖学的標準化を行った. 標準化 PET 画像上に共通の regions of interest (ROI) を設定して SUV 解析を進めた. ROI を定義した部位は, 前頭葉, 側頭葉, 頭頂葉, 帯状回, 小脳であった (図 2). 得られた ROI の SUV 値を小脳 ROI 値で標準化し SUVR を求め, 個人内大脳皮質 SUVR 平均値をプロットし, 鑑別のための cut-off line の設定を行った.

また, 一部の症例 (AD 患者 19 名, MCI 患者 14 名 および健常者 12 名) の SPM 標準化画像を平滑化し, SPM5 を用いて voxel-based 検定を行い, AD, MCI, 健常者の鑑別能を吟味した. MCI 症例については converter (MCI-C) と non-converter (MCI-NC) の鑑別が可能かどうかを中心に検討を進めた (文献 3).

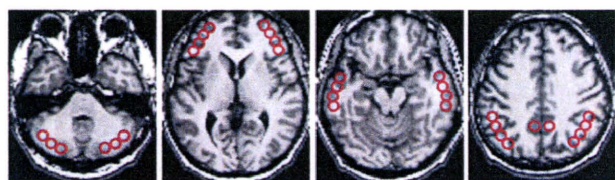


図 2 標準化 MRI 脳画像における ROI 設定

## 2. 他の神経疾患診断への応用

プリオン病への応用: プリオン病におけるプリオ

ン・アミロイドタンパクの脳内沈着の評価にも [C-11]BF-227 PET が有用かどうかを検討する目的で臨床試験を実施した. 5 名の伝達性海綿状脳症 (TSE) 患者および 10 名の高齢健常者を対象として, [C-11]BF-227 PET を実施した. TSE 患者の内訳は, 孤発性 Creutzfeldt-Jakob 病 (CJD) 患者が 2 名と Gerstmann-Straeussler-Scheinker 病 (GSS) 患者が 3 名の内訳であった (文献 4). しかしながら, GSS 患者脳においては, 小脳にもプリオンタンパク質が沈着することが知られているため, 小脳 SUV 値で大脳皮質 SUV 値を標準化する前述の方法が適当とは考えられず, プリオンタンパク質の沈着が健常者対照群とほぼ同等であった橋部の SUV 値で標準化する方法を用いた (以下, SUVR<sub>p</sub> と記述) (文献 4).

多系統委縮症への応用: 8 名の多系統委縮症 (MSA) 患者および 8 名の高齢健常者を対象として, [C-11]BF-227 PET を実施した. こちらは, 60 分のダイナミック撮影を行い, 動脈からの連続採血も行って, Logan 法による定量を試みた (文献 5).

(倫理面への配慮)

本研究は, 東北大学大学院医学系研究科・大学病院倫理委員会の承認を経た上で研究を実施し, 患者および健常被験者には文書を用いて詳しく説明をした後に文書による同意を得てから検査が実施された.

## C. 研究結果

### 1. AD および MCI の鑑別に関する臨床評価

まず, AD および MCI の鑑別に関する臨床評価の結果については, SUVR 1.14 をカットオフとした場合の感度が 87%, 特異度が 88% となり, 健常人と AD が区別できることが判明した (図 3).

また, SPM を用いて voxel-based 検定の結果, AD 群と MCI-C における側頭-頭頂葉連合野における異常集積を検出することができた. 特に側頭葉の集積によって, MCI-C を MCI-NC から鑑別することができた (図 4, 文献 3).

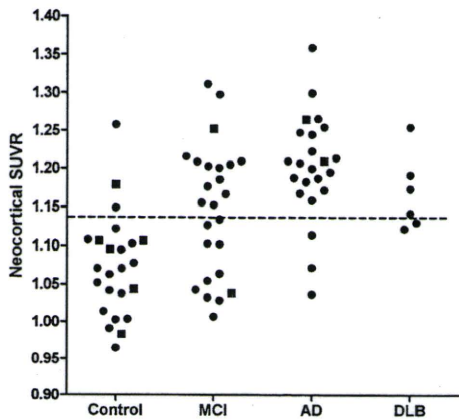


図3 健常者、MCI、AD およびレビー小体型認知症(DLB)の鑑別についての検討。  
個人内大脳皮質 SUVR 平均値をプロットしたグラフ。■が J-ADNI 症例、●は他の臨床症例。

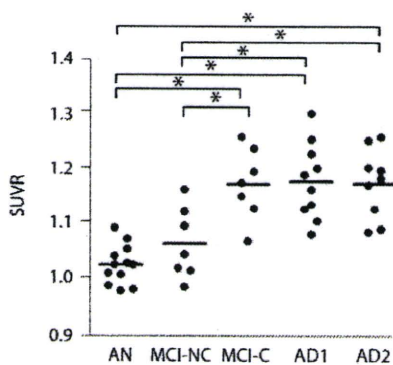


図4 健常者(AN)、MCI、ADの鑑別に関する検討。converter (MCI-C) と non-converter (MCI-NC) 症例の区別ができることが示唆される。

## 2. 他の神経疾患診断への応用

プリオン病患者脳におけるアミロイド沈着にも [C-11]BF-227 PET が結合することが、GSS 患者の PET 画像と病理組織標本の比較検討から確認された。GSS 患者の PET 画像においては、健常群に比して、小脳、視床、側頭葉における集積が顕著となっていた。また、GSS 患者の PET 画像においては、AD 群に比して、小脳、視床、側頭葉における集積が顕著となっていた。一方、CJD 患者における集積は不明瞭であり、健常者の脳画像と目立った差異は認められなかった(図5、文献4)。

次に、8名の多系統委縮症(MSA)患者のデータ

を対象とした Logan 法による定量の結果、白質、被殻、後部帯状回、黒質等における顕著な集積上昇が認められた。病理組織の所見との一致も確認され、MSA 患者脳における  $\alpha$ -synuclein の生体内画像化ができたものと考えられた(図6、文献5)。

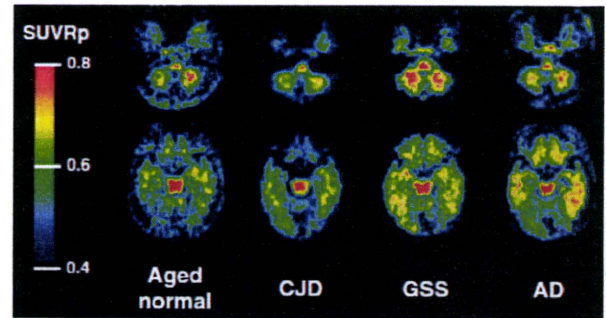


図5 健常者、CJD、GSS および AD 患者の [C-11]BF-227 PET 画像。

CJD 症例では健常者データとあまり差がないのに対して、GSS 症例では小脳および側頭葉の高集積が目立つ。AD では側頭葉の集積が目立つ。

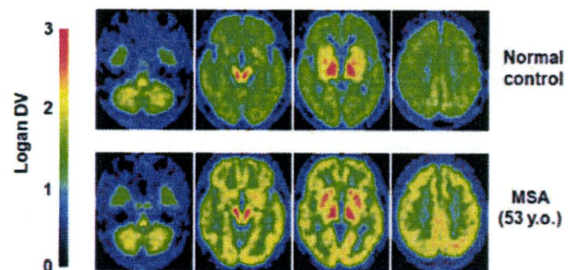


図6 健常者および MSA 患者の [C-11]BF-227 PET 画像。

## D. 考察

今回の解析において、SUVR 1.14 をカットオフとした場合に、感度 87%、特異度 88%と、比較的良好に健常人と AD の区別ができることが示された。今後の臨床研究および臨床評価を進めるにあたり有用な所見と考えられた。また、[C-11]BF-227 の場合、[C-11]PiB に比較して AD 群の集積増加が軽微であることから、視覚的評価はやや困難であるものの、voxel-based 検定を併用することで十分に健常人と AD の区別が可能であり、また、converter の予測も

可能であることが示唆された（文献3）。

さらに今回の研究により，[C-11]BF-227 PETがプリオン病におけるアミロイド・イメージングにも利用可能であることが示された。また，MSAのような，アミロイドではないが類似した $\beta$ シート構造をもつ $\alpha$ -synuclein細胞内封入体の生体内イメージングにも利用可能であることが示された。 $\alpha$ -synuclein細胞内封入体の生体イメージングはこれまでに例が無く，貴重な成果であると考えられた（文献4,5）。ADにおけるアミロイド・イメージング以外の多様な対象が画像化できる一方，その特異性は低いことにもなり，将来は特異性の高い薬剤の開発が期待されよう。

## E. 結論

[C-11]BF-227は，AD，MCIおよび健常者群の比較に十分に利用でき，converterの予測にも利用できる。また，プリオン病のアミロイド沈着，MSAの $\alpha$ -synuclein細胞内封入体のイメージングにも利用可能である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Furukawa K, Okamura N, Tashiro M, Waragai M, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Amyloid PET in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease with BF-227: comparison to FDG-PET. *J Neurol*. 2010;257:721-7.
2. Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K. Quantitative Analysis of Amyloid  $\beta$  Deposition in Patients with Alzheimer's Disease Using Positron Emission Tomography. IN: *Early Detection and Rehabilitation Technologies for Dementia: Neuroscience and Biomedical Applications*, Editor: WU JINGLONG. Publisher: IGI Global. Philadelphia, USA (in press).

3. Shao H, Okamura N, Sugi K, Furumoto S, Furukawa K, Tashiro M, Iwata R, Matsuda H, Kudo Y, Arai H, Fukuda H, Yanai K. Voxel-based analysis of amyloid positron emission tomography probe [11C]BF-227 uptake in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2010;30:101-11.
4. Okamura N, Shiga Y, Furumoto S, Tashiro M, Tsuboi Y, Furukawa K, Yanai K, Iwata R, Arai H, Kudo Y, Itoyama Y, Doh-ura K. In vivo detection of prion amyloid plaques using [(11)C]BF-227 PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2010;37:934-41.
5. Kikuchi A, Takeda A, Okamura N, Tashiro M, Hasegawa T, Furumoto S, Kobayashi M, Sugeno N, Baba T, Miki Y, Mori F, Wakabayashi K, Funaki Y, Iwata R, Takahashi S, Fukuda H, Arai H, Kudo Y, Yanai K, Itoyama Y. In vivo visualization of alpha-synuclein deposition by carbon-11-labelled 2-[2-(2-dimethylaminothiazol-5-yl)ethenyl]-6-[2-(fluoro)ethoxy]benzoxazole positron emission tomography in multiple system atrophy. *Brain*. 2010;133:1772-8.
6. Watanuki S, Tashiro M, Miyake M, Ishikawa Y, Itoh M, Yanai K, Sakemi Y, Fukuda H, Ishii K. Long-term performance evaluation of positron emission tomography: analysis and proposal of a maintenance protocol for long-term utilization. *Ann Nucl Med*. 2010;24:461-8.
7. Hayashi A, Abe N, Ueno A, Shigemune Y, Mori E, Tashiro M, Fujii T. Neural correlates of forgiveness for moral transgressions involving deception. *Brain Res*. 1332, 90-9, 2010.
8. Abe N, Fujii T, Ueno A, Shigemune Y, Suzuki M, Tashiro M, Mori E. Right temporal-lobe contribution to the retrieval of family relationships in person identification.

- Neurosci Lett.* 486, 10-3, 2010.
9. Shigemune Y, Abe N, Suzuki M, Ueno A, Mori E, Tashiro M, Itoh M, Fujii T. Effects of emotion and reward motivation on neural correlates of episodic memory encoding: a PET study. *Neurosci Res.* 67, 72-9, 2010.
  10. Masud M, Fujimoto T, Watanuki S, Miyake M, Itoh M, Tashiro M. Application of Positron Emission Tomography (PET) in Physical Medicine. *Mymensingh Med J.* 19, 110-115, 2010.
  11. Omi R, Sano H, Ohnuma M, Kishimoto KN, Watanuki S, Tashiro M, Itoi E. Function of the shoulder muscles during arm elevation: an assessment using positron emission tomography. *J Anat.* 216, 643-9, 2010.
  12. Kobayashi S, Abe Y, Tashiro M, Koike T, Iijima K, Imatani A, Ohara S, Watanabe S, Fukudo S, Shimosegawa T. Brain activity following esophageal acid infusion using positron emission tomography. *World J. Gastroenterol.* 2010;16:5481-5489.
  13. Zhang D, Tashiro M, Shibuya K, Okamura N, Funaki Y, Yoshikawa T, Kato M, Yanai K. Next-day residual sedative effect after nighttime administration of an over-the-counter antihistamine sleep aid, diphenhydramine, measured by positron emission tomography. *J Clin Psychopharmacol.* 2010;30:694-701.
  14. Ogura T, Tashiro M, Masud M, Watanuki S, Shibuya K, Yamaguchi K, Itoh M, Fukuda H, Yanai K. Regional cerebral metabolic changes in patients with neck pain following chiropractic spinal manipulation: [18F]FDG PET Analysis. *Altern Ther Health Med.* (in press)
2. 学会発表
    1. Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Yanai K. Pharmacokinetics of a new 18F-labeled amyloid imaging agent, [18F]FACT, in Alzheimer's disease patients. World Molecular Imaging Conference 2010. September 8-11, 2010. Kyoto, Japan.
    2. Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Watanuki S, Kumagai K, Furukawa K, Funaki Y, Kimura Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Watabe H, Yanai K. Quantitative Analysis of amyloid b deposition in the brain of Alzheimer's disease patients using PET with [11C]BF-227 and [18F]FACT. World Congress on Biomechanics, August 2-4. Singapore.
    3. Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Yanai K. Pharmacokinetics of [18F]FACT, a new 18F-labeled amyloid imaging agent, in the brain Alzheimer's disease patients. Annual Meeting of EANM. October 11-14, 2010. Vienna, Austria.
    4. Tashiro M, Okamura N, Watanuki S, Furumoto S, Furukawa K, Funaki Y, Iwata R, Kudo Y, Arai H, Yanai K. Quantitative Analysis of amyloid beta deposition in the brain of Alzheimer's disease patients using PET and [11C]BF-227. Annual Meeting of EANM. October 11-14, 2010. Vienna, Austria.
    5. 田代学, 岡村信行, 古本祥三, 船木善仁, 岩田錬, 工藤幸司, 古川勝敏, 伊藤浩, 荒井啓行, 谷内一彦. 新規アミロイド・イメージング薬剤 18F-FACTの動態解析. 日本核医学会学術集会. 2010年11月11-13日.
    6. 田代学, 岡村信行, 古本祥三, 船木善仁, 岩田錬, 工藤幸司, 古川勝敏, 伊藤浩, 荒井啓行, 谷内一彦. アミロイド・イメージング薬剤 [11C]BF-227および[18F]FACTの動態解析. 日本臨床薬理学会年会. 2010年12月1-3日.



G. 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

## 多施設臨床研究における[C-11]BF-227 の判定指針の策定

分担研究者 加藤隆司<sup>1)</sup>

研究協力者 藤原謙<sup>1)</sup>、伊藤健吾<sup>1)</sup>、篠野健太郎<sup>1)</sup>、田代学<sup>2)</sup>、岡村信行<sup>3)</sup>、谷内一彦<sup>3)</sup>

<sup>1)</sup>国立長寿医療研究センター 脳機能画像診断開発部

<sup>2)</sup>東北大学サイクロトロン RI センター <sup>3)</sup>東北大学大学院医学系研究科 機能薬理学分野

### 研究要旨

J-ADNI において、BF-227 PET SUVR 画像の集積度判定のために、客観的かつ再現性のある参照領域設定方法を考案し、その有効性を、異なる施設の PET データに適用して評価した。同方法により、健常群とアルツハイマー病患者群の BF-227 集積分布の分離がより明瞭になった。診断閾値 1.21 を設定した場合、J-ADNI データ全体で NC と AD を感度 83%、特異度 100%で分類することができた。同方法により異なる施設から集めた BF-227 画像も、集積を判定できると考えられた。

### A. 研究目的

PET アミロイドイメージング剤である BF-227 は、大脳皮質における集積/非集積比が、1.0-1.4 と低い。AD 症例においても結合親和性が PiB より低く、集積/非集積で、画像のコントラストは、劇的には向上しない。そのため、集積/非集積を視覚的評価することが難しい。

また、このような集積度評価には、SUVR 画像を用いることが多い。これは、参照領域（アミロイドイメージング場合は小脳半球）の値で除して、脳の値の基準化を行っている。しかし、白質の値の混入などにより、SUVR 値が大きく変動しやすい。

そこで、客観的かつ再現性のある参照領域決定法を新しく考案し、その有用性を検証した。

### B. 研究方法

対象は、国立長寿医療研究センター(NCGG)における認知機能正常者(NC) 15 例、アルツハイマー病患者 7 例、東北大学(TU)における NC 14 例、AD 21 例で、これは、J-ADNI とは異なる臨床研究で収集された。

また、J-ADNI で収集された NC10 例、AD 6 例の BF-227 PET 画像も検証用に利用した。

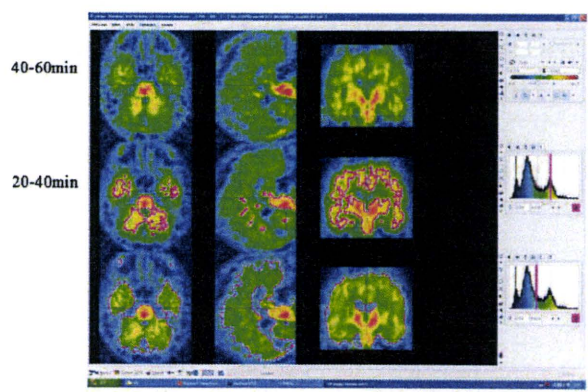
上記の対象症例の 20-40 分の BF-227 加算画像を解

剖学的標準化し、下記(1)、(2)の方法で小脳皮質に参照領域を設定して SUVR 画像を得た。

(1) 標準脳 MRI template 上で、共通参照領域を設定。

(2) 白質と灰白質、灰白質と脳外をわける閾値を個々の症例で決定し、上記(1)の共通領域と重なる部分を参照領域として設定。

脳外-灰白質、灰白質-白質を分ける閾値の決定



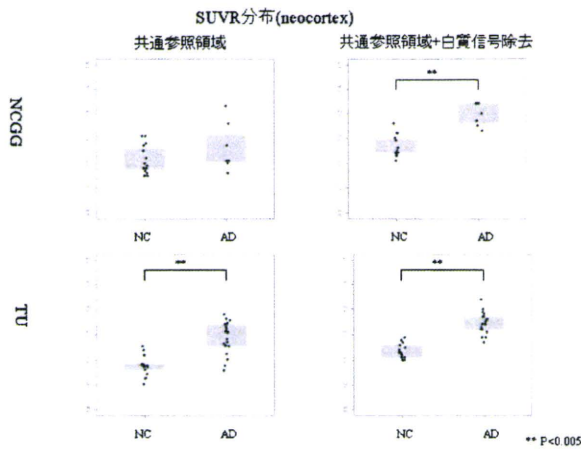
閾値による信号値除外前の SUVR 画像(共通参照領域)と、上記 1 で作成した脳外と白質の信号を除外した個々の症例の SUVR 画像(共通参照領域+白質信号除去)を視覚評価および ROI による評価により比較した。

(倫理面への配慮)

本研究は倫理委員会の承認の下に実施した。

### C. 研究結果

脳の各領域に対する関心領域による評価では、閾値による白質信号値除外前より後のほうが、分別の精度が高くなった。



国立長寿医療研究センター・東北大学の SUVR 分布に施設差があり、今回の方法の適用後、それぞれに異なるカットオフ値=1.23, 1.20 を設定することで高い精度の分別が期待される。

Cut-off値(neocortex)と正診率

	NCGG		TU		NCGG+TU	
	共通参照領域	共通参照領域+白質信号除去	共通参照領域	共通参照領域+白質信号除去	共通参照領域	共通参照領域+白質信号除去
Cut-off value	1.10	1.23	1.09	1.20	1.10	1.21
Sensitivity(%)	85.7	100	90.5	85.7	89.3	89.3
Specificity(%)	60.0	93.3	78.6	100	69.0	89.7
Accuracy(%)	63.6	95.5	85.7	91.4	78.9	89.5

これまでの検討で算出した cutoff 値を用いることで、J-ADNI データ全体で NC と AD を感度 83%, 特異度 100%で分類することができた。

### D. 考察

本研究で考案した参照領域の決定方法は、再現性が高かった。同方法によって得られた BF-227 の SUVR 値は、施設をこえて、NC, AD の分別をより明瞭とした。このことから、同方法は、多施設で収集された BF-227 の集積度の評価に有用であると考えられた。

参照領域の決定方法は、PiB においても (BF-227

ほど差し迫った問題ではないが) 必要であることは、本学会でも議論されており、他のトレーサーに対しても応用されていく可能性を持っている。

### E. 結論

本研究で考案した参照領域決定方法は、再現性が高く客観的で、AD と NC をより明瞭に分離した。同方法によって、J-ADNI における BF-227 PET 画像の評価を行っていくことが期待される。

### F. 研究発表

#### 1. 論文発表

1. 伊藤健吾, 加藤隆司 Alzheimer 病 6) 画像診断—PET による早期および鑑別診断のエビデンスと臨床研究— 神経内科, 72(suppl. 6): 290-295, 2010
2. 加藤隆司, 伊藤健吾, アルツハイマー病の FDG PET コホートの現状, 特集 脳疾患の分子イメージング PET ジャーナル Autumn (11), 32-34, 2010

#### 2. 学会発表

1. Kato T, Ito K, Hatano K, Nakamura A, Washimi Y, Arahata Y, Suenaga M, Hattori H, Yoshiyama K, Miura H, Okamura N, and Yanai K. [C-11]BF-227 PET in normal, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. Clinical studies in NCGG and J-ADNI. International Symposium 2010 for Molecular Imaging Course of Tohoku University "The ART of Loss" March 12, 2010, Tohoku University, Sendai, Japan
2. Bundo M, Nakamura A, Nakatubo D and Ito K, Cortical functional alteration in word-reading processes in patients with left temporal lobe tumors. 16th Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10 (6-10) June, 2010.
3. Nakamura A, Yoshiyama K, Diers K, Kato T,

- Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K,  
Correlations Between the Auditory Evoked  
Responses and Cerebral Blood Flow in  
Alzheimer' s Disease., 16th Annual  
Meeting of the Organization for Human  
Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10  
(6-10) June, 2010.
4. Yoshiyama K, Nakamura A, Diers K, Kato T,  
Ono K, Hattori H, Bundo M, Ito K, Spontaneous  
MEG Activity and Regional Cerebral Blood  
Flow in Alzheimer' s Disease., 16th Annual  
Meeting of the Organization for Human  
Brain Mapping (HBM2010), Barcelona, 9-10  
(6-10) June, 2010.
  5. Ito K, Matsuda H, Ishii K, Kuwabara Y,  
Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa  
J, Minoshima S, Yonekura Y, J-COSMIC Study  
Group Predictability of individual  
clinical outcome in MCI by means of  
123I-IMP SPECT: The J-COSMIC study. 57th  
Annual Meeting of the Society of Nuclear  
Medicine (SNM2010), Salt Lake City, 8(5-9)  
June, 2010.
  6. 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二,  
石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之,  
真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健常  
者における脳糖代謝画像の変動要因ならび  
に認知機能との関係. 第50回日本核医学  
会学術総会 2010年11月11-13(12)日 大  
宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市
  7. 加藤隆司, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二,  
石井一成, 藤原 謙, 井狩彌彦, 西尾知之,  
真喜志瑤子, J-ADNI スタディグループ. 健常  
者における脳糖代謝画像の変動要因ならび  
に認知機能との関係. 第7回PET コア分科  
会 日時:2010年11月27日 ベルサール八  
重洲, 東京都中央区
  8. 前野信久, 加藤隆司, 藤原 謙, 旗野健太郎,  
鷺見幸彦, 新畑 豊, 武田章敬, 末永正機,  
服部英幸, 吉山 颯, 三浦久幸, 伊藤健吾,  
BF227-PET 画像で捉えたA $\beta$ 集積とVBM-MRI  
解析による脳萎縮との関連についての検討.  
第29回日本認知症学会学術集会, 愛知県産  
業労働センター(名古屋), 2010年11月5-7  
日(5,6日)
  9. 山田貴史, 伊藤健吾, 加藤隆司, 目黒謙一,  
石井賢二, 尾内康臣, 鷺見幸彦, 新畑豊,  
福山秀直, 石井一成, 千田道雄, 前田潔,  
SEAD-J スタディグループ. MCI からAD への  
移行予測指標の探索: FDG-PET を中心とした  
検討. 第29回日本認知症学会学術集会, 名  
古屋, 2010年11月5-7日(5,6日)
  10. 山田貴史, 伊藤健吾, 加藤隆司, 目黒謙一,  
石井賢二, 尾内康臣, 鷺見幸彦, 新畑豊,  
福山秀直, 石井一成, 千田道雄, 前田潔,  
SEAD-J スタディグループ. FDG-PET 画像解析  
(AD-tsum 法) を中心としたMCI からAD への  
移行予測の検討. 第50回日本核医学会学術  
総会 2010年11月11-13日(11-13日) 大  
宮ソニックシティ 埼玉県さいたま市
- 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