

Conference on Frontotemporal Dementias.  
UK, Manchester. 2012, Sep.

- 4) Jun Takeuchi, Hiroyuki Shimada, Suzuka Ataka, Joji Kawabe, Hiroshi Mori, Kei Mizuno, Yasuhiro Wada, Susumu Shiomi, Yasuyoshi Watanabe, Takami Miki. Clinical features of Pittsburgh Compound-B-negative dementia. AAIC.Vancouver.2012, July.
- 5) 安宅鈴香, 嶋田裕之, 和田康弘, 高橋和弘, 田沢周作, 山永隆司, 川畑英樹, 河邊譲治, 三木隆巳, 塩見進, 渡邊恭良. 前頭側頭葉変性症の<sup>[11C]</sup> PiB-PET 画像. 第 52 回日本核医学会学術総会.札幌.2012 年 10 月.
- 6) Akitoshi Takeda, Akiko Tamura, Hiroyuki Shimada, Kazuhiro Itoh, Keiichi Yamamoto, Masaaki Yasui, Hideki Masaki, Tsuyoshi Tsutada, Takami Miki. A case of anti-NMDA-receptor encephalitis with brain lesions like multiple sclerosis. International educational meeting on NMO and MS related disorders. Sendai Conference. 2012.
- 7) 武田景敏, 嶋田裕之, 安宅鈴香, 安井昌彰, 田村暁子, 山本圭一, 伊藤和博, 正木秀樹, 葛田強司, 三木隆巳. 非 AD 型認知症におけるアミロイドイメージングの検討. 第 3 回 Osaka 認知症研究会. シェラトン都ホテル. 2013 年 1 月 17 日.
- 8) 武田景敏, 嶋田裕之, 下野太郎, 伊藤和博, 安宅鈴香, 竹内潤, 山川義宏, 山本圭一, 正木秀樹, 葛田強司, 三木幸雄, 三木隆巳. 多発性硬化症 (MS) の皮質病変 - Double inversion recovery (DIR) 法を用いた検討 -. 第 53 回日本神経学会総会. 東京.2012 年 5 月.
- 9) 武田景敏, 嶋田裕之, 三島誉史, 山川義宏, 田村暁子, 山本圭一, 伊藤和博, 絵本正憲, 葛田強司, 高橋幸利, 三木隆巳. 低血糖脳症と抗 GluR 抗体陽性を認めた I 型糖尿病の一例. 第 96 回日本神経学会近畿地方会 (大阪国際会議場) 2012 年 7 月 7 日.
- 10) 武田景敏, 嶋田裕之, 安宅鈴香, 和田康宏, 山本圭一, 伊藤和博, 葛田強司, 森啓, 渡邊恭良, 三木隆巳. PiB 陽性であった Corticobasal syndrome の一例. 第 31 回日本認知症学会総会.筑波.2012 年 10 月.
- 12) 武田景敏, 嶋田裕之, 伊藤和博, 安宅鈴香, 安井昌彰, 田村暁子, 山本圭一, 正木秀樹, 葛田強司, 三木隆巳. 喚語困難に加えて言葉の意味理解障害を呈した進行性失語の一例. 第 23 回日本老年医学会近畿地方会.大阪.2012 年 11 月.
- 13) 水田秀子, 武田景敏, 安宅鈴香, 嶋田裕之, 三木隆巳. 進行性失語 (semantic 型) の読み: 類音的錯読が生じるには-. 第 36 回日本高次脳機能障害学会. 宇都宮.2012 年 11 月.

#### 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

## $^{11}\text{C}$ -PiB 定量解析に視野外放射線が与える影響とその機種差

分担研究者 千田道雄<sup>1)</sup>

研究協力者 西尾知之<sup>1)</sup>、安達和彦<sup>2)</sup>、上田亮輔<sup>2)</sup>

1) 先端医療センター、2) 神戸大学大学院工学研究科

### 研究要旨

$^{11}\text{C}$ -PiB による脳のダイナミックスキャンでは、特に早期相において投与された放射能の多くが体幹部に存在し、これが視野外放射線源として脳 PET 画像の定量性に影響する。この影響は機種により程度が異なることが考えられる。そこで複数の異なる PET カメラにおいてファントムを用いて定量測定の誤差を測定し、さらにこの誤差が動態解析で得られる分布体積比 (distribution volume ratio、DVR) に与える影響を検討した。その結果、視野外放射線によって視野内の脳 PET 画像の定量値は体軸方向で不均一な誤差を生じ、この誤差の程度は機種によって大きく異なった。視野外放射線による誤差は動態解析法や対象脳内部位により様々に伝搬し、DVR に影響することがわかった。

### A. 研究目的

近年の PET 装置では、全身がん FDG 検査に重点を置いた 3 次元収集専用の PET (PET/CT) カメラが主流となっている。そのため J-ADNI のような多施設共同研究や多施設治験などで統一した撮像プロトコルを設定する場合に、3 次元収集を選択せざるを得ない。3 次元収集にて脳のダイナミックスキャンを行う場合、特に早期相においては体幹部に存在する放射性薬剤からの視野外放射線が脳 PET 画像の画質や定量性を劣化させる。この影響は PET カメラの機種により程度が異なると考えられる。

本研究では、J-ADNI プロジェクトにおける  $^{11}\text{C}$ -PiB ダイナミックスキャンを想定し、ヒトでの PiB 投与後の経時的な全身分布データに基づいたファントム実験をおこない、視野外放射線による脳 PET 画像への誤差を推定した。また、機種による誤差の違いを検討するため、J-ADNI アミロイド PET 実施施設である 12 施設の PET カメラにてファントム実験を行った。さらにファントム実験結果から PET カメラごとに推定した誤差がダイナミックデータを用いた動態解析結果 (distribution volume ratio、DVR) にどの程度伝搬するかについて、補正シミュレーションをおこない検討した。

### B. 研究方法

(1) ファントムによる視野外放射線の誤差推定

J-ADNI PiB 検査 (555MBq 投与、70 分間のダイナミックスキャン) を想定し、J-ADNI アミロイド PET 実施施設で使用されている 8 機種 (3 メーカー) の PET (PET/CT) カメラについて検討した。別に測定したヒトでの PiB 全身分布データを参考に、PiB 投与後 1-2 分 (Early1-2)、10 分 (Early10)、50 分 (Late50) の 3 時点での放射能分布を、4 種類のファントム [頭部: 16cm  $\phi$   $\times$  15cm、頸部: 生食パック 500ml  $\times$  3、胸部: NEMA IEC Body ファントム、上腹部: 15cm  $\phi$   $\times$  20cm] に  $^{18}\text{F}$ FDG を封入して配置することで模擬した (Figure 1)。



Fig. 1 ファントムの配置

Table 1 にファントムに封入した放射エネルギーを示す。

	Head phantom	Neck phantom	Chest phantom	Upper Abdominal phantom
Early1-2	33.0 MBq	18.0 MBq	160.0 MBq	93.0 MBq
Early10	19.0 MBq	12.0 MBq	56.0 MBq	90.0 MBq
Late50	3.0 MBq	1.0 MBq	7.0 MBq	15.0 MBq

Table 1 各ファントムへの目標封入放射エネルギー

視野外放射線が無い場合と比較検討するため、頭部ファントムのみデータもあわせて取得した。得られた頭部ファントム画像の中心に直径 10cm の関心領域 (ROI) を設定し、ROI 内平均値を算出してスライスごとにプロットすることで体軸方向における誤差を推定した。なお、J-ADNI プロジェクトにて視野外放射線を低減する目的で遮蔽シールドを使用している施設については、本実験でも同様にシールドを使用してデータを取得した。

(2) 動態解析結果への誤差伝搬

ファントム実験結果をもとに、PET カメラの視野内で頭部ファントムが撮像された範囲を 5 分割し、最も足側の領域から 4 番目までの領域を順に、小脳レベル・側頭葉レベル・前頭葉下部レベル・後部帯状回および頭頂葉レベルの各領域とした (Figure 2)。

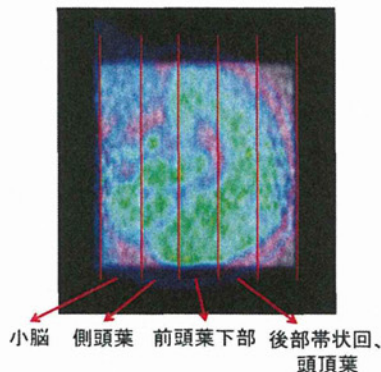


Fig. 2 ファントムにおける脳領域の設定

次に、各領域内でスライス毎の視野外放射線による誤差を算術平均した値を、その領域の誤差量と設

定した。そして  $^{14}\text{C}$ -PiB 脳ダイナミックスキャンの臨床実測データを用い、前述の各部位での時間放射能曲線 (time activity curve, TAC) に、ファントム実験から得られた誤差が既に含まれていると仮定し、これらを補正した TAC をそれぞれ作成した。補正前後の TAC にて、動態解析をおこない小脳を参照領域とした DVR 値を比較した。動態解析の手法は、モデル解析法である MRTM2 (multilinear reference tissue model 2, Ichise 2003; J Cereb Blood Flow Metabol 23:1096-1112) とグラフ解析法である LGAR (logan graphical analysis with reference tissue, Logan 1996; J Cereb Blood Flow Metabol 16:834-840) を用いた。

MRTM2 法

$$C_i'(T) = \gamma_1' \left( \int_0^T C_r(t) dt + \frac{C_r(T)}{k_2'} \right) + \gamma_2' \int_0^T C_i'(t) dt$$

LGAR 法

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

(倫理面への配慮)

J-ADNI プロジェクトは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おこなった。

C. 研究結果

(1) ファントムによる視野外放射線の誤差推定

今回実験を行った機種のうち、PET カメラ A (シールド有)での各スライスの ROI 値の変化を Figure 3 に示す。視野外放射線が存在しない場合、頭部ファントム画像における各スライスの ROI 値はほぼ一定の値であった。しかし、視野外放射線が存在する場合は Early1-2 では視野の中心付近から頭頂部側にかけて、Early10 では視野の足側から中心付近にかけてそれぞれ平均 12.5%、5.0%の過大評価がみ

られた。特に Early1-2 では小脳部側から頭頂部側にかけて不均一な誤差が生じる結果となった。逆に、Late50 では頭頂部側で平均 2.5%の過小評価がみられた。

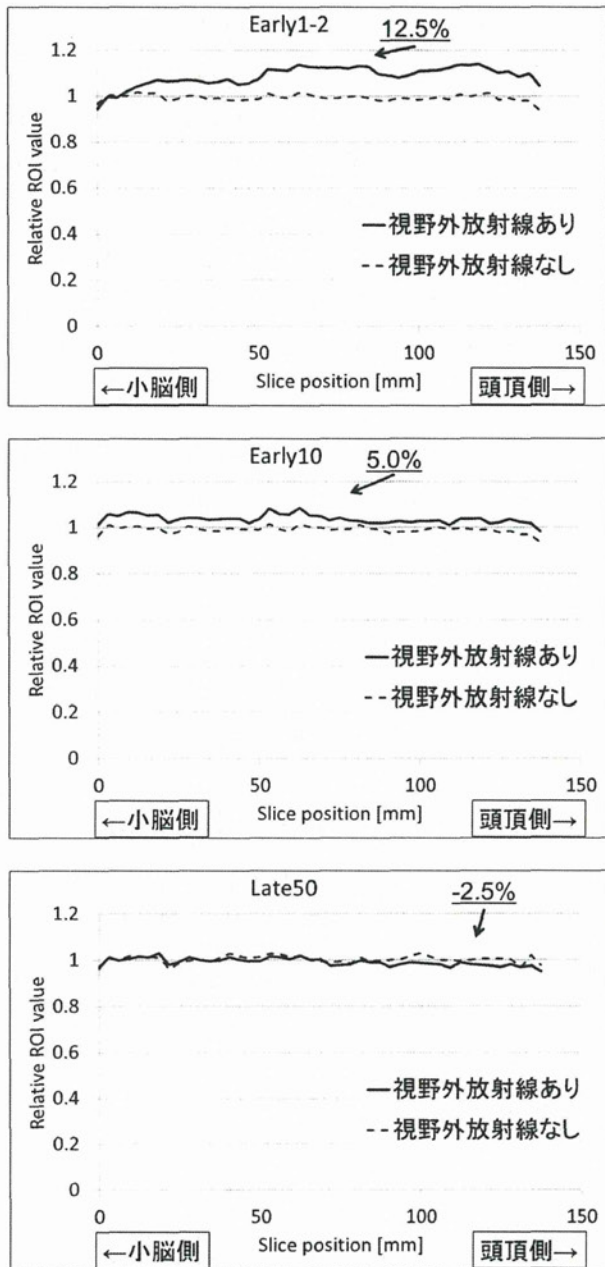


Fig. 3 頭部ファントムの放射能測定値に与える視野外放射線の影響

同じ PET カメラ A で遮蔽シールドを取り除いた場合（シールド無）では、Early1-2 で視野の中心付近が 40%以上の過大評価となり、また視野の足側では 10%以上の過小評価が見られ視野内の均一性は

さらに劣化した。Early10 では視野中心付近から頭頂部側に向け過大評価が見られ、頭頂部側で平均 13.5%の過大評価となった。Late50 では誤差はほとんど見られなかった。

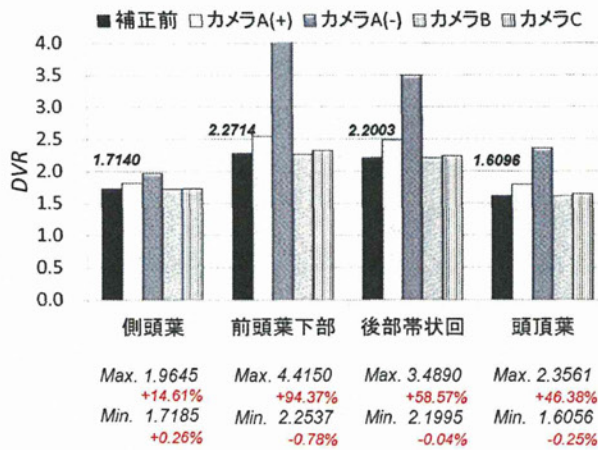
さらに異なる機種である PET カメラ B および C（ともにシールド無）では、PET カメラ A のような大きな誤差はみられなかった。しかし PET カメラ B では PET カメラ A と同様に、視野の足側から頭頂部側へ向かって誤差が大きくなる傾向を示し、Early1-2 で平均 9%、Early10 では平均 6%の過大評価となった。また Late50 では視野全体で平均 4%の過大評価となった。PET カメラ C では PET カメラ A、B とは逆に、視野の足側で誤差が生じる結果となったが、その誤差は Early1-2、Early10 のどちらにおいても平均 3%の過大評価であった。

## (2) 動態解析結果への誤差伝搬

PiB 集積陽性の代表的なアルツハイマー病患者 1 例において、小脳・側頭葉・前頭葉下部・後部帯状回および頭頂葉に ROI を設定して得られた臨床実測 TAC に、ファントム実験から得られた視野外放射線による誤差がすでに含まれていると仮定した。そして、PET カメラ A（シールド有および無）、B、C（B、C はシールド無）の 3 機種 4 パターンでの誤差を仮定し、それぞれの誤差特性で補正した TAC を得た。

補正前後の TAC を用いて側頭葉・前頭葉下部・後部帯状回・頭頂葉の DVR を計算した結果、PET カメラ A では実測 TAC を用いた場合に対して補正 TAC を用いた場合の DVR 値が増加した。つまり視野外放射線による誤差によって DVR 値が過小評価されることが分かった。とくに PET カメラ A のシールド無での誤差を仮定して、MRTM2 法で DVR 値求めた場合に顕著で、前頭葉で+94.4%となった。一方、LGAR 法ではそれほど大きな過大評価や過小評価は発生せず、最大でも PET カメラ A のシールド無を仮定した場合に前頭葉で+5.6%程度であった (Figure 4)。

## MRTM2 法



## LGAR 法

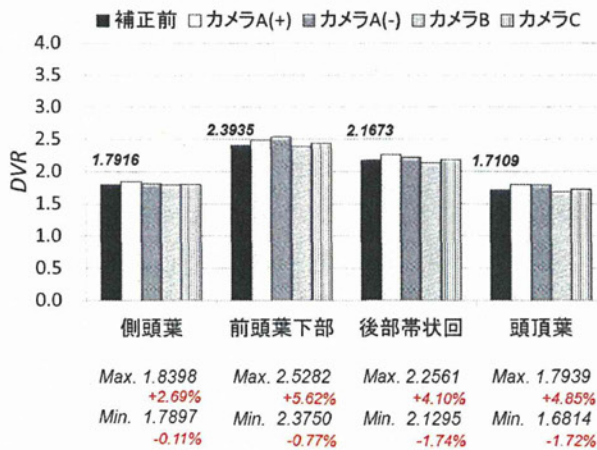


Fig. 4 補正前後の TAC から算出した各部位の DVR  
カメラ A(+): シールド有、(-): シールド無

## D. 考察

今回、複数の異なる機種にて  $^{11}\text{C}$ -PiB ダイナミックスキャンにおける視野外放射線の誤差について検討を行った。視野外放射線が存在することで視野内の脳 PET 画像における定量値はスライス位置によって不均一な誤差を生じ、その程度は機種により大きく異なった。これは視野外の放射線源から検出器に余分な  $\gamma$  線が入射しかつその計数率が軸方向で不均一となるため、Deadtime 補正や散乱補正が不完全になって、視野内の定量値に対して軸方向に不均一な誤差を生じると考えられる。この影響は機種に依存し、また PiB 投与直後において大きい。

このような誤差を低減させるには、PET カメラ A

の結果で見られたように、後付けの遮蔽シールドによって視野外放射線が検出器に入射する前の段階で除去する方法が、現時点での最善の策と考えるがこれも完全ではない。

視野外放射線による誤差は動態解析で得られる DVR 値へも伝搬し、大脳皮質の部位とカメラの機種および動態解析のアルゴリズムによっては、大きな誤差が発生し得ることが示唆された。これは、小脳をレファレンスとする場合、大脳皮質と小脳が軸方向に離れているため誤差が相殺されないことによる。アルゴリズムにも依存し、MRTM2 法は早期相のデータを用いるため影響が大きく、LGAR 法（グラフ解析）は早期相のデータの重みが低いいため影響が小さいと考えられる。また今回の検討では投与量 555MBq を想定したが、視野外放射線の影響は放射能投与量にも依存する。

## E. 結論

3D 収集による  $^{11}\text{C}$ -PiB ダイナミック検査では、視野外放射線が脳 PET 画像の体軸方向に対して不均一な定量値の誤差を引き起こす結果となった。この誤差量は、機種の違いによって大きく異なった。さらに視野外放射線による誤差は動態解析における DVR へも伝搬し、その程度は解析手法によって異なることが示唆され、MRTM2 法に比べて LGAR 法では影響が少なかった。これらの結果は何れの施設においても起こり得るため十分な注意が必要である。

## F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表

西尾知之, 安達和彦, 上田亮輔, 井狩彌彦, 千田道雄.  $^{11}\text{C}$ -PiB 3D ダイナミックスキャン時の視野外放射線が DVR 推定に及ぼす影響. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012/10/12.

## G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

なし

## アルツハイマー病とレビー小体病における A $\beta$ 沈着/病態連関

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>、平野成樹<sup>1)</sup>、樋口真人<sup>1)</sup>、伊藤 浩<sup>1)</sup>

1) 放射線医学総合研究所分子イメージングセンター

### 研究要旨

Alzheimer 病、認知症を伴うレビー小体病、健常高齢者における脳内 A $\beta$  沈着を <sup>11</sup>C-PiB を用いて評価し、各疾患群における A $\beta$  沈着と神経病態の関連について検討した。Alzheimer 病においては、前頭前野の A $\beta$  沈着とアパシーの有無・程度と正の相関を認めた。認知症を伴うレビー小体病においては、A $\beta$  沈着を伴う症例で Alzheimer 病様の脳萎縮を認める一方、A $\beta$  沈着を認めない症例においては、明らかな脳萎縮を認めなかった。

### A. 研究目的

#### 背景

##### a. Alzheimer 病における A $\beta$ 沈着/病態連関

認知症における神経精神症状は、患者および介護者の QOL を大きく阻害する。脳内アミロイド  $\beta$  蛋白(A $\beta$ )の蓄積は、Alzheimer 病(AD)において最も特徴的な病理変化の一つであるが、A $\beta$  沈着と神経精神症状の関連は未だ明らかでない。

##### b. レヴィ小体病における A $\beta$ 沈着/病態連関

認知症を伴うレヴィ小体病においては、大脳皮質に広範に広がるレヴィ小体病理に加え、A $\beta$  蓄積やタウ蛋白病変などの AD 様病理の合併がしばしば認められる。しかし、A $\beta$  沈着と病態の関連などその意義はまだ十分には明らかになっていない。

#### 目的

本研究では、<sup>11</sup>C-PiB PET を用いて Alzheimer 病患者、認知症を伴うレヴィ小体病患者ならびに健常高齢者の脳内アミロイド沈着を測定し、臨床症状や脳萎縮などとの関連を検討した。

### B. 研究方法

#### 対象

(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研究倫理審査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。

##### a. Alzheimer 病における A $\beta$ 沈着/病態連関

対象は臨床診断基準に則り診断された Alzheimer 病(AD)31 例中、<sup>11</sup>C-PiB PET の分布容積比 (DVR) 画像(※作成法は後述)を用いて視覚的に PiB 集積陽性(PiB(+))と判断した 28 例[73.9 $\pm$ 7.9 歳, Male13/Female15]。

##### b. レヴィ小体病における A $\beta$ 沈着/病態連関

対象は臨床診断基準に則り診断された AD15 例 [75.7 $\pm$ 4.6 歳, Male3/Female10]、認知症を伴うレヴィ小体病 13 例[レヴィ小体型認知症(DLB)8 例/認知症を伴う Parkinson 病(PDD)7 例][72.9 $\pm$ 5.6 歳, Male9/Female6]。健常対照者に関しては、神経疾患の既往がなく神経学的診察上異常を認めない 22 名を対象とし、そのうち <sup>11</sup>C-PiB PET の DVR 画像を用いて視覚的に PiB 集積陰性 (PiB(-)) と判断した 17 例を対象にして以下の解析を行った。

#### 神経心理

mini-mental state examination (MMSE)、

clinical dementia rating scale (CDR)、  
neropsychiatry inventory (NPI)、frontal  
assessment battery (FAB)による評価を行った。

### PET 撮像と解析

<sup>11</sup>C-PiB を約 10mCi を静脈注射後 90 分間の 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 Aβ 沈着の指標とした。

#### a. Alzheimer 病における Aβ 沈着/病態連関

既述の DVR 画像作成に際して、本研究においては MRI 画像を用いた PET 画像の部分容積効果補正を行った。

#### b. レヴィ小体病における Aβ 沈着/病態連関

疾患群においては、WFU pickatlas を用いて各 DVR 画像上の前頭葉、内側および外側側頭葉、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 における DVR 値を算出した。いずれかの VOI で健常対照より 2.5SD 以上の集積上昇がある例を PiB(+)、それ以外を PiB(-)と診断した。以下の解析では、DLB/PPD は PiB(+)と PiB(-)の二群に分けて比較した。(※AD は全例 PiB(+))であることを確認した。)

### MRI 撮像と VBM 解析

PET と同日に撮像した 3D-T1 強調画像を、SPM5 の unified segmentation 法を用いた voxel-based morphometry (VBM) により解析した。

### 統計解析

#### a. Alzheimer 病における Aβ 沈着/病態連関

SPM5 を用いて全脳各ボクセルにおける DVR 値と NPI の各下位項目のスコアとの相関解析を施行した。さらに、NPI の各症状の有無で二群に分け、DVR 値に関して年齢、性別、教育歴、MMSE、FAB を共変量とした共分散分析を施行した。

#### b. レヴィ小体病における Aβ 沈着/病態連関

SPM5 を用いて、各群間のボクセル統計解析を施行した。さらに、WFU pickatlas を用いて、各灰白質画像上の傍海馬領域に関心領域(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。

### C.研究結果

#### a. Alzheimer 病における Aβ 沈着/病態連関

精神症状に関しては、アパシーがもっとも頻度が高く(39.2%)、幻覚と多幸は稀(7.1%)であった。アパシーを認める群(68.5±7.9 歳)は、アパシーを認めない群(77.4±5.9 歳)より有意に若かった (p < 0.01)が、他の臨床症状等に有意差はなかった (表 1)。

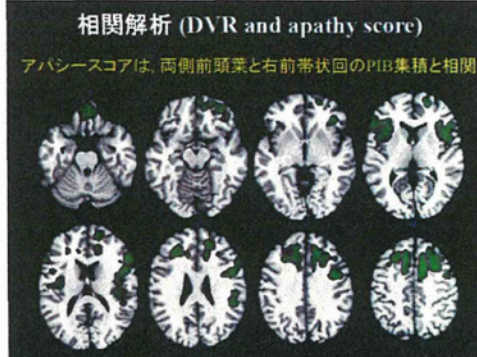
表 1

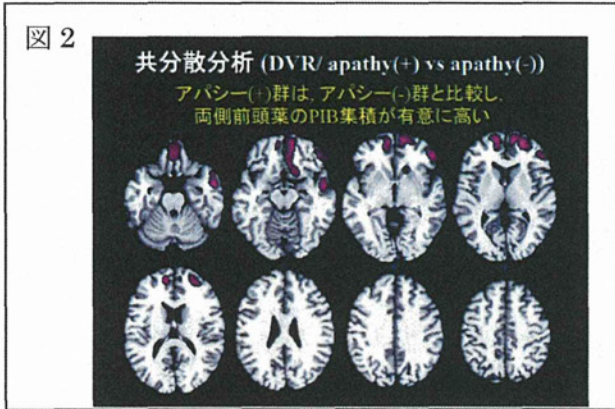
NPI下位項目の頻度とスコア

	有症状者 n (%)	NPIスコア	
		全被験者	有症状者
妄想	4 (14.2)	0.3 (0.8)	1.8 (1.5)
幻覚	2 ( 7.1)	0.1 (0.4)	1.5 (0.7)
興奮	6 (21.4)	0.6 (1.7)	2.8 (2.7)
うつ	7 (25.0)	0.7 (1.7)	2.9 (2.5)
不安	6 (21.4)	0.3 (0.5)	1.2 (0.4)
多幸	2 ( 7.1)	0.1 (0.3)	1.0 (0.0)
アパシー	11 (39.2)	1.3 (2.0)	3.3 (2.0)
脱抑制	4 (14.2)	0.2 (0.5)	1.3 (0.5)
易刺激性	9 (32.1)	0.9 (1.8)	2.7 (2.3)
異常行動	4 (14.2)	0.4 (1.1)	2.5 (1.7)

アパシースコアは、両側前頭葉と右前帯状回の PiB 集積と正の相関を認めた (図 1)。アパシーを認める群は、アパシーを認めない群と比較し、両側前頭葉の PiB 集積が有意に高かった (図 2)。相関解析の結果(緑)と共分散解析(赤紫)の結果は、共通して両側前頭眼窩皮質と左上前頭回に及んでいた (図 3)。

図 1





b. レヴィ小体病における Aβ 沈着/病態連関

DLB/PDD 患者の 40% (15 例中 6 例) と、全ての AD 患者で、脳内 Aβ 蓄積を認めた。Aβ 蓄積の有無で、DLB/PDD 患者の臨床症状に有意な差は認められなかった (表 2)。

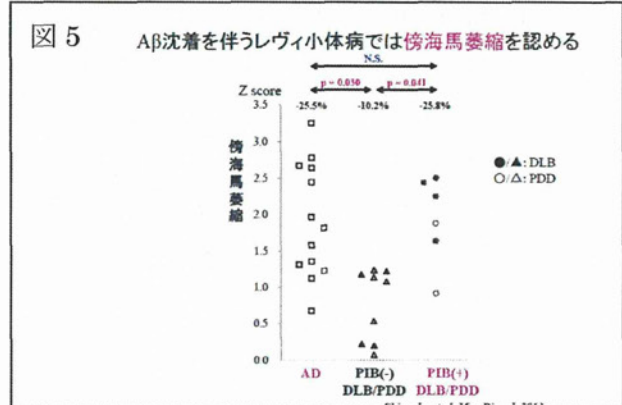
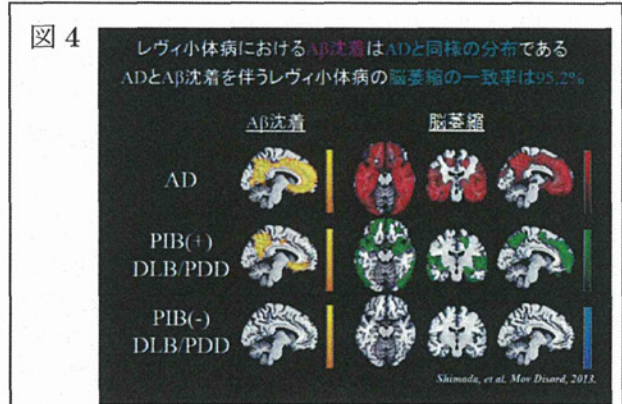
表 2  
Aβ沈着の有無で臨床症状に有意差無し

	PIB(-) DLB/PDD	PIB(+) DLB/PDD	
Number of PDD/DLB	DLB4/PDD5	DLB4/PDD2	p = 0.38
Male:Female	5:4	4:2	p = 0.55
年齢	72.0 ± 6.1	74.1 ± 5.1	p = 0.50
罹病期間 (年)	5.6 ± 2.6	3.7 ± 2.2	p = 0.17
UPDRS motor part	36.6 ± 20.0	22.7 ± 4.8	p = 0.09
MMSE	22.3 ± 3.4	21.0 ± 2.8	p = 0.45
FAB	12.0 ± 3.0	10.7 ± 4.4	p = 0.49
NPI	5.8 ± 6.0	8.2 ± 7.6	p = 0.32

UPDRS: unified Parkinson's disease rating scale. MMSE: mini-mental state examination  
FAB: frontal assessment battery. NPI: neuropsychiatric inventory. CDR: clinical dementia rating

PiB(+)-DLB/PDD 群における脳内 Aβ 蓄積の分布は、AD 群における分布と類似していた (図 4)。次に健常対照群と比べた、各群における脳萎縮の分布を比較すると、AD 群と PiB(+)-DLB/PDD 群において、側頭葉や頭頂葉に脳萎縮を認め、一方 PiB(-)-DLB/PDD 群では、明らかな脳萎縮を認めなかった (図 4)。さらに PiB(+)-DLB/PDD 群にお

る脳萎縮の分布は、ほぼ完全に (約 95%の領域で) AD 群における脳萎縮の分布と一致していた。AD で特徴的に脳萎縮が認められる傍海馬領域の萎縮に関しては、PiB(+)-DLB/PDD 群においては、AD 群と同程度の海馬周囲の萎縮を認め、一方 PiB(-)-DLB/PDD 群においては、海馬周囲は萎縮していないか、萎縮していてもその程度は極めて軽度であった (図 5)。



D. 考察

a. Alzheimer 病における Aβ 沈着/病態連関

過去の画像研究では AD におけるアパシーに関連して、前頭前野に及ぶ糖代謝低下、血流低下、灰白質の菲薄化や容積減少を認めると報告されている。

本研究の結果は過去の報告と同様、アパシーに関連する病巣の首座が前頭前野にあり、さらに同部位の Aβ 沈着の程度とアパシーの重症度が相関することを明らかにした。

b. レヴィ小体病における Aβ 沈着/病態連関

認知症を伴うレヴィ小体病患者においては、脳内



Aβ蓄積がAD様の脳萎縮に関連することが判明した。一方で、認知症を伴うレビー小体病でAβが蓄積していない患者においては、ほとんど脳萎縮を認めないことも明らかになった。DLB患者においては、傍海馬領域の萎縮やPiB(+ )などのAD様画像所見を認めない症例の方が、コリンエステラーゼ阻害薬による認知機能改善が顕著であると報告されている。これらの所見は、Aβ蓄積を認めないDLB患者における認知機能障害においては、コリン神経系障害などの皮質下性障害の関与が大きいことを示唆しているものと考えられる。

## E. 結論

### a. Alzheimer病におけるAβ沈着/病態連関

PET検査と神経心理学的評価を組み合わせることで、AD病患者的前頭前野Aβ蓄積とアパシーの関係を明らかにした。

アミロイドを標的とする治療は、アルツハイマー病におけるアパシーを改善する可能性があり得る。

### b. レヴィ小体病におけるAβ沈着/病態連関

Aβ沈着を伴うレビー小体病ではAD様脳萎縮を認めた。Aβ沈着を伴うレビー小体病において、Aβ病理に対する早期介入が、AD様脳萎縮の進行を妨げる可能性が期待される。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Shimada H, Shinotoh H, Hirano S, Miyoshi M, Sato K, Tanaka N, Ota T, Fukushi K, Irie T, Ito H, Higuchi M, Kuwabara S, Suhara T. β-Amyloid in Lewy body disease is related to Alzheimer's disease-like atrophy. *Mov Disord.* 2013 Feb;28(2):169-75.
- 2) Hirano S, Shinotoh H, Eidelberg D. Functional brain imaging of cognitive dysfunction in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012 Oct;83(10):963-9.
- 3) Mori T, Maeda J, Shimada H, Higuchi M,

Shinotoh H, Ueno S, Suhara T. Molecular imaging of dementia. *Psychogeriatrics.* 2012;12:106-114.

- 4) 篠遠 仁. 脳機能画像からみたリバスチグミンの効果. *脳* 21. 2012;15(2):166-172.
- 5) 伊藤浩, 島田 斉. PET - 認知症. *映像情報メディカル.* 2012;44(7): 674-681.
- 6) 篠遠 仁. アセチルコリンと神経系 記憶. *Clinical Neuroscience.* 2012;30(2):128-129.
- 7) 篠遠 仁. コリン作動性シナプスのイメージング. *Clinical Neuroscience.* 2012;30(6):675-678.
- 8) 篠遠 仁, 平野成樹. CBSにおける画像診断. *BRAIN and NERVE.* 2013;65(1):41-53.
- 9) 平野成樹, 島田 斉, 吉山容正. 糖尿病と脳画像研究 アルツハイマー病発症機序との関連を考える. *BRAIN and NERVE.* 2012;64(12):1411-1419.
- 10) 樋口真人. 認知症のバイオマーカーイメージング. *Cognition and Dementia.* 2013;12(1):34-40.
- 11) 樋口真人. 画像・バイオマーカーによるアルツハイマー病の早期診断. *カレントセラピー.* 2012;30(4):306-313.

### 2. 学会発表

- 1) 島田 斉. 画像による認知症治療薬の薬効評価 -PET-. AD研究会画像診断サブコミッティ. 東京. 2013/2/9.
- 2) 島田 斉, 平野成樹, 篠遠 仁, 入江俊章, 伊藤浩, 樋口真人, 桑原 聡, 須原哲也. レヴィ小体病におけるアミロイド沈着はアルツハイマー病様脳萎縮と関連する. 第30回千葉大学神経内科教室例会. 千葉. 2013/12/1.
- 3) 島田 斉, 森 崇明, 篠遠 仁, 平野成樹, 古川彰吾, 入江俊章, 高野晴成, 伊藤 浩, 桑原 聡, 須原哲也. 前頭前野Aβ蓄積はAlzheimer病患者的アパシーに関連する. 第31回日本認知症学会学術集会. 筑波. 2012/10/26.

- 4) 島田 斉. Molecular imaging systematics of the neurodegenerative dementia. 震災復興分子イメージング国際シンポジウム. 仙台.2012/10/4.
- 5) 島田 斉. 日常診療を変える認知症画像研究の最先端. 第3回 Chiba Dementia Conference. 千葉.2012/9/27.
- 6) 島田 斉. 先生、あなたの患者さんは昨日の夕食を覚えていますか？ -認知症/糖尿病連関と分子イメージング-. 認知症と糖尿病について考える会. 千葉.2012/8/9.
- 7.8) H. Shimada, H. Shinotoh, S. Hirano, T. Mori, Y. Eguchi, N. Tanaka, F. Kodaka, H. Fujiwara, Y. Kimura, S. Kuwabara, H. Takano, M. Higuchi, H. Ito, T. Suhara. In vivo detection of amyloid deposition using [<sup>11</sup>C]AZD2184 PET. AAIC2012(国際アルツハイマー病会議) & AIC. Vancouver. 2012/7/14&16.
- 9) H. Shimada, H. Shinotoh, S. Hirano, K. Fukushi, T. Irie, H. Ito, S. Kuwabara, T. Suhara. Amyloid deposition in Lewy body diseases promotes Alzheimer's disease like cortical atrophy. the 13th Asian Oceanian Congress of Neurology (AOCN2012). Melbourne. 2013/6/5.
- 10) 島田 斉, 篠遠 仁, 平野成樹, 森 崇明, 佐藤康一, 田中典子, 高野晴成, 伊藤 浩, 須原哲也. [<sup>11</sup>C]AZD2184 PETによるアミロイドイメージング. 第52回日本神経学会総会. 東京. 2012/5/24.
- 11) 島田 斉, 平野成樹, 篠遠 仁, 入江俊章, 桑原 聡, 須原哲也. アミロイド沈着はレヴィ小体病におけるアルツハイマー病様脳萎縮を促進する. 第12回千葉パーキンソン病研究会. 千葉.2013/4/26.
- 12) 島田 斉. 分子イメージング研究が紡ぐ認知症治療戦略. CHIBA Geriatrics and Metabolism Seminar (CGMS) .千葉.

2012/4/11.

**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 |

## <sup>11</sup>C-BF-227 PET を用いた Lewy 小体型認知症の臨床評価

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>、富田尚希<sup>3)</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>、工藤幸司<sup>4)</sup>、荒井啓行<sup>3)</sup>、谷内一彦<sup>1,2)</sup>

1) 東北大学サイクロトロン・RI センター、2) 同大学院医学系研究科機能薬理学分野、

3) 同加齢医学研究所 加齢老年医学分野、4) 同未来医工学治療開発センター、

5) 同大学院医学系研究科神経内科学分野

### 研究要旨

<sup>11</sup>C-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、臨床評価に standardized uptake value (SUV) の対小脳比 (SUV ratio: SUVR) を指標に用い、Lewy 小体型認知症 (DLB) 患者の脳画像を Alzheimer 病 (AD) および高齢健常者と比較した。その結果、DLB 患者では前頭葉、側頭葉および後部帯状回において有意な集積上昇が認められたが、これらは主として Aβ 病理像を反映したものと考えられた。一方、DLB 患者では AD 患者に比べて扁桃体における集積が高い傾向にあり、<sup>11</sup>C-BF-227 のレビー小体内の α-synuclein 蛋白との結合を反映している可能性があるものと考えられた。

### A. 研究目的

近年、高齢化社会の到来とともに認知症患者が増加しており、アミロイドイメージングが世界中で注目されている。<sup>11</sup>C-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る (図 1)。これまでにこのプローブを用いて、日本人の AD 患者や軽度認知障害 (MCI) 患者を対象として臨床評価が進められてきた。この <sup>11</sup>C-BF-227 は、アミロイド β (Aβ) 蛋白に特異的に結合することが確認され、臨床評価においては 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ることが示された。その後、プリオン病患者のプリオン蛋白のイメージング研究など、他の神経変性疾患に関する臨床試験も進められた。

Aβ が AD 患者脳の主要な病理像であるのに対して、α-synuclein 蛋白は、パーキンソン病 (PD)、Lewy 小体型認知症 (DLB) における Lewy 小体、多系統萎

縮症 (MSA) の患者脳で観察されるグリア細胞質封入体の主要な構成成分である。現在のところ、α-synuclein 蛋白の脳内蓄積量を測定できる有効なバイオマーカーは存在しないと考えられていたが、<sup>11</sup>C-BF-227 が α-synuclein 蛋白にも結合親和性を示すことが示唆されており、PET でイメージングが実現できれば臨床医学上も重要な意味をもつものと期待されていた。

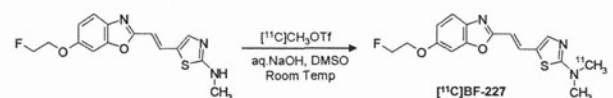


図 1 <sup>11</sup>C-BF-227 の反応式

東北大学では、平成 22 年度において、MSA 患者を対象として <sup>11</sup>C-BF-227 による α-synuclein 蛋白の生体内画像化を試みた。その際、白質にも集積を示すことから、Logan 法を用いて <sup>11</sup>C-BF-227 集積の定量化を行った。その結果、白質、被殻、淡蒼球、黒質、一次運動感覚野、帯状回等における顕著な集積上昇が認められた (図 2、3、文献 1)。それだけでなく、グリア細胞質封入体の病理標本の染色所見

との一致も確認され (図 4、文献 1)、MSA 患者脳における  $\alpha$ -synuclein の生体内画像化が実現できたものと考えられた。この成果を受け、 $\alpha$ -synuclein 蛋白質はパーキンソン病(PD)や DLB で観察される Lewy 小体の主要構成成分でもあることから研究対象が拡張された。平成 24 年度には、Lewy 小体型認知症の症例を対象とした臨床研究を行った。

両者に対応関係が確認される。

## B.研究方法

平成 24 年度において、臨床検査を実施した DLB 患者 11 名 (平均年齢  $78.2 \pm 5.4$  歳、男女比 6:5)、AD 患者 23 名 (平均年齢  $72.3 \pm 9.4$  歳、男女比 7:16) および健常者 18 名 (平均年齢  $67.7 \pm 3.5$  歳、男女比 8:10) の脳画像データを用いて解析を行った。

対象者に  $^{11}\text{C}$ -BF-227 を経静脈投与し (185-370 MBq)、投与と同時に 60 分間のダイナミックスキャンを行った。撮影には PET 装置 SET-2400W (島津製作所、京都) を用いた。収集されたデータから投与後 40~60 分のデータを抽出し、投与放射エネルギーと体重で補正した SUV 画像を作成して解析に用いた。各個人の MRI 画像を参照して、脳各領域に関心領域 (ROI) を設定し、小脳を参照領域として、各脳領域における SUVR 値を算出した。すなわち、同一被験者で撮影された 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、後頭、後部帯状回、海馬、扁桃核、黒質であった。

(倫理面への配慮)

本研究は、東北大学大学院医学系研究科および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を実施した。

## C.研究結果

対象者の年齢分布については DLB 患者の平均年齢が高い傾向となり、男女比は AD 群と逆転してしまうなど、やや偏りが見られたものの、DLB 患者群と健常群の男女比には大きな差異が認められなかった。

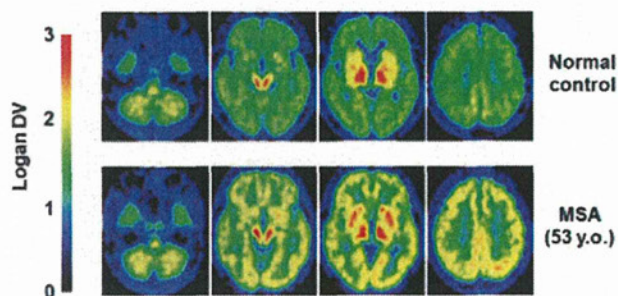


図 2  $^{11}\text{C}$ -BF-227 PET を用いて得られた健常者および多系統萎縮症(MSA)患者の脳画像

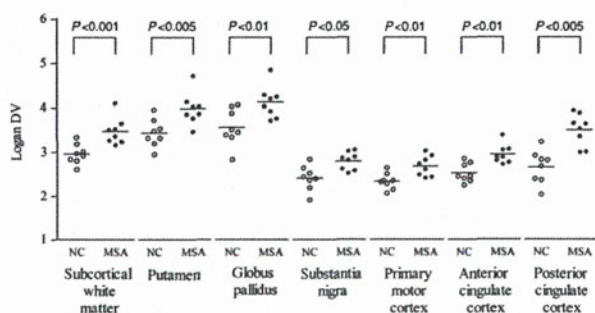


図 3  $^{11}\text{C}$ -BF-227 PET を用いて得られた健常者および多系統萎縮症(MSA)患者の比較

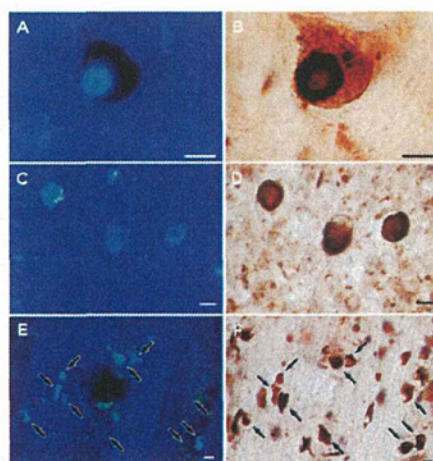


図 4 BF-227 蛍光染色(左)および  $\alpha$ -synuclein 抗体染色(右)の比較

DLB 患者の PET 画像を観察すると、前頭葉、側頭葉、頭頂葉および帯状回など、脳の広い範囲にわたって健常高齢者よりも高い  $^{11}\text{C}$ -BF-227 集積が観察された (図 5)。とくに前頭葉、側頭葉および後部帯状回において統計学的に有意な集積上昇が認められた。しかしながら、これらの脳領域においては、AD 群でも高集積が観察されていた結果、DLB 群-健常者群間および AD 群-健常者群間の両者で有意差が認められた (図 6)。一方、頭頂葉における高集積に関しては、AD 群-健常者群間のみで有意差が観察された (図 6)。内側側頭葉においても高集積部位が観察され、扁桃体であることが確認された (図 6)。

#### D. 考察

DLB 患者では、AD 患者で主として観察されるアミロイド  $\beta$  (A $\beta$ ) 病理像と  $\alpha$ -synuclein 蛋白に関する病理像とが混在している可能性が高いため、結果の解釈には注意が必要である。本研究においては、DLB 患者において前頭葉、側頭葉および後部帯状回において有意な  $^{11}\text{C}$ -BF-227 集積亢進が認められたが、これらの脳領域においては AD 群でも有意な集積亢進が観察されていた (図 6)。したがって、DLB 患者の脳皮質における  $^{11}\text{C}$ -BF-227 の集積分布は AD 患者における集積分布とパターンが類似していることから考えて、DLB 患者の脳皮質集積は主として A $\beta$  病理像を反映したものと考えられた。また、頭頂葉における集積亢進は AD 群のみにおいて観察されたが、このことは、AD の集積パターンとは矛盾しないと考えられた。一方、DLB 患者のみで集積亢進が観察された部位が重要となるが、本研究では扁桃体が集積亢進を示した。扁桃体における集積亢進は、 $^{11}\text{C}$ -BF-227 の Lewy 小体との結合を反映している可能性があるものと考えられた。

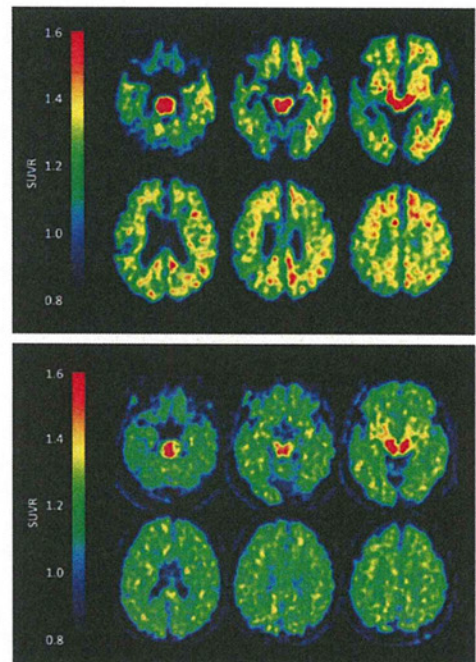


図 5 Lewy 小体型認知症(DLB)患者(上段)および健常高齢者(下段)の  $^{11}\text{C}$ -BF-227 SUVR 画像

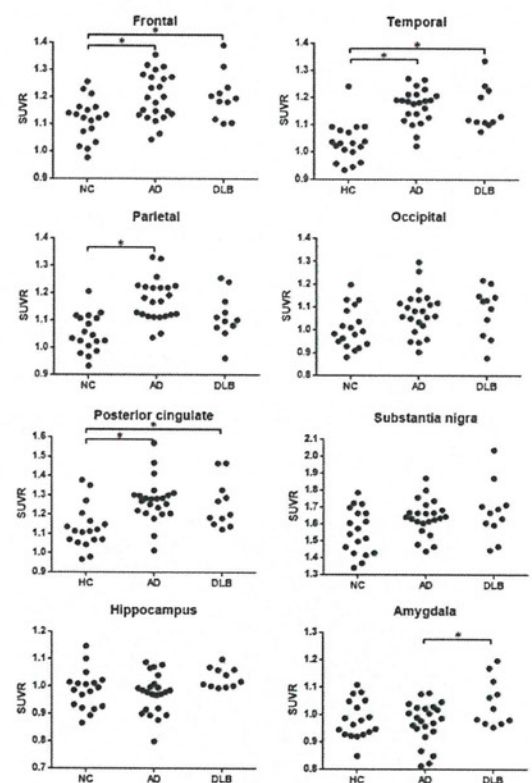


図 6 健常者(NC)、Alzheimer 病(AD)、Lewy 小体型認知症(DLB)患者におけるアミロイド沈着量の解析結果

前頭葉、側頭葉、帯状回では DLB と AD の両者で集積亢進が認められたが、扁桃体では DLB のみにおいて集積亢進が観察された。

先に報告済みの MSA 患者の解析結果では、白質、被殻、後部帯状回、大脳基底核等における集積上昇が認められていたが、本研究の所見と比較しても全体として矛盾する結果では観察されておらず、<sup>11</sup>C-BF-227 PET を用いた  $\alpha$ -synuclein 関連病理像の生体イメージングの有用性を支持する成果が得られたものと思われる。今後はパーキンソン病(PD)患者における脳画像所見と比較を進めていくことで、さらに検証を進めることが可能と思われる。すでに PD 患者の臨床研究も開始しているため、今後の成果が期待される。

## E. 結論

<sup>11</sup>C-BF-227 PET を用いることで、MSA だけでなく DLB における  $\alpha$ -synuclein 蛋白関連病理像の検出が可能であることが示された。今後、認知症の臨床診断のための新たなツールとして期待できる可能性が高い。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) Furukawa K, Ikeda S, Okamura N, Tashiro M, Tomita N, Furumoto S, Iwata R, Yanai K, Kudo Y, Arai H. Cardiac PET images with an amyloid-specific tracer in familial

transthyretin-related systemic amyloidosis. *Circulation*. 2012;125:556-557.

- 3) Furumoto S, Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Ishikawa Y, Sugi K, Tomita N, Waragai M, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Arai H, Kudo Y. A <sup>18</sup>F-Labeled BF-227 Derivative as a Potential Radioligand for Imaging Dense Amyloid Plaques by Positron Emission Tomography. *Mol Imaging Biol*. 2013 (in press) .
- 4) Hiraoka K, Okamura N, Funaki Y, Hayashi A, Tashiro M, Hisanaga K, Fujii T, Takeda A, Yanai K, Iwata R, Mori E. Cholinergic deficit and response to donepezil therapy in Parkinson's disease with dementia. *Eur Neurol*. 2012;68(3):137-43.
- 5) Villemagne VL, Okamura N, Pejoska S, Drago J, Mulligan RS, Chetelat G, O'Keefe G, Jones G, Kung HF, Pontecorvo M, Masters CL, Skovronsky DM, Rowe CC. Differential diagnosis in Alzheimer's disease and dementia with Lewy bodies via VMAT2 and amyloid imaging. *Neurodegener Dis*. 2012;10:161-165.
- 6) Kasuya M, Meguro K, Okamura N, Funaki Y, Ishikawa H, Tanaka N, Iwata R, Yanai K. Greater responsiveness to donepezil in Alzheimer patients with higher levels of acetylcholinesterase based on attention task scores and a donepezil PET study. *Alzheimer Dis Assoc Disord*. 2012;26:113-118.
- 7) Harada R, Furumoto S, Yoshikawa T, Ishikawa Y, Shibuya K, Okamura N, Iwata R, Yanai K. Synthesis of [<sup>11</sup>C]interleukin 8 using a cell-free translation system and L-[<sup>11</sup>C]methionine. *Nucl Med Biol*. 2012;39(1),(2012),155-160.

## 2. 学会発表

- 1) Tashiro M and Furukawa K. Functional and Molecular Imaging of Dementia. Seminar of Semmelwies University. Budapest, Hungary. May 14, 2012.
- 2) Tashiro M, Furukawa K, Baba M and Ishii K. Impacts of Sendai Earthquake on March 11, 2011, on Research and Education of CYRIC, Tohoku University. Seminar of Semmelweis University. Budapest, Hungary. May 16, 2012.
- 3) Okamura N, Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Harada R, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. [<sup>11</sup>C]BF-227 PET study in patients with dementia with Lewy bodies. Society of Nuclear Medicine 2012 annual meeting. Miami Beach, USA. June 9-12 2012.
- 4) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Fodero-Tavoletti M, Villemagne VL, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel <sup>18</sup>F-labeled quinoline derivatives for in vivo detection of tau pathology in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference Vancouver, Canada. July 14-19, 2012,
- 5) Okamura N. Molecular imaging of disease-related pathology in neurodegenerative dementia. The 11th Biennial Meeting of the Asian Pacific Society for Neurochemistry, Kobe. Oct. 2, 2012.
- 6) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Characterization of the Binding Properties of Novel <sup>18</sup>F-labeled quinoline derivatives to amyloid and tau protein deposits in Alzheimer's disease. The 25th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Milan, Italy. Oct. 29. 2012.
- 7) 岡村信行, 古本祥三, 工藤幸司, Rachel S Mulligan, Christopher C Rowe, Victor L Villemagne. アルツハイマー病患者における [<sup>18</sup>F]THK-523 の臨床評価. 第 52 回 日本核医学会学術集会.札幌.2012/10/12.
- 8) 岡村信行, 古本祥三, 原田龍一, 多胡哲郎, 岩田 錬, 谷内一彦, 工藤幸司. タウイメージングプローブ候補化合物 [<sup>18</sup>F]THK-5129 の前臨床評価. 第 52 回日本核医学会学術集会.札幌. 2012/10/12.
- 9) 古川勝敏. 認知症におけるアミロイド・イメージングと体液バイオマーカー. 第 3 回日本血管性認知障害研究会. 東京. 2012/9
- 10) 平岡宏太良, 菅野重範, 菊池大一, 田代 学, 岡村信行, 古川勝敏, 荒井啓行, 岩田 錬, 森悦朗, 谷内一彦. 特発性正常圧水頭症患者における脳内アミロイド沈着の検出. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012/10/12
- 11) 平岡 宏太良, 岡村信行, 船木善仁, 林亜希子, 田代 学, 久永欣哉, 藤井俊勝, 武田 篤, 谷内一彦, 岩田 錬, 森悦朗. 認知症を伴うパーキンソン病におけるコリン神経系の障害とドネペジルによる治療効果. ポスター 第 35 回日本神経科学大会. 名古屋.2012/9/20

## 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 |

## BF-227 アミロイドイメージング PET の視覚的判定方法の検証

分担研究者 加藤隆司<sup>1)</sup>

研究協力者 岡村信行<sup>2)</sup>、藤原 謙<sup>1)</sup>、岩坪 威<sup>2)</sup>、伊藤健吾<sup>1)</sup>、Study Group J-ADNI<sup>3)</sup>

1)国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部、2)東北大学医学部・機能薬理学、

3)東京大学大学院薬学系研究科、4)J-ADNI

### 研究要旨

アミロイドイメージングが、臨床検査として普及するためには、検査に関連する様々な方法の標準化が不可欠である。その一つに読影法（視覚的集積評価方法）がある。BF-227 は、日本で独自に開発されたアミロイドイメージング製剤であり、PiB とは異なるユニークな特性を示す。アミロイドプラークへの親和性が小さいために、個々の画像で集積の陽性陰性を視覚的に判定することは容易ではない。本研究では新たに BF-227 PET 画像の視覚的集積評価方法を考案し評価した。集積判定用の画像には、BF-227 投与後 20-40 分の SUVR 画像を平滑化してレインボースケールで表示した。SUVR 値化するための小脳の参照領域は、標準脳 MRI 上の共通領域と、個々の画像で白質・灰白質ならびに小脳内・小脳外を分ける二つのカットオフ値との組み合わせで決定した。視覚判定の NL、MCI、AD 各群の陽性率は、0% (0/10)、29% (2/7)、100% (6/6)であった。脳脊髄液バイオマーカー Aβ1-42, total-tau, p-tau の値とも、よく一致した。これらの結果は、本研究で提案した BF-227 PET の陽性・陰性視覚判定方法が有効であることを示している。BF-227 PET 画像自体が実際の臨床診断で使われることはないとしても、本研究で用いた個々の手法は、他のアミロイドイメージング剤の視覚判定に応用できる可能性がある。

### A.研究目的

アミロイドイメージングを臨床検査のツールとして定着させるためには、それに関する様々な方法を確立しかつ標準化することが必要である。確立すべき方法の一つに、BF-227 の集積の陽性、陰性を視覚的に判定する（読影する）ことを挙げることができる。

<sup>11</sup>C-BF-227 は、日本で独自に開発されたアミロイド PET イメージング製剤である。Diffuse plaque には結合せず、neuritic plaque のみに結合するなど、<sup>11</sup>C-PiB とは異なる特性を持つ。PiB PET の場合、集積陰性では大脳皮質での集積が白質より低い。これに対して集積陽性では、皮質における集積が白質より高いかあるいは皮質と白質のコントラストが失われる。しかし BF-227 では、集積陽性の場合でも、白質・皮質のコントラストが必ずしも逆転しないなど、個々の BF-227 PET 画像の陽性/陰性の判定を行うことは容易ではない。

本主任研究者からの依頼を受け、本分担研究者はこれまで様々な試行錯誤を繰り返してきたが、再現性があり妥当な診断成績を持つ判定方法を作ることが出来なかった。

本研究では、BF-227 を視覚的に評価する方法と基準をあたらしく考案しその妥当性を検証した。

### B.研究方法

被験者は、J-ADNI で登録され BF-227 PET 検査を受けた、認知機能正常者(NL)10 例、軽度認知障害患者(MCI)7 例、アルツハイマー病患者(AD)6 例である。BF-227 PET 検査は、国立長寿医療研究センターならびに東北大学で実施された。BF-227 静注後 20-40 分の加算画像を、BF-227 標準脳テンプレートを用いて解剖学的標準化を行った。標準脳上の小脳の共通関心領域と、個々の症例ごとに決定された白質・灰白質、灰白質・脳外の二つのカットオフ値とを組み合わせることで、個々の症例における小脳の



関心領域を設定し、BF-227 PET 画像の小脳の関心領域値をもとめた。同値を使って、SUVR (standardized uptake value ratio)画像を得た。SUVR 画像は Gaussian filter(FWHM 8mm)で平滑化し、レインボースケール(SUVR 値のカットオフ値 1.1 付近を緑色から黄色に変わるカラーレベルに調整)で表示した。

レインボースケールで表示された SUVR 画像を視覚的に評価し、下部側頭葉を主体にして BF-227 集積上昇が相当量の強度と広がりがある場合を陽性とした。二人の核医学画像のエキスパートが評価した。読影者には、被験者、CSF バイオマーカに関する情報は伏せられた。二人の読影者の間で視覚判定が一致しない場合は、二人が協議して統一した判定を行った。

判定結果は、脳脊髄液バイオマーカの値と比較してその妥当性を検討した。脳脊髄液バイオマーカの値には、J-ADNI における健常群を母集団とする Z スコア値を用いた。(倫理面への配慮)

J-ADNI の研究プロトコルは、中央審査(東京大学)と各施設(長寿医療研究センター、東北大学)の倫理委員会で承認された。被験者からはインフォームドコンセントを得て検査を実施した。

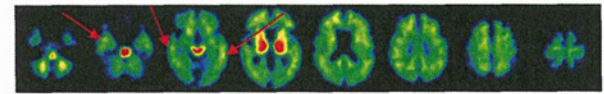
### C.研究結果

図 1 が視覚的に陽性(a)、陰性(b)と判定した例で、赤矢印が集積増と判定した部位である。

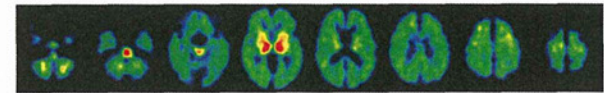
NL、MCI、AD 各群の陽性率は、0% (0/10)、29% (2/7)、100% (6/6)であった。CSF Aβ1-42 の平均 Z スコアは、陽性群が  $-1.44 \pm 0.13$ 、陰性群が  $0.64 \pm 1.15$  で、陽性群が有意に低かった ( $p < 0.00026$ )。CSF ptau の平均 Z スコアは、陽性群が  $3.77 \pm 1.16$ 、陰性群が  $0.36 \pm 1.66$  で、陽性群が有意に高かった ( $p < 0.00023$ )。CSF p-Tau/Aβ1-42 比の平均 Z スコアは、陽性群が  $3.56 \pm 0.86$ 、陰性群が  $-0.07 \pm 1.44$  で陽性群が有意に高かった ( $p < 0.00020$ )。その他に total tau (t-Tau)と t-Tau/Aβ1-42 比も、陰性群と比較して陽性群で有意に高かった(それぞれ  $p < 0.014$ 、

図 1

(a) 陽性例 (AD 区分)



(b) 陰性例 (NL 区分)



$p < 0.001$ ).

BF-227 陽性判定群と陰性判定群の BF-227SUVR 画像を spm で群間比較したところ、左右の下部側頭葉と左楔前部に陽性例での有意な高集積が検出された ( $P < 0.001$ ,  $ext > 200$ )。この高集積領域を関心領域として得た SUVR 値は、AD 群と NL 群、陽性判定群と陰性判定群を、MCI の 1 例を除いて、カットオフ値 1.12 で正しく分離した。この MCI の 1 例は、視覚判定は陰性だったが SUVR 値はカットオフ値より高かった。

図 2

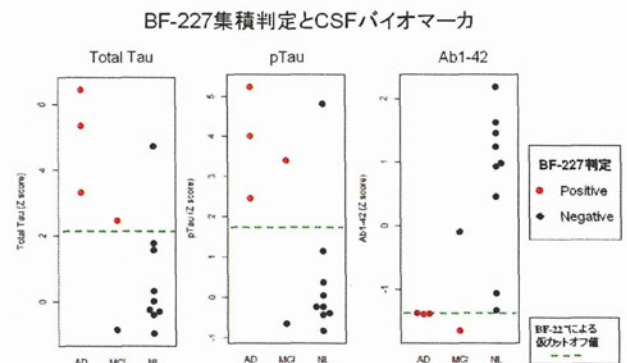
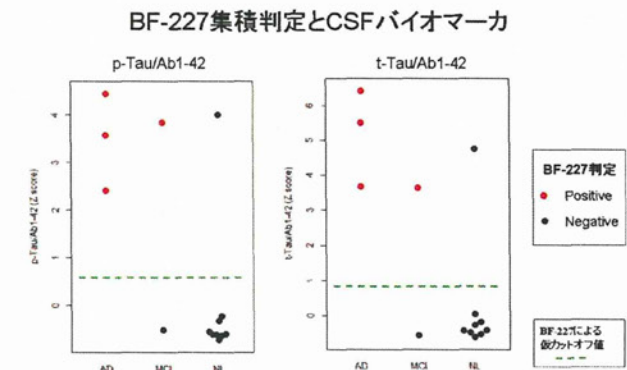


図 3



## D. 考察

BF-227 は、個別の視覚診断が非常に容易ではない。その理由として次のことが考えられる。(1) アミロイドプラークへの親和性が PiB と比較して低い。PiB の場合、集積陰性領域と陽性領域の信号比が 1.5-2 倍「要調査」程度であるのに対して、BF-227 は 1.1-1.2 倍程度である。(2) 集積陽性の場合でも、白質への非特異的集積より低いままにとどまる場合がある。特に、投与後 40-60 分の加算画像を用いる場合。(3) C-11 標識化合物であるため、十分な放射線量が投与されない場合、画像の S/N が低下して画像の質が低下しがちになる。

このような欠点を克服するために、読影者に提示する画像を本研究で考案した方法で作成した。

画像としては、皮質のみの比較では投与後 40-60 分の加算画像の方が、陽性領域と陰性領域の集積比はより高い。従って、40-60 分の画像を評価するのが本来は有利なはずである。しかし、視覚的にこれを評価することは非常に困難である。また、空間分解能を改善させて皮質の領域の BF-227 集積度をより正確に捉えることを試みたが、うまく行かなかった。そこで、陽性時に白質と比較して皮質における増加コントラストを得やすい投与後 20-40 分の加算画像を用いることとした。

画像の平滑化の効果は、画像の S/N を改善させ集積増の有無を判定しやすくすることにある。平滑化は画像の空間分解能を低下させるので、部分容積効果を増大させ、皮質の集積度に白質からの信号の干渉をより増大させることにつながる。これは、非常に小さい領域である皮質における集積度を評価するにはマイナスの要因となりうる。しかし、本研究の結果から見て、それを上回る利点があったと考えられる。具体的には、(1) C-11 標識化合物のイメージングであるため、画像の S/N 比の劣化が生じやすい。平滑化は、そのノイズを低減させて集積増の判定を容易にさせた。(2) 想定しているアミロイド増加域はある程度以上の広がりを持つものであり、分解能の低下は大きな障害にはならなかった、と考えた。

画像表示にはグレースケールではなくレインボー

スケールを採用した。そして、BF-227 のカットオフ値として知られている SUVR 値 1.1 を緑から黄色に移り変わる付近に設定した。BF-227 の集積陽性の場合、陰性からの信号増加割合は 20% をこえない。このような集積増加を視覚的に検出することを容易にするために、レインボースケールをカスタマイズした。本読影の目的は、BF-227 の集積の陽性/陰性の判定にあり、スケールの全範囲において信号差の均等な検出は必要ないと考えた。このようなレインボースケールを用いることは、Flutemetamol PET の視覚判定でも行われている。

BF-227 は、事実上世界標準となったアミロイドイメージングの PiB とは異なる集積分布を示す。PiB と比較して、前頭葉での集積が小さく、側頭葉、頭頂葉での集積が強い傾向がある。特に側頭葉の下部の集積が AD で強く、集積増を視覚的に判別しやすいことが経験的に知られていた。そこで、本研究ではその領域を中心に注目して、集積の有無の視覚的評価を行った。本来は、アミロイド PET の陽性・陰性判定には、脳的全灰白質領域を視覚評価の対象とするべきである。FDA に承認された AV-45 の視覚評価基準や J-ADNI で採用された PiB の評価基準では、実際そのように規定されている。しかし、BF-227 の場合、集積のコントラストが十分なレベルに達しない領域を評価対象に含めると、結果的に偽陽性と偽陰性を増加させるだけであると考えた。

本視覚読影法による診断成績は、臨床区分をゴールドスタンダードとした場合、感度 100% 特異度 100% と非常に良好な成績を示し、本方法が基本的に妥当であることを示唆している。Amnesic MCI における陽性率は 29% で、PiB の陽性率が 70-80% くらいであることを考えると非常に低い。この理由としては、BF-227 のアミロイドプラーク検出力が弱いことに加えて、本評価基準が判定領域を限定したことから疑陽性を抑制する傾向が強い結果、偽陰性が増加したことが考えられる。少数例の検討であることにより誤差の可能性もあるかもしれない。

脳脊髄液マーカの結果と BF-227 の視覚判定の結果は、NL 区分の 1 例を除いて、NL、MCI、AD そ

れぞれにおいてよく一致したと考えられる。

BF-227 陽性群と陰性群の BF-227 画像を spm で群間比較した結果は、下部頭頂葉と楔前部とに陽性例での有意な上昇域が検出された。この結果は、本方法による視覚読影が適切に下部側頭葉の BF-227 集積増を捉えていたことを示している。また、spm で検出された集積増加部位の SUVR 値は、AD と NL、陽性判定群と陰性判定群を、よく判別した結果となっている。なお、楔前部も増加部位として検出されたことから、楔前部も視覚判定の対象となりうる可能性を示している。

BF-227 において、下部側頭葉に最大の集積が認められる分布は PiB とは異なる特徴である。これが、何か特定のタイプのアミロイドプラークが存在していることを示すのかどうかは不明である。BF-227 は diffuse plaque に結合しないという特徴で、この現象を説明することは困難であると思われる。

BF-227 が臨床の検査として普及することはないであろう。1 例診断を行いたいなら、PiB、AV-45、Flutemetamol のようなもっと優れたアミロイドイメージング剤があるからである。従って、本法も臨床の実際に活用されることはないであろう。しかし本方法で考案された個々の手法は、アミロイドイメージング PET の視覚判定には用いられる可能性がある。たとえば小脳の参照領域の決定にどのような方法を選択するかは、アミロイドイメージング剤に共通する課題であるからである。

本研究の限界は、検討した症例数が少ないことであつた。また、「集積増加部位が、下部側頭葉を中心として相当のひろがりとして認められる。」という基準は、曖昧さを残しており再現性や読影者間の一致率が高くなる危険性を有している。

## E. 結論

本研究で提案した BF-227 PET の陽性・陰性視覚判定方法は良好な判別成績を示し、脳性髄液マーカの結果ともよく一致したことは、本法が有効であることを示している。BF-227 自体が臨床診断で使われることはないとしても、本研究で用いられた手法

は、他のアミロイドイメージング剤の視覚判定に応用できる可能性がある。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kawashima S, Ito K, Kato T, the SEAD-J Study Group. Inclusion criteria provide heterogeneity in baseline profiles of patients with mild cognitive impairment: comparison of two prospective cohort studies. *BMJ Open*. 2012 Apr 24;2(2):e000773. Print 2012.
- 2) Shidahara M, Tsoumpas C, McGinnity CJ, Kato T, Tamura H, Hammers A, Watabe H, Turkheimer FE. Wavelet-based resolution recovery using an anatomical prior provides quantitative recovery for human population phantom PET [C-11]raclopride data. *Phys Med Biol*. 2012 ;57(10):3107-22
- 3) 伊藤健吾, 加藤隆司. 脳血流と脳糖代謝所見は preclinical stage の診断に役立つか. *老年精神医学雑誌*. 2012; 23: 701-707.
- 4) 伊藤健吾, 藤原 謙, 加藤隆司. アルツハイマー病に関する多施設共同研究. 特集 アルツハイマー病の診断と治療の最前線. *PET ジャーナル Autumn*. 2012; (19):16-18.
- 5) 加藤隆司, 箕野健太郎, 伊藤健吾. アルツハイマー病診断の新しい展開 特集 核医学検査の効果的な活用法 ~最先端の技術を学ぶ. *映像情報 Medical* 44. 2012 ;(11): 890-895.

### 2. 学会発表

- 1) A Nakamura, T Kato. Multimodal Neuroimaging for AD diagnosis- Toward the preclinical detection of Alzheimer disease- Magnetoencephalography International Consortium on Alzheimer's Disease. Madrid. June 13, 2012.
- 2) R Takahashi, K Ishii, M Senda, K Ito, K Ishii, T Kato, M Sugishita, R Kuwano, T Iwatsubo,

- Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Effects of ApoE epsilon 4 on Regional Cerebral Amyloid Deposition and Glucose Metabolism in Amnesic Mild Cognitive Impairment with Amyloid Pathology Confirmed by PiB PET: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada. July 14-19, 2012.
- 3) K Ishii, R Takahashi, M Senda, K Ito, K Ishii, T Kato, M Sugishita, T Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Differences in Regional Cerebral Glucose Metabolism between PiB Positive and Negative Amnesic Mild Cognitive Impairment: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada, July 14-19, 2012.
- 4) T Kato, K Ito, K Fujiwara, A Nakamura, Y Arahata, Y Washimi, and SEAD-J Study Group. Association of cognitive decline with cerebral metabolism and education in amnesic MCI: Implications for the Cognitive Reserve Hypothesis. Alzheimer's Association International Conference (AAIC 2012), Vancouver, British Columbia, Canada. July 14-19, 2012.
- 5) 加藤隆司, 藤原 謙, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group. SEAD-Jにおける教育年数と認知機能低下に関する検討: 認知予備能仮説の観点から. 第52回日本核医学会学術総会. ロイトン札幌, 札幌. 2012年10月11-13(12)日.
- 6) 加藤隆司, 藤原 謙, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group. 健忘型 MCI における認知予備能と認知機能低下, 脳糖代謝, 局所脳萎縮に関する検討. 第31回日本認知症学会学術集会. つくば国際会議場 つくば市. 2012年10月26-28(26)日.
- 7) 岩田香織, 加藤隆司, ディアース ケアステン, 加藤公子, 倉坪和泉, 藤原 謙, 牛鼻健二, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範. fMRI による Default mode network の functional connectivity と、FDG-PET による脳局所ブドウ糖代謝の関連. 第52回日本核医学会学術総会. ロイトン札幌, 札幌市. 2012年10月11-13(11)日.
- 8) 太田誠一郎, 加藤隆司, 二橋尚志, 藤原 謙, 山田貴史, 外山 宏, 片田和広, 伊藤健吾, Study Group. SEAD-J における教育年数と認知機能低下に関する検討: 認知予備能仮説の観点から. 第52回日本核医学会学術総会. ロイトン札幌, 札幌市. 2012年10月11-13(11)日.
- 9) 深谷直彦, 加藤隆司, 野原孝司, 伊藤健吾. 撮像・画像再構成条件の違いが 3D-SSP の Z 画像におよぼす影響の検討. 第52回日本核医学会学術総会. ロイトン札幌, 札幌市. 2012年10月11-13(11)日.
- 10) 田島稔久, 林 絵美, 日比野新, 飯田昭彦, 加藤隆司, 伊藤健吾. PiB アミロイド PET 画像解析における Motion Correction の効果. 第52回日本核医学会学術総会. ロイトン札幌, 札幌市. 2012年10月11-13(12)日.
- 11) 加藤公子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 山岸未沙子, 新畑 豊, 伊藤健吾. MULNIAD study group, 中村昭範. 詳細な神経心理学的検査による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性. 第31回日本認知症学会学術集会. つくば国際会議場 つくば市. 2012年10月26-28(27)日.
- 12) 中村昭範, 加藤隆司, 井狩彌彦, 千田道雄, 石井一成, 石井賢二, J-ADNI study group, 伊藤健吾. 認知症の多施設共同研究をサポートする「ネット画像カンファレンスシステム」の開発. 第31回日本認知症学会学術集会. つ