

くば国際会議場 つくば市. 2012年10月26-28  
(26)日.

- 13) 藤原 謙, 加藤隆司, 山田貴史, 中村昭範, 伊藤健吾, SEAD-J Study Group. MCIにおける灰白質萎縮と糖代謝の神経心理的機能との関連. 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.
- 14) 藤原 謙, 加藤隆司, 石井賢二, 石井一成, 千田道雄, 伊藤健吾, J-ADNI. J-ADNI 被験者の登録時区分による FDG-PET の比較. 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.
- 15) 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, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範. Default mode network の functional connectivity と局所脳糖代謝との相関. 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.
- 16) 文堂昌彦, 加藤隆司, 旗野健太郎, 中村昭範, 中坪大輔, 伊藤健吾.  $^{11}\text{C}$ -PIB PET を用いた突発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の合併に関する研究. 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.
- 17) 新畑 豊, 鷺見幸彦, 武田章敬, 山岡朗子, 辻本昌史, 川合圭也, 桜井 孝, 文堂昌彦, 加藤隆司, 伊藤健吾. 血管性認知症とアルツハイマー病との識別および co-morbidity 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(27)日.
- 18) 加藤隆司, 岡村信行, 藤原 謙, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, J-ADNI スタディグループ. [C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討. PET コア連絡会議. 株式会社マイクロン. 2012年11月15日.
- 19) 加藤隆司, 岡村信行, 藤原 謙, 伊藤健吾, 千田道雄, 石井賢二, 石井一成, 桑野良三, 岩

坪 威, J-ADNI スタディグループ.

[C-11]BF-227 の集積判定方法についての検討. バイオマーカによる検証. 第9回 PET コア拡大分科会. ベルサール八重洲 東京都. 2012年12月22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

## FDG 脳領野感度分布 CAD 法の意義：PiB-PET を加えた検討

分担研究者 尾内康臣<sup>1)</sup>研究協力者 垣本晃宏<sup>1)</sup>

1) 浜松医科大学

## 研究要旨

FDG を用いた認知症の鑑別は多く報告されている。我々はこれまでアルツハイマー型認知症(AD)の客観的評価法として脳領野の感度分布差を利用した診断支援法を考案し、その応用を報告してきた。本研究では、この診断法 (CAD 法) で判定される結果と PiB-PET で得られる AD の診断精度を比較検討した。PiB-PET の集積量算出には、Brodmann Area7 と 31 野を対象領域とした小脳比 SUVR を用いた。CAD 法で得られる指標値 Total Z-score (TZ)を算出し、両者で比較検討した。その結果、PiB-PET の SUVR と FDG-PET の TZ では中程度の相関( $p<0.001$ )であった。一方、TZ と MMSE では強い相関( $p<0.001$ )がみられた。また、NL と AD の識別能力を比較すると、PiB-PET では正診率 99.0%、TZ では 98.2%と同程度であった。本手法による TZ スコアと AD の臨床症状は相関し、AD 鑑別に PiB と同程度の精度が示されたことから、本診断法の精度が再確認され、追跡指標として利用できることが示唆された。

## A.研究目的

これまで我々は FDG-PET と 3D-SSP を用いた脳領野感度分布図による診断支援手法 (CAD 法) を考案し、その有用性を評価してきた。この CAD 法は脳ブドウ糖代謝の分布を定量的・客観的に数値化することが可能で、AD と判定するのに約 90%と高い正診率で診断をサポートすることができることがわかっている。さらにこの方法を用いて Follow-up することで、客観的に経過観察の指標値としても応用できることも確認した。

全世界的な PiB 研究の成果の一つに、FDG で判定が困難な症例でも AD 病理の有無を客観的に見ることができることがあり、現在では AD の有無の画像診断に不可欠な存在となりつつある。

本研究では、我々の報告した CAD 法で判定される結果と PiB-PET で得られる AD の診断精度を比較し、CAD の精度を再確認する目的で検討した。

## B.研究方法

対象は下記表の通りで、対象者は健常者(NL)10名、MCI 患者 8 名、AD 患者 98 名で行った。

Group	NL (<60)	NL (>65)	MCI	AD
N	9	10	8	98
Sex	5M, 4F	4M, 6F	3M, 5F	35M, 63F
Age	43.9±4.2	71.3±6.4	70.5±8.78	66.3±7.0
MMSE	>28		25.6±1.1	18.0±5.5

PET は、浜松ホトニクス社製の頭部用 PET 装置 SHR-12000 を使用した。

10 分間の Transmission 撮影後に <sup>11</sup>C-PiB 静注 (5.0MBq/kg) し、静注後より 70 分間のダイナミック撮像を施行。終了後より、1.5MBq/kg の <sup>18</sup>F-FDG を静注し、45 分間の安静後に 15 分間の Emission 撮影を行った。そして、3D-SSP ツールを使用して得られた頭部 PET 画像を解剖学的標準化し、脳表投影画像を作成した。

次に、我々が考案・検証してきた手法を用いて各症例の Total Z-score を算出した。図 1 に示すように予め設定した 34 個の Brodmann Area (BA) での感度分布作成を行う。ここで、n は設定した BA の領域を表し 1~34 までである。Zn は健常者群を基準とした BA 毎の平均 Z-score、W は NL と AD の中から AD 群を検出するための能力値 (検出力) である。W は実験的に得られた値で、数値が大きい程そ

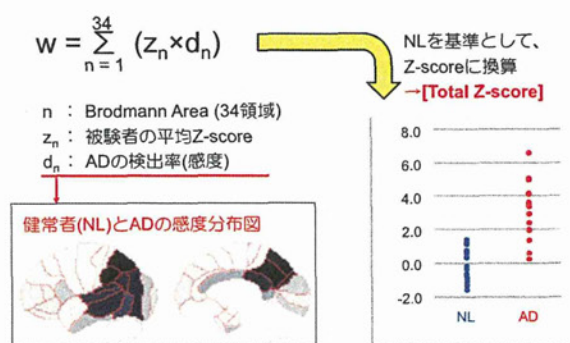


図 1

の BA 領域内における識別能力が高く、AD で特異的に低下する領域と言える。Total Z-core は各被験者の BA 毎の平均 Z-score (Z<sub>n</sub>) に感度を乗じそれら各項を足し合わせることで算出され、W<sub>n</sub> は重み付け値として利用されている。そこで全症例の Total Z-score を算出し、NL・MCI・AD の各群における値を求めた。PiB-PET に関しては、SUV<sub>R</sub> 値は AD で特異的に集積される BA23,31 や 7 野での値を求め、Total Z 値を比較検討した。

(倫理面への配慮)

上記の研究は、倫理委員会で承認のもと行われた、被験者に研究内容目的を十分説明し、文書による同意を得た。

### C. 研究結果

#### (1) 正診率の結果

CAD 法を用いて、正常と AD、正常と MCI、MCI と AD の正診率を求めると下記の表のようになった。

PiB で求めた正診率は、正常と AD および正常と

AUC	PIB-PET	FDG-PET	Total Z-score
NL-AD	0.993	0.963	0.995
NL-MCI	0.892	0.846	0.888
MCI-AD	0.757	0.824	0.897

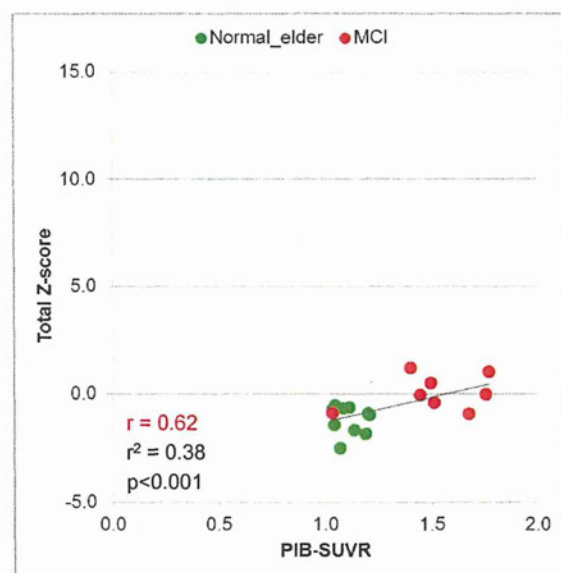
MCI の鑑別で高く、MCI と AD の鑑別では低いことがわかり、Total Z 値を用いたものでは、正常と AD の鑑別、MCI と AD での鑑別で高いことがわかった。

これらをまとめると次のようになる。

- NL-AD : PiB-PET > Total Z-score > FDG-PET
- NL-MCI : PiB-PET ≒ Total Z-score > FDG-PET
- MCI-AD : Total Z-score > FDG-PET > PiB-PET

#### (2) Total Z 値との相関

図 2 に示すように、PiB-PET と Total Z-score の相関は正の相関 (r = 0.61, p < 0.001) が認められた。



PIB-PET と Total Z-score  
 → 正の相関 (r=0.62)

図 2

### D. 考察

脳ブドウ糖代謝の低下パターンから得られる Total Z-score は正常から MCI の病態に見られる PiB 集積と相関し、Aβ 蓄積の病理変化と脳組織障害を反映していることが示唆され、正常被験者・MCI・AD の病期における認知機能低下とも相関した。これらのことから、この Total Z-score は診断補助のみならず、病態・重症度診断にも応用可能であると期待された。

### E. 結論

我々の CAD 法は PiB 集積による画像診断の精度に加え、MCI と AD の鑑別においてより有用性が高

いと考えられた。

## F.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Oboshi Y, Ouchi Y, Yagi S, Kono S, Nakai N, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Terada T, Kim K, Harada K. In vivo mesolimbic D2/3 receptor binding predicts posttherapeutic clinical responses in restless legs syndrome: a positron emission tomography study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012;32(4):654-62.
- 2) Ouchi Y, Kikuchi M. A review of the default mode network in aging and dementia based on molecular imaging. *Rev Neurosci.* 2012;23(3):263-8.
- 3) Konishi T, Kono S, Fujimoto M, Terada T, Matsushita K, Ouchi Y, Miyajima H. Benign hereditary chorea: dopaminergic brain imaging in patients with a novel intronic NKX2.1 gene mutation. *J Neurol.* 2013;260(1):207-13.
- 4) Ouchi Y. Molecular Imaging in the Default Mode Network. *Cur Mol Imaging.* 2012;1:81-86.
- 5) Terada T, Kono S, Ouchi Y, Yoshida K, Hamaya Y, Kanaoka S, Miyajima H. SPG3A-linked hereditary spastic paraplegia associated with cerebral glucose hypometabolism. *Ann Nucl Med.* 2012 Dec 12.

### 2. 学会発表

- 1) Ouchi Y. Neuroinflammation and key functional networks in brain and mind disorders. 第14回 International conference. Peace through Mind/Brain Science. 浜松. 2012年2月.
- 2) 鈴木万幾子, 河野 智, 寺田達弘, 尾内康臣, 小西高志, 白川健太郎, 宮嶋裕明. 抗 GAD 抗

体関連小脳失調症患者の[11C]flumazenil PET 脳機能解析. 第53回日本神経学会. 東京. 平成24年5月

- 3) 尾内康臣, 寺田達弘, 八木俊輔, 吉川悦次, 大星有美, 坂本政信. ヒト脳におけるニコチン性  $\alpha 4\beta 2$  受容体密度のPET簡便測定法. 第53回日本神経学会. 東京. 平成24年5月
- 4) Yoshikawa E, Ando I, Kosugi T, Kakimoto A, Okada H, Ouchi Y. Study of Fixation-Free Brain PET Measurement. 2012 Society of Nuclear Medicine. Miami. 平成24年6月
- 5) Sabri Osama<sup>1</sup>, Akatsu Hiroyasu, Ouchi Yasuomi, Senda Kohei, Murayama Shigeo, Ishii Kenji, Schulz-Schaeffer Walter, Roth Katrin, Reininger Sabbagh, Marwan N. Multicentre phase 3 trial on florbetaben for  $\beta$ -amyloid brain PET in Alzheimer disease. 2012 Society of Nuclear Medicine. Miami. 平成24年6月.
- 6) Ouchi Y, Terada T, Yagi S, Oboshi Y, Yoshikawa E, Futatsubashi M, Kanno T, Ogawa M, Magata Y. Binding of  $\alpha 4\beta 2$  nicotinic acetylcholine receptor and cognition in normal subjects. 18回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. Beijing. 平成24年6月
- 7) Ouchi Y, Sugiyama K, Nozaki T, Yagi S, Terada T, Yoshikawa E, Kanno T, Ueki T. Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the dopamine system in Parkinson's disease. 第35回日本神経科学大会. 名古屋. 平成24年9月
- 8) 尾内康臣. アルツハイマー病、ボケ予防と最新の脳科学. 市民公開講座. 浜松. 平成24年8月.
- 9) 尾内康臣. 正常加齢と認知機能障害の分子イメージング. 常葉大学セミナー. 浜松. 平成24年9月
- 10) 垣本晃宏, 吉川悦次, 岡田裕之, 西澤貞彦, 蓑島 聡, 尾内康臣. 脳領野感度分布図を用い

た診断支援法のMCIへの応用. 第52回日本核医学会.札幌. 平成24年10月.

- 11) 吉川悦次, 安藤一郎, 小杉 壮, 垣本晃宏, 清水良幸, 岡田裕之, 尾内康臣. 非拘束頭部用PETの精度の検討. 第52回日本核医学会. 札幌. 平成24年10月
- 12) 尾内康臣, 寺田達弘, 大星有美, 小川美香子, 間賀田泰寛, 鳥塚達郎, ニッ橋昌実, 吉川悦次, 岡田裕之, 菅野敏彦, 谷崎靖夫. アルツハイマー病における脳内ニコチン性 $\alpha 4\beta 2$ 受容体の変化. 第52回日本核医学会. 札幌. 平成24年10月
- 13) 尾内康臣, 小川美香子, 齊藤有里子, 間賀田泰寛, 鳥塚達郎, ニッ橋昌実, 吉川悦次, 岡田裕之, 菅野敏彦, 谷崎靖夫. ヒト脳におけるニコチン受容体リガンド[ $^{18}\text{F}$ ]2FA結合の簡便評価法の検討. 筑波.第51回日本核医学会 平成23年10月.

#### 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

## <sup>11</sup>C-PiB PET 動態画像を用いた脳内アミロイド蓄積量の全自動解析法の開発

### 一定量画像の経時的变化に関する検討一

分担研究者 百瀬敏光<sup>1)</sup>

研究協力者 高橋美和子<sup>1)</sup>、荒井拓也<sup>1)</sup>、小島良紀<sup>1)</sup>、古山桂太郎<sup>1)</sup>、  
藤原健太郎<sup>1)</sup>、北田孝幸<sup>1)</sup>、相馬 努<sup>1)</sup>、加藤誠二<sup>2)</sup>、竹内幸浩<sup>2)</sup>、  
関根芳晴<sup>2)</sup>、斉藤大輔<sup>3)</sup>、大垣慶介<sup>1)</sup>、佐藤友彦<sup>4)</sup>

- 1) 東京大学大学院医学系研究科 放射線医学講座 核医学分野、2) 東京大学付属病院 放射線部、  
3) 東京大学情報理工学研究所 システム情報学専攻、4) 株式会社島津製作所

#### 研究要旨

PETによるアミロイドイメージングはアルツハイマー病(AD)における病変の自然経過およびAβを標的とした治療薬の薬効評価の客観的指標として注目されている。実際の運用にあたっては、客観性と高い再現性のある定量指標と解析手法を用いる必要がある。現在、<sup>11</sup>C-PiB PETを用いて脳内アミロイド蓄積量を定量化する指標としてSUVRおよびDVRが用いられているが、その算出方法は、施設により様々であり、これらの定量指標が実際に薬効評価に利用可能か否かは、解析手法を含めてまだ十分に検討されているとはいえない。今回我々は、脳局所のDVR及びSUVRを全自動で算出するシステムを開発し、健常例、MCI例、AD例における最長3年間計4回のSUVR、DVRの経時的变化を検討し、その妥当性について検討した。方法は、<sup>11</sup>C-PiB 370MBq~555MBqを投与し、投与直後から3D収集モードで、視野外放射線除去シールドを用い、J-ADNIプロトコルに従い70分間のダイナミックデータ収集を施行した。血流を主に反映した早期加算画像(50-420秒)を作成し、SPMに搭載されている<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O標準脳へ変換し、すべてのダイナミック画像を同一の変換パラメータを用いて標準脳へ変換した。標準MRI灰白質平均画像をもとに作成した小脳皮質および大脳皮質の標準化ROI templateを用いて、各領域のDVRおよびSUVRを自動計測した。自動計測されたDVR及びSUVR(auto ROI)を従来用いているmanual ROI解析の値と比較した。その結果、皮質平均SUVRは、 $r=0.99$ 、皮質平均DVRでは、 $r=0.98$ 、また局所の評価では、前頭葉、楔前部においても $r=0.98$ (SUVR)、 $r=0.97$ (DVR)と高い相関を認めた。経時的变化では、健常例で、皮質平均のみならず各領域においても高い再現性が得られた。また、AD例、MCI例では、健常例に比し変動は大きかったが、その変動幅はSUVRに比しDVRで小さかった。以上、全自動化された解析法により、SUVR、DVRの高い再現性が示され、健常例、MCI例、AD例の自然経過、および治療薬薬効評価に十分対応できるシステムと考えられた。

#### A.研究目的

PETによるアミロイドイメージングは、脳内に蓄積したアミロイド凝集体をターゲットとした根本治療薬の薬効評価のサロゲートマーカー・客観的指標として期待されている。現在、<sup>11</sup>C-PiB PETを用いて脳内アミロイド蓄積量を定量化する指標としてSUVRおよびDVRが用いられているが、その算出方法は、施設によってさまざまである。これらの定

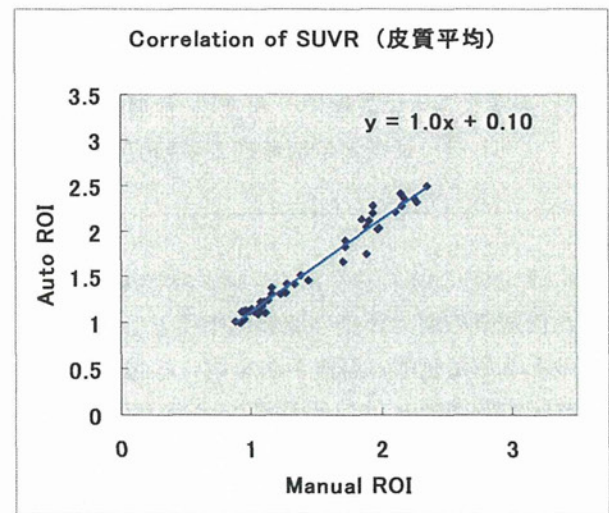
量指標が、実際に薬効評価に利用可能か否かは、解析手法を含めてまだ十分に検討されているとはいえない。一般に、DVR、SUVR画像の作成・評価には参照部位の小脳皮質や評価部位の大脳皮質に関心領域を設定する必要があるが、正常皮質と白質におけるPiBの洗い出し速度が異なるため、アミロイド蓄積の乏しい例では、後期像(主に蓄積を反映)のみでは皮質の描出が不明瞭で、大脳皮質、小脳皮質の

正確な ROI 設定が難しい。これまで同一被験者の MRI 画像や、FDG-PET 画像を用いる方法などが提案されてきたが、一般の臨床場面では、PiB-PET 被験者全員に MRI 検査や FDG-PET 検査を施行することは必ずしも容易ではない。そのため、PiB-PET のダイナミック画像のみを用いて安定した定量評価ができる手法の開発が望まれている。これまで我々は、ダイナミック画像から血流に依存した早期加算画像を作成し、早期加算画像上に設定した関心領域 (ROI) を用いて各領域の DVR、SUVR を算出する方法を開発し、疾患評価に役立つことを報告してきた。その際、各個人の小脳皮質 ROI および大脳皮質 ROI は用手的に設定しているため、個人内で同一部位に同一の ROI を設定することは必ずしも容易ではなく、経時的変化を解析する際の誤差要因となることが推測される。我々は今回、客観性と高い再現性のある解析手法の確立を目指し、DVR、SUVR 画像及び脳内各領域の数値を全自動で算出できるシステムを開発し、健常例、MCI 例、AD 例における SUVR、DVR の経時的変化を検討し、用手的 ROI 設定法の結果と比較検討した。

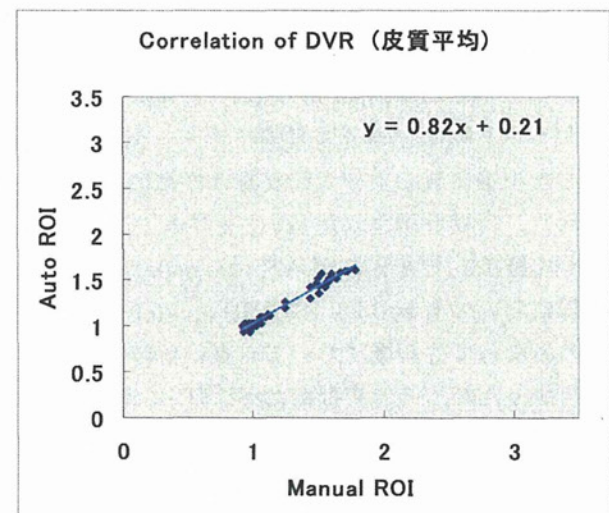
## B.研究方法

被験者は、健常例(N)5名、軽度認知機能障害 (MCI) 5例、アルツハイマー病 (AD) 3例で、経時的に最大3年間、計4回の<sup>11</sup>C-PiB-PET検査を施行した。使用PET装置は、SET-2400W (BGO検出器)である。<sup>11</sup>C-PiB 370MBq~555MBqを投与し、3D収集モードで視野外放射線除去シールド(島津製作所)を用い、70分間のダイナミックデータ収集を施行した。血流を主に反映した早期加算画像(50-420秒)を作成し、その画像をSPMに搭載されている<sup>15</sup>O-H<sub>2</sub>O PET標準画像に変換し、同一の変換パラメータを用いてすべてのダイナミックデータを標準脳へ変換した。PET画像上の小脳皮質および大脳皮質の大きさに対応した定型ROIを作成するため、標準脳灰白質平均MRI画像をもとに新規に小脳皮質および大脳皮質ROI templateを作成した。基準となる領域を小脳皮質とし、小脳皮質ROI値を

入力関数および基準値として、標準脳形態に合わせたDVR画像およびSUVR画像を作成した。さらに標準化された大脳皮質 template ROIを用いて、各領域のSUVR,DVRを自動的に算出した。これらのSUVR,DVR値(auto ROI)を従来の個人毎の用手的に設定したROI法(manual ROI法)と比較した。



【図1 auto ROI と manual ROI の SUVR の比較】



【図2 auto ROI と manual ROI の DVR の比較】

## (倫理面への配慮)

本研究は、東京大学大学院医学系研究科倫理委員会の承認を得て実施し、被験者には文書を用いて詳しく説明し、文書による同意を得た上で検査を実施した。

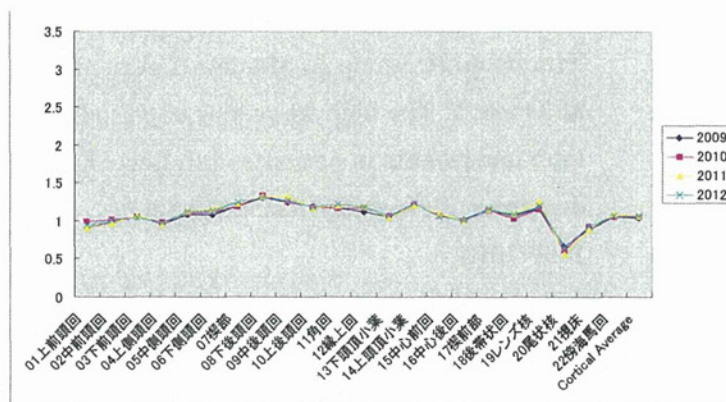
### C.研究結果

本システムを用いて算出された全脳皮質平均 SUVR 及び DVR は、従来の manual ROI を用いた全脳皮質平均 SUVR と  $r=0.99$  (図 1)、DVR と  $r=0.98$  (図 2) と高い相関を示した。また、局所の SUVR は前頭葉、楔前部とも  $r=0.98$ 、DVR は前頭葉、楔前部ともに  $0.97$  と高い相関を示した。健常例における経時的変化では、全脳皮質平均および局所 SUVR、DVR とともに高い再現性が得られた (図 3、図 4)。また、AD 例、MCI 例、健常例ともに、経時的変化の評価では、全体として DVR に比し SUVR の変動が大きかった。

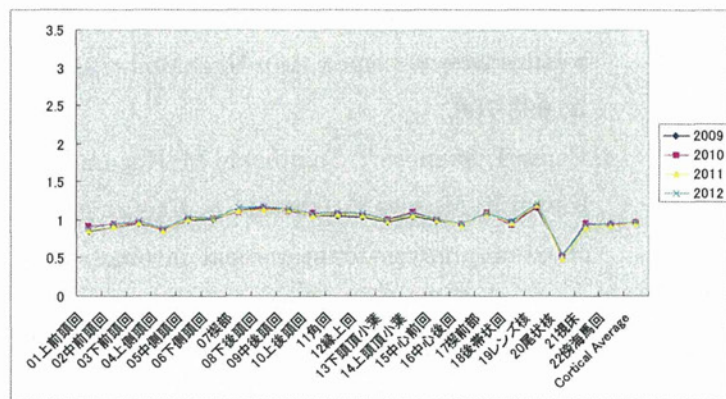
### D.考察

PiB-PET 画像は投与早期から洗い出しが始まり、アミロイド蓄積のない例では、後期像において正常皮質が明瞭に描出されないため、正確な ROI 設定が困難となり、定量指標を求める際の誤差要因のひとつとなっている。これまでの我々の検討から、DVR、SUVR 算出の際、基準となる小脳皮質の ROI 形状および ROI 設定部位は、定量性に影響する最大要因の 1 つと考えられていた。また、大脳皮質に設定される ROI も毎回の計測ごとに同一部位に同一 ROI を設定することは困難で、大脳皮質 ROI 設定法も誤差要因として克服すべき重要な項目と考えられていた。実用化にあたっては、解析者の知識や経験に左右されにくい汎用性、再現性の高い設定法が望まれる。今回、我々は標準脳 MRI 灰白質平均画像をもとに PET の分解能に対応した小脳皮質 template ROI および大脳皮質 template ROI を作成することで、従来の個人の早期加算画像上に施行ごとに ROI を設定する際の位置ズレをできるだけ排除し、再現性を高めることに成功した。本解析法は、同一患者の MRI や FDG-PET などを用いる必要がないだけでなく個人毎に ROI を設定する必要もないため、脳内アミロイド蓄積量を評価する方法として実用性が高く、かつ客観性の高い方法と推測される。今回の経時的変化を含めた検討では、auto ROI 法は manual ROI 法と皮質平均のみならず各領域におい

ても高い相関が得られた。また、健常例において脳内各皮質領域の 4 回の経時的計測データは高い再現性を示し、本法が実際に、実用性、客観性、再現性の高いものであることが示唆された。DVR と SUVR の比較では、今回の auto ROI 法でも前回 manual ROI 法同様、DVR に比し SUVR の変動が大きいことが確認された。このことは、アミロイド蓄積の評価指標としては、DVR の方が適している可能性が示唆される。本法の問題点としては、高次脳機能低下例では、長時間のダイナミック撮像が困難な例もあり、頭部の位置ずれが生じる可能性がある点である。検査中の頭部の動きを監視するシステムを備えることも重要となる。



【図 3 健常例 SUVR の推移】



【図 4 健常例 DVR の推移】

### E.結論

$^{11}\text{C}$ -PiB-PET 動態画像から脳内各領域の  $\beta$  アミロイド蓄積量の指標である DVR および SUVR 値を自動的に算出するシステム (Auto ROI) を開発した。従来の Manual ROI による解析法と Auto ROI 法



は皮質平均および局所ともに高い相関を示した。健常例の経時的変化に関する検討では、全皮質平均値のみでなく、各領域の値も高い再現性が得られた。以上より本システムは、preclinical AD、MCI の自然経過および治療薬効果評価に十分対応出来るものと推測される。

## F.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Kobayashi S, Momose T, Sakurai M, Kanazawa I. Postanoxic Akinesia with Bilateral Pallidal Lesions: a PET Study. Intern Med. 2012; 51(17):2449-51.
- 2) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Yamamoto H, Iijima K, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. The high frequency of periodic limb movements in patients with Lewy body dementia. J Psychiatr Res. 2012;46(12): 1590-1594.
- 3) Takahashi M, Soma T, Kawai K, Koyama K, Ohtomo K, Momose T. Voxel-based comparison of preoperative FDG-PET between mesial temporal lobe epilepsy patients with and without postoperative seizure-free outcomes. Ann Nucl Med. 2012; 26:698-706.
- 4) Soma T, Momose T, Takahashi M, Koyama K, Kawai K, Murase K, Ohtomo K. Usefulness of extent analysis for statistical parametric mapping with asymmetry index using interictal FDG-PET in mesial temporal lobe epilepsy. Ann Nucl Med. 2012;26(4):319-26.
- 5) 北田孝幸, 古山桂太郎, 藤原健太郎, 高橋美和子, 百瀬敏光. PET 装置を利用した分子イメージング法の紹介:高分解能小動物用 PET/PET-CT 装置の応用. 放射線生物研究. 2013; 48(1): 82-100.
- 6) 新井憲俊, 横地房子, 大西 隆, 百瀬敏光, 沖山亮一, 谷口 真, 高橋 宏, 松田博史, 宇川義

一. 一側の視床下核刺激でも両側の症状の改善をみる機序について:PET を用いた研究. ジストニア 2012. 長谷川一子 編. 中外医学社: 228-230.

- 7) 百瀬敏光. PET 装置による分子イメージングと放射免疫療法の開発. 新機能抗体開発ハンドブック. 浜窪隆雄 監. 2012. NYS: 369-373.
- 8) 荒井拓也, 百瀬敏光. ラジオアイソトープによるモノクローナル抗体の標識. 新機能抗体開発ハンドブック. 浜窪隆雄 監. 2012.NYS: 374-378.
- 9) 北田孝幸, 百瀬敏光. PET/SPECT を用いた *in vivo* イメージング技術. 新機能抗体開発ハンドブック. 浜窪隆雄 監. 2012. NYS: 379-382.
- 10) 百瀬敏光. 神経伝達機能イメージング. Annual Review 神経 2013. 鈴木 則宏, 他 編. 中外医学社.2013: 51-62.
- 11) 百瀬敏光, 高橋美和子. 間脳・下垂体の核医学検査 ビジュアル脳神経外科 6 間脳・下垂体・傍鞍部. 齊藤延人 編. メジカルビュー社.2013:80-91.
- 12) 百瀬敏光. 診療に役立つ核医学の基本 「脳神経核医学 臨床編その 1」.臨床核医学. 46-1.2013: 8-12.
- 13) 百瀬敏光. 診療に役立つ核医学の基本 「脳神経核医学 臨床編その 2」.臨床核医学. 46-2.2013: 23-26.

### 2. 学会発表

- 1) Takayuki Kitada, Keitaro Koyama, Kentaro Fujiwara, Kosuke Suga, Takuya Arai, Yoshiki Kojima, Miwako Takahashi, Toshimitsu Momose. Evaluation of arterial input function and reconstruction correction algorithms for pharmacokinetics using the small animal PET scannerGCOE retreat. International Symposium. Kanagawa, Japan. January 19, 2013.
- 2) 百瀬敏光, 高橋美和子, 古山桂太郎, 北田孝幸,

藤原健太郎, 加藤誠二, 小島良紀, 相馬 努, 荒井拓也, 関本道治, 大友邦. アルツハイマー病、軽度認知機能障害、健常者におけるアミロイド蓄積量の経時的変化に関する検討. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012 年 10 月 12 日.

3) 藤原健太郎, 相馬 努, 北田孝幸, 古山桂太郎, 荒井拓也, 高橋美和子, 関野正樹, 百瀬敏光. マウス標準脳テンプレートの作成と PET-MRI 画像を用いた局所脳領域における FDG 集積の定量的評価. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012 年 10 月 13 日

4) 北田孝幸, 加藤誠二, 古山桂太郎, 藤原健太郎, 相馬 努, 荒井拓也, 高橋美和子, 荒井拓也, 百瀬敏光. Time of Flight PET 画像再構成アルゴリズムを用いた画質評価. 第 52 回日本核医学会学術総会. 札幌. 2012 年 10 月 13 日.

5) 百瀬敏光. アミロイドイメージングからみた認知症. 第 68 回秋田脳神経画像研究会. 秋田. 平成 24 年 6 月 22 日

6) 百瀬敏光. 総評—早期探索 5 拠点における整備状況と共通の課題. 公開シンポジウム 臨床研究における信頼性保証・品質保証. 千葉. 平成 25 年 1 月 17 日.

7) 百瀬敏光. アルツハイマー病の画像診断 アミロイドイメージングから新しい治療法へ. 第 16 回東大レントゲン祭. 東京. 平成 25 年 2 月 8 日

特許出願日 2012 年 8 月 30 日

発明者 百瀬敏光, 佐藤友彦, 相馬 努, 齋藤大輔, 高橋美和子, 大垣慶介

2. 実用新案登録

なし

3. その他

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

#### 特許登録

発明の名称 画像診断支援システム及び方法

特許第 5107538 号

特許登録日 2012 年 10 月 12 日

発明者 百瀬敏光, 相馬 努, 桜井晃臣

#### 特許出願

発明の名称 脳断層動態画像解析装置

特許出願番号 特願 2012-190107

## アルツハイマー病における脳微小出血と脳アミロイド沈着、糖代謝、

### 灰白質容量の検討

分担研究者 松成 一朗<sup>1)</sup>

1) 先端医学薬学研究センター 臨床研究開発部

#### 研究要旨

アルツハイマー病(AD)において脳微小出血(BMB)と脳アミロイド沈着、糖代謝、灰白質容量との関連を検討した。脳MRI T2\*GE法にてBMBの有無を評価しえたADで、BMB以外の脳血管障害を有さない140例(男性62例、女性78例、平均年齢70.2歳)を対象とした。ADはBMBを認めない群(BMB-AD)と認める群(BMB+AD)の2群に分けて、さらにBMB+AD群から大脳皮質および大脳皮質下のみにBMBを認めるAD群(ポストン診断基準のprobableあるいはpossible cerebral amyloid angiopathy (CAA)}(CAA+AD)を抽出した。BMB-ADとBMB+AD間において、およびBMB-ADとCAA+AD間において、頭部MRI、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET)、<sup>11</sup>C-Pittsburgh compound B (<sup>11</sup>C-PiB) PETを比較した。結果、ADにおいてBMBは23例(16%)に認められた。BMB+AD 23例中、CAA+ADは11例であった。BMB+AD、CAA+ADでは、BMB-ADと比較し、両側前頭葉、側頭葉などで灰白質容量が低下し、被殻、島皮質などでFDG集積が低下していた。逆に、頭頂葉や楔前部などで灰白質容量が相対的に増加し、楔前部などでFDG集積が増加していた。PiB集積は差がなく、BMBとPiB集積部位間にも明らかな関連を認めなかった。BMB+ADと比較し、CAA+ADではBMB-ADとの灰白質容量、FDG集積の差は少ない傾向があった。以上よりADにおけるCAAの合併は灰白質容積、脳糖代謝に影響を与えることが示唆された。また、BMBとPiB集積との間で明らかな関連を認めない要因として、ADでは脳実質に顕著なアミロイド沈着があるため、CAAの血管アミロイド沈着の影響を検出しにくい可能性が考えられた。

#### A.研究目的

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)では脳微小出血(brain microbleed: BMB)が多くみられ、しばしば脳アミロイドアンギオパチー(cerebral amyloid angiopathy: CAA)に関連している。今回、CAAに焦点をあてADにおけるBMBと灰白質容量、脳糖代謝、脳アミロイド沈着との関連を明らかにする。

#### B.研究方法

脳MRI T2\*GE法にてBMBの有無を評価しえたADで、BMB以外の脳血管障害を有さない140例(男性62例、女性78例、平均年齢70.2±8.8歳)を対象とした。ADを、BMBを認めない群(BMB-AD)と認

める群(BMB+AD)の2群に分け、さらに、BMB+AD群から大脳皮質および大脳皮質下のみにBMBを認めるAD群(ポストン診断基準のprobableあるいはpossible CAA) (CAA+AD)を抽出した。認知機能はMini-Mental State Examination (MMSE)にて評価した。BMB-ADとBMB+AD間、およびBMB-ADとCAA+AD間において、頭部MRI、<sup>18</sup>F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>F-FDG PET)、<sup>11</sup>C-Pittsburgh compound-B PET (<sup>11</sup>C-PiB PET)を比較した。  
(倫理面への配慮)

本研究は、金沢大学及び先端医学薬学研究センターの倫理委員会で承認されている。

## C. 研究結果

### 1. 臨床的特徴と BMB の頻度、分布

・ AD において BMB は 23 例(16%)に認められた。BMB+AD 23 例中、CAA+AD は 11 例(7.8%)であった。MMSE は BMB-AD 群では  $21.2 \pm 3.6$ 、BMB+AD 群では  $21.9 \pm 3.6$ 、CAA+AD 群では  $20.8 \pm 4.1$  と各群間に差はなかった(表 1)。

表 1 BMB+AD、CAA+AD、BMB-AD の臨床的特徴

	BMB-AD	BMB+AD	CAA+AD
N (人)	117	23	11
年齢 (歳)	69±9	72±5	71±6
性別(男/女)	51/66	11/12	5/6
教育年数(平均)	11.4	10.8	11.3
MMSE(平均)	21.2	21.9	20.8

・ BMB+AD 群では BMB は側頭葉に最も多く分布し、次いで頭頂葉に分布していた。CAA+AD 群でも BMB が最も多く分布していたのは側頭葉であり、次いで後頭葉に多く分布していた(表 2)。

表 2 BMB の分布

	BMB+AD	BMB-AD
前頭葉	4	1
頭頂葉	19	12
側頭葉	27	5
後頭葉	15	6
深部白質	3	0
基底核/視床	8	0
脳幹	3	0
小脳	2	0

### 2. BMB と灰白質容量、脳糖代謝

・ BMB-AD 117 例と比較し、BMB+AD 23 例、CAA+AD 11 例は共に頭部 MRI において両側前頭葉、側頭葉などで灰白質容量が低下し(図 1)、FDG-PET

では被殻、島皮質などで FDG 集積が低下していた(図 2)。また、逆に頭頂葉や楔前部などでは灰白質容量が相対的に増加し(図 3)、楔前部では FDG 集積も増加していた(図 4)。

・ これらの BMB-AD との灰白質容量、FDG 集積の差は BMB+AD より CAA+AD において少ない傾向があった(図 1~4)。

図 1 BMB-AD と比較し、灰白質容量が低下している部位 (A) BMB+AD、(B) CAA+AD

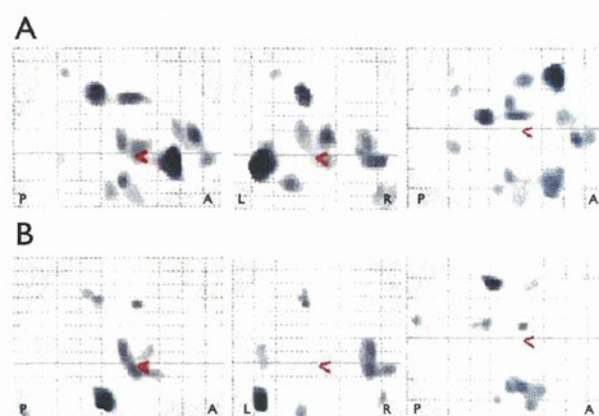


図 2 BMB-AD と比較し、FDG 集積が低下している部位 (A) BMB+AD、(B) CAA+AD

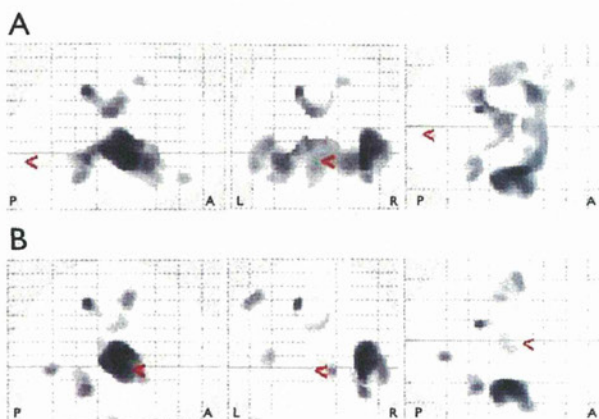


図3 BMB-ADと比較し、灰白質容量が増加している部位 (A) BMB+AD、(B) CAA+AD

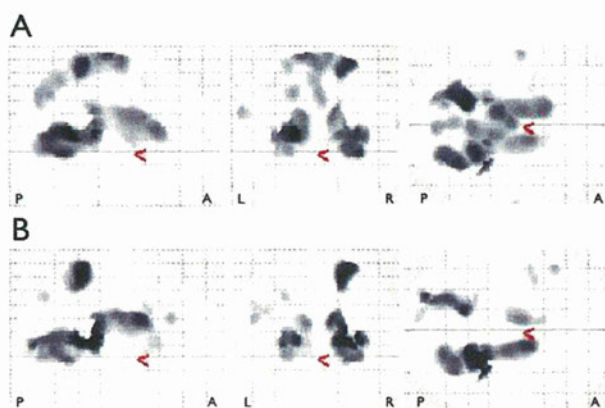
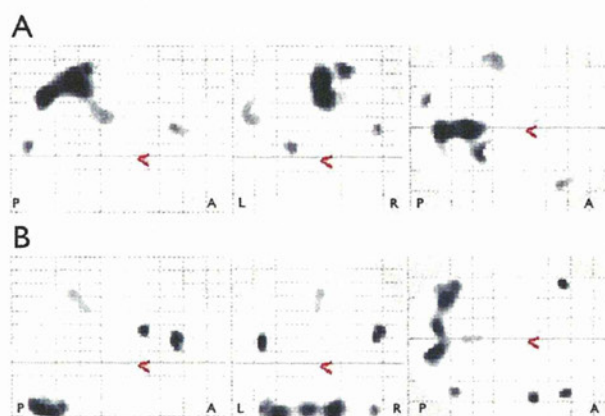


図4 BMB-ADと比較し、FDG集積が増加している部位 (A) BMB+AD、(B) CAA+AD



### 3. BMBと脳アミロイド沈着

・<sup>11</sup>C-PiB PETはBMB+AD群で4例施行し、そのうち1例はCAA+ADであった(図5)。BMB-AD群では11例に施行し得た。

・<sup>11</sup>C-PiBのStandardized Uptake Value Ratio (SUVR)は各群間において有意差はなく、BMBとPiB陽性部位との間に明らかな関連を認めなかった(表3)。

図5 CAA+AD群のAD患者の頭部画像

(A) 頭部MRI T2\*画像。左後頭葉にBMBを認める。  
 (B) 頭部<sup>18</sup>F-FDG PET画像。BMB部位のFDG集積低下を認める。  
 (C) 頭部<sup>11</sup>C-PiB PET画像。BMB部位のアミロイド沈着は比較的少ない。

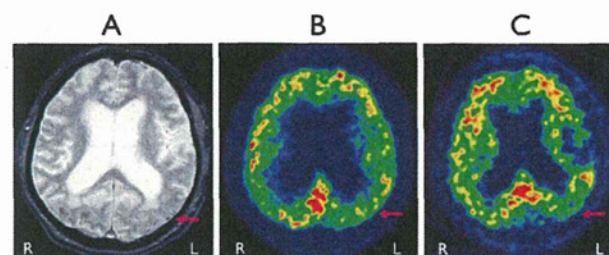


表3 各群における、大脳平均および大脳各部位の<sup>11</sup>C-PiB SUVR

	BMB+AD N=4	BMB-AD N=11	p値	CAA+AD N=1
大脳平均	1.38	1.54	0.3319	1.46
前頭葉	1.40	1.54	0.3413	1.50
頭頂葉	1.45	1.59	0.4328	1.51
側頭葉	1.33	1.50	0.2857	1.38
後頭葉	1.32	1.44	0.4253	1.37
p値	0.9943	0.9943		

### D.考察

ADにおけるBMB(CAA)の合併は認知機能への影響は明らかではないが、灰白質容量、脳糖代謝には影響することが示唆された。BMBが多い側頭葉に灰白質容量、糖代謝低下を認める傾向があることも上記を示唆している。

しかし、BMBを合併するADでは楔前部などADで特徴的な部位においては代謝が逆に保たれており、画像上のAD変化はむしろ軽微である可能性が示唆された。

また、BMBとPiB集積との間で明らかな関連を認めない要因として、ADでは脳実質に顕著なアミロイド沈着があるため、CAAの血管アミロイド沈

着の影響を検出しにくい可能性が考えられた。

## E.結論

BMB(CAA)はADにおいて、灰白質容量、糖代謝に影響を与える。

また、BMBとPiB集積部位には明らかな関連は認められない。

## F.研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Samuraki M, Matsunari I, Chen WP, Shima K, Yanase D, Takeda N, Matsuda H, Yamada M. Glucose metabolism and gray-matter concentration in apolipoprotein E ε4 positive normal subjects. *Neurobiol Aging*. 2012;33:2321-2323.
- 2) Shima K, Matsunari I, Samuraki M, Chen WP, Yanase D, Noguchi-Shinohara M, Takeda N, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M. Posterior cingulate atrophy and metabolic decline in early stage Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging*.2012;33:2006-2017.

### 2. 学会発表

- 1) Matsunari I, Samuraki M, Shima K, Wei-Ping Chen, Noguchi-Shinohara M, Ono K, Yoshita M, Miyazaki Y, Matsuda H, Yamada M. Hippocampal Glucose Metabolism is Reduced in Some, but not All Patients with Alzheimer's Disease: The Ishikawa Brain Imaging Study. Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine. Milan.2012:October 27-31.

## 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

## J-ADNI、US-ADNI、AIBL におけるアミロイドイメージング

### PET 画像による ApoE4 判定予測：SUVR 因子解析による判別モデル

分担研究者 佐藤 元<sup>1)</sup>

1) 国立保健医療科学院・政策技術評価研究部

#### 研究要旨

J-ADNI,US-ADNI,AIBL における初期 PiB アミロイド画像 PET の部位別 SUVR 値を基に、これらを規定する因子の検索を行い、これら因子得点による ApoE4 の予測・判別可能性を検討した。PiB アミロイド SUVR 値からは 2 因子が抽出され、これらは pons, cso とそれら以外の部位の SUVR 値に大きな因子負荷を有した。後者の因子は、正常群ならびに MCI 群において ApoE4 と有意な関連を示した。AD 群は、J-ADNI においてのみ有意な関連を有した。PiB アミロイド画像 SUVR 値の因子得点化により、効率的な ApoE4 判別さらには AD 発症リスクの予想が可能性として示された。

#### A.研究目的

アルツハイマー病 (AD) の発症に ApoE4 が強く関連することが知られるようになったが、AD の病態進行指標の一つである PiB アミロイドイメージング PET (SUVR 値) との関連については現在詳細な検討が加えられているところである。本研究においては、被験者の (各部位) SUVR 値を規定する潜在的因子の有無を検討し、存在した場合には、この因子により ApoE 検査結果の予測・判別が可能であるかを解析した。

#### B.研究方法

米国 ADNI、オーストラリア AIBL、日本の J-ADNI への参加被験者 (539 名) の初回 (ベースライン) データを用いて、(1) PiB アミロイド画像検査各部位の SUVR 値 (pons, cso, precuneus, pcgtoprecuneus, orbitalfrontal, frontal, temporal, parietal, occipital, primary sensorymotor, postcentralgyrus, sensorymotor, thalamus, ventralstriatum の各部位) を規定する潜在的因子の探索の抽出を行った。主因子解析により固有値 1 以上の因子を抽出、varimax 回転後の因子の因子負荷量を評価したのち、各被験者の因子得点を算出した。続いて、(2) 診断分類 (NL, MCI, AD) 別に、

これら因子得点による被験者の ApoE 検査結果の予測・判別可能性を、ApoE 検査結果を目的変数としたロジスティック回帰分析ならびに ROC・AUC の検討を行った。

(倫理面への配慮)

匿名化され個人特定がされない形のデータを利用して解析を行った。

#### C.研究結果

ADNI より AD34 名、MCI143 名、NL49 名、AIBL より各 29、41、120 名、J-ADNI より各 28、43、53 名のデータを抽出した。被験者全体の国別基本属性を表 1 に示す。

		age	female	mmse1	cdr	educ
JP	1	70.0	0.5	26.5	0.3	13.2
		6.3	0.5	3.4	0.3	2.6
US	2	76.4	0.4	26.2	0.5	16.2
		7.7	0.5	3.9	0.5	2.9
AU	3	73.8	0.5	27.2	0.3	.
		7.5	0.5	3.7	0.4	.
Total		74.0	0.5	26.7	0.4	15.5
		7.7	0.5	3.8	0.5	3.1

		JP			US			AU		
		NL	MCI	AD	NL	MCI	AD	NL	MCI	AD
apoe4+		30	17	11	13	29	8	73	16	7
apoe4-		16	15	11	5	35	11	47	25	20

表 1 被験者属性 (J-ADNI、US-ADNI、AIBL)

今回解析に用いた被験者全体の年齢平均は、正常群 66.4±4.6 歳、MCI 群 71.7±5.8 歳、AD 群 74.4±6.0 歳であった。

### J-ADNI データの解析

主因子法 (principal factors) によって抽出されたのは 8 因子 (正の固有値を有するもの) であり、このうち固有値 1 以上のものは 2 因子であった (表 2)。

Factor	Eigenvalue	Difference	Proportion	Cumulative
<b>Factor1</b>	<b>10.59975</b>	<b>9.21063</b>	<b>0.8312</b>	<b>0.8312</b>
<b>Factor2</b>	<b>1.38912</b>	<b>0.98747</b>	<b>0.1089</b>	<b>0.9402</b>
Factor3	0.40165	0.11547	0.0315	0.9717
Factor4	0.28618	0.19781	0.0224	0.9941
Factor5	0.08837	0.00895	0.0069	1.0011
Factor6	0.07942	0.02682	0.0062	1.0073
Factor7	0.05261	0.04131	0.0041	1.0114
Factor8	0.01130	0.01280	0.0009	1.0123
Factor9	-0.00150	0.00227	-0.0001	1.0122
Factor10	-0.00377	0.00815	-0.0003	1.0119
Factor11	-0.01192	0.00333	-0.0009	1.0109
Factor12	-0.01525	0.00348	-0.0012	1.0097
Factor13	-0.01874	0.08680	-0.0015	1.0083
Factor14	-0.10554	.	-0.0083	1.0000

LR test: independent vs. saturated:  $\chi^2(91) = 3988.92$  Prob> $\chi^2 = 0.0000$

表 2 因子抽出固有値 (因子回転前)

これら 2 因子の varimax 回転後の因子負荷量を表 3 に示す。第 1 因子は、pons、cso の 2 部位以外の部位の SUVR 値の因子負荷が大きく、第 2 因子は上記 2 部位の SUVR 値の負荷量が多い (因子負荷係数が 0.7 以上のものをゴシックで示した)。

Factor	Variance	Difference	Proportion	Cumulative
Factor1	9.69762	7.40636	0.7605	0.7605
Factor2	2.29125	.	0.1797	0.9402

LR test: independent vs. saturated:  $\chi^2(91) = 3988.92$  Prob> $\chi^2 = 0.0000$

Rotated factor loadings (pattern matrix)

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.0481	<b>0.8157</b>	0.3324
cso	0.3108	<b>0.7751</b>	0.3028
preuneus	<b>0.9595</b>	0.1657	0.0518
postprec's	<b>0.9582</b>	0.1736	0.0556
orbitalfr'l	<b>0.9633</b>	0.0617	0.0683
frontal	<b>0.9678</b>	0.1091	0.0514
temporal	<b>0.9519</b>	0.1287	0.0774
parietal	<b>0.9428</b>	0.2129	0.0658
occipital	<b>0.7753</b>	0.2400	0.3413
primaryse'r	<b>0.7699</b>	0.5433	0.1120
postcentr's	<b>0.8956</b>	0.3343	0.0861
sensorymo'r	<b>0.8483</b>	0.4540	0.0743
thalamus	<b>0.7154</b>	0.4534	0.2825
ventralst'm	<b>0.9365</b>	0.1171	0.1093

表 3 因子負荷量 (因子回転後)

因子回転後の因子得点係数を表 4、また診断分類群別の因子得点分布を図 1 に示す。

Scoring coefficients		
Variable	Factor1	Factor2
pons	-0.05312	0.29981
cso	-0.10477	0.33803
preuneus	0.17043	-0.46524
postprec's	0.07660	0.52771
orbitalfr'l	0.13694	-0.14349
frontal	0.18344	-0.53592
temporal	0.12597	-0.05051
parietal	0.12392	-0.15750
occipital	0.01687	-0.00584
primaryse'r	-0.07034	0.36377
postcentr's	0.14374	-0.23187
sensorymo'r	0.07080	0.59109
thalamus	-0.04806	0.18594
ventralst'm	0.13323	0.03238

method = regression  
based on varimax rotated factors

表 4 因子得点 (因子回転後)

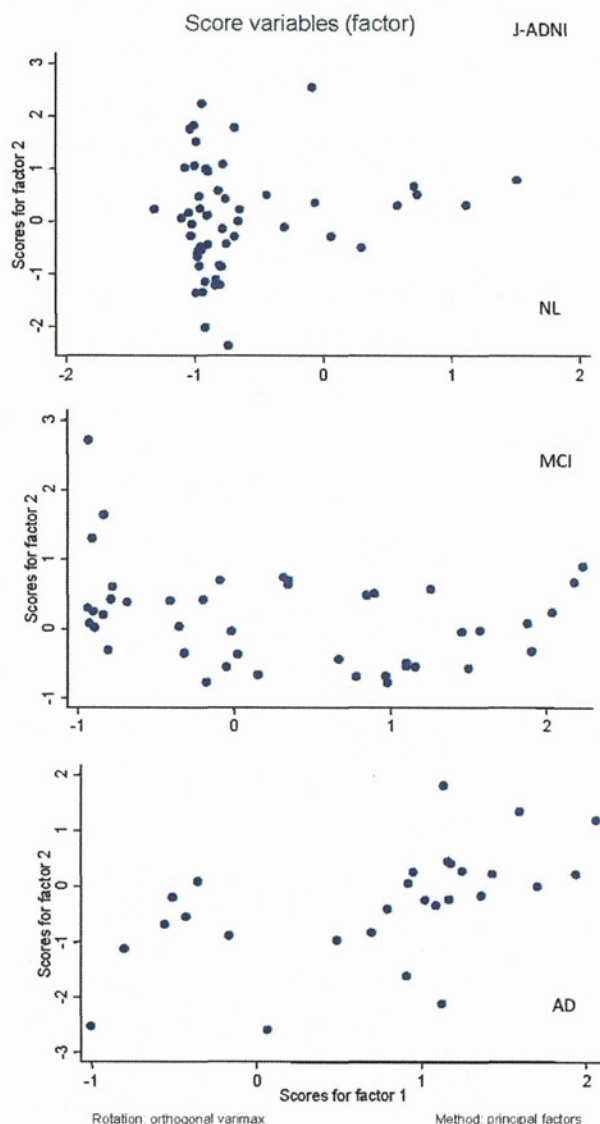


図 1 因子得点分布 (J-ADNI)

各因子得点による ApoE 検査結果の判別・予測をロジスティック回帰分析モデルにて行った (表 5)。



apoε4p		Odds Ratio	SD	P> z	[95% Conf. Interval]	
All	factor1	<b>3.25592</b>	<b>.8262506</b>	<b>0.000</b>	<b>1.980001</b>	<b>5.354045</b>
	factor2	1.093648	.2725134	0.719	.6710834	1.78229
NL	factor1	<b>9.337604</b>	<b>7.671077</b>	<b>0.007</b>	<b>1.866173</b>	<b>46.72174</b>
	factor2	1.203572	.421129	0.596	.6062301	2.389499
MCI	factor1	<b>4.495971</b>	<b>2.346197</b>	<b>0.004</b>	<b>1.616697</b>	<b>12.50312</b>
	factor2	1.559119	1.179094	0.557	.3541215	6.864458
AD	factor1	<b>19.0748</b>	<b>26.6871</b>	<b>0.035</b>	<b>1.229034</b>	<b>296.0438</b>
	factor2	.3157334	.2270682	0.109	.077118	1.292663

(all models)  $p < 0.0052$

表5 因子得点による ApoE4 の予測  
(J-ADNI、ロジスティック回帰分析)

各診断群別にみると、正常群、MCI群、AD群を通じて、第1因子は統計的に有意な正の関連（1より大きなOdds比）を有した（ $p < 0.05$ ）。第2因子は正常群、MCI群にて正の関連が、AD群では負の関連（1より小さなOdds比）がみられたが、何れも統計的有意水準には至らなかった。

J-ADNI被験者全体における本ApoE4陽性予測モデルの感受性、特異度、陽性的中率（PPV: positive predictive value）は、説明変数が因子1の場合には66.7%、84.5%、75.7%、説明変数が因子1と因子2の場合には69.0%、84.5%、76.3%となり、PPVは後者（2つの因子を用いた判別モデル）の方が成績がよい。

これら因子によるApoE4検査の予測・判別に関するROC（receiver operating characteristics）曲線（図2）ならびにAUC（area under ROC curve）を示す（表6）。

		ROC Area	SD	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]		p(diff)
All	factor1	0.7775	0.0499	0.67977	0.87524	<b>0.0040</b>
	factor2	0.5579	0.0582	0.44383	0.67193	
NL	factor1	0.7479	0.0875	0.57651	0.91932	0.2939
	factor2	0.6167	0.0886	0.44299	0.79034	
MCI	factor1	0.8314	0.0761	0.68219	0.98056	<b>0.0301</b>
	factor2	0.5294	0.1066	0.32040	0.73843	
AD	factor1	0.6860	0.1248	0.44126	0.93064	0.1247
	factor2	0.5455	0.1337	0.28337	0.80754	

表6 因子得点による ApoE 判別（AUC比較）

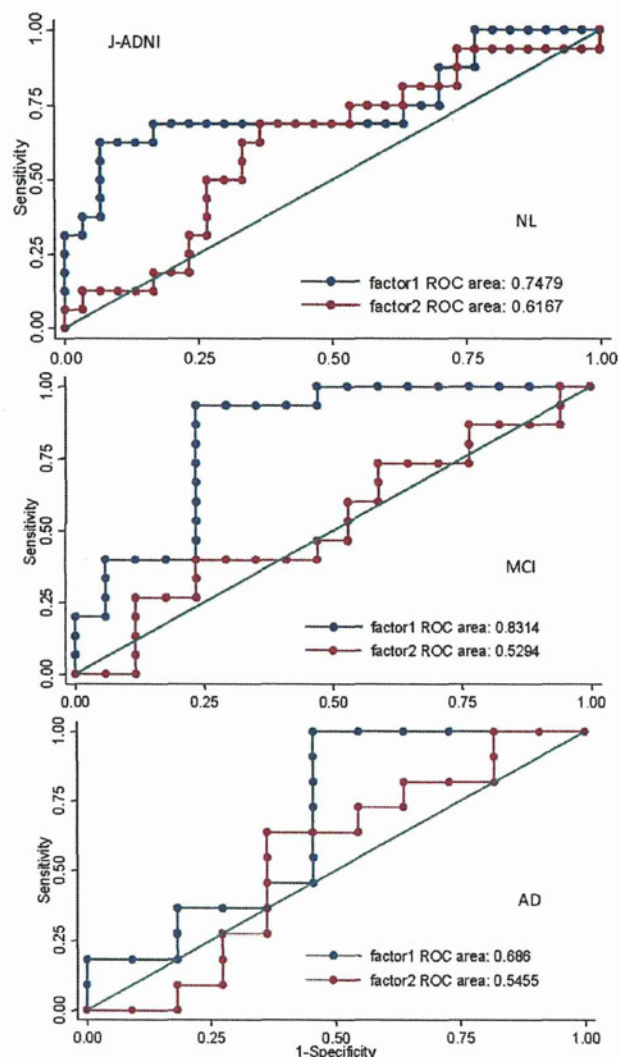


図2 因子得点による ApoE4 判別  
(J-ADNI、ROC)

AUCの比較検定を行うと、ロジスティック回帰分析の結果（説明変数としての各因子のOdds比の統計的有意水準）から示唆されるように、MCIに関する第1因子のAUCが最も大きく、正常群、AD群における第1因子AUCがそれに次ぐ。第2因子のAUCはMCI群においてのみ、第1因子AUCと比して有意に小さいという結果が得られた（ $p < 0.05$ ）。

### US-ADNIデータの解析

主因子法（principal factors）によって抽出された固有値1以上の因子は2因子であった。これら2因子のvarimax回転後の因子負荷量を表7に示す。

Factor	Variance	Difference	Proportion	Cumulative
Factor1	10.26608	8.50218	0.8079	0.8079
Factor2	1.76391		0.1388	0.9468

LR test: independent vs. saturated:  $\chi^2(91) = 7261.31$  Prob> $\chi^2 = 0.0000$

Rotated factor loadings (pattern matrix)			
Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.0632	<b>0.8076</b>	0.3437
oso	0.1428	<b>0.8280</b>	0.2941
precuneus	<b>0.9698</b>	0.0172	0.0592
postopreo's	<b>0.9709</b>	0.0344	0.0562
orbitalfr~l	<b>0.9667</b>	-0.0323	0.0645
frontal	<b>0.9717</b>	-0.0182	0.0555
temporal	<b>0.9757</b>	-0.0195	0.0477
parietal	<b>0.9626</b>	0.0635	0.0694
occipital	<b>0.8181</b>	0.2055	0.2885
primaryse~r	<b>0.8593</b>	0.3819	0.1157
postocentr~s	<b>0.9227</b>	0.2158	0.1020
sensorymo~r	<b>0.9067</b>	0.3118	0.0771
thalamus	<b>0.7999</b>	0.2902	0.2760
ventralst~m	<b>0.9364</b>	0.0520	0.1205

表7 因子負荷量 (US-ADNI、回転後)

第1因子は、pons、osoの2部位以外の部位のSUVR値の因子負荷が大きく、第2因子は上記2部位のSUVR値の負荷量大きい(因子負荷係数が0.7以上のものをゴシックで示した)。

各因子得点によるApoE検査結果の判別・予測をロジスティック回帰分析モデルにて行った(表8)。

US	apoe4p	Odds Ratio	SD	P> z	[95% Conf. Interval]
All	factor1	<b>2.475818</b>	<b>.6156621</b>	<b>0.000</b>	<b>1.520724 4.030762</b>
	factor2	<b>.480473</b>	<b>.1379505</b>	<b>0.011</b>	<b>.2737016 .8434528</b>
NL				model p = 0.1127	
MCI	factor1	<b>2.419511</b>	<b>.7258181</b>	<b>0.003</b>	<b>1.343939 4.355878</b>
	factor2	<b>.4194285</b>	<b>.1481034</b>	<b>0.014</b>	<b>.2099385 .837961</b>
AD				model p = 0.4322	

model p (for All and MCI) < 0.001

表8 因子得点によるApoE4判別 (US-ADNI)

統計的有意水準には至ったのはMCI群のみであり、第1因子は統計的に有意な正の関連(1より大きなOdds比)を、第2因子は負の関連(1より小さなOdds比)を有した( $p < 0.05$ )。

US-ADNI被験者全体における本ApoE4陽性予測モデルの感受性、特異度、陽性的中率(PPV: positive predictive value)は、説明変数が因子1の場合には70.6%、70.0%、70.6%、説明変数が因子1と因子2の場合には82.4%、64.0%、70.0%となり、PPVは前者の方が成績が良い。

これら因子によるApoE4検査の予測・判別に関

するROC(receiver operating characteristics)曲線(図3)ならびにAUC(area under ROC curve)を示す(表9)。

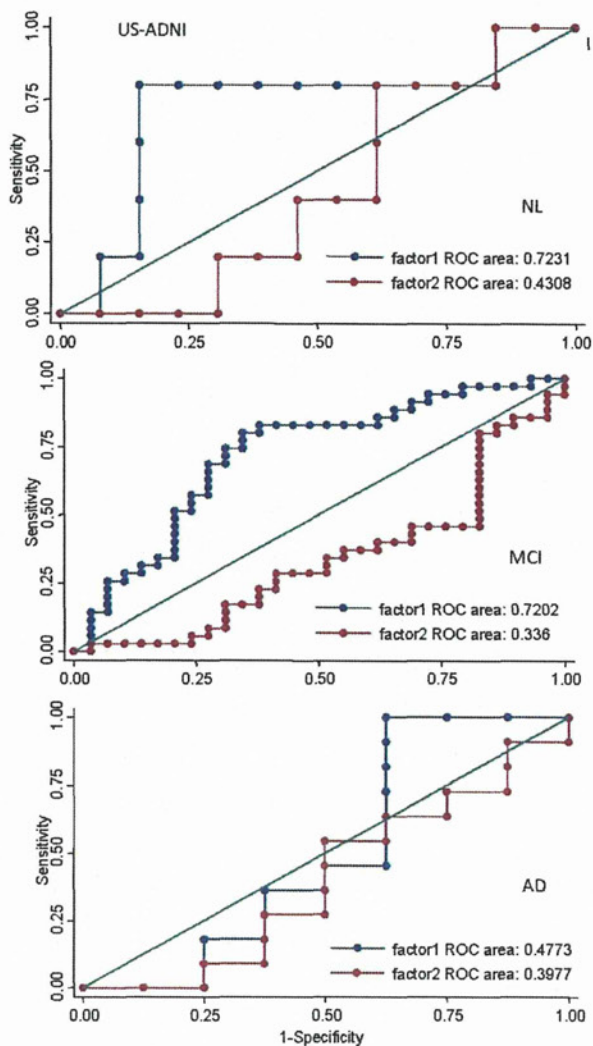


図3 因子得点によるApoE4判別 (US-ADNI、ROC)

US	ROC Area	SD	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]		p(diff)
All	factor1	0.7165	0.0533	0.61203 0.82091	<b>0.0000</b>
	factor2	0.3824	0.0563	0.27207 0.49264	
NL	factor1	0.7231	0.1640	0.40160 1.00000	<b>0.0376</b>
	factor2	0.4308	0.1424	0.15168 0.70986	
MCI	factor1	0.7202	0.0667	0.58951 0.85089	<b>0.0000</b>
	factor2	0.3360	0.0697	0.19939 0.47254	
Ad	factor1	0.4773	0.1640	0.15584 0.79871	0.7210
	factor2	0.3977	0.1448	0.11390 0.68156	

表9 因子得点によるApoE判別 (AUC比較)

AUCの比較検定を行うと、正常群およびMCI群における第1因子AUCが第2因子のAUCに比し

て有意に大きいという結果が得られた ( $p < 0.05$ )。

### AIBL データの解析

主因子法 (principal factors) によって抽出された固有値 1 以上の因子は 2 因子であった。これら 2 因子の varimax 回転後の因子負荷量を表 10 に示す。

Factor	Variance	Difference	Proportion	Cumulative
Factor1	10.74289	9.20938	0.8351	0.8351
Factor2	1.53351	.	0.1192	0.9543

LR test: independent vs. saturated:  $\chi^2(91) = 6580.94$  Prob> $\chi^2 = 0.000$

Rotated factor loadings (pattern matrix)			
Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.2616	<b>0.7901</b>	0.3073
cso	0.4047	<b>0.7877</b>	0.2157
precuneus	<b>0.9832</b>	-0.0049	0.0332
postprec's	<b>0.9843</b>	-0.0009	0.0311
orbitalfr'l	<b>0.9704</b>	0.0550	0.0553
frontal	<b>0.9729</b>	0.0235	0.0530
temporal	<b>0.9835</b>	0.0126	0.0326
parietal	<b>0.9762</b>	0.0637	0.0429
occipital	<b>0.8243</b>	0.0787	0.3148
primarye'r	<b>0.9188</b>	0.2973	0.0674
postcentr's	<b>0.9328</b>	0.1798	0.0979
sensorymo'r	<b>0.9386</b>	0.2530	0.0588
thalamus	<b>0.7875</b>	0.3004	0.2895
ventraIst'm	<b>0.9358</b>	-0.0085	0.1243

表 10 因子負荷量 (AIBL、因子回転後)

第 1 因子は、pons、cso の 2 部位以外の部位の SUVR 値の因子負荷が大きく、第 2 因子は上記 2 部位の SUVR 値の負荷量大きい (因子負荷係数が 0.7 以上のものをゴシックで示した)。

各因子得点による ApoE 検査結果の判別・予測をロジスティック回帰分析モデルにて行った結果を表 11 に示す。

AU	apoe4p	Odds Ratio	SD	P> z	[95% Conf. Interval]
All	factor1	<b>2.938225</b>	<b>.5554038</b>	<b>0.000</b>	<b>2.028546</b> <b>4.255838</b>
	factor2	.8131405	.1456305	0.248	.5724249 1.155082
NL	factor1	<b>2.707342</b>	<b>.7437934</b>	<b>0.000</b>	<b>1.580123</b> <b>4.638691</b>
	factor2	.7666308	.1749595	0.244	.4901468 1.199075
MCI	factor1	<b>6.673504</b>	<b>4.116719</b>	<b>0.002</b>	<b>1.991906</b> <b>22.35831</b>
	factor2	.9545213	.4739343	0.925	.3807042 2.525923
AD				model $p = 0.6126$	

(except for AD) model  $p < 0.001$

表 11 因子得点による ApoE4 の判別 (AIBL、ロジスティック回帰分析)

正常群および MCI 群において、第 1 因子は統計的に有意な正の関連 (1 より大きな Odds 比) を有した ( $p < 0.05$ )。第 2 因子には一貫して負の関連 (1 より小さな Odds 比) がみられたが、統計的に有意

な関係ではなかった。

AIBL 被験者全体における本 ApoE4 陽性予測モデルの感受性、特異度、陽性的中率 (PPV: positive predictive value) は、説明変数が因子 1 の場合には 62.0%、76.8%、72.2%、説明変数が因子 1 と因子 2 の場合には 63.0%、75.8%、71.6% となり、PPV は前者の方が成績がよい。

これら因子による ApoE4 検査の予測・判別に関する ROC (receiver operating characteristics) 曲線 (図 4) ならびに AUC (area under ROC curve) を示す (表 12)。

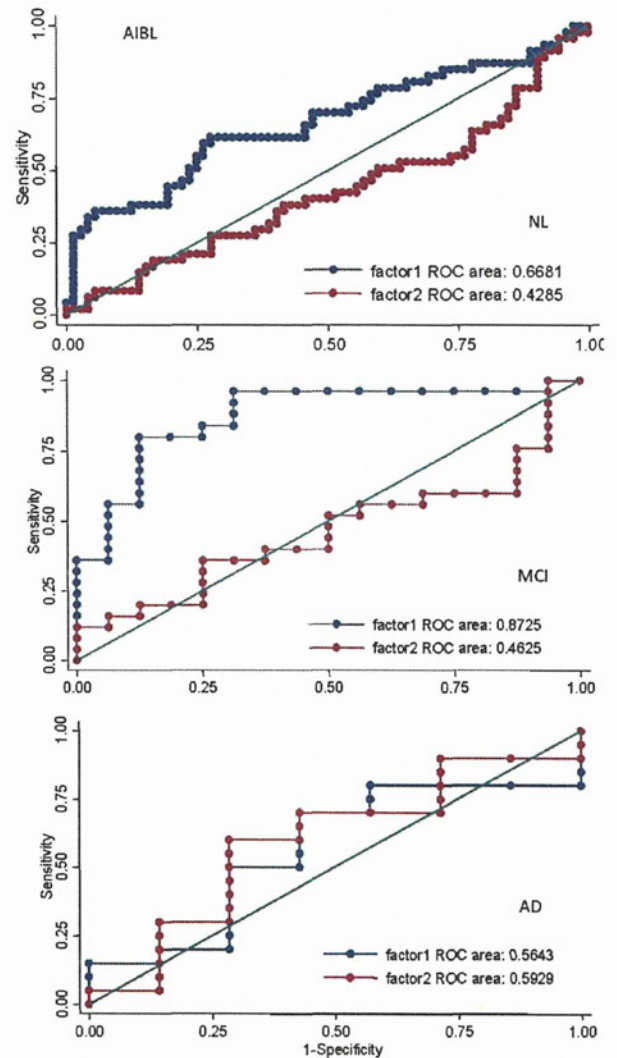


図 4 因子得点による ApoE4 判別 (ROC)

AU		ROC Area	SD	-Asymptotic Normal- [95% Conf. Interval]		p(diff)
All	factor1	0.7547	0.0361	0.68391	0.82547	<b>0.0000</b>
	factor2	0.4416	0.0424	0.35858	0.52471	
NL	factor1	0.6681	0.0536	0.56307	0.77322	<b>0.0014</b>
	factor2	0.4285	0.0555	0.31964	0.53733	
MCI	factor1	0.8725	0.0592	0.75646	0.98854	<b>0.0002</b>
	factor2	0.4625	0.0926	0.28105	0.64395	
AD	factor1	0.5643	0.1315	0.30664	0.82193	0.8174
	factor2	0.5929	0.1361	0.32604	0.85967	

表 12 因子得点による ApoE 判別 (AUC 比較)

AUC の比較検定を行うと、正常群、MCI 群において、第 1 因子 AUC は第 2 因子 AUC よりも有意に大きいという結果が得られた ( $p < 0.05$ )。

#### D. 考察

今回の解析結果から、PiB 集積を反映する各部位の SUVR 値は 2 要因に規定される (2 パターンに観察される) ものと考えられる。これら因子は ApoE4 の陽性/陰性と関連が見られ、中でも pons、cso 以外の部位からなる因子は (全てのスタディーにおいて) MCI 群の ApoE4 を予測・判別した。J-ADNI および AIBL においては正常群の ApoE4 とも統計的に有意な関連を示したが、AD 群において ApoE4 と関連を有したのは J-ADNI のみであった。

上記は、ApoE4 状態によって MCI 群さらには正常群においても、PiB 集積パターン (集積度) が異なることを示唆する。もっとも、各群における予測因子による ROC 曲線 (AUC) によれば、各スタディーを通じて MCI 群における ApoE4 判別能が大きい。

AD 群においては、ApoE4 の状態に依らず PiB 集積が進行するため、SUVR 値 (による予測因子) との関連が失われていくものと推察されるが、

J-ADNI においては、PiB アミロイド画像 SUVR 因子により ApoE4 が有意に判別されている。J-ADNI における AD 被験者が他スタディーの AD 被験者と比して早期の病態にあるなど、被験者特性の違いに起因した現象であるのか、あるいは真に (他のスタディー被験者と異なり、日本人においては) 正常から MCI、AD に至る病期を通じて SUVR 値と ApoE4

との関連が強いのかは不明である。この群は他の診断群に比して被験者数が少なく、今後より規模の大きなデータが利用可能となった時点で再検討することが望ましい。

今後、被験者数を大きくしてデータを蓄積し、本解析で用いた SUVR 値を基にした因子スコアを標準的に用いることにより、ApoE4 陽性リスクをある程度判別できるものと考えられる。

#### E. 結論

PiB アミロイドイメージング PET の SUVR 値は被験者の診断分類および部位によって差があるが、PiB 集積部位は 2 つの部位 (因子) に大別され、これらは ApoE4 の結果と関連が見られる。特に (正常群に比して) MCI 群において関連が大きく、ApoE4 陽性例では、SUVR 値の因子得点化を行うことによって、(MCI 群、さらには正常群に属する) 早期から ApoE4 の予測、従って AD 発症リスクの高い群の効率的な判別の可能性が示唆された。

今後、横断データに続いて、経時的追跡による縦断データの解析により、さらに検討を加えることが重要な課題である。

#### 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