

図 1. 80 歳以上の高齢認知症患者（全 25 名）

80 歳以上で臨床的には AD 型認知症が疑われた患者で PiB-PET が陰性であり、他の認知症が否定された場合は高齢者タウオパチーを最も疑う。表 1 はこれら PiB 陰性高齢者タウオパチー疑いの症例の詳細であるが AD に比べて女性よりも男性の割合が多いことが特徴である。また FDG-PET では左右差を示す症例が多かった。頭部 MRI では海馬萎縮があるものが大多数であるが左右差を示す症例は 2 例のみであった。頭頂側頭葉での糖代謝の低下は AD で特異的 (P1) であるが、これら PiB 陰性高齢者タウオパチー (疑) 症例でも P1 所見が多かった。

	年齢	性別	MMSE	HDSR	FDG-PET	海馬萎縮	MRI 左右差
1	80	M	29	28	N3	-	-
2	82	F	21	17	N3	-	-
3	81	M	21	16	N3	+	-
4	84	M	18	17	N3	++	-
5	81	M	22	26	P1R<L	++	-
6	87	F	19	20	P1R<L	+	R<L
7	85	F	19	16	P1R<L	++	-
8	83	F	24	N.P	P1R<L	+++	R<L
9	80	M	18	15	P1R<L	+	-
10	88	M	21	18	N.P	++	-
AV	83.1	F/M 4/6	21.2	19.2			
SD	2.8		3.3	4.7			

表 1. PiB-PET が陰性の 80 歳以上の高齢認知症患者、高齢者タウオパチーが疑われる症例の詳細

図 2 は表 1 の症例番号 3 の 81 歳男性の PiB-PET、FDG-PET 画像であるが、FDG-PET の 3DSSP 解析画像では両側内側側頭葉と前帯状回に限局した糖代謝の低下を認めており、局所的低下 (N3) で非 AD 型の FDG 所見である。海馬萎縮は認めるが、左右差は認めない。

図 3 は症例 8 の 83 歳女性であるが、左優位に頭頂側頭葉、前頭葉で糖代謝の低下をみとめ P1 の AD パターンである。頭部 MRI では左優位に側頭葉萎縮と側脳室拡大を認める。Coronal view では海馬の前方委縮や迂回回、扁桃体の萎縮を認めており、画像的には嗜銀顆粒性認知症が疑われた。

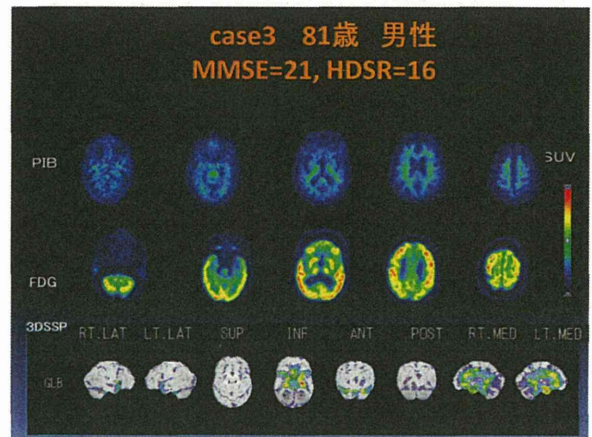


図 2. 症例 3 81 歳男性

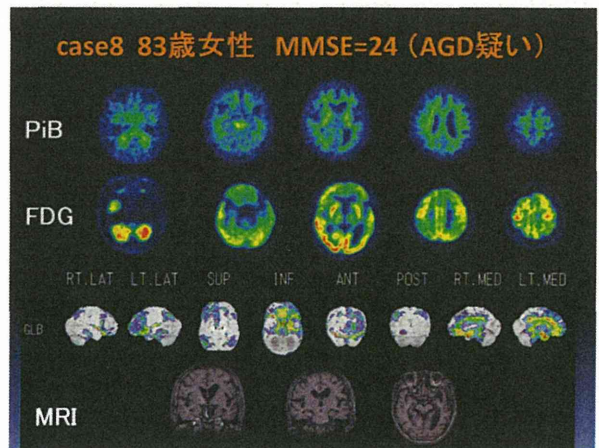


図 3. 症例 8 83 歳女性

表 2 は PiB-PET が陽性でアルツハイマー型認知症群の詳細である。PiB 陰性、高齢者タウオパチー (疑) 群に比べて女性が優位に多いが年齢、心理検査では両者の差はない。女性が優位であるのは AD

の特徴を反映している。FDG-PET では P1 の AD 型を示すものが多いが、局所的低下 (N3) で非 AD パターンの場合も認められた。また FDG-PET で糖代謝の左右差を認める症例も 15 例中 4 例認めた。MRI で萎縮の左右差を認めたものは 1 例のみであった。FDG-PET や MRI の所見を PiB 陰性高齢者タウオパチー (疑) 群と比較しても、特に両者に優位な差はないことが示された。

	年齢	性別	MMSE	HDS-R	FDG-PET	海馬萎縮	MRI
							左右差
1	82	F	21	17	N3	-	-
2	84	F	16	19	N3	++	-
3	85	F	26	22	N3	++	-
4	82	M	20	18	N3R/L	+	-
5	80	F	26	25	P1	+++	-
6	88	F	18	17	P1	+	-
7	82	F	16	14	P1	+++	-
8	80	F	N.P	7	P1	±	-
9	90	F	14	10	P1	+	-
10	85	M	19	16	P1R>L	++	R>L
11	80	F	25	28	P1R<L	+	-
12	82	F	22	22	P1R<L	+++	-
13	84	F	12	13	P1R<L	+	-
14	83	M	19	20	N.P	+	-
15	82	F	18	N.P	N.P	N.P	
AV	83.3	F/M 12/3	19.4	17.7			
SD	2.87		4.3	5.7			

表 2. PiB-PET が陽性=AD の 80 歳以上の高齢認知症患者症例の詳細

D. 考察

本研究では臨床的に AD と診断された 80 歳以上の高齢認知症患者の PiB-PET および FDG-PET 画像を検討した。PiB が陰性で非 AD 型認知症と考えられる症例は 4 割を占めていた。これら非 AD 型認知症の鑑別としては高齢者タウオパチーの可能性が高いと考えられる。高齢者タウオパチーは臨床的に

は AD との鑑別は非常に困難であり、FDG-PET や MRI で左右差がある場合は嗜銀顆粒性認知症が疑われるが、同様の所見は AD でも認められた。また FDG-PET での AD パターンは PiB 陰性群でも認められているため、MRI や FDG-PET のみで AD と高齢者タウオパチーの鑑別診断をすることは困難であり、PiB-PET の有用性が高いことが示された。ただし嗜銀顆粒性認知症では AD との混合病理もあり得るため、より詳細な検討としては剖検での最終確認が必要であると思われる。

E. 結論

80 歳以上の高齢認知症患者を診断する際には 80 歳以下に比べて非 AD 型認知症、特に高齢者タウオパチーの占める割合が高くなっていることを考慮すべきである。臨床的には高齢者タウオパチーと AD の鑑別は神経心理検査、FDG-PET や MRI だけでは非常に困難であるため、アミロイド PET の有用性が高いと考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamamoto K, Shimada H, Koh H, Ataka S, Miki T. Serum levels of albumin-amyloid beta complexes are decreased in Alzheimer's disease. *Geriatr Gerontol Int.* 2013 Sep 11 doi: 10.1111/ggi.12147. [Epub ahead of print]
- 2) 安宅鈴香, 嶋田裕之. ¹¹C PiB によるアミロイド PET. *映像情報メディカル.* 2013;6(45):542-547.
- 3) 嶋田裕之. DIAN 研究. *BRAIN & NERVE.* 2013;(10)1179-1184.
- 4) 嶋田裕之. 画像診断と新しい診断ガイドライン. *Dementia Japan.* 2013;(27) 324-333.

2. 学会発表

- 1) 安井昌彰, 嶋田裕之, 田沢周作, 高橋和弘, 和田康弘, 武田景敏, 田村暁子, 山本圭一, 伊藤和博, 安宅鈴香, 蔦田強司, 塩見進, 渡邊恭

良, 三木隆己. AD、MCIにおけるアミロイド蓄積と生化学的マーカーとの関連. 日本神経学会総会. 東京. 2013.5.

- 2) 嶋田裕之, 安宅鈴香, 正木秀樹, 中 弘志, 中西亜紀, 和田康弘, 渡邊恭良, 三木隆己. アミロイド蓄積と髄液バイオマーカーとの関連. 第55回日本老年医学会学術集会. 大阪. 2013.6.
- 3) 武田景敏, 嶋田裕之, 安宅鈴香, 田沢周作, 高橋和博, 和田康宏, 安井昌彰, 田村暁子, 山本圭一, 伊藤和博, 正木秀樹, 蔦田強司, 森啓, 渡邊恭良, 三木隆己. 原発性進行性失語 (Primary progressive aphasia: PPA) における PiB-PET の有用性. 第54回日本神経学会学術大会. 東京. 2013.6.1.
- 4) 武田景敏, 水田秀子, 安宅鈴香, 嶋田裕之, 三木隆己. Corticobasal syndrome の臨床像と画像診断-PiB-PETを用いた2例の検討-. 第37回日本高次脳機能障害学会. 松江. 2011.11.30.
- 5) K.Yamamoto, H.Shimada, Y.Yamakawa, S.Ataka, T,Miki. Serum Levels of Albumin-Amyloid Beta Complexes are Usable biomarker for Alzheimer's Disease. Alzheimer's Association International Conference. AAIC 2013. Boston. USA. 2013.
- 6) K.Yamamoto, H.Shimada, S.Ataka, T,Miki. Serum levels of albumin-amyloid beta complexes are useful for monitoring of progression of Alzheimer's disease. 21rd World Congress of Neurology. Vienna. Austria. 2013.

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

ファントムによるアミロイド PET 画像の画質と再構成条件の検討

分担研究者 千田道雄¹⁾
研究協力者 西尾知之¹⁾、井狩彌彦¹⁾

1) 先端医療センター

研究要旨

J-ADNI プロジェクトでは、アルツハイマー病研究のために多施設で脳の FDG とアミロイド PET イメージングが行われているが、このたび現行の J-ADNI 1 に続いて J-ADNI 2 が計画され、PET 施設数も用いる PET 薬剤の種類も増える。日本核医学会は認知症研究の PET 撮像のためのファントムによる画質基準を発表しており、アミロイドイメージングでは、分解能、雑音、均一性に加えて、灰白質へのわずかな放射能集積を描出するためのコントラストも必要とされている。そこで、J-ADNI 1 開始時に各施設で収集したファントム画像を用いて検討したところ、いずれのカメラも分解能は学会基準を満たしたが、コントラストは基準に達しないものがあった。また先端医療センターに設置された新しい PET/CT 装置(Discovery 690)でファントム試験を行った結果、¹⁸F-Florbetapir に相当する収集条件では容易に学会基準をすべて満たしたが、¹¹C-PiB および ¹⁸F-Flutemetamol の条件では雑音が大きくなる傾向が見られたため平滑化フィルターで後処理することで対応した。このように、PET カメラ毎にファントム試験によって必要な画質を確保するための再構成条件を定めることができ、多施設臨床研究の質の確保に有用と考えられた。

A.研究目的

2007 年より開始された J-ADNI (J-ADNI 1) では、PET 撮像施設にて収集される PET データの質を一定以上に保つため、事前に施設を訪問し検査体制や環境を調査するとともに、FDG を念頭にファントム実験を行って機種毎の画像再構成条件を決定した。続いて 2013 年に開始された J-ADNI 2 では、アミロイド PET 検査として、¹¹C-PiB に加えて ¹⁸F 製剤である Florbetapir と Flutemetamol が使用される。また PET 撮像施設も増え新しい PET カメラが加わる。このような背景のもとで、日本核医学会(以下、学会)は“認知症研究のための ¹⁸F-FDG とアミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像”の標準的プロトコールとファントム試験手順書を発表し、必要な分解能、雑音、均一性およびコントラストの基準を定めた。多施設研究ではさまざまな PET カメラが用いられるので、カメラ毎に基準を満たすことを確認し、あるいは基準を満たす画像再構成条件を決める必要がある。そこで、J-ADNI 1 開始の際の施設認定にて各施設で収集したファントム

画像を用いて、分解能とコントラストが学会基準を満たすかどうかを検討した。また、先端医療センターに最近設置された新しい PET/CT 装置(Discovery 690)でファントム試験を行い、3 種類のアミロイド PET 薬剤それぞれを想定した撮像条件で学会基準を満たすかどうかを検討した。

B.研究方法

1. J-ADNI 1 ファントムデータによる検討

J-ADNI 1 で取得した各施設の PET カメラ (5 メーカー、14 機種分) のホフマン 3D 脳ファントム(以下、ホフマンファントム) データより 30 分間の Static 画像を作成し、学会が定める“¹⁸F-FDG とアミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像のためのファントム試験手順書”(以下、ファントム試験手順書) の評価基準に沿って、分解能およびコントラストを評価した。

2. 最新機種によるファントムデータの検討

先端医療センターの GE 製 Discovery PET/CT

690にて、ファントム試験手順書に従ってファントム試験を行い、得られる画像の分解能やコントラスト、均一性、雑音について評価した。今回検討した画像再構成条件を Table 1 に示す。

Table 1 Discovery 690 で検討した再構成条件

パラメーター	設定
Matrix Size	128×128
DFOV	25.6 cm
Recon Type	Vue Point HD
Subset/Iteration	24 / 3
Post Filter	0.0
Z-Axis Filter	Standard
SharpIR	Off

① ファントム撮像

A) ホフマンファントム撮像

撮像開始時において、ホフマンファントムに 20 MBq (±5%)、視野外放射能として 170 cm φ × 320 mm 円筒型ファントムに 80 MBq (±5%)となるように減衰を考慮して放射能を封入。ホフマンファントムを視野中心に配置、その 30 cm 足側に円筒型ファントムを配置して 30 分間のリストモード収集を行った。

B) 円筒型ファントム撮像

ホフマンファントム撮像終了後、視野外放射能として使用した円筒型ファントムの放射能が 40 MBq (±5%)となるまで減衰を待ち、視野中心に配置して 30 分間のリストモード収集を行った。

② 模擬臨床画像の作成

A) ホフマンファントムによる模擬臨床画像

30 分間撮像したリストデータから、それぞれ FDG 相当画像 (1800 sec)、PiB 相当画像 (135 sec)、Flutemetamol 相当画像 (255 sec)、Florbetapir 相当画像 (710 sec)を切り出し、画像を作成した (Figure 1)。

それぞれの切り出し時間は、学会の標準的プロトコールに定められた (J-ADNI 2 で予定している) 各薬剤の投与量、脳への集積量および待機時間と撮像時間から想定されるカウントになるように決めた。

PiB 相当画像 (130 sec)および Flutemetamol 相当画像 (255 sec)については、後処理フィルターとして Gaussian フィルター (FWHM 4 mm)処理を行った画像も作成した。

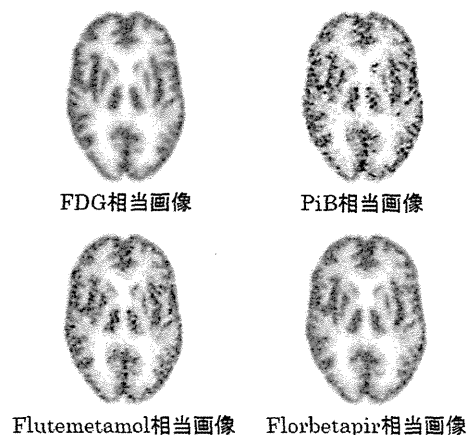


Fig. 1 ホフマンファントムの各種模擬臨床画像

B) 円筒型ファントムによる模擬臨床画像

30 分間撮像したリストデータから、それぞれ FDG 相当画像 (865 sec)、PiB 相当画像 (70 sec)、Flutemetamol 相当画像 (130 sec)、Florbetapir 相当画像 (750 sec)および全時間画像 (1800 sec)を切り出し、画像を作成した。さらに、PiB 相当画像 (70sec)および Flutemetamol 相当画像 (130 sec)については、後処理フィルターとして Gaussian フィルター (FWHM 4 mm) 処理を行った画像も作成した。

③ ファントムデータの評価

A) 分解能

ホフマンファントム FDG 相当画像とデジタルファントム画像の位置合わせを行った後、予め様々なフィルターサイズの 3D Gaussian フィルター処理を行ったデジタルファントム画像と視覚的に比較して分解能を評価した。

B) コントラスト

2.②A)で作成したホフマンファントムの各種模擬臨床画像とデジタルファントム画像の位置合わせを行った後、灰白質・白質に設定した関心領域 (region of interest, ROI) テンプレートをを用いて ROI 測定

を行った。ホフマンファントムは設計上、灰白質/白質の濃度比が4:1となるため、これが各種模擬臨床画像にてどの程度再現されるか、(1)式より%コントラストを求めて評価した。

$$\% \text{コントラスト} = \frac{\frac{GM_{PET} - 1}{WM_{PET}}}{\frac{GM_{digital} - 1}{WM_{digital}}} \times 100 \quad (1)$$

ここで GM_{PET} 、 WM_{PET} は、それぞれ対象とする PET 画像における灰白質及び白質の ROI 平均値、 $GM_{digital}$ 、 $WM_{digital}$ はデジタルファントム画像における灰白質及び白質の ROI 平均値である。

C) 均一性

2.②B)で作成した円筒型ファントムの全時間画像に対して、視覚的に不均一やアーチファクトの有無について評価した。次に、円筒型ファントム画像の中心スライスに 500 mm^2 程度の円形 ROI を 17 個設定し、これと同様の ROI を中心スライスの前後 40 mm のスライスにも設定した。(2)式より、計 51 個の ROI 値の平均に対する各 ROI の相対誤差を求めて評価した。

$$\Delta ROI_{mean} = \left(\frac{ROI_{mean}}{ROI_{TOT}} - 1 \right) \times 100 \quad (2)$$

ここで ROI_{mean} はそれぞれの ROI の平均値、 ROI_{TOT} は ROI 51 個の平均値である。

D) 雑音

2.②B)で作成した円筒型ファントムの各種臨床時間相当画像の中心スライスに 120 cm^2 程度の円形 ROI を設定し、(3)式を用いて変動係数 (Coefficient of Variation, CV) を求めて評価した。

$$CV = \frac{SD}{Ave} \times 100 \quad (3)$$

ここで SD は ROI の標準偏差、 Ave は平均値である。

なお Table 2 には、学会が定めるファントム試験手順書におけるファントム画像の分解能、%コントラスト、均一性、雑音の評価基準を示す。

Table 2 学会が定めるファントム試験の評価基準

評価項目	評価基準
分解能	$\leq 8 \text{ mm}$
%コントラスト	$\geq 55\%$
均一性	視覚的な不均一等なし $\Delta ROI_{mean} \leq \pm 5\%$
雑音の程度	$CV \leq 15\%$

(倫理面への配慮)

J-ADNI 研究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使用した。

C. 研究結果

1. J-ADNI 1 ファントムデータの評価

① 分解能

J-ADNI 1 で取得したホフマンファントムデータに対して分解能の評価を行った結果、14 機種全てのデータで FWHM 8 mm の Gaussian フィルター処理を行ったデジタルデータと同等以上の分解能が得られ、評価基準を満たした。

② コントラスト

J-ADNI 1 で取得したホフマンファントムデータに対して%コントラストの評価を行った結果を Fig. 2 に示す。大半の PET カメラにおいて%コントラストの値が 55% 以上となり評価基準を満たしたが、一部のカメラ (A, C, G, N) については 55% 未満となり、評価基準を満たさなかった。

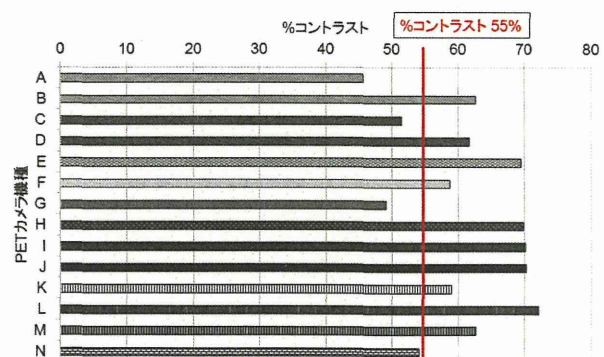


Fig. 2 J-ADNI 1 ファントムデータによる%コントラスト

2. 最新機種によるファントムデータの評価

① 分解能

ホフマンファントム FDG 相当画像に対して分解能評価を行った結果、FWHM 6 mm の Gaussian フィルター処理を行ったデジタル画像よりもやや分解能が高く、FWHM 4 mm のフィルター処理を行った画像よりも分解能が低かったため、当該 PET カメラの分解能は 5-6 mm 程度と判断し、これは評価基準を満たした。

② コントラスト

ホフマンファントムの各種模擬臨床画像に対して %コントラスト評価を行った結果、FDG 相当画像で 66.9 %、Florbetapir 相当画像で 66.6 %、Flutemetamol 相当画像で 66.9 %、PiB 相当画像で 66.0 %、Flutemetamol 相当 + Gauss 4 mm 画像で 61.4 %、PiB 相当 + Gauss 4 mm 画像で 60.1 %であり、全ての画像で評価基準を満たした。

③ 均一性

円筒型ファントムの全時間画像に対して視覚的評価を行った結果、不均一やアーチファクトは認められなかった。また、同画像に対する ROI 値より求めた ΔROI_{mean} は -2.7 ~ 2.9 %であり、評価基準を満たした (Fig. 3)。

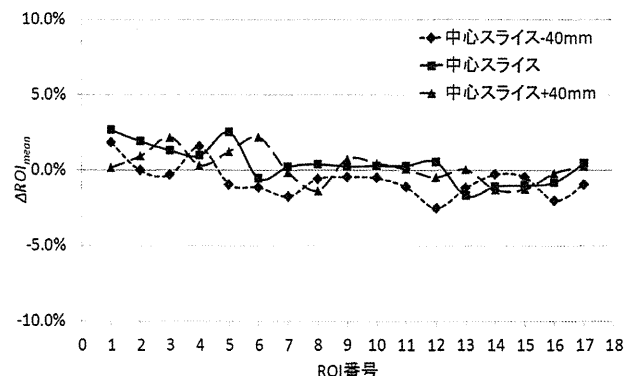


Fig. 3 各円形 ROI 相対誤差の変動

④ 雑音の程度

円筒型ファントムの各種模擬臨床画像に対して CV の評価を行った結果、FDG 相当画像では 8.3 %、PiB 相当画像では 29.2 %、Flutemetamol 相当画像では 21.6 %、Florbetapir 相当画像では 13.1 %であった。さらに、PiB 相当 + Gaussian フィルター

4 mm 画像では 11.8 %、Flutemetamol 相当 + Gaussian フィルター 4 mm 画像では 8.8 %であった。

D. 考察

J-ADNI 1 開始時の施設認定の際に取得したホフマンファントム画像は FDG を想定したもので、アミロイドイメージングの評価に用いるにはカウントが多すぎるが、理論的に分解能とコントラストはカウントに依存しないので、今回の検討に用いた。その結果、J-ADNI 1 で用いられている PET カメラ (国内で使用される PET カメラの大部分にあたる) は、分解能については 8 mm 以上を確保できると考えられる。しかし、コントラストについては 14 機種中 4 機種のカメラで %コントラストが評価基準 (55 % 以上) を満たさず、この内 3 機種は古い PET 専用機であった。これらの機種については学会基準が要求される研究に用いる場合、再検討が必要と考えられる。

最新機種である Discovery 690 のファントム試験では、学会の評価基準を満たすことが確認できた。このことから、新しい PET カメラについては、おそらく学会基準を十分満たすことが期待できる。ただし Discovery 690 でも、画像の雑音については、Flutemetamol 画像と PiB 画像で評価基準を満たさなかった。この 2 薬剤は減衰や投与量の関係で、十分なカウントが得られない撮像条件となっているためである。古い PET カメラでは、さらに画質が悪くなることが懸念される。J-ADNI 2 でも J-ADNI 1 と同様に、アミロイドイメージング剤の脳への集積程度については視覚的な評価が行われるため、雑音の大きい画像では正確な評価ができない可能性がある。そこで、Flutemetamol 検査および PiB 検査で得られる画像については Gaussian フィルター (FWHM 4 mm) 処理を行った画像も収集することで読影に対応できると考えられる。

E. 結論

J-ADNI 2 等の多施設研究では、学会が定めたフ

ァントム試験によって PET カメラ毎に適切な画像再構成条件を決定していくことができる。ただし、PiB 画像および Flutemetamol 画像については、得られる臨床画像の雑音を低減させ読影に支障をきたさないように、基本とする画像再構成条件に後処理として平滑化フィルターが必要となる場合がある。

F.研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G.知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

なし

健常者ならびに認知機能障害患者におけるアミロイド蓄積とタウ蛋白病変

分担研究者 須原哲也¹⁾

研究協力者 島田 斉¹⁾、樋口真人¹⁾、篠遠 仁^{1,2)}、伊藤 浩¹⁾

1) 放射線医学総合研究所 分子イメージングセンター、2) 神経内科千葉

研究要旨

Alzheimer 病、軽度認知機能障害、健常ボランティアにおける脳内アミロイド蓄積と脳内タウ蛋白病変を、各々^{[11C]PiB}と^{[11C]PBB3}で評価し、各々の分布の異同や臨床症状との関連などを検討した。アミロイド蓄積は軽度認知機能障害の時点で既に分布も蓄積程度もほぼ Alzheimer 病と同程度に達していたが、タウ蛋白病変の分布は嗅内皮質から徐々に新皮質へと広がり、認知機能障害が重度になるにつれてタウ蛋白病変の蓄積程度も増加していた。

A.研究目的

Alzheimer 病 (AD) の背景病理は、アミロイドβ 蛋白 (Aβ) の蓄積と異常にリン酸化したタウ蛋白の凝集に始まり、これらが一連の神経炎症や神経伝達異常を引き起こし、最終的に神経細胞死に至ると想定されている。近年登場した生体内の Aβ を可視化するアミロイドイメージング技術により、AD の病態研究は急速な進歩を遂げた。しかしながら健常者から軽度認知機能障害 (MCI) を経て AD を発症する過程において、Aβ 蓄積とタウ蛋白病変がどのように出現し、臨床症状と関連するののかについては、今まで知見が乏しかった。

我々は独自に新規のタウイメージング用 PET リガンドである^{[11C]PBB3}を開発し、前臨床試験及び予備的な臨床研究において、タウ蛋白病変への高い親和性と選択性が認められることがわかってきている。

本研究では健常者ならびに認知機能障害患者におけるアミロイド蓄積とタウ蛋白病変の分布を PET と^{[11C]PiB}ならびに^{[11C]PBB3}を用いて評価し、各々の分布の異同ならびに臨床症状との関連について検討を行う。

B.研究方法

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。

対象

対象は臨床診断基準に則り診断された AD 14 例、MCI 7 例、健常高齢者 16 例。

※但し本研究においては、^{[11C]PiB} PET の小脳を参照とした standardized uptake value 比 (SUVR) 画像を用いた視覚判定により、AD 及び MCI 患者は全例 PiB 集積陽性 (PiB (+))、健常高齢者は全例 PiB 集積陰性 (PiB (-)) と判断した症例のみを対象として組み入れた。

神経心理

Mini-mental state examination (MMSE)、clinical dementia rating scale (CDR) などによる評価を行った。

PET 撮像と解析

70 分間の^{[11C]PBB3} PET ならびに^{[11C]PiB} PET を施行し、前者は投与後 30-70 分、後者は投与後 50-70 分の加算画像を小脳皮質の集積で標準化した SUVR 画像の作成を行い、^{[11C]PBB3} 集積の特徴と^{[11C]PiB} 集積との異同、臨床症状との関連について検討した。

MRI 撮像

PET と同日に 3.0T MRI (GE 3.0T Excite system) を用いて、3D-T1 強調画像水平断の撮像を行った。

C. 研究結果

対象被験者間で年齢、性別に有意な差はなかった。AD および MCI 症例において、 $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 集積の乏しい側頭葉内側面に $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の強い集積を認めた (図 1)。

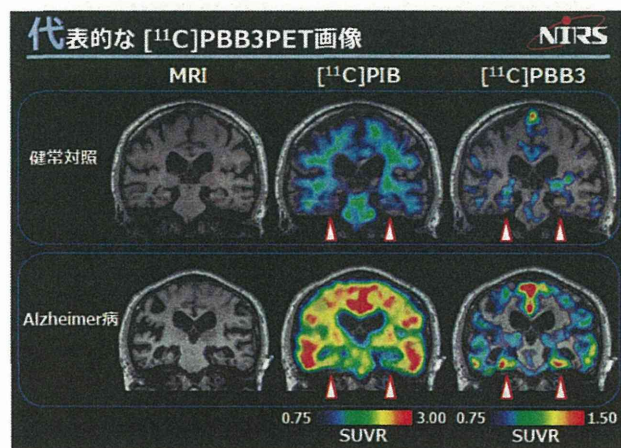


図 1. 代表的なタウ PET 画像

AD では大脳皮質に A β 蓄積を反映する $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ の集積を認めるが、傍海馬領域における集積は乏しい。一方 $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ は傍海馬領域に強い集積を認めるが、これは同部位が A β 蓄積に乏しくタウ蛋白病変が豊富であることを反映した結果と判断される。

$[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ の集積は認知機能障害の程度が強くなるに従い、辺縁系から新皮質に及んだ (図 2)。

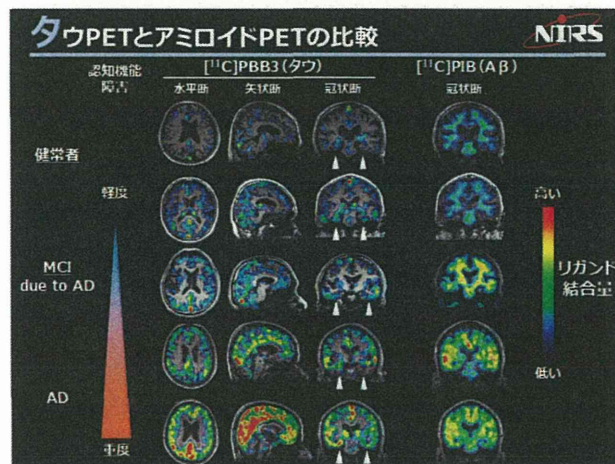


図 2. A β 蓄積とタウ蛋白病変の比較

A β 蓄積は MCI の時点で既に AD と同等程度の広がりを持って蓄積しており、その後は変化が乏しい。タウ蛋白病変は嗅内皮質から始まり、認知機能障害が重度になるにつれ徐々に新皮質へ及ぶ。

健常高齢者でも側頭葉内側面に $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 集積を認める症例では、傍海馬領域に軽度の萎縮を認めた。

認知機能障害の重症度の指標である CDR sum of boxes と PET で測定した A β 、タウの蓄積量の関係を見ると、大脳皮質の $[^{11}\text{C}]\text{PBB3}$ 集積が高い (タウの量が多い) ほど CDR sum of boxes のスコアは高く、有意な正の相関を示した ($p = 0.002$, $r^2 = 0.414$)。一方、大脳皮質の $[^{11}\text{C}]\text{PiB}$ 集積 (A β 蓄積量) と CDR sum of boxes のスコアの間には有意な相関を認めなかった ($p = 0.179$) (図 3)。

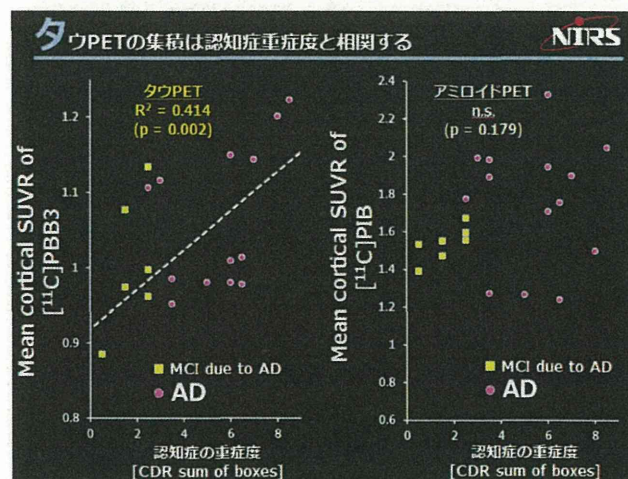


図 3. A β 蓄積/タウ蛋白病変と認知症重症度

タウ蛋白病変は認知症の重症度 (CDR sum of boxes) と有意な正の相関を認める。一方 A β 蓄積と認知症重症度の間には有意な相関を認めない。

D. 考察

PET で評価した A β 蓄積とタウ蛋白病変は、AD においては外側側頭葉や前頭葉、頭頂葉などにおいてその分布に重なりを認めたが、一方で傍海馬領域において A β 蓄積は乏しくタウ蛋白病変は顕著であるという差を認めた。

さらに PET で評価した A β 蓄積は MCI の時期には既に AD と同程度の広がりを持っており、以後は認知機能障害が重度になっても蓄積程度に著変はなかったが、タウ蛋白病変は、嗅内皮質から広がり、認知症が重度になるにつれて新皮質に及んでいた。これはタウ蛋白病変の病理学的な進展様式仮説にも類似していた。また、タウ蛋白病変の蓄積程

度は認知症の重症度と正の相関を認め、PET を用いたタウ蛋白病変の定量測定は、AD における重症度の客観的指標となり得る可能性を示唆するものと思われた。

本研究を進める過程で、A β 蓄積を認めないために解析から除外した MCI 症例の一部で、 ^{11}C]PBB3 集積を認める症例が散見された。これらの症例の中には、顕著な近時記憶障害が前景に立つ認知機能障害を認め、左右差を伴う迂回回りの萎縮を呈する症例を認めた。同症例の臨床症状や形態学的変化は 4repeat tauopathy の一種である嗜銀顆粒性認知症の特徴と類似しており、非 AD 性タウオパチーの発症前のタウ蛋白病変の蓄積を捉えられている可能性が示唆された。

さらに preliminary な解析として、A β 蓄積を認めない若年者を含む健常対象群 21 例において、年齢と ^{11}C]PBB3 集積が相関する部位を全脳で探索的に検討すると、左側の嗅内皮質を含む側頭葉内側面に有意な正の相関を示す領域を認めた。このことはタウ蛋白病変の蓄積が A β 蓄積とは独立して起こりうることを示唆している可能性があり、今後さらに多数例での解析が必要と考えられた。

E. 結論

^{11}C]PBB3 と ^{11}C]PiB を用いた PET 検査で、健常者ならびに MCI/AD 患者における A β 蓄積とタウ蛋白病変の分布の異同と、臨床症状との関連の一端が明らかとなった。今後さらなる多数例での縦断的なデータ集積を行い、様々な臨床症状と各々の病理変化の関連を検討することが、認知症病態の解明と新規治療戦略の確立に重要と考えられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito H, Shimada H, Shinotoh H, Takano H, Sasaki T, Nogami T, Suzuki M, Nagashima T, Takahata K, Seki C, Kodaka F, Eguchi Y, Fujiwara H, Kimura Y, Hirano S, Ikoma Y, Higuchi M, Kawamura K, Fukumura T, Böo

EL, Farde L, Suhara T. Quantitative Analysis of Amyloid Deposition in Alzheimer Disease Using PET and the Radiotracer ^{11}C -AZD2184. *J Nucl Med*. 2014 Apr;14: [Epub ahead of print]

- 2) Sato K, Fukushi K, Shinotoh H, Shimada H, Hirano S, Tanaka N, Suhara T, Irie T, Ito H. Noninvasive k3 estimation method for slow dissociation PET ligands: application to ^{11}C]Pittsburgh compound B. *EJNMMI Res*. 2013 Nov 16;3(1):76.

- 3) Ito H, Shinotoh H, Shimada H, Miyoshi M, Yanai K, Okamura N, Takano H, Takahashi H, Arakawa R, Kodaka F, Ono M, Eguchi Y, Higuchi M, Fukumura T, Suhara T. Imaging of amyloid deposition in human brain using positron emission tomography and ^{18}F]FACT: comparison with ^{11}C]PIB. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2013 Nov 14. [Epub ahead of print]

- 4) Mori T[†], Shimada H[†], Shinotoh H, Hirano S, Eguchi Y, Yamada M, Fukuhara R, Tanimukai S, Zhang MR, Kuwabara S, Ueno S, Suhara T. Apathy correlates with prefrontal amyloid β deposition in Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014 Apr;85(4):449-55.

[†]: equally contributed

- 5) Maruyama M[†], Shimada H[†], Suhara T, Shinotoh H, Ji B, Maeda J, Zhang MR, Trojanowski JQ, Lee VM, Ono M, Masamoto K, Takano H, Sahara N, Iwata N, Okamura N, Furumoto S, Kudo Y, Chang Q, Saido TC, Takashima A, Lewis J, Jang MK, Aoki I, Ito H, Higuchi M. Imaging of tau pathology in a tauopathy mouse model and in Alzheimer patients compared to normal controls. *Neuron*. 2013;79(6):1094-1108.

[†]: equally contributed

2. 学会発表

- 1) 島田 斉. タウを見る、タウで診る！-次世代型認知症研究の幕開け-. 第 17 回認知症を語る会. 東京. 2014.2.
- 2) 島田 斉. PET で見えた！放医研から世界へ広がるタウイメージング研究. 第 8 回画像診断セミナー. 千葉. 2014.2.
- 3) 島田 斉. タウイメージング-どこまで何が見えるのか？-. AD 研究会画像診断サブコミッティ. 東京. 2014.2.
- 4) Shimada H, Higuchi M, Shinotoh H, et al. Tau deposition estimated by [¹¹C]PBB3 PET in Alzheimer's disease, MCI with and without amyloid deposition, and cognitive healthy subjects. Human Amyloid Imaging Conference. Miami, USA. 2014.1.
- 5) 島田 斉. アルツハイマー病および非アルツハイマー型認知症のタウイメージング. (独)放射線医学総合研究所 第 8 回分子イメージング研究センターシンポジウム. 東京. 2013.12.
- 6) 島田 斉, 平野成樹, 篠遠 仁, 他. [¹¹C]PBB3 PET によるタウイメージング. 第 31 回千葉大学神経内科教室例会. 千葉. 2013.12.
- 7) 島田 斉. アルツハイマー病の画像診断 -現状と展望-. 平成 25 年度日本神経学会 関東・甲信越地区生涯教育講演会. 東京. 2013.12.
- 8) Suhara T, Shimada H, Maruyama M, et al. In vivo PET imaging of tau pathology in Alzheimer patients compared to normal controls. 52nd Annual Meeting of American College of Neuropsychopharmacology (ACNP). Florida, USA. 2013.12.
- 9) 島田 斉, 篠遠 仁, 平野成樹, その他. [¹¹C]PBB3 PET によるタウイメージング. 第 31 回日本認知症学会学術集会. 長野. 2013.11.
- 10) 島田 斉, 篠遠 仁, 平野成樹, その他. In vivo visualization of tau pathology using [¹¹C]PBB3 PET. 第 53 回日本核医学会学術総会. 福岡. 2013.11.
- 11) 島田 斉. 画像で何が見えるのか？-パーキンソン病及び関連疾患における分子イメージング-. 第 9 回 Western Chiba Neurological Seminar. 千葉. 2013.10.
- 12) 島田 斉. コリン神経イメージング研究-レヴィ小体関連疾患を中心に-. Neurology SPECT 定量検討会. 東京. 2013.10.
- 13) 島田 斉. どれだけ早期に認知症が診断できるのか？. 千葉市医師会認知症研究会. 第 10 回市民公開講座. 千葉. 2013.10.
- 14) 島田 斉. タウイメージングは認知症臨床をどう変えるか？. PET サマーセミナー2013. 石川. 2013.8.
- 15) 島田 斉. 認知症のイメージング. 分子イメージングサマーセミナー. 兵庫. 2013.8.
- 16&17) Shimada H, Higuchi M, Ikoma Y, et al. In vivo visualization of tau pathology in Alzheimer's disease patients by [¹¹C]PBB3-PET. AAIC2013(国際アルツハイマー病会議) & AIC. Boston, USA. 2013.7.
- 18) 島田 斉. 失敗例に学ぶ-批判的吟味による自験例の考察-. 千葉市医師会認知症研究会. 千葉. 2013.5.
- 19) 島田 斉. その治療の意義、語れますか？～分子イメージングが紡ぐ認知症治療戦略～. 愛宕認知症カンファレンス. 東京. 2013.5.

G.知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得
樋口真人, 須原哲也, 丸山将浩, 張 明栄, 島田 斉.
脳内に蓄積したタウタンパク質をイメージングするための新規化合物.
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

特発性正常圧水頭症における脳内アミロイド沈着と

シャント術による治療反応性の関連

分担研究者 田代 学¹⁾

研究協力者 平岡宏太良¹⁾、成田 渉²⁾、菊池大一²⁾、馬場 徹²⁾、菅野重範²⁾、
飯塚 統²⁾、岡村信行³⁾、古川勝敏⁴⁾、荒井啓行⁴⁾、岩田 錬⁵⁾、森 悦朗²⁾、谷内一彦^{1),3)}

1) 東北大学サイクロトロン・RIセンター サイクロトロン核医学研究部、

2) 東北大学大学院医学系研究科 高次機能障害学分野、3) 同 機能薬理学分野、

4) 東北大学加齢医学研究所 老年医学研究分野、

5) 同サイクロトロン・RIセンター 核薬学研究部

研究要旨

[¹¹C]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アミロイドβ蛋白を標的とした陽電子断層撮影 (Positron Emission Tomography、以下 PET) 用プローブである。特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus、以下 iNPH) の 18.5-67.6%においてアミロイド病変を認めたとの病理報告があり、アルツハイマー病やレビー小体型認知症との鑑別もしくは合併が iNPH の診断時に問題となることがある。本研究の目的は、iNPH において脳脊髄液シャント術前にアミロイド PET イメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連をみることである。脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例に対し、[¹¹C]BF-227 PET を用いた脳アミロイドイメージングを行い、standardized uptake value (SUV) の対小脳比である SUV ratio (SUVR) をアミロイド沈着の指標とした。iNPH の大脳皮質 SUVR と、これまでに[¹¹C]BF-227 PET の撮像を行った健常高齢者群 10 例、アルツハイマー病患者群 10 例の大脳皮質 SUVR と比較した。iNPH 例については PET 撮像後脳脊髄液シャント術を行い、3 カ月後に iNPH グレーディング・スケール、3m 起立歩行試験、ミニ・メンタルステート試験などにより治療効果を評価した。iNPH 群の SUVR は 1.15 ± 0.09 、健常高齢者群は 1.12 ± 0.04 、アルツハイマー病患者群は 1.27 ± 0.05 であった。アミロイド PET の結果と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連性について検討した。

A.研究目的

近年、超高齢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。[¹¹C]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。これまでにこのプローブを用いて、日本人のアルツハイマー病 (Alzheimer's Disease、以下 AD) 患者や軽度認知障害患者を対象として臨床評価が進められてきた。この[¹¹C]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 (図 1)。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ている。

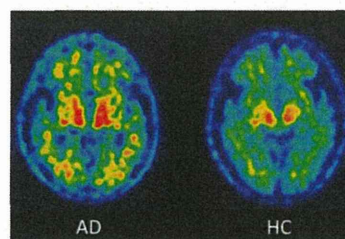


図 1. アルツハイマー病患者 (AD) と健常高齢者 (HC) の[¹¹C]BF227 PET の SUVR 画像。AD において[¹¹C]BF-227 の取込みの上昇がみられる。

正常圧水頭症は歩行障害、認知障害、排尿障害の三徴を有し、脳室拡大を認めるが髄液圧は正常で、髄液シャント術によって症状の改善が得られる病態として Hakim、Adams らによって 1965 年に報告された。正常圧水頭症のうちクモ膜下出血や髄膜炎などの先行疾患を認め原因の明らかなものは二次性正常圧水頭症と分類されるが、原因の明らかでないものもあり特発性正常圧水頭症 (idiopathic normal-pressure hydrocephalus ; 以下 iNPH) と呼ばれる。iNPH は老年期に発症することより、高齢社会、超高齢社会を迎えた日本を含めた先進国において治療可能な認知症性疾患として近年益々注目を浴びている。2004 年に正常圧水頭症研究会の特発性正常圧水頭症診療ガイドライン作成委員会によって特発性正常圧水頭症診療ガイドラインが出版された。国際的にも 2005 年に診療ガイドラインが出版され、これらを通じて iNPH はより正しく認識されるようになりつつある。しかし iNPH は最初の報告以来既に 50 年近く経過しても未だに「特発性」の接頭語がついたままであり、どのような病因でいかなる機序で生じてくるのかは未だ解明されていない。疾患の解明の基礎となる病理学、疫学の研究さえほとんどなされていない。

iNPH に関する病理研究で、18.5-67.6%の iNPH の患者において大脳皮質に老人斑や神経原線維変化といったアルツハイマー病の病理変化を認め、iNPH の患者では一般高齢者と比べてアルツハイマー病理を伴う確率が高いことが示唆されている。アミロイド前駆体蛋白の段階的蛋白分解の結果生成され細胞外に恒常的に放出されるアミロイドβ蛋白が何らかの条件によって不溶化し、老人斑などとして細胞外で集積・凝集すると神経細胞を傷害し、発症を導くという「アミロイド仮説」が AD の発症機序としていわれているが、脳脊髄液中のアミロイドβ蛋白の濃度が iNPH では AD と同様に低下していたと報告されており、iNPH では髄液循環障害があるためクリアランスが低下してアミロイドβ蛋白が脳内に蓄積するという仮説もあり、AD の病理変化が iNPH の病態に関与している可能性が示唆される。

また Hamilton ら (2010) の研究では、髄液シャント術時に行った前頭葉皮質の生検による組織検査における AD 病理所見の程度と、髄液シャント術による症状の改善に負の相関がみられ、iNPH における AD 病理の合併と髄液シャント術の治療効果についての関連が示唆されている。

我々は iNPH の患者を対象として PET (Positron Emission Tomography ; 陽電子放射断層撮影) による脳画像を用いた臨床研究を行った。本研究の目的は、iNPH において脳脊髄液シャント術前にアミロイド PET イメージングを行い、脳内アミロイド沈着と脳脊髄液シャント術による治療反応性の関連をみることである。

B.研究方法

脳脊髄液シャント術を予定している probable iNPH 11 例 (平均年齢 78.1 歳、男女比 4 : 7) に対し、 $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET を用いた脳アミロイドイメージングを行い、小脳を参照領域とした大脳皮質の標準取込値 (Standardized Uptake Value) の比 SUV ratio (以下 SUVR) をアミロイド沈着の指標とした。iNPH の大脳皮質 SUVR と、これまでに $[^{11}\text{C}]\text{BF-227}$ PET の撮像を行った健常高齢者群 10 例 (平均年齢 70 歳、男女比 6 : 4)、AD 患者群 10 例 (平均年齢 69.9 歳、男女比 1 : 9) の大脳皮質 SUVR と比較した。iNPH 例については PET 撮像後脳脊髄液シャント術を行い、3 カ月後に iNPH グレーディング・スケール、3m 起立歩行試験、ミニ・メンタルステート試験 (MMSE) などにより治療効果を評価した。

C.研究結果

iNPH 群の SUVR は 1.13 ± 0.073 、健常高齢者群は 1.09 ± 0.035 、AD 患者群は 1.24 ± 0.053 であった (図 2)。iNPH において大脳皮質 SUVR とシャント術による認知機能スケールの改善に有意な相関を認め (教育歴を制御変数に入れた偏相関、 $p < 0.05$)、アミロイドの蓄積量が多いほど、シャント術による認知機能の改善は小さかった (図 3)。

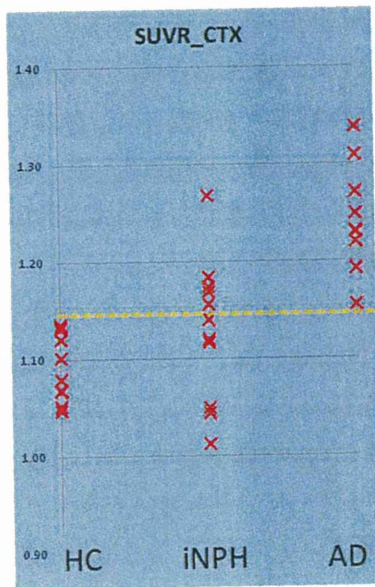


図 2. 健常高齢者 (HC)、iNPH 患者、AD 患者の脳皮質 SUVR

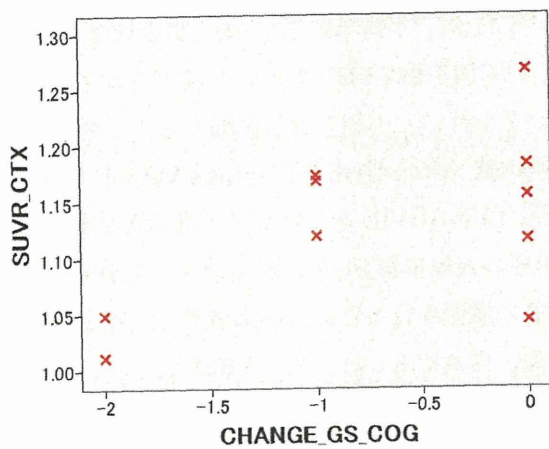


図 3. iNPH 患者における脳皮質 SUVR とシャント術による認知機能スケールの改善の相関

D. 考察

本研究において iNPH にはアミロイド陽性の症例と陰性の症例があることが示された。iNPH においてアミロイドの蓄積量が多いほど、シャント術により認知機能の改善が小さいことが示された。ただし SUVR と MMSE などの認知機能検査の変化とは相関がみられなかった。この原因としては、①症例数が少なかったこと、②術後脳出血を起こしドロップアウトした症例以外全てシャント効果を認め、シャ

ント無効例が含まれなかったこと、③術後の評価を 3 ヶ月目に行っており、まだ十分にシャント効果が現れていない場合があるかもしれないことなどが考えられた。

E. 結論

[¹¹C]BF-227 PET をシャント術前に行うことによって、手術によってどの程度認知機能が改善するかを予測できる可能性がある。今後症例数をさらに増やした解析を進めていきたい。

また、東北大学では、アミロイドイメージング薬剤 [¹¹C]BF-227 および [¹⁸F]FACT に加えて、タウイメージング薬剤 [¹⁸F]THK-5117 を用いた臨床試験も推進している (図 4)。今後はこれらの知見も統合する形で引き続き AD 発症リスク予測法の実用化を多面的に推進していく計画である。

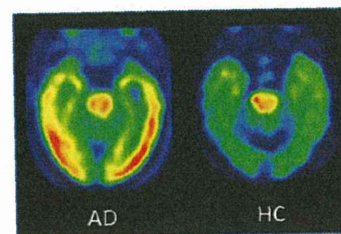


図 4. アルツハイマー病患者 (AD) と健常高齢者 (HC) の [¹⁸F]THK-5117 PET の SUVR 画像。AD において [¹⁸F]THK-5117 の取込みの上昇がとくに側頭葉においてみられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 平岡宏太良. 特発性正常圧水頭症の疫学、診断、病態に関する研究. 東北医学会雑誌. 2013;125(1):79-82.
- 2) Kanno S, Saito M, Hayashi A, Uchiyama M, Hiraoka K, Nishio Y, Hisanaga K, Mori E. Counting-backward test for executive function in idiopathic normal pressure hydrocephalus. Acta Neurol Scand. 2012;126(4):279-286.
- 3) Kaneta T, Okamura N, Arai A, Takanami K,

- Furukawa K, Tashiro M, Furumoto S, Iwata R, Takahashi S, Arai H, Yanai K, Kudo Y. Analysis of early phase [¹¹C]BF-227 PET, and its application for anatomical standardization of late-phase images for 3D-SSP analysis. *Jpn J Radiol.* 2014;32(3):138-144.
- 4) Shidahara M, Tashiro M, Okamura N, Furumoto S, Furukawa K, Watanuki S, Hiraoka K, Miyake M, Iwata R, Tamura H, Arai H, Kudo Y, Yanai K. Evaluation of the biodistribution and radiation dosimetry of the ¹⁸F-labelled amyloid imaging probe [¹⁸F]FACT in humans. *EJNMMI Res.* 2013;3(1):32.
- 5) Sato H, Ito C, Tashiro M, Hiraoka K, Shibuya K, Funaki Y, Iwata R, Matsuoka H, Yanai K. Histamine H receptor occupancy by the new-generation antidepressants fluvoxamine and mirtazapine: a positron emission tomography study in healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl).* 2013;230(2):227-234.
- 6) Okamura N, Furumoto S, Harada R, Tago T, Yoshikawa T, Fodero-Tavoletti M, Mulligan RS, Villemagne VL, Akatsu H, Yamamoto T, Arai H, Iwata R, Yanai K, Kudo Y. Novel ¹⁸F-labeled arylquinoline derivatives for noninvasive imaging of tau pathology in Alzheimer disease. *J Nucl Med.* 2013;54(8):1420-1427.
- 7) Harada R, Okamura N, Furumoto S, Tago T, Maruyama M, Higuchi M, Yoshikawa T, Arai H, Iwata R, Kudo Y, Yanai K. Comparison of the binding characteristics of [¹⁸F]THK-523 and other amyloid imaging tracers to Alzheimer's disease pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013;40(1):125-132.
2. 学会発表
- 1) 平岡宏太良, 成田 渉, 菊池大一, 馬場 徹, 菅野重範, 飯塚 統, 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. iNPH における脳内アミロイド沈着とシャント術による治療反応性の関連. 第15回日本正常圧水頭症学会. 大阪. 2014.2.1.
- 2) 田代 学, 岡村信行, 古本祥三, 四月朔日聖一, 平岡宏太良, 古川勝敏, 志田原美保, 石木愛子, 富田尚希, 松田 林, 稲見暁恵, 武田和子, 三宅正泰, 船木善仁, 岩田 錬, 工藤幸司, 荒井啓行, 谷内一彦. タウイメージング薬剤 ¹⁸F-THK-5117を用いたPET臨床試験(速報). 日本核医学会北日本地方会. 仙台. 2013.10.5.
- 3) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. ¹¹C-doxepin-PET による抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. CYRIC共同利用実験第34回研究報告会. 仙台. 2013.12.9.
- 4) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. ¹¹C-doxepin-PET による抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. 第53回日本核医学学術総会. 福岡. 2013.11.8-10.
- 5) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. ¹¹C-doxepin-PET を用いた抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. 第129回日本医学放射線学会 北日本地方会. 仙台. 2013.10.4-5.
- 6) 平岡宏太良, 田代 学, 石渡喜一, 石井賢二, 谷内一彦. ¹¹C-doxepin を用いたPET による抗ヒスタミン薬levocetirizineの脳内ヒスタミンH1 受容体占拠率の測定. NEURO2013. 2013.6.20-23.
- 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

アミロイド蓄積判定のための PiB PET の皮質平均 SUVR 値の検討

分担研究者 加藤隆司¹⁾

研究協力者 藤原 謙¹⁾、中村昭範¹⁾、伊藤健吾¹⁾、MULNIAD、J-ADNI

1) 国立長寿医療研究センター・脳機能画像診断開発部

研究要旨

アミロイドイメージングにおいて、アミロイド薬剤の集積の指標として、皮質平均 SUVR (mcSUVR, mean cortical standardized uptake value ratio) がよく用いられる。公開されている Brain Atlas に用いて関心領域を設定し mcSUVR 値を得る方法を開発し、その診断成績等を単施設（長寿医療研究センター）および臨床区分が確定した多施設（J-ADNI）のデータセットを用いて検討した。視覚判定に対応するカットオフ値と診断成績（AUC）は、単施設（1.26, AUC 1.00）、J-ADNI（1.23, AUC 0.983）と高い診断成績を示した。データセットをかえてもそのカットオフ値はほぼ一致した。J-ADNI のデータセットでは、臨床区分と視覚判定区分それぞれに対応したカットオフ値がほぼ一致した。また、本法の mcSUVR 値は、J-ADNI PET コアから提供される皮質平均 SUVR 値と高い相関性を示した。本研究における Brain Atlas による PiB PET の皮質平均 SUVR 値（NCGG_mcSUVR）値は、安定的なカットオフ値を示し、かつ良好な診断成績を示した。アミロイド集積の数値指標として、利用可能であると考えられた。

A.研究目的

アミロイドイメージングにおいて、アミロイド薬剤の集積の指標として、皮質平均 SUVR

(mcSUVR, mean cortical standardized uptake value ratio) がよく用いられる。SUVR とは、各関心領域値を参照領域値（アミロイドイメージングの場合は小脳皮質の関心領域値）で除したものである。その皮質の関心領域値の平均値が mcSUVR である。

これまで関心領域を置く方法は一定ではなく、個々の医師、研究者がそれぞれの方法で行っていた。しかし、それでは客観性と再現性を確保することが出来ない。

そこで、公開されている Brain Atlas に用いて関心領域を設定し mcSUVR 値を得る方法を開発し、次の項目を検討した。

(1) 本件等で開発した皮質平均 SUVR 値（NCGG mcSUVR）値は、視覚読影による判定に対応したものになるか？(2) 各カットオフ値は、長寿単独症例群と J-ADNI 多施設症例群とで一致するか？(3) 東京都健康長寿で開発され、J-ADNI の PiB PET データとして提供されている皮質平均 SUVR

(TMIG_MeanCortex) と NCGG_mcSUVR 値は、どのような関係にあるか？(4) 視覚読影、臨床区分をそれぞれ gold standard とするカットオフ値は、一致するか？

B.研究方法

対象は、臨床区分が確定された J-ADNI 研究の症例ならびに国立長寿医療研究センター（NCGG）における MULNIAD 研究 (multimodal neuroimaging for Alzheimer's disease、「Multimodal Neuroimaging を中心とした Alzheimer 病発症を修

表 1

	NCGG		J-ADNI	
	N	Age	N	Age
NL	46	69.9±5.4	55	66.4±4.7
MCI	7	76.1±8.4	59	71.8±5.5
AD	8	74.3±6.7	43	74.2±6.0

NL, normal; MCI, mild cognitive impairment; AD, Alzheimer's disease

飾する認知予備能（神経ネットワークからみた脳の予備能）の評価法の開発」の症例の PiB PET 画像である（表 1）。

その個人の MRI 画像から DARTEL を用いて得た標準脳座標系への変換パラメータを PiB 投与後 50-70 分間の Static 画像に適応し、解剖学的標準化を行った。さらに同 MRI 画像から得た灰白質画像で、PiB PET 画像を打ち抜いた後に、AAL (Automated Anatomical Labeling, Tzourio-Mazoyer N, NeuroImage (2002)) の Brain Atlas を用いて、脳の各領域の関心領域値を得た。この関心領域値から、皮質の平均値である皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR) を計算した。

J-ADNI の PiB PET 画像に関しては、あわせて J-ADNI PET コアから提供されている皮質平均 SUVR 値 (TMIG_MeanCortex, 東京都健康長寿で取得された値) と比較した。

画像の視覚判定は、J-ADNI の中央読影基準に基づいて、陽性 (positive)、疑い (equivocal)、陰性 (negative) の 3 分法で行った。2 分法の場合は、3 分法の陰性を陰性、陽性と疑いを陽性とした。

長寿医療センター単施設、J-ADNI 多施設それぞれのデータセットにおいて、ROC 解析を行って、視覚判定 (2 分法、陰性 vs 陽性) と臨床区分 (NL vs AD) に対応する皮質平均 SUVR (NCGG_mcSUVR と TMIG_MeanCortex のそれぞれ) のカットオフ値を求めた。

(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。MULNIAD は、国立長寿医療研究センターの倫理委員会で承認された。被検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

国立長寿医療研究センター単施設の PiB PET 画像の検討 (図 1) では、NCGG_mcSUVR 値による区分は、疑い症例 (equivocal) も含めて、全例視覚

図 1. 単施設での PiB PET 画像の mcSUVR 値 (NCGG_mcSUVR) と視覚判定

NCGG 症例群における NCGG mcSUVR の分布とカットオフ値

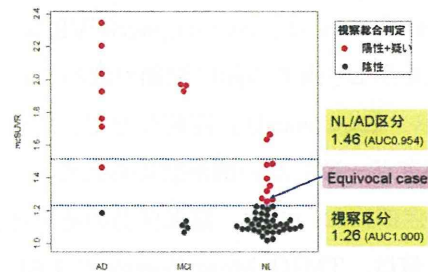


図 2. J-ADNI 多施設の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR と TMIG_MeanCortex) と視覚判定

ROC (陰性 vs 陽性+疑い) (NL+MCI+AD)

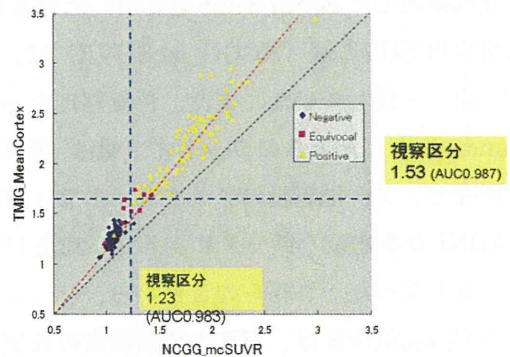
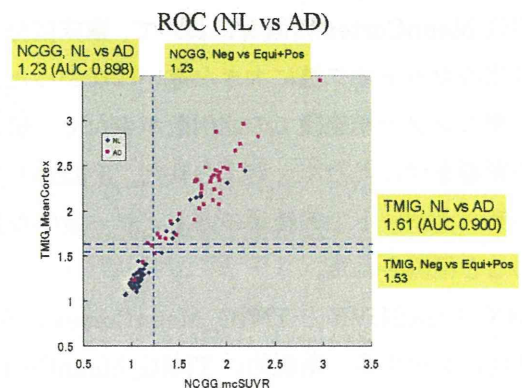


図 3. J-ADNI 症例における臨床区分と皮質平均 SUVR 値のカットオフ値の関係



判定と一致した。視覚判定 (2 分法) に対応するカットオフ値は 1.26 (AUC 1.00)、NL と AD の臨床区分に対応するカットオフ値は 1.46 (AUC 0.954)

だった。

視覚判定 (2 分法) に対応するカットオフ値は NCGG_mcSUVR が 1.23 (AUC 0.983)、TMIG_MeanCortex が、1.53 (AUC 0.987) だった。TMIG_MeanCortex は、NCGG_mcSUVR より約 20% 高い値を示し、両者の間に相関が認められた。3 分法の「疑い (equivocal)」症例などで、皮質平均値と視覚判定が一致しない例が認められた。

J-ADNI 症例においては、臨床区分のそれぞれのカットオフ値は、TMIG_MeanCortex が 1.61、NCGG_mcSUVR が 1.23 で、視覚判定区分に対応するカットオフ値とほぼ一致した。

D. 考察

今回検討した Brain Atlas を応用した PiB PET の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR) は、視覚判定とよく一致していた。また、視覚判定を gold standard としたときのカットオフ値は、国立長寿医療研究センター単施設のデータセットで 1.26、J-ADNI の多施設のデータセットで 1.23 とほぼ一致した値となった。これらのことから、NCGG_mcSUVR は、PiB の集積程度の数値指標として、非常に安定的で高い精度を持つと考えられた。

臨床区分に対応する NCGG_mcSUVR のカットオフ値は、長寿医療センター単施設で 1.46 と J-ADNI 多施設で 1.23 と異なった。J-ADNI 多施設のデータセットでは、NCGG_mcSUVR、TMIG_MeanCortex の両者において、臨床区分と視覚判定のカットオフ値に大きな違いはなかった。長寿医療センター単施設での症例数が少なく、値の分布の影響を受けたためと考えられた。J-ADNI 多施設のデータセットでの結果の方がより一般的な知見であると推測された。

NCGG_mcSUVR と TMIG_MeanCortex は高い相関関係を示すが、系統的に TMIG_MeanCortex の方が約 20% 高い値を示す。その理由としては、NCGG_mcSUVR の方がより広い範囲の脳皮質を含んでいること、小脳の参照領域の違いが考えられた。

E. 結論

AAL の Brain Atlas による PiB PET の皮質平均 SUVR 値 (NCGG_mcSUVR) 値は、安定的なカットオフ値を示し、かつ比較的良好な診断成績を示した。アミロイド集積の数値指標として、利用可能であると考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Suzuki T, Shimada H, Makizako H, Doi T, Yoshida D, Ito K, Shimokata H, Washimi Y, Endo H, Kato T. A randomized controlled trial of multicomponent exercise in older adults with mild cognitive impairment. *PLoS One*. 2013 Apr 9;8(4):e61483. doi: 10.1371/journal.pone.0061483. Print 2013.
- 2) T. Yamane, Y. Ikari, T. Nishio, K. Ishii, K. Ishii, T. Kato, K. Ito, D.H.S. Silverman, M. Senda, T. Asada, H. Arai, M. Sugishita, T. Iwatsubo, and the J-ADNI Study Group, Visual-Statistical Interpretation of ¹⁸F-FDG-PET Images for Characteristic Alzheimer Patterns in a Multicenter Study: Inter-Rater Concordance and Relationship to Automated Quantitative Evaluation. *AJNR Am J Neuroradiol* originally published online on August 1, 2013, 10.3174/ajnr.A3665.
- 3) Ito K, Mori E, Fukuyama H, Ishii K, Washimi Y, Asada T, Mori S, Meguro K, Kitamura S, Hanyu H, Nakano S, Matsuda H, Kuwabara Y, Hashikawa K, Momose T, Uchida Y, Hatazawa J, Minoshima S, Kosaka K, Yamada T, Yonekura Y; J-COSMIC Study Group. Prediction of outcomes in MCI with ¹²³I-IMP-CBF SPECT: a multicenter prospective cohort study. *Ann Nucl Med*. 2013 Sep 6. [Epub ahead of print]

- 4) Hakamata Y, Iwase M, Kato T, Senda K, Inada T, The neural correlates of mindful awareness: a possible buffering effect on anxiety-related reduction in subgenual anterior cingulate cortex activity. PLoS One. 2013 Oct 9;8(10):e75526. doi: 10.1371/journal.pone.0075526.
- 5) Ota K, Oishi N, Ito K, Fukuyama H; the SEAD-J Study Group. A comparison of three brain atlases for MCI prediction. J Neurosci Methods. 2013 Oct 16. [Epub ahead of print]
- 6) Takahashi R, Ishii K, Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Makishi Y, Nishio T, Ikari Y, Iwatsubo T; Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Equal sensitivity of early and late scans after injection of FDG for the detection of Alzheimer pattern: an analysis of 3D PET data from J-ADNI, a multi-center study. Ann Nucl Med. 2013 Jun;27(5):452-9.
- 7) 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PETのがん診療以外への応用」脳疾患への応用 (認知症). 映像情報 Medical. 2013;45(5):393-398.
- 8) 伊藤健吾, 加藤隆司, 文堂昌彦, 中村昭範. アルツハイマー病診断の画像診断, 基礎講座: 老年精神医学と Brain Imaging. 老年精神医学雑誌. 2013;24:707-714.
- 9) 伊藤健吾, 加藤隆司. 形態 MRI、脳血流 SPECT および糖代謝 FDG-PET. アルツハイマー病診断のバイオマーカー; 最近の進歩. 老年精神医学雑誌. 2013;24:155-162.
- 10) 加藤隆司, 新畑 豊, 伊藤健吾. 特集「FDG-PETのがん診療以外への応用」脳疾患への応用 (認知症). 映像情報 Medical. 2013;45(5):393-398.

2. 学会発表

- 1) 文堂昌彦, 加藤隆司, 中村昭範, 澤戸稚保美, 岩田香織, 中坪大輔, 伊藤健吾. 特発性正常圧水頭症における β アミロイド蓄積と臨床症状.

第 72 回日本脳神経外科学会学術総会. 横浜. 2013.10.18.

- 2) Yamaguchi H, Kuroda Y, Yamada T, Ikenuma H, Abe J, Ito K, Takahashi K. "Study on derivatives of benperidol as imaging tracer for dopamine D3 receptor" The 20th International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences (ISRS), Jeju Korea, 12-17 May, 2013
- 3) Fujiwara K, Kato T, Ito K, Michio Senda, Kenji Ishii, Kazunari Ishii, Takeshi Iwatsubo, Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI). Correction of scanner differences in multi-center J-ADNI and US-ADNI PET studies. Alzheimer's Association International Conference 2013, Sunday, July 14, Boston, Massachusetts
- 4) Kato T, Fujiwara K, Okamura N, Ito K, Ishii K, Ishii K, Kuwano R, Senda M, Iwatsubo T, J-ADNI study group. Image interpretation method of [C-11]BF-227 amyloid PET in J-ADNI, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18(15), 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 5) Ishii K, Ryuichi R, Matsuda H., Senda M, Ito K, Ishii K, Kato T, Kuwano R, Sugishita M, Iwatsubo T, Effects of APOE- ϵ 4 on regional cerebral amyloid deposition and gray matter atrophy in mild cognitive impairment with PiB-PET-confirmed amyloid pathology: Results from J-ADNI. Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 6) Nihashi T, Terasawa T, Mishima T, Ando Y, Kawai H, Kato T, Ito K, Imaging and cerebrospinal fluid (CSF) biomarkers for Teruhiko r differentiating dementia with