

- Lewy bodies (DLB) from Alzheimer's disease (AD): A meta-analysis of test performance, Alzheimer's Association International Conference 2013, Monday, July 13-18, 2013, Boston, Massachusetts, United States
- 7) 山岸未沙子, 加藤隆司, 倉坪和泉, 岩田香織, 加藤公子, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group, 中村昭範. Alzheimer 病および軽度認知障害における「顔」記憶機能の評価. 日本認知心理学会第 11 回大会. 茨城. 2013.6.29.
- 8) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者における認知機能と年齢、教育年数との関係. 第 37 回日本神経心理学会総会. 札幌. 2013.9.12.
- 9) 加藤隆司. アミロイド・イメージング -そのインパクトと最近の状況- パネルディスカッション I: ここが知りたい認知症の画像診断. 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会. 名古屋. 2013.10.13.
- 10) 伊藤健吾. 研修医セミナー・期待が集まる脳 PET—認知症への応用—. 第 49 回日本医学放射線学会秋季臨床大会、名古屋. 2013.10.14.
- 11) 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.
- 12) 加藤隆司. J-ADNI における PET データの評価、シンポジウム 2 「J-ADNI2013」. 第 32 回認知症学会学術集会. 長野. 2013.11.8.
- 13) 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. β アミロイドが蓄積した特発性正常圧水頭症とアルツハイマー病の比較. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.8.
- 14) 倉坪和泉, 加藤隆司, 加藤公子, 山岸未沙子, 岩田香織, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範. 高齢者認知機能と年齢、教育年数との関係: その変動病態の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.8-10.
- 15) 加藤公子, 加藤隆司, 山岸未沙子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑 豊, 伊藤健吾, 中村昭範, MULNIAD study group. 視空間ワーキングメモリ課題による前臨床期のアルツハイマー病検出の可能性. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.9.
- 16) 山岸未沙子, 中村昭範, 加藤隆司, 加藤公子, 倉坪和泉, 岩田香織, 新畑 豊, 伊藤健吾, MULNIAD study group. 「顔」記憶検査を用いた Alzheimer 病に伴う記憶機能変化の検討. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.9.
- 17) Kato T, Dementia imaging: A new trend toward amyloid imaging for diagnosis of dementia. The 12th Annual General Meeting of Asian Regional Cooperative Council for Nuclear Medicine (ARCCNM), Mumbai, Dec. 12, 2013
- 18) 加藤隆司, 藤原 謙, 岩田香織, 深谷直彦, 新畑 豊, 中村昭範, 伊藤健吾, MULNIAD Study Group, PiB PET における軽微な集積を判定するカットオフ値の検討. 第 78 回日本核医学会中部地方会. 名古屋. 2014.2.1.
- 19) 深谷直彦, 加藤隆司, 伊藤健吾, 市川敦子, 福井 淳, 土屋知紹, 松本大樹, 長屋重幸, 松本美津夫, 伊藤克也, 才賀 治, 猪岡由行, 阿部真治, 藤田尚利, 加藤克彦. ドーパミントランスポーターイメージングの技術的検討. 第 78 回日本核医学会中部地方会. 名古屋. 2014.2.1.

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 |

脳内ニコチン受容体とアミロイド蓄積 —認知機能異常の病態—

分担研究者 尾内康臣¹⁾

1) 浜松医科大学

研究要旨

AD患者脳内のアミロイド(Aβ)蓄積([¹¹C]PiB結合)とα4β2 nAChR密度([¹⁸F]2FA結合)との関係を調べた。高齢者と初期AD患者に対して、複数の神経心理学的評価を行い、[¹⁸F]2FA結合能と[¹¹C]PiB結合を判定量的に測定した。患者におけるこれらの値の関係や、各種臨床パラメーターとの関連について、関心領域法と統計画像解析法を用いて検討した。その結果、ADでは視床、マイネルト基底核領域(NBM)、前頭葉、側頭葉で[¹⁸F]2FA結合の有意な低下を示し、特に前頭前野とNBMの[¹⁸F]2FA結合と前頭前野の[¹¹C]PiB集積との間に有意な逆相関が示された。また、NBMと前頭前野での[¹⁸F]2FA結合がFABスコアと相関していた。ADでは全脳でα4β2 nAChR密度が低下し、特にコリン系の投射領域で著明であることが示唆された。コリン神経系の投射領域でのAβ集積が同投射領域のα4β2 nAChR密度と逆相関を示したことから、Aβ集積によるコリン神経系障害特にα4β2 nAChR機能の障害がADの認知機能障害の病態に重要であると推察された。

A.研究目的

新規トレーサーである2-[¹⁸F]F-A-85380 ([¹⁸F]2FA)はニコチン受容体のα4β2サブタイプに高親和性を有するアゴニストである。我々は前年[¹⁸F]2FAを用いて正常人のヒト脳内でのα4β2受容体の生体内組織結合分布を定量的に評価した。その際、通常4時間の長時間の撮影を短縮する簡便法を確立した。今回は、このトレーサーを用いてアルツハイマー病(AD)患者におけるニコチン性α4β2受容体(α4β2型nAChR)の変化について正常者と比較した。

α4β2受容体のヒト脳内分布密度は、視床、橋、中脳が高く、小脳や線条体、淡蒼球や脳梁で小さいとされ、アセチルコリン神経の起始核である前脳基底核(Nucleus basalis magnocellularis, NBM)でも発現していることがラットで報告されている。本研究では、AD患者においてこれらの領域の[¹⁸F]2FA結合を測定し、神経機能を示す臨床スコアとの関係を調べることで、ADのα4β2型nAChRの病態生理について検討した。

B.研究方法

[方法]これまで健常若年と高齢者11人を対象に頭部PETを用いて、動脈採血法を施行し、[¹⁸F]2FA静注後4時間まで間欠的連続撮像を施行した定量法と静注3時間半からの後期像のみを用いる簡便法を比較して、簡便法でも結合能の評価ができることを示した。今回は、このトレーサーを用いてAD患者20人におけるニコチン性α4β2受容体の変化について健常高齢者20人と比較した。PETは3MBq/kgの[¹⁸F]2FA投与後3時間半からの30分間の連続撮像を行い、解析にはMRI情報をもとにした脳梁を参照領域として、組織脳梁比(BPr)を算出し、関心領域法と統計画像法(SPM)を用いて検討した。複数の神経心理テスト(MMSE、日常性記憶課題のRivermead行動記憶テスト、前頭葉機能検査FAB)を施行し、との相関を調べた。

C.研究結果

[結果]ADでは、全脳で[¹⁸F]2FA結合が低下を示し、特に視床、マイネルト基底核領域、前頭葉、側頭葉で健常人に比較して有意に低下していた(図1)。

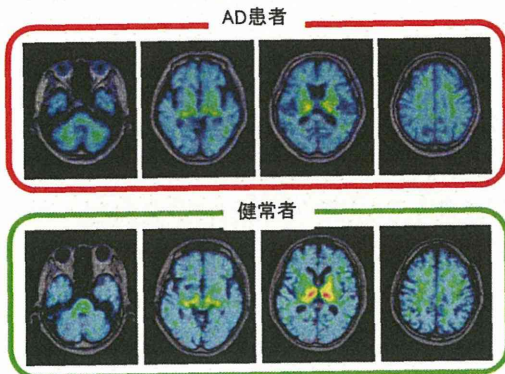
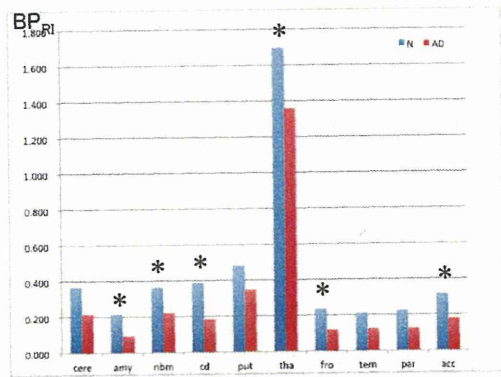


図 1

MMSE や記憶課題等ではどの脳領域でも相関を示さなかったが、FAB では前頭葉内側領域と頭頂葉の $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ 結合が正の相関を示すことがわかった (図 2)。

健康高齢者: 前頭葉機能と $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR の関係

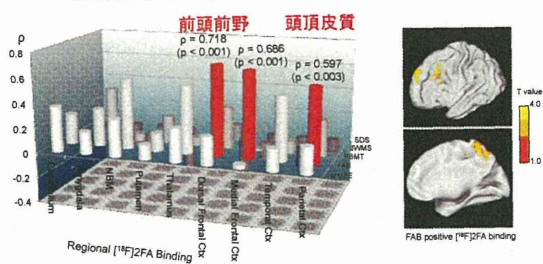


図 2

AD を含めて神経心理スコアとの比較を行うと、マイネルト基底核領域と前頭葉での $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ 結合が FAB スコアと相関していた (図 3)。

さらに、アミロイド集積と $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 結合との関係を調べると、NBM と側頭葉、前頭葉における $[^{18}\text{F}]2\text{FA}$ と前帯状回における PIB 集積が逆相

関を示したが、NBM での相関がより強かった (図 4)。

AD患者: 前頭葉機能と $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR の関係

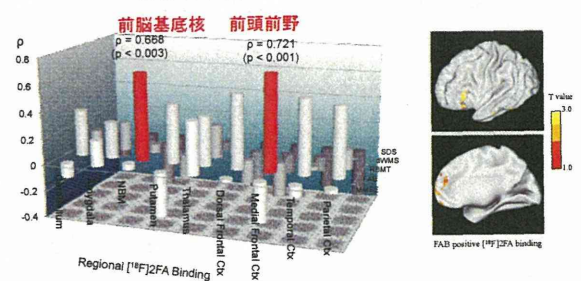


図 3

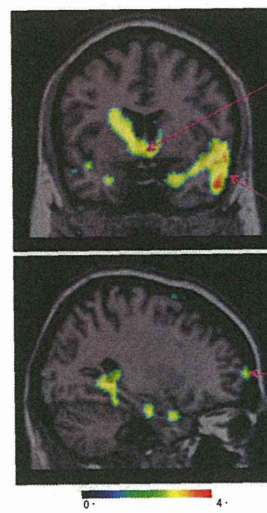
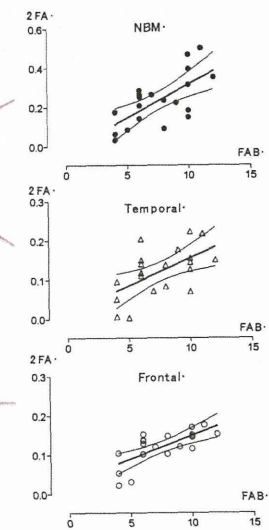


図 4



D. 考察

$\alpha 4\beta 2$ 受容体系は健康人や AD 患者においても前頭葉機能の遂行維持能力に関連することが示唆され、障害を受ける AD では前頭葉機能異常が生じやすいことが推察された。また、これまで *in vivo* で示されなかったマイネルト基底核領域からの投射系が AD 病態に重要であることが再確認され、AD の病態初期に $\alpha 4\beta 2$ 受容体機能の低下がより高次遂行機能障害を助長する可能性が示唆された。今回の検討で、AD では全脳で $\alpha 4\beta 2$ nAChR 密度が低下し、特にコリン系の投射領域で顕著な障害が生じていると考えられた。コリン神経系の投射領域でのアミロイド集積が同投射領域の $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 密度と逆相関を示したことから、アミロイド集積によるコリン神経系障害特に $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR 機能の障害が AD の認

知機能障害の病態に重要であると推察された。

E. 結論

ADにおけるアミロイド病理の出現は認知機能に重要な $\alpha 4\beta 2$ 型 nAChR機能を低下させる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 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.
- 2) 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.* 2013; 27(3):303-8.
- 3) Nozaki T, Sugiyama K, Yagi S, Yoshikawa E, Kanno T, Asakawa T, Ito T, Terada T, Namba H, Ouchi Y. Molecular Imaging in the Default Mode Network. Effect of subthalamic nucleus stimulation during exercise on the mesolimbocortical dopaminergic region in Parkinson's disease: A positron Emission Tomography Study. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013;33:415-421.
- 4) Suzuki K, Sugihara G, Ouchi Y, Nakamura K, Futatsubashi M, Takebayashi K, Yoshihara Y, Omata K, Matsumoto K, Tsuchiya KJ, Iwata Y, Tsujii M, Sugiyama T, Mori N. Microglial activation in young adults with autism spectrum disorder. *JAMA Psychiatry.* 2013 Jan;70(1):49-58.
- 5) Okada H, Ouchi Y, Ogawa M, Futatsubashi M, Saito Y, Yoshikawa E, Terada T, Oboshi Y, Tsukada H, Ueki T, Watanabe M, Yamashita

T, Magata Y. Alterations in $\alpha 4\beta 2$ nicotinic receptors in cognitive decline in Alzheimer's etiopathology. *Brain.* 2013 Oct;136(Pt 10):3004-17.

- 6) Hosoi Y, Suzuki-Sakao M, Terada T, Konishi T, Ouchi Y, Miyajima H, Kono S. GABA-A receptor impairment in cerebellar ataxia with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *J Neurol.* 2013;260(12):3086-92.

2. 学会発表

- 1) 高島好聖, 小川美香子, 鈴間鏡太郎, 尾内康臣, 間賀田泰寛. ニコチン性受容体 $\alpha 7$ サブタイプイメージング剤・(R)-[^{11}C]MeQAAの高比放射能化を目指した改良合成法. 第8回日本分子イメージング学会. 横浜. 2013.5.
- 2) 尾内康臣, 寺田達弘, 吉川悦次, 大星有美, 坂本政信. 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54回日本神経学会. 東京. 2013.5.
- 3) Yasuomi Ouchi, Tatsuhiro Terada, Yumi Oboshi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Toshihiko Kanno, Mikako Ogawa, Yasuhiro Magata. The role of $\alpha 4\beta 2$ nicotinic acetylcholine system in aging and Alzheimer's disease. 19回 Annual Meeting of the Organization for Human Brain Mapping. シアトル. 2013.6.
- 4) Kei Omata, Yujiro Yoshihara, Yasuomi Ouchi, Noriyoshi Takei. Abnormal activation in the fusiform gyrus during face recognition in autism: a pilot study. 第36回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.
- 5) Yasuomi Ouchi, Tatsuhiro Terada, Yumi Oboshi, Etsuji Yoshikawa, Masami Futatsubashi, Takatoshi Ueki, Mikako Ogawa, Yasuhiro Magata. Effect of amyloid deposition on $\alpha 4\beta 2$ nicotinic cholinergic system in Alzheimer's disease. 第36回日本神

経科学大会. 京都. 2013.6.

第 32 回日本認知症学会. 松本. 2013.11.

6) Masamichi Yokokura, Yasuomi Ouchi, Kiyokazu Takebayashi, Yasuhide Iwata, Norio Mori. In vivo imaging of neuroinflammation using a new PET tracer [¹¹C]-DPA713. 第 36 回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.

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

7) Yumi Oboshi, Mitsuru Kikuchi, Tatsuhiko Terada, Yoshiyuki Shimizu, Etsuji Yoshikawa, Yasuhiro Magata, Yasuomi Ouchi. Differences in cerebral blood flow responses in the prefrontal cortex during visual working memory task between cognitively normal old subjects and dementia patients. 第 36 回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.

8) Yujiro Yoshihara, Kei Omata, Yasuomi Ouchi, Hideto Yogo, Akira Ishizuka, Masatsugu Tsujii, Toshiro Sugiyama, Norio Mori. Metabolites in the fusiform gyrus in autism spectrum disorder: a MRS study. 第 36 回日本神経科学大会. 京都. 2013.6.

9) 大星有美, 菊知 充, 清水良幸, 八木俊輔, 間賀田泰寛, 尾内康臣. SPM を用いた視覚課題中の若年者と高齢者の前頭前野活動の相違の検討. 第 13 回 日本ヒト脳機能画像学会. 札幌. 2013.7.

10) 尾内康臣. アルツは今、最新の脳研究から. 浜松医大公開講座. 浜松. 2013.8.

11) 尾内康臣. 神経伝達機能測定における分子イメージング. 第 17 回 Neurology SPECT 研究会. 東京. 2013.10.

12) 尾内康臣. PET/SPECT の神経伝達機能測定の現況. 第 53 回日本核医学会. 博多. 2013.11.

13) 垣本晃宏, 伊東 繁, 岡田 裕, 西澤貞彦, 蓑島聡, 尾内康臣. 正常加齢における脳萎縮と糖代謝低下. 第 53 回日本核医学会. 博多. 2013.11.

14) 大星有美, 菊知充, 寺田達弘, 清水良幸, 間賀田泰寛, 尾内康臣. アルツハイマー病患者の前頭前野における課題遂行時脳血流反応の特徴.

分解能補正および TOF 機能搭載型 PET による

アミロイドイメージングの定量的評価に関する検討

分担研究者 百瀬敏光¹⁾

研究協力者 北田孝幸¹⁾、高橋美和子¹⁾、古山桂太郎¹⁾、関根芳晴²⁾、
加藤誠二³⁾、荒井拓也¹⁾、岩田 淳³⁾、岩坪 威⁴⁾

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) 東京大学医学部附属病院 放射線部

3) 東京大学大学院 医学系研究科 神経内科学講座

4) 東京大学大学院 医学系研究科 神経病理学講座

研究要旨

¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、脳内のアミロイド蓄積量を評価するための非侵襲的な方法として、アルツハイマー病の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。本研究においては、ヒトにおける ¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight (TOF) および分解能補正機能 (PSF) を用いた画像再構成法の画質および定量的評価への影響を検討した。その結果、TOF と PSF は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えることができ、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。また、各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、参照領域として (1) 小脳全体 (皮質+白質)、(2) 小脳皮質のみ、(3) 半卵円中心の各々3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF および PSF の有無による評価をおこなった。その結果、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成法によらず、陽性例と陰性例を区別することが可能であった。

A. 研究目的

¹⁸F-Florbetapir を用いたアミロイドイメージングは、¹⁸F の半減期が ¹¹C-PiB など先行する ¹¹C 標識アミロイドイメージング製剤と比較し長いことから、より汎用性の高い脳内アミロイド蓄積量評価法として、アルツハイマー病など認知症の診断に重要な役割をもつと期待されている。画像の評価にあたっては、視覚読影による集積の有無の判定に加え、適切な定量的指標を用いた評価法の確立が重要となる。再構成アルゴリズムは、PET 画像の画質に大きな影響を与え、投与されるイメージング用放射性薬剤の特性に応じて画像再構成法や評価法を最適化する必要がある。本研究では、新しい技術である。

Time-of-Flight (TOF) 及び分解能補正 (PSF) 機能を有する PET 装置を用いてアミロイドイメージングの視覚的評価および定量的評価を実施する際の様々な問題点を明らかにし、新たな定量的評価法の確立を目指し、TOF および PSF のアミロイドイメージングの画質および定量的評価に与える影響について検討した。

B. 研究方法

日本人21例 (男性8例、女性13例、平均年齢73.9歳、SD : 5.9歳、年齢範囲 : 60-84歳) に対してPET撮像が行われた。被験者は、臨床的に診断された健康者 (HC : Healthy control) 3 例、軽度認知機能

障害 (MCI : Mild cognitive impairment) 9例、アルツハイマー病 (AD) 9例を用いた。

PET 撮像には、16列 CT を搭載した Discovery690 Elite PET/CT (GE Healthcare 社製) を使った。LYSO crystals (size : 4.25×6.3×25 mm³) の検出器内配置は、24 リングの構造をしており、1 リングに 576 個のクリスタルが搭載されている。断面内と体軸方向の FOV は、各々 70.0 cm、15.3 cm であった。TOF に関する時間分解能は、544.3 psec であった。NEMA 規格 NU-2-2007 試験の結果では、断面内での空間分解能 4.70 mm (1mm off-center) であった。¹⁸F-Florbetapir は、GMP (Good manufacturing practice) に則り、院内合成された。21 例の被験者に対して 370±37 MBq (10±1 mCi) の

¹⁸F-Florbetapir を、肘静脈よりボーラス静注した。

X線 CT を用いたトランスミッションスキャンは、エミッションスキャンの前に施行した。全脳を含む領域を測定範囲とし、X線 CT の撮影条件は、管電圧 120 kV、線量 10 mAs、スライス厚 3.75 mm、撮像視野は 500 mm で計算した。CT 画像では、画素ごとの CT 値を 511 keV の線減弱係数へ変換し、吸収補正マップを作製した。また、CT 画像の撮像視野は、240 mm で再計算した。

¹⁸F-Florbetapir 投与後 50 分を経過した時点で、3 次元モードによるリストモード収集を行った。得られたデータは、10 分収集にヒストグラミングされ、画像再構成に用いた。

PET 画像は、部分集合型最尤推定期待値最大法である OSEM モデル (HD) をベースに、OSEM+PSF 補正モデル (HDS)、OSEM+TOF モデル (FX)、OSEM+TOF+PSF 補正モデル (FXS) の 4 種類の画像再構成で計算した。吸収補正、散乱補正、偶発同時計数補正、減衰補正を行った。画像再構成アルゴリズムのパラメータ設定は、更新回数 (iteration) 3、部分集合 (subsets) 18 で統一した。平滑化処理は、断面内に対して、半値幅 2 mm のガウシアンフィルターを用いた。しかし、体軸方向には用いなかった。PET 画像の画素数は 256×256、画像サイズは 0.938 mm、そしてスライス厚は 3.27 mm であっ

た。

PET と CT 画像との融合画像は、PMOD version 3.4 (PMOD Technologies Ltd.) を用いて実行した。個々の PET 画像と融合した CT 画像上に ROI を描いた。大脳皮質領域 (前頭葉、側頭葉、頭頂葉、楔前部、後頭葉、線条体) では直径 8 mm の円形 ROI を配置し、大脳白質では直径 20 mm の円形 ROI を配置した。大脳白質の ROI 位置は、半卵円中心とした。小脳領域に対する ROI は、中小脳脚レベルのスライス上で、第 4 脳室を回避した全小脳領域と白質を避けた小脳皮質のみにそれぞれ配置した (図 1)。SUV Ratio (SUVR) 値は、SUV 画像の大脳皮質領域に対して、全小脳領域、小脳皮質領域及び半卵円中心を参照領域として、各々の平均 SUV 値との比を求めることで算出した。Z score は、視覚評価で確定した 21 例中、9 例の陰性症例の定量値を正常コントロールとし、その平均値と標準偏差より、次式で求めた。

$$Z = \frac{(V_n - \bar{V})}{\sigma}$$

Z は Z score を表し、被験者の定量値 V_n は、正常コントロール群の平均値 \bar{V} で差し引いた。そして、この差分を正常コントロール群の標準偏差 σ で除することで求めた。

画像解析については、視覚評価による ¹⁸F-Florbetapir 集積の判定と SUVR による定量的評価を実施した。

PET 画像は、1 被験者に対して 4 種類の画像再構成アルゴリズムで作成した。読影では 21 被験者に対して全 84 シリーズの読影を行った。アミロイド集積の陽性とは、大脳皮質の集積が 2 つ以上の脳回に連続的に広がり、大脳白質と同等またはそれ以上の大脳皮質集積を認める。また、陰性とは、大脳白質に比べて低い大脳皮質の集積を認める。このような集積基準に基づき、2 名の核医学専門医が視覚的に集積を判断した。読影結果の不一致があった場合、2 名の核医学専門医により協議再検討を行った。集積の鑑別で、明らかに陰性と判断された被験者は、9 例であった。この被験者群を正常コントロール群

とした。

CT 画像に対する ROI 配置では、症例ごとに撮像された X 線 CT 画像上に、直径 8 mm の円形 ROI を上記と同様の領域に配置した。

3 種類の参照領域を用いて各症例に対し、大脳皮質全脳平均 SUVR (mSUVR) を算出した。また、SUVR に対して、Z score を算出し、定量値の評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究では、当院の審査委員会により倫理審査が行われ、承認を得た。すべての被験者に対し書面及び口頭による十分な説明を行い、書面にて同意を得て実施した。

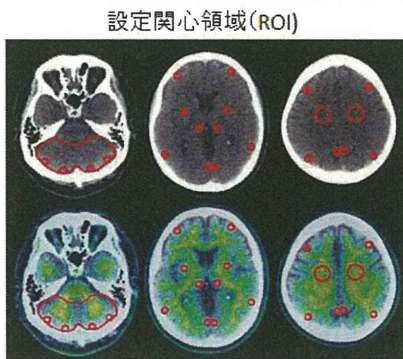


図 1 ROI 設定

C. 研究結果

ヒトにおける ^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight および分解能補正機能を用いた画像再構成法の画質への影響を検討した。Time-of-Flight 効果によりアミロイド蓄積陰性症例における大脳皮質と白質のコントラストが明瞭となることが示された。また、分解能補正効果により、画像全体のノイズの改善をもたらすと同時に、陰性例において白質の構造がより明瞭に描出されることが確認された。Time-of-Flight と分解能補正は、熟練した核医学医師の視覚的読影結果には影響を及ぼさなかったものの、コントラストと均一性の向上により、脳回の細かな構造および白質と灰白質のコントラストの変化をより確実に捉えるこ

とができ、熟練していない読影者でも評価が容易となることが示唆された。

^{18}F -Florbetapir を用いたアミロイドイメージングにおける定量的評価法について検討をおこなった。各症例の CT 画像を参照した ROI 設定によるアミロイドの定量的評価法について、参照領域として (1) 小脳全体 (皮質+白質)、(2) 小脳皮質のみ、(3) 半卵円中心の各々 3 か所を参照領域とした大脳皮質平均 SUVR と正常コントロール群との Z score について、TOF 機能のみ (+)、PSF 機能のみ (+)、TOF 機能 (+) および PSF 機能 (+)、TOF 機能 (-) および PSF 機能 (-) の 4 種類の画像再構成で評価をおこなった。大脳皮質平均 SUVR と Z score を用いた評価では、小脳、小脳皮質、半卵円中心、いずれの参照領域を用いた手法でも、画像再構成によらず、陽性例と陰性例を明瞭に区別することが可能であった (図 2、図 3)。

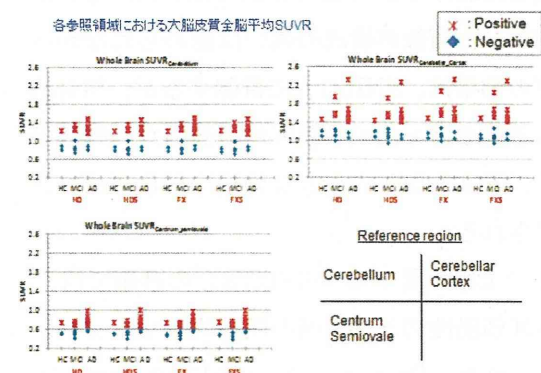


図 2 各症例の SUVR

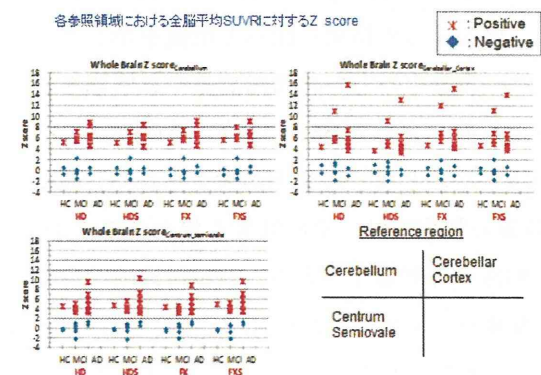


図 3 各症例の Z-score

D. 考察

本研究では、画像再構成アルゴリズムが解析結果に与える影響を評価すると共に、アミロイドイメージングにおけるSUVR値算出のための参照領域及び視覚評価の手助けとなる定量評価法を検討した。

画像解析アルゴリズムの違いによる画質を比較すると、Time-of-Flightの利用により低集積領域とのコントラストが明瞭となった。そのため、脳回領域が区別され、特に集積陰性症例での大脳皮質の輪郭抽出には有用性が高かった。分解能補正の効果は、特に低集積領域のノイズが改善することがわかった。PET画像視覚評価においては、Time-of-Flightや分解能補正を加えることで、画像再構成アルゴリズムによる読影結果に影響を及ぼさなかった。しかし、視覚的には、FXS画像を用いた方が高いコントラストで脳回の細かな構造を捉えることのできるため、熟練していない読影者でも評価が容易になると推測される。

参照領域におけるSUV値の検討では、TOFとPSF補正を利用した画像再構成の違いは認められなかった。TOFの効果は、SNR向上に貢献するが、相対的システム感度を稼ぐための被写体断面積が、頭部では小さく、限定的なため大きな効果は得られないことが想定される。

SUVRの全脳皮質平均(mSUVR)の評価では、各視覚的評価陽性例と陰性例の間で明確なカットオフ値が得られた。Camusらは、¹⁸F-Florbetapirを用いたAD、MCI、HCに対する小脳SUVRのMeanとSDは、各々 1.26 ± 0.15 、 1.12 ± 0.05 、 1.07 ± 0.09 と報告している。本StudyでのAD、MCI、HCのSUVRは、Camusらの結果に比べて低値を示した。このことは、装置そのものの機種間差や参照領域のROI sizeと位置、またCamusらは、標準脳によるROIを利用したことなどの要因が考えられる。異なるPET装置の利用では、その性能も異なることから、PET画像へも影響を与える。画像再構成の点でも、機種固有のパラメータが存在し、同一のパラメータ設定ができたとしても画質に違いが生じる。アミロイドイメージングを用いた多施設共同研究で

PET画像を比較する場合、画質、画像再構成法および画像解析法の標準化が必要不可欠と思われる。

E. 結論

ヒトにおける¹⁸F-Florbetapirを用いたアミロイドイメージングを実施し、Time-of-Flight (TOF) および分解能補正機能 (PSF) を用いた画像再構成法の画質および定量的評価への影響を検討した。アミロイド画像の視覚的評価では、いずれの画像再構成でも判定は同じであったが、分解能補正、TOF再構成を加えたFXSはもっとも読影がしやすかった。個人ごとのCT像から慎重に皮質ROIおよび参照領域ROIを設定することで、画像再構成および参照部位によらず、陰性例と陽性例をSUVRとZ scoreでオーバーラップなく明瞭に判別できた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ito K, Mori E, 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 Dec;27(10):898-906.
- 2) Hibi S, Yamaguchi Y, Umeda-Kameyama Y, Takahashi M, Momose T, Akishita M, Ouchi Y. Respiratory dysrhythmia in dementia with Lewy bodies: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2013 Sep 10;3(9):e002870. Doi: 10.1136/bmjopen-2013-002870.
- 3) 高橋美和子, 百瀬敏光. 脳腫瘍核医学検査の現状. *Clinical Neuroscience*. 2013; 31(10):1132-1134.
- 4) 高橋美和子, 百瀬敏光, 門野岳史, 古山桂太郎, 大友 邦. 皮膚悪性腫瘍-基礎と臨床の最新研究

動向・悪性黒色腫の検査・診断 画像診断 PET.
日本臨牀. 2013;71:278-281.

- 5) 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, 祖父江元, 荒木信夫, 他 編. 中外医学社. 50-62,2013.
- 6) 百瀬敏光. 物質使用障害の生物学. 精神科治療学 第 28 卷増刊号. 星和書店. 27-30,2013.

2. 学会発表

- 1) 百瀬敏光, 高橋美和子, 相馬 努, 佐藤友彦, 古山桂太郎, 北田孝幸, 藤原健太郎, 小島良紀, 荒井拓也, 加藤誠二, 大友 邦. C-11 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. 第 53 回日本核医学会学術総会. 福岡. 2013.11.8.
- 2) 高橋美和子, 相馬 努, 古山桂太郎, 加藤誠二, 北田孝幸, 藤原健太郎, 大友 邦, 百瀬敏光. 脳腫瘍における FDG、メチオニン PET 画像を用いた自動算出法による病変/正常脳比の検証と悪性度との比較. 第 53 回日本核医学会学術総会. 福岡. 2013.11.9.
- 3) 相馬 努, 高橋美和子, 古山桂太郎, 加藤誠二, 北田孝幸, 藤原健太郎, 大友 邦, 百瀬敏光. 脳腫瘍における FDG、メチオニン PET 画像を用いた病変/正常脳比の自動算出に関する基礎的検討. 第 53 回日本核医学会学術総会. 福岡. 2013.11.9.
- 4) 羽尾曉人, 阿部浩幸, 石浦浩之, 池村雅子, 森壘, 百瀬敏光, 後藤 順, 深山正久, 辻 省次, 村山繁雄. TDP-43 proteinopathy を伴った成人型 Alexander 病の 72 歳女性剖検例. 第 106 回日本神経病理学会関東地方会. 東京. 2014.3.22.

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

人工知能を用いた脳アミロイド PET 自動診断の試み

分担研究者 松成一朗¹⁾

1) 先端医学薬学研究センター 臨床研究開発部

研究要旨

人工知能の一種である機械学習プログラムを用いて、[C-11] Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) PET におけるアミロイド沈着の自動判断が可能となるか検討した。対象は健常ボランティア 52 例（男性 35 例、女性 17 例、平均年齢 64±12 歳）、およびもの忘れ外来を受診した患者 56 名（男性 31 例、女性 25 例、平均年齢 69±11 歳）とし、対象者全員に、¹¹C-PiB PET、頭部 MRI、認知機能評価を行った。¹¹C-PiB PET 画像は 2 人の合議制でまずアミロイド沈着の視覚評価を行い、さらに MRI 画像を用いて解剖学的標準化などの画像処理を行った後、機械学習プログラムである PRoNT_o にてアミロイド沈着の自動診断を行った。学習アルゴリズムは Support vector machine (SVM) を用いた。PRoNT_o によるアミロイド沈着の診断精度は視覚的評価を基準として算出した。結果、視覚評価では健常ボランティア 52 名中 12 名が PiB 陽性であり、もの忘れ外来を受診した患者は 56 名中 35 名が PiB 陽性であった。患者群においてアルツハイマー病患者 23 例は全て PiB 陽性であった。患者群のうち PiB 陰性であった症例には血管性認知症、正常圧水頭症などの疾患が含まれていた。PRoNT_o による自動診断を行った場合、アミロイド沈着判定の感度は 93.6 %、特異度は 100 %、正診率は 97.2 %、ROC 曲線下面積は 1.00 であり、非常に高い診断精度が得られた。しかし、脳の一部にのみアミロイド沈着を認める症例において、自動診断にて偽陰性と診断された症例も 3 例存在した。以上より、¹¹C-PiB PET において機械学習プログラムによるアミロイド沈着の自動診断は可能であることが示唆されたが、脳の一部のみにアミロイドが沈着している症例については、今後学習精度を上げて診断精度を高める必要があると考えられた。

A. 研究目的

脳アミロイド PET は認知症診断に際し、重要な役割を担いつつあるものの、その視覚的評価には熟練を要する。

一方、近年、人工知能の一種である機械学習プログラムが脳神経画像の自動診断に応用されるようになってきた。機械学習では、まず健常者群と疾患群など異なる群のデータを与えることにより、その分類を機械に学習させる。その後、その汎化能力を獲得したプログラムに対し、診断未定の被検者データを与え、分類させる方法を用いる。

今回、その機械学習プログラムを用いて[C-11] Pittsburgh compound B (¹¹C-PiB) PET の自動診断を行い、その診断精度について視覚評価と比較検討した。

B. 研究方法

- ・ 健常ボランティア 52 例（男性 35 例、女性 17 例、平均年齢 64±12 歳）、およびもの忘れ外来を受診した患者 56 名（男性 31 例、女性 25 例、平均年齢 69±11 歳）を対象とした。
- ・ 対象者全員に認知機能評価として Mini-Mental State Examination (MMSE)、画像検査として頭部 MRI、¹¹C-PiB PET を施行した。
- ・ ¹¹C-PiB PET の視覚評価は 2 人の検者の合議制で J-ADNI PiB PET の読影ガイドラインに基づき陰性、陽性を判断した。
- ・ 自動診断には MATLAB 上で操作可能なプログラムである PRoNT_o (Neuroinform 2013) を用いた。
- ・ ¹¹C-PiB PET 画像は SPM8 を用いて MRI 画像

に coregistrate し、MRI 画像は DARTEL を施行した。DARTEL でのパラメータを用いて ¹¹C-PiB PET 画像の解剖学的標準化を行い、小脳皮質でのカウントにて正規化した。

- ・正規化後の ¹¹C-PiB PET 画像を PRoNTto にて処理し、陽性、陰性に分類する精度を算出した。カーネルは Support vector machine (SVM) を用い、クロスバリデーションは leave-one-subject-out 法により行った。

(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. 臨床的特徴と視覚評価

・対象者の臨床的特徴は以下の通りであった(表 1)。視覚評価の結果、健常ボランティアでは PiB 陽性は 12 名、PiB 陰性は 40 名であり、もの忘れ外来受診患者では PiB 陽性は 35 名であり、PiB 陰性は 21 名であった。

(表 1) 対象者の臨床的特徴

	健常 ボランティア	もの忘れ外 来受診患者
人数 (人)	52	56
年齢 (歳)	64±12	69±11
性別(男/女)	35/17	31/25
教育年数(平均)	14±2	12±2
MMSE(平均)	29±2	23±4

・健常ボランティアにおいてアミロイド沈着別に臨床像を検討すると、PiB 陽性であった 12 名は陰性 40 名と比較し高齢であり、男性が多かったが、認知機能は著変なかった(表 2)。

(表 2) 健常ボランティアの視覚的評価によるアミロイド沈着別臨床的特徴

	PiB (+)	PiB (-)
人数 (人)	12	40
年齢 (歳)	74±6	61±12
性別(男/女)	12/0	23/17
教育年数(平均)	12±2	14±2
MMSE(平均)	28±3	29±1

・もの忘れ外来を受診した患者を疾患別にアミロイド沈着の視覚評価を行った結果、アルツハイマー病 (AD) 23 例は全例 PiB 陽性であった。軽度認知障害 (MCI) は PiB 陽性 4 例、PiB 陰性 8 例であった。PiB 陰性の患者には血管性認知症、正常圧水頭症などの疾患がみられた(表 3)。

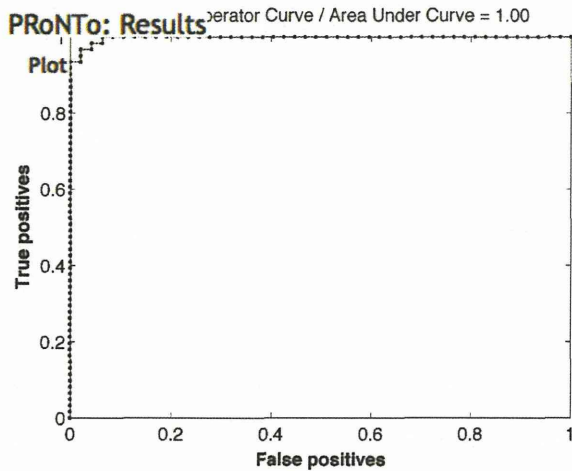
(表 3) もの忘れ外来受診患者の疾患別アミロイド沈着 (視覚評価)

	PiB (+)	PiB (-)
AD	23	0
MCI	4	8
血管性認知症	0	1
前頭側頭葉変性症	2	3
正常圧水頭症	0	2
正常認知機能	4	3
その他(PD、未定など)	2	4
計	35	21

2. PRoNTto によるアミロイド沈着の自動診断結果

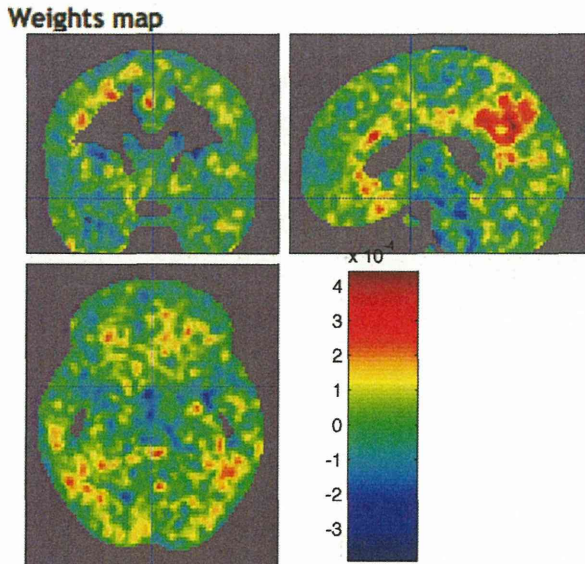
・対象者 108 名の ¹¹C-PiB PET 画像を処理後 PRoNTto に入力し、視覚判定を基準としてアミロイド沈着の判定精度を算出した結果、感度は 93.6 %、特異度は 100 %、正診率は 97.2 %、ROC 曲線下面積 1.00 であり、視覚評価とほぼ同等の高い診断精度を示した(図 1)。

(図 1) PRoNTb によるアミロイド沈着診断の ROC 曲線



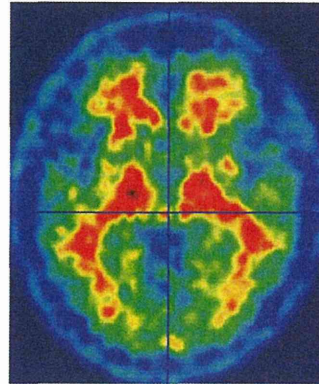
・Weights map によると、PRoNTb によるアミロイド沈着の判断においては、後部帯状回におけるアミロイド沈着が重要なポイントとなっていた (図 2)。

(図 2) PRoNTb によるアミロイド沈着判断の Weights map

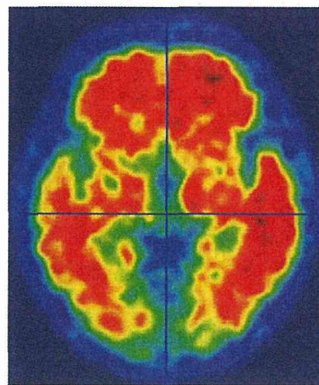


・PRoNTb によるアミロイド沈着判断の診断精度が高い一方で、脳の一部のみにもアミロイド沈着を認める場合に偽陰性と判定された症例も 108 例中 3 例存在した (図 3~5)。

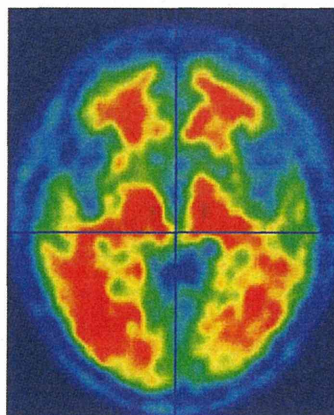
(図 3) PRoNTb による PiB 沈着判定が真陰性の画像



(図 4) PRoNTb による PiB 沈着判定が真陽性の画像



(図 5) PRoNTb による PiB 沈着判定が偽陰性の画像



D. 考察

近年、精神疾患などの診断に機械学習技術の使用が試みられるようになった。機械学習は、人間のよう学習能力を持つ機械、いわゆる人工知能を目指して開発された技術であり、統計学的学習理論が用いられている。今回の検討に用いた SVM は、この機械学習に特に汎用されているアルゴリズムである。

PRoNT_o は脳神経画像に特化した機械学習プログラムであり、MATLAB 上で操作可能である。その開発により機械学習の脳画像への応用が容易となり、今回も SVM という学習アルゴリズムによる自動診断を比較的簡便に行うことが可能であった。

また、その自動診断による診断精度も非常に高かったことから、今後、熟練を要する視覚判定にかわりアミロイド沈着の判定に用いることも可能であると思われた。

しかし、視覚評価では判定が可能であった脳の一部のみにアミロイド沈着を認める症例においては偽陰性と判断された症例もあった。今後はさらに学習に用いる症例を増やすことで学習精度を上げる必要があると考えられた。

また、機械学習アルゴリズムには SVM の他にも Gaussian Process Classifier (GP)、Random Forest Classifier (RF) など様々なアルゴリズムがあるため、アミロイド沈着判定において最適なアルゴリズムを検討していく必要もあると考えられた。

E. 結論

PRoNT_o を用いて ¹¹C-PiB PET のアミロイド沈着判定を行った場合でも視覚判断とほぼ同程度の高い診断精度が得られ、自動診断も可能であることが示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

松成一朗. アルツハイマー病の画像検査 (MRI, SPECT, PET). からだの科学. 2013;278:69-72.

2. 学会発表

- 1) 佐村木美晴, 松成一朗, 吉田光宏, 島 啓介, 篠原もえ子, 小野賢二郎, 山田正仁. アルツハイマー病における脳微小出血と灰白質容量および脳糖代謝との関係. 第 54 回日本神経学会学術大会. 東京. 2013.5.29-6.1.
- 2) 佐村木美晴, 松成一朗, 山田正仁. 画像からみた早期 Alzheimer 病の多様性. 第 32 回日本認知症学会学術集会. 松本. 2013.11.8-10.

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

アミロイドイメージング PET 画像と臨床診断：

SUVR 因子解析による判別モデル

分担研究者 佐藤 元¹⁾

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、および 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、これら因子得点と臨床診断分類、ApoE4、PiB 判定との関連を検討した。SUVR 値は、主として pons/CSO 以外の部位の SUVR 値を反映（規定）する第 1 因子と、pons/CSO の SUVR 値を反映（規定）する第 2 因子の 2 因子構造からなる。この因子構造は、日、米、豪のスタディーに共通したものであった。これら因子のスコア、特に第 1 因子スコアは臨床診断（MCI・AD）と関連しており、この判別に役立つが、臨床的変化の前段階とされるベータアミロイド集積・PiB 集積とより密接に関連している。特に、MCI 群においては、第 1 因子スコアを利用することで ApoE4 陽性の判定（予測）が可能である。蓄積の進む ADNI データを用いて、MCI から AD へのスイッチ症例の予測・判別可能性を検討することが今後の重要な課題である。

A.研究目的

アルツハイマー病 (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) は、脳の解剖学的部位によってその値の変化に特徴がある。前年までの研究により、これら SUVR 値のパターンは、日、米、豪 ADNI データにおいて共通している。本研究は、被験者の (各部位) SUVR 値から因子抽出を行い、因子得点と診断分類、ApoE4 status との関係を詳細に検討した。

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) から、因子抽出を行った。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) 因子

得点と、診断分類 (NL、MCI、AD) 及び ApoE4 検査結果との関係を統計学的に解析し、因子得点による診断分類の予測・判別可能性を検討した (ロジスティック回帰分析ならびに ROC・AUC を実施)。(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、AIBL、J-ADNI 登録データより合計 389 名のデータを抽出した (表 1)。

		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。

部位別 SUVR 値からの因子抽出

主因子法 (principal factors) によって固有値 1 以上の 2 因子を抽出した。(表 2)。準備段階の解析により J-ADNI、AIBL、US-ADNI の何れにおいても、同様の因子パターンが見られることが判明したため、これら 3 スタディーのデータを合わせて解析した。

これら 2 因子の varimax 回転後の因子負荷量、因子得点を表 2 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 pons/CSO の SUVR 値の負荷が大きい (因子負荷係数が 0.75 以上のものをゴシックで示す)。

Factor	Variance	Difference	Proportion
Factor1	10.26338	8.49403	0.8095
Factor2	1.76935	.	0.1395

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.0946	0.8068	0.3400
cso	0.2559	0.7900	0.3104
precuneus	0.9726	0.0622	0.0502
pcgtoprec-s	0.9726	0.0726	0.0488
orbitalfr-l	0.9610	0.0050	0.0764
frontal	0.9722	0.0250	0.0543
temporal	0.9727	0.0122	0.0537
parietal	0.9660	0.0976	0.0574
occipital	0.8067	0.1671	0.3214
primaryse-r	0.8677	0.3870	0.0973
postcentr-s	0.9197	0.2451	0.0942
sensorymo-r	0.9079	0.3288	0.0677
thalamus	0.7728	0.3536	0.2777
ventralst-m	0.9372	0.0621	0.1177

Factor scores (rotated)				
	Mean	Std. Dev.	Min	Max
fr1	-.0666754	1.080171	-1.937162	2.715452
fr2	-.3620452	1.255543	-4.143205	8.184878

表 2 因子抽出固有値 (因子回転後)

抽出される因子は、ApoE4 を変数に加えた解析でもパターンに変化はない (表 3)。ApoE4 は、第 1 因子に正の、第 2 因子に負の因子負荷を有していた。また、ApoE4 +/- 群別に解析を行っても、抽出される因子数、因子負荷パターンは、上述のものと大差ないものであった。

Factor	Variance	Difference	Proportion
Factor1	10.54037	8.81043	0.8123
Factor2	1.72993	.	0.1333

Rotated factor loadings (pattern matrix)

Variable	Factor1	Factor2	Uniqueness
pons	-0.1132	0.7999	0.3474
cso	0.3257	0.7871	0.2744
precuneus	0.9773	0.0357	0.0436
pcgtoprec-s	0.9772	0.0505	0.0425
orbitalfr-l	0.9597	0.0038	0.0790
frontal	0.9727	0.0193	0.0535
temporal	0.9743	0.0150	0.0505
parietal	0.9696	0.0868	0.0524
occipital	0.7955	0.1524	0.3439
primaryse-r	0.8742	0.3832	0.0890
postcentr-s	0.9214	0.2347	0.0959
sensorymo-r	0.9121	0.3220	0.0643
thalamus	0.7701	0.3420	0.2900
ventralst-m	0.9392	0.0383	0.1164
apo4p	0.4491	-0.1070	0.7869

表 3 因子抽出固有値 (ApoE4 を含んだ解析)

診断分類と因子スコア

診断分類別の因子スコア (Factor score, FS) を図 1 に示す。第 1 因子スコアは NL、MCI、AD の順に漸増しているが、第 2 因子スコアは NL、MCI 間では微増している反面、AD ではこれらより小さい。

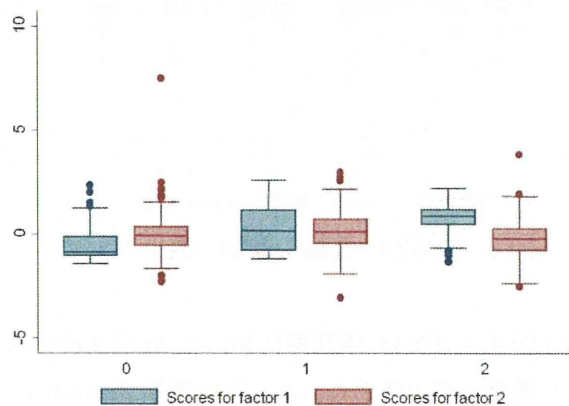


図 1 診断分類別 因子スコア

これら因子スコアを、診断分類別に ApoE4 status によって比較した結果を表 4 および図 2 に示す。

	ApoE4 (-)	ApoE4 (+)	p
Factor 1 score			
NL	-.789 +/- .512	-.197 +/- .896	0.0000
MCI	-.337 +/- .877	.630 +/- .885	0.0000
AD	.459 +/- .978	.853 +/- .564	0.3067
Factor 2 score			
NL	-.074 +/- .766	-.115 +/- .868	0.7485
MCI	.247 +/- .797	-.076 +/- .836	0.0299
AD	-.212 +/- 1.377	-.397 +/- .827	0.9597

表 4 診断分類・ApoE4 別 因子スコア

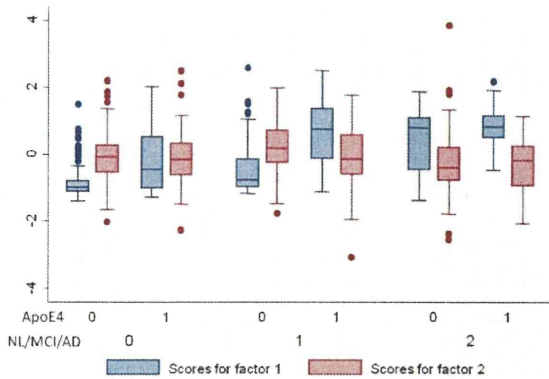


図2 診断分類・ApoE4 別 因子スコア

診断分類別に比較すると、第1因子はNL、MCI群で、第2因子はMCI群において、ApoE4 statusによって因子スコアに有意差が認められた(図2)。ApoE4 status 別に診断分類群間の比較が容易なように図2を再編したものが図3である。

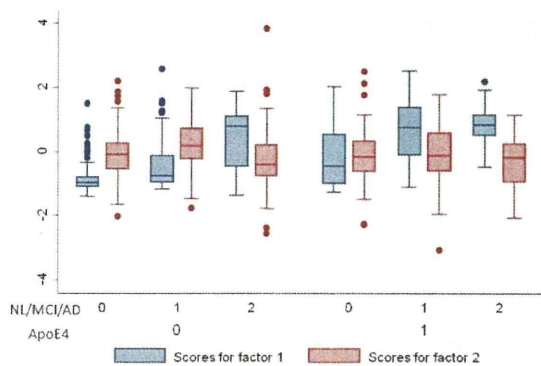


図3 ApoE4・診断分類別 因子スコア

第1因子スコアはMCI群においてApoE4 statusにより顕著な差が認められる。その結果ApoE4(-)群ではNL-MCI群間で大きな差がなく、NL-AD群間で差が認められる一方、ApoE4(+)群ではNL-MCI群間で大きな差が認められMCI-AD間ではあまり差がなくなっている。このように、第1因子スコアは、ApoE4(+/-)によって(MCI群において)異なるパターンを示した。

追加的解析として、スタディー(US、AIBL)を示すダミー変数を加えて因子分析を行った結果では第3の因子が抽出された。第1、2因子はスタディーダミーを含まない因子解析の結果と同等の因子構造を呈した。

因子スコアによる診断分類の判別

因子スコアによる診断分類の判別の可能性について、因子スコアを説明変数とするロジスティック回帰モデルの解析によって検討した。結果を表5に示す。NL v MCI、NL v AD、MCI v AD 各々の組み合わせにおいて、第1因子スコア、第2因子スコアの双方が有意な判別要因であることが示された。

	Odds Ratio	P> z	[95% CI]	
NL v MCI	fs1	2.576 +/- .313	0.000	2.030 3.269
	fs2	1.344 +/- .156	0.011	1.069 1.688
NL v AD	fs1	5.752 +/- 1.137	0.000	3.904 8.474
	fs2	.5394 +/- .112	0.003	.357 .8131
MCI v A	fs1	1.828 +/- .270	0.000	1.367 2.443
	fs2	.540 +/- .085	0.000	.395 .7371

表5 因子スコアによる診断判別

因子スコアによる診断分類(NL、MCI、AD)判別モデルの受信者動作特性曲線(receiver operating characteristic curve, ROC)並びに特異度・感受性曲線を図4に示す。

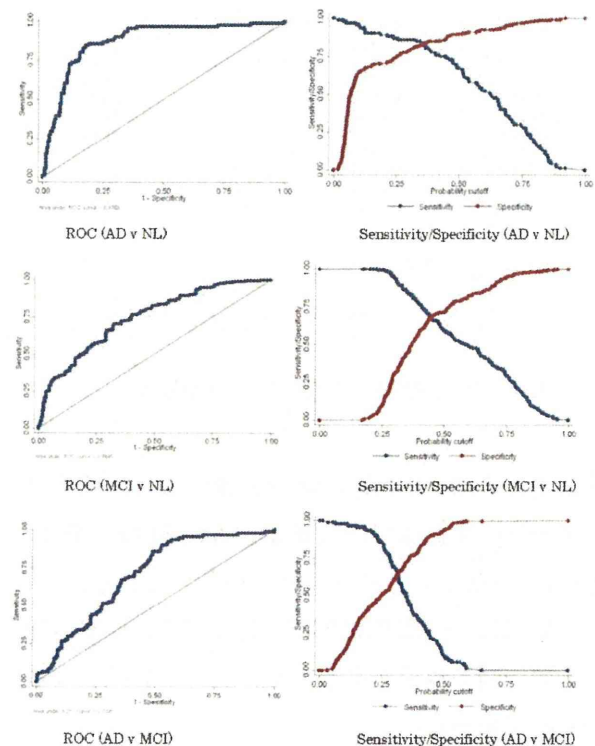


図4 ROC/特異度・感受性曲線
(上段 NL/AD、中段 NL/MCI、下段 MCI/AD)

ROC 曲線によれば、判別の有効性の指標である AUC (Area Under Curve) は、AD v MCI、MCI v NL、AD v NL の順に大きい。

因子得点と PiB 判定

因子スコアと診断分類・PiB 判定結果との関係を図 5 に示す。

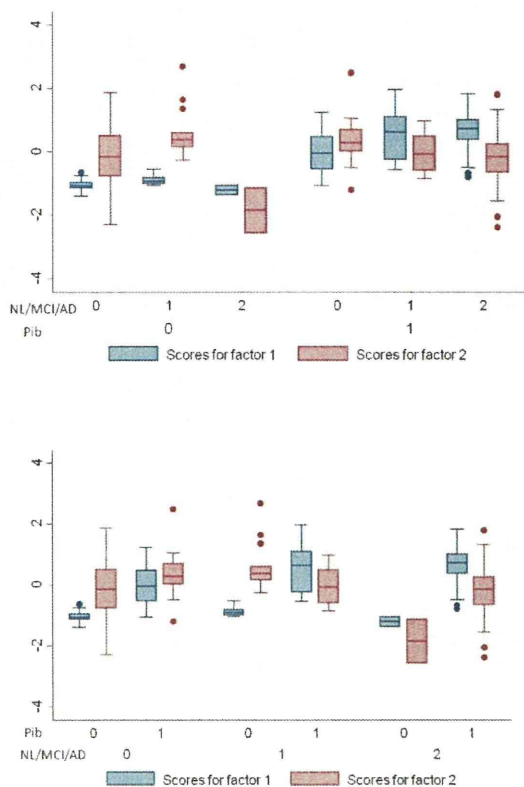


図 5 診断分類・PiB 判定別 因子スコア

第 1 因子スコアに着目すると、NL、MCI、AD といった診断分類に依らず、PiB 判定の陰性/陽性を判別できる共通の閾値が存在する。ロジスティック分析による PiB 判定の予測モデルを作成すると、第 1、第 2 因子共に有意な予測変数との結果が得られるが、第 1 因子スコアのみでもほとんど判別が可能である (表 6)。

	Odds Ratio	Std. Err.	P> z	[95% CI]
Pib (-) v (+)			Prob > chi2	=
fs1	1.16e+07 +/- 5.47e+07	0.001	1095	1.22e+11
fs2	.066 +/- .0747	0.015	.007	.605
Pib(-) v (+)			Prob > chi2	=
fs1	66302 +/- 177553	0.000	348	1.26e+07

表 6 因子スコアによる PiB の予測・判別

第 1 因子スコアのみによる PiB 判定予測の ROC ならびに特異度・感受性曲線を示す (図 6)。この場合の AUC は 0.9967 であり、第一因子スコアのみでも高い判別力が得られた。

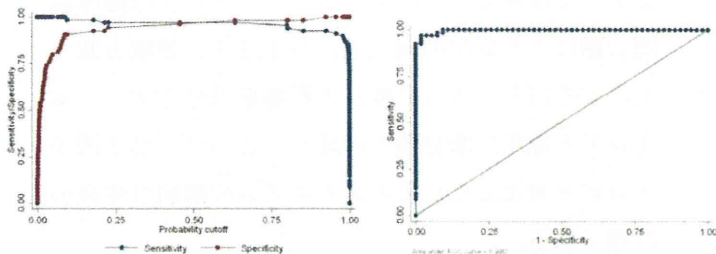


図 6 因子スコアによる PiB 判定の判別

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 因子が抽出される)。この基本的な因子構造は、日、米、豪の ADNI スタディーに共通したものである。これら因子負荷、因子スコアのパターンの存在は、SUVR 値が解剖学的に特定部位で一定の傾向を有すること、それが 2 群に分けられることを意味している。

一方で、スタディーの別をダミー変数として組み入れた因子分析の結果は、スタディー間で因子スコアに (一定の) 差が存在することを示唆している。因子構造は共通していることから、被験者集団の SUVR (平均) 値に、スタディー間で差がある可能性が示唆される。

因子スコアのうち、第 1 因子スコアは、正常群・MCI 群と AD 群を始めとした臨床診断の判別にある程度有用と考えられる。しかし、臨床的な機能変化の前段階であるベータアミロイド集積、これを反映する PiB 集積 (判定) との関連はより大きなものである。これにより、第 1 因子スコアを指標とした PiB 集積 (判定) の判別が可能である。

MCI 群において ApoE4(+) 症例は ApoE4(-) 症例に比して第 1 因子スコアは有意に小さく、この結果は PiB 集積に関する知見 (ApoE4+ 症例では MCI 段階からアミロイドベータ集積が認められる) と対応する。従って、因子スコアは、特に MCI 群において、ApoE4 status の判別に有用と考えられる。他方、

臨床的に AD と診断される被験者では、ApoE4(+/-) による差は認められない。

第 2 因子スコアは、NL・MCI 群に比して AD 群で小さい。第 2 因子スコアは pons/CSO の SUVR 値を大きく反映したものである。このスコアは臨床診断分類による変化の幅（差）が小さく、被験者個人によるばらつき（分散）の影響を受けやすい。本スコアと臨床診断分類との関連、さらに（第 1 因子スコアと対比した）そのメカニズムの解明は今後の課題である。

本研究においては、部位別 SUVR 値より主成分分析法により 2 因子を抽出、因子回転後のスコアを基にして分析を行った。この因子作成（因子スコア算出）が煩雑と考えられる場合には、本解析の 2 因子スコアに相当して、(1)pons/CSO 以外の部位の SUVR 平均値と(2)pons/CSO の SUVR 平均値を求めて（代替）指標とする簡便法も有用と考えられる。

各国において ADNI 研究のデータの蓄積が進められている。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、MCI から AD 群へのスイッチ例の予測など、さらに詳細な検討を加えることが重要な課題である。

E. 結論

PiB アミロイドイメージング PET の SUVR 値は、主として pons/CSO 以外の部位の SUVR 値を反映（規定）する第 1 因子と、pons/CSO の SUVR 値を反映（規定）する第 2 因子の 2 因子構造からなる。この因子構造は、日、米、豪の ADNI スタディーに共通して存在している。これら因子のスコア、特に第 1 因子スコアは臨床診断（MCI・AD）と関連するが、臨床的変化の前段階とされるベータアミロイド集積・PiB 集積とより密接に関連している。特に、MCI 群においては、第 1 因子スコアを利用することで ApoE4 の判定（予測）が可能である。

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

PiB PET 施行後、生前同意に基づき剖検、 老年期変性複合病理を認めた 99 歳女性剖検例の検討

分担研究者 高尾昌樹¹⁾

研究協力者 初田裕幸¹⁾，村山繁雄¹⁾

1) 東京都健康長寿医療センター高齢者ブレインバンク

研究要旨

アミロイドイメージングの開発により、脳内アミロイド B 沈着を可視化可能となり、アルツハイマー病の超早期診断、治療効果判定に役立つと考えられている。しかし、老年期変性疾患は複数合併することがしばしばである。本研究では生前 ¹¹C-PiB PET を施行、その後剖検になった症例につき、脳内におけるアミロイド B の沈着に加え、その他の老年性変化について検討する。本症例は 97 歳時に PiB PET を施行、陽性と診断された。また、進行性の認知障害、パーキンソニズム、自律神経障害の存在より、臨床的にはレビー小体型認知症と診断された。2 年後の 99 歳時、不慮の転帰をとり剖検。神経病理学的に検索し、老人斑を中心とするアミロイド B の沈着を確認、また神経原線維変化も高度で、アルツハイマー病と診断、生前の PiB PET と矛盾しない結果を認めた。しかし、レビー小体型認知症、TDP-43 proteinopathy／海馬硬化症、進行性核上性麻痺型変化、嗜銀顆粒性疾患、多発性脳血管障害も認め、これらは PiB PET で存在の有無を推測することはできなかった。以上より、PiB PET で陽性であった場合、脳内へのアミロイド B の沈着の存在を示唆するが、その他の背景病理の存在を否定するものではないことを示した。

A.研究目的

現在、治療対象を選択するためのアルツハイマー病 (AD) の客観的指標 (surrogate biomarker) について、アミロイドイメージングの開発により、脳内アミロイド B 沈着を可視化可能となっており、AD の発症予測や超早期診断に優れ、実用化が進んでいる。また、アミロイドイメージングは治療効果判定あるいは予防効果判定のための surrogate biomarker としての役割も期待されている。

しかし、老年期変性疾患は複数合併することがしばしばである。

この度、生前 ¹¹C-Pittsburgh Compound-B (PiB) PET (Klunlら Ann Neurol 2004) を施行され、その後不慮の転帰をとり、生前同意に基づき剖検になった症例が得られた。本研究は、本症例につき、脳内におけるアミロイド B の沈着に加え、その他の老年性変化について免疫組織化学的検索を含め検討することを目的とする。

B.研究方法

当施設にて PiB PET 施行後に不慮の顛末を生じ、剖検の同意が御遺族より得られた、当施設にて剖検評価を実施した死亡時 99 歳女性例を対象とした。

PET は、97 歳時に PiB 投与後 40-60 分後に撮像を行った。各部位における PiB の集積を数値化し、小脳皮質後葉との比を算出、SUV_R (standardized uptake value ratio) とした。

神経病理学的検索の基盤は、<http://www.mci.gr.jp/BrainBank/>にも公表している高齢者ブレインバンクプロトコールに基づいて行った。

(倫理面への配慮)

本研究の遂行について、アミロイドイメージング、剖検、付随する検査項目について、それぞれ施設倫理委員会にて承認済みである。本研究への参加については、インフォームドコンセントに基づき、本研究に同意した被験者のみが行う。対象者が AD などの認知機能障害を伴うことが多く、患者本人から有