

## 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<sup>1)</sup>

研究協力者 藤原 謙<sup>1)</sup>、中村昭範<sup>1)</sup>、伊藤健吾<sup>1)</sup>、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

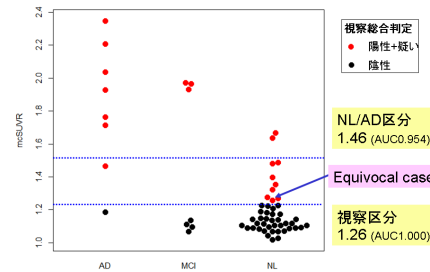


図 2. J-ADNI 多施設の皮質平均 SUVR 値 (NCGG\_mcSUVR と TMIG\_MeanCortex) と視覚判定

ROC (陰性 vs 陽性+疑い) (NL+MCI+AD)

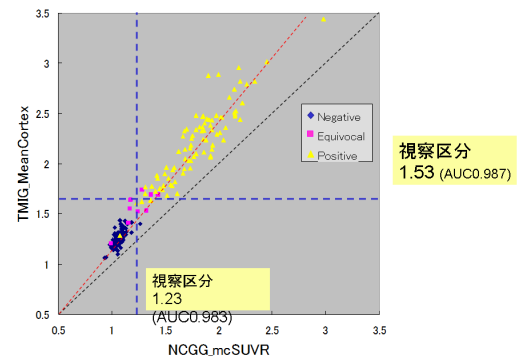
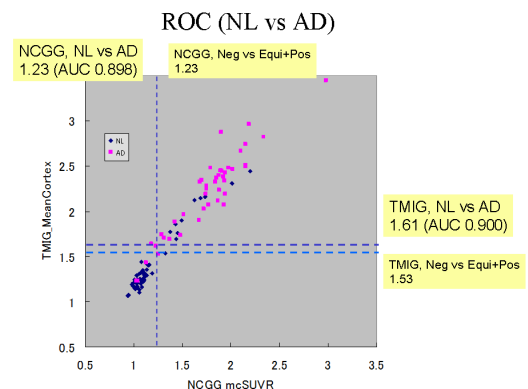


図 3. J-ADNI 症例における臨床区分と皮質平均 SUVR 値のカットオフ値の関係



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、かつ比較的良好的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 <sup>18</sup>F-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 <sup>123</sup>I-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  $\beta$  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- $\epsilon$ 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) Nishihashi 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

- 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  $\beta$  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.  $\beta$  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 |