

厚生労働科学研究費補助金（認知症研究開発事業）  
（分担）平成25年度 研究報告書

J-ADNI2プレクリニカルAD研究におけるPET検査（PETコア）

研究分担者

千田道雄 先端医療センター研究所副所長  
伊藤健吾 国立長寿医療研究センター 部長  
石井賢二 東京都健康長寿医療センター研究所

**研究要旨**

J-ADNI2では認知機能正常者にスクリーニング段階でアミロイドPET検査を実施し、結果によってpreclinical ADかアミロイド陰性健常高齢者かに群分けするため、すべての被験者にアミロイドPET検査を実施し、結果を迅速に報告する仕組みを構築した。PET薬剤として、国内での研究使用実績と企業による開発の進捗を考慮して、 $^{11}\text{C}$ -PiB、 $^{18}\text{F}$ -Florbetapir、 $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolの3薬剤を用いる方針を決めた。J-ADNI2への参加が見込まれる約40の臨床サイトそれぞれについて、PET撮像施設の選定を行った。多施設研究に必要な品質と信頼性が得られるように、各アミロイドPET薬剤の品質基準を決めた。またPETカメラの機種によらず必要な画質のPET画像が得られるように、ファントムを用いてPETカメラ毎に撮像条件を決定する基準を決めた。PET画像の読影判定方法を定め、迅速な判定を行うための読影の仕組みの構築と読影委員の選定を行った。アミロイドPET 体制構築の一環として、PET検査用薬剤合成装置「FAST lab」を6つの医療施設に導入し、アミロイド試薬である $^{18}\text{F}$ -Flutemetamolの合成基盤を構築した。また、PET中央読影のための遠隔読影システムも導入した。PET施設の施設認定に関しては8施設で終了している。

**A.研究目的**

J-ADNI2プレクリニカルAD研究は、認知機能正常者を対象とし、アミロイドPET検査で陽性の「Preclinical AD」150名と、陰性の「アミロイド陰性健常高齢者」150名の2群にわけて登録する。被験者候補となる認知機能正常者にはスクリーニング段階でアミロイドPET検査を実施し、結果によってどちらの群に登録するかが決まるため、すべての被験者にアミロイドPET検査を実施して結果を迅速に報告する仕組みが必要である。そこでそのために必要なPET薬剤とPET施設の選定およびPET撮像のセットアップを行う。また、アミロイドPET検査の画像をすみやかに読影して被験者登録臨床機関に報告する仕組みを構築する。

これまでの経験から、認知機能正常者の約5分の1がアミロイドPET検査で陽性になると予想されるので、150人の陽性者を得るには約750人をスクリーニングする必要があると見込まれる。そこで被験者登録期間中に全国でそれだけの人数のアミロイドPET検査を実施できるような仕組み

を構築する。

**B.研究方法**

（1）アミロイドPET薬剤の選定

J-ADNI2で用いるアミロイドPET薬剤について、わが国における現在までの研究使用実績や、今後医療に用いられる見通しを考慮して、使用するPET薬剤を選定した。

（2）PET撮像施設の選定とセットアップ

全国で41（予定）のJ-ADNI2被験者登録臨床機関それぞれについて、PET撮像施設を選定した。とくに院内でアミロイドPETを実施できない施設は、なるべく近くにPET実施施設を整備した。

それぞれのPET撮像施設の事情を考慮し、使用するアミロイドPET薬剤をPET施設ごとに決め、検査を実施するために必要な院内製造のセットアップを行った。

アミロイドPET、FDG-PETの手順書を含んだPETマニュアルを作成した。また、準備のできた

PET施設の施設認定を実施した。

また、PETコアの選出した<sup>18</sup>F-Flutemetamol 合成施設のセットアップを行った。合成機であるFAST labの導入および合成のレベルとして核医学会の学会GMPを目標とするため合成品を確認するための検査機器の導入を行った。

### (3) 撮像方法と読影方法の決定

アミロイドPET薬剤毎に、既発表データ等を参考に、放射能投与量、待機時間、撮像時間、撮像条件などを決めた。またアミロイドPET薬剤毎に読影の基準を決めた。

### (4) 読影システムの構築

PET検査で得られた画像を迅速にチェックしたのち読影委員が読影する仕組みを構築した。

また、PET画像の読影に関して効率化のために遠隔読影システムを導入した。

### (倫理面への配慮)

J-ADNI2プロジェクトはまず主任研究者の機関（東京大学）にて倫理審査を受け、ついで参加各施設にて倫理委員会の承認を得たところから研究を開始している。PET撮像施設が被験者登録臨床機関と異なる医療機関の場合は、両方にて倫理審査を受けている。被験者からは、スクリーニング検査の前にインフォームドコンセントを得ている。また、データは匿名化されて、処理やスクリーニング読影が行われる。

## C. 研究結果

### (1) アミロイドPET薬剤の選定

J-ADNI2で用いるPET薬剤として、国内での研究使用実績と企業による開発の進捗を考慮して、<sup>11</sup>C-PiB、<sup>18</sup>F-Florbetapir、<sup>18</sup>F-Flutemetamolの3薬剤を用いる方針を決めた。

<sup>11</sup>C-PiBは、これまでのJ-ADNIプロジェクトで用いたアミロイドPET薬剤で、国内外でのアルツハイマー病の研究に広く使われており、事実上の世界標準となっているので、J-ADNI2でも引き続き使用する。しかし、半減期がきわめて短い（20分）ため、医療への普及は期待できない。

半減期のより長い（110分）<sup>18</sup>Fで標識されたアミロイドPET薬剤も開発されていて、そのうち、<sup>18</sup>F-Florbetapirと<sup>18</sup>F-Flutemetamolは、すでに外

国で承認され、わが国でも将来院内製造用合成装置の承認が期待される。しかも、それぞれ権利を持ち開発に当たっている企業がJ-ADNI2の企業コンソーシアムに加わっていて、協力する意向である。そこで、この2剤もJ-ADNI2で採用することを決めた。現時点ではいずれもわが国で未承認であるが、J-ADNI2プロジェクトにて日本人のデータを一定数取得し医師や研究者や企業が広く利用できるようにしておけば、将来承認されてアルツハイマー病の早期診断や鑑別診断のための医療に、あるいはアルツハイマー病治療薬の治験に用いられるようになった際に、きわめて有用と期待される。

### (2) PET撮像施設の選定とセットアップ

わが国には、アミロイドPET検査（主として<sup>11</sup>C-PiB）を研究として実施しているPET施設がいくつもあるが、これまでは地域的偏在が顕著であった。そこで、まず全国のJ-ADNI2被験者登録臨床機関の被験者すべてに対して実施できる体制の構築を図った。そのために、「アミロイドPET空白地域」であった北海道、中国、九州地方にアミロイド実施可能PET施設を整備することにし、候補となるPET施設の選定と交渉、設備と機器の整備を行った。その結果、沖縄を除くすべての地方に最低1つのアミロイドPET実施施設を整備できる見通しとなった。また、それ以外の地域でも、多数ある臨床機関からの依頼に対応するため、アミロイドPET実施可能な施設の増加を図った（下図）。

J-ADNI2におけるPET検査施設（予定）



その結果、41の臨床機関すべてに対して、PET撮像施設が決定した。それでも、J-ADNI2臨床機関の近くにPET施設を整備できないケースがあ

り、被験者がPET検査を受けるために航空機や新幹線などで長距離移動することを余儀なくされる臨床機関がいくつか発生した。

各PET施設ではJ-ADNI2のためのPET薬剤院内製造の基準を定めて準備を開始し、先行施設では被験者のアミロイドPET検査を実施するまでに至った。

PETマニュアルを作成した。また、PET施設の施設認定を下記の施設において実施した。

- ・(地独) 東京都健康長寿医療センター
- ・近畿大学高度先端総合医療センター
- ・医療法人 仁泉会 MIクリニック
- ・社会医療法人財団 慈泉会 相澤病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・白山石川医療企業団 公立松任石川中央病院
- ・公益財団法人 先端医療振興財団 先端医療センター
- ・浜松光医学財団 浜松PET診断センター

GEヘルスケア・ジャパン社製のPET検査用薬剤合成装置「FAST lab」を下記医療施設に導入し、検査機器を必要とする施設には検査機器も導入し、<sup>18</sup>F-Flutemetamol合成の基盤を構築した。

- ・医療法人 仁泉会 MIクリニック
- ・九州大学病院
- ・社会医療法人 禎心会 セントラルCIクリニック
- ・慶応義塾大学病院
- ・一般財団法人 操風会 岡山旭東病院
- ・(独) 国立精神・神経医療研究センター

### (3) 撮像方法と読影方法の決定

すでに発表されているデータや権利を持つ企業からの情報等を参考に、以下のように放射能投与量、待機時間、撮像時間を決めた：<sup>11</sup>C-PiBは555MBq投与後50分から20分間撮像、<sup>18</sup>F-Florbetapirは370MBq投与後50分から20分間撮像、<sup>18</sup>F-Flutemetamolは185MBq投与後90分から30分間撮像とした。

画像再構成条件は、アミロイドPET薬剤が白質に非特異的集積を示す一方で灰白質への淡い集積を検出する必要を考え、Hoffman 3D脳ファントムを用いて分解能がFWHM 8mm相当以上かつ灰白質と白質の%コントラストが55%以上になるように、撮像条件をカメラ毎に決めることにした。

またアミロイドPET薬剤毎に読影の方法と判定(陽性か陰性)の基準を決めた。<sup>11</sup>C-PiBはこれまでのJ-ADNIプロジェクト(J-ADNI1)と同じ、また<sup>18</sup>F-Florbetapirと<sup>18</sup>F-Flutemetamolはそれぞれの企業が定めた読影基準を採用した(下表)。

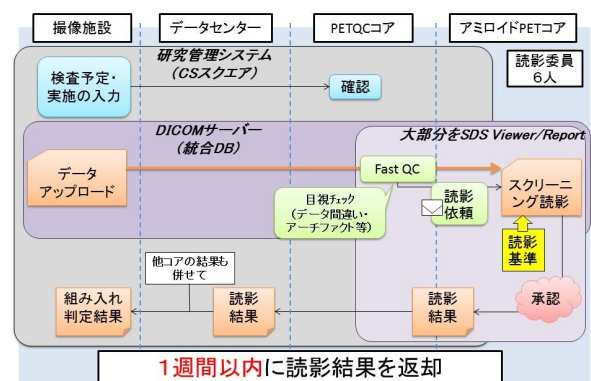
### アミロイド3薬剤のPET画像読影法

	<sup>11</sup> C-PiB	<sup>18</sup> F-florbetapir	<sup>18</sup> F-flutemetamol
スケール	Rainbow (Gray) 要手動調整	Gray 調整不要 (最大最小でMap要)	Rainbow Sokoloff 要手動調整
使用画像断面	Axial	Axial基本 (CT参照可:萎縮、梗塞等の確認)	3断面(部位によって異なる)
観察部位	前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後部帯状回楔前部・(線条体)	側頭葉・後頭葉・前頭葉・頭頂葉(内外側)	前頭葉・側頭葉・頭頂葉・後部帯状回楔前部・線条体
部分と全体	1部位でも集積(疑)あれば陽性(疑)	2部位の皮髄コントラスト消失または1部位の明瞭な集積で陽性	1部位でも明瞭な集積あれば陽性
読影判定基準	J-ADNI1と同じ	承認薬と同様	承認薬と同様

### (4) 読影システムの構築

撮像されたPET画像をアップロードし、素早くQCチェックを行った後、読影委員2名が独立に読影判定して、責任者(アミロイドPETコア)が確認し(2名の判定が分かれた場合は最終判定を行い)結果を返す仕組みを構築した(下図。)そのために読影委員6名を任命してトレーニングを行った。

#### 健常者アミロイドPETのスクリーニング読影フロー



また、PET画像における中央読影支援のため、(公財) 先端医療振興財団 先端医療センター、(独) 国立長寿医療研究センター、(地独) 東京都健康長寿医療センター、近畿大学間に遠隔読影システムの導入を行い、中央読影の効率化を図った。

### D. 考察・結論

J-ADNI2プレクリニカルAD研究はすでに一部

でスタートし、われわれの構築したアミロイドPET検査の仕組みが順調に稼働している。

## E. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) 石井賢二. アミロイドイメージングの基礎. 老年精神医学雑誌 2013;24(5):503-512
- 2) 石井賢二. 発症前に診断することは可能か. からだの科学 2013;278:89-93
- 3) 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, 45(5): 393-398, 2013
- 4) 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, 24: 155-162, 2013
- 5) 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, 24: 707-714, 2013
- 6) 伊藤健吾, 岩坪 威. ADNIとJ-ADNIにおけるPET関連研究の概要と進捗. JSMI Report, 6(2): 3-7, 2013

### 2. 学会発表

- 1) 石井賢二: Amyloid Imaging Up to Date. 第72回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2013.4.11-14
- 2) Imabayashi, E., Matsuda, H., Soma, T., Kuji, I., Ishii, K., Ito, K., Iwatsubo, T. One-year reduction of glucose metabolism in the olfactory tract in Alzheimer's disease. Alzheimer's Association International Conference 2014, Boston, 2013.7.13-18
- 3) 石井賢二: PETによるアルツハイマー病の可視化. 第16回日本病院脳神経外科学会, 福山, 2013.7.20-21
- 4) 石井賢二: 分子イメージングの成果と診断・治療への応用-アミロイドイメージング. 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013.11.8-10
- 5) 今林悦子, 松田博史, 相馬努, 坂田宗之, 久慈一英, 石井賢二: eZIS用いたZスコア画像による<sup>11</sup>C-PiB-PET集積についての検討. 第53回日本核医学会学術総会, 福岡, 2013.11.8-10
- 6) 石井賢二: 進化する認知症の診断・治療 - アミロイドイメージングupdate. 第31回日本神経治療学会総会, 東京, 2013.11.21-23
- 7) Ishii K, Sakata M, Oda K, Toyohara J, Ishiwata K, Senda M, Ito K, Kuwano R, Iwatsubo T, Study Group for the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Longitudinal Amyloid Deposition with <sup>11</sup>C-PiB in Japanese ADNI Study. 8<sup>th</sup> Human Amyloid Imaging Meeting, Miami Beach, 2014.1.15-17
- 8) Kenji Ishii: The role of PET in the treatment strategy of dementia. The 43<sup>rd</sup> Annual Meeting of the Japanese Society of Neuroradiology, Yonago, 2014.3.21-23
- 9) 伊藤健吾: もの忘れセンターにおける画像診断の実践と最新情報. 第2回沖縄認知症ネットワーク研究会, 2013年5月11日, 那覇.
- 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, 2013年10月14日, 名古屋.
- 11) 伊藤健吾: 技師教育講演3 核医学のエビデンス構築のためにやるべきこと. 第33回日本核医学技術学会総会学術学会, 2013年11月9日, 福岡.
- 12) 伊藤健吾: もの忘れセンターにおける画像診断の現状と今後の展望. 知多地域認知症作業部会, 2013年11月16日, 東浦.
- 13) 伊藤健吾: 認知症における核医学診断の役割. 日本放射性医薬品協会講演会, 2014年1月17日, 東京.
- 14) 伊藤健吾: 認知症に関する多施設共同画像研究の現状と今後の展望. 第171回日本核医学技術学会東海地方会, 2014年1月18日, 名古屋.
- 15) 伊藤健吾: 長寿医療研究センターにおける脳核医学検査の臨床と研究 第1回 東北認知症画像診断研究会, 2014年3月1日, 仙台市.
- 16) 伊藤健吾: シンポジウム1 多施設共同研究の現状「認知症に関する多施設共同研究の現状」. 第29回BFIC, 2013年9月7日, 神戸.
- 17) Fujiwara K, Kato T, Ito K, Senda M, Ishii K, Ishii K, Iwatsubo T, 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 , July 14 ,  
2013 , Boston , Massachusetts , United  
States.

- 18) 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 ,  
July 13-18(15), 2013 , Boston ,  
Massachusetts , United States.

**F.知的財産権の出願・登録状況**

なし