

認知症疾患の層別化のための PET 判定解析法の標準化

令和 3～5 年 AMED 認知症研究開発事業

疾患修飾薬の実用化を見据えた認知症性疾患の標準的診断方法の標準化と普及を目指す研究

研究代表者：岩田 淳

作成者 石井 賢二

目次

背景と目的.....	3
成果.....	3
1. アミロイド PET 視覚判定法の標準化	3
2. アミロイド PET 定量解析法の標準化	4
3. タウ PET 視覚判定法の標準化.....	4
4. タウ PET 定量解析法の標準化.....	4
参考文献	5

背景と目的

認知症性疾患の層別化の目的で実施される PET 検査を実用化し普及させるためには、薬剤毎に判定解析法を標準化する必要がある。アミロイド PET 診断薬 3 剤（18F-Florbetapir、18F-Flutemetamol、18F-Florbetaben）とタウ PET 診断薬 1 剤（18F-Flortaucipir）については、既に画像病理相関治験によって標準的な視覚判定法が定められているが 1-4、適切な視覚判定を実施するためには読影環境設定や、読影者のトレーニングが必要となる。「わが国ではアミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン改訂第 3 版」5 がまとめられており、これに準拠して実施することが望ましい。研究開発中の PET 診断薬については、適切な判定法を手順化する必要がある。また、病態の連続性を評価するために行う定量解析法は、様々な手法の提案があり、実施済み及び実施中の国内外の認知症臨床研究及び治験と互換性・整合性のある解析法を手順化し、実施可能な環境を整備する必要がある。本研究では認知症研究に用いられるアミロイドおよびタウ PET 画像の視覚判定法・定量解析法を標準化した。

成果

1. アミロイド PET 視覚判定法の標準化

既に承認されているアミロイド PET 診断薬 3 剤（18F-Florbetapir、18F-Flutemetamol、18F-Florbetaben）については、画像病理相関治験にもとづいて、病理診断と整合性のある視覚読影法が確立されている。また、11C-PiB については研究に広く用いられているが未承認であり、研究者独自の読影解析がなされてきた。わが国では J-ADNI 研究 6、AMED プレクリニカル AD 研究 7 で用いられた PiB 読影法があり 8、9、本研究で標準的診断法として採用した。

視覚読影の品質を確保するための要件を以下にまとめる。

- ① 読影する PET 画像そのものが標準的な撮像法に基づいて撮像されていること。（「認知症性疾患の層別化のための PET 撮像法の標準化」の資料参照）。具体的には日本核医学会のアミロイド PET 撮像施設認証か同等の認証を受けた施設において PET 検査を実施し、当該研究において標準化されたプロトコルで撮像・画像再構成が行われていること。
- ② 読影者は該当薬剤の読影法のトレーニングを修了し、かつ、日本核医学会のアミロイド PET 読影講習を修了していること。
- ③ 該当薬剤の読影法を忠実に実施できる読影環境（ブラウザ）を用いて判定すること
- ④ 中央読影を行う場合は複数の読影者による判定を行い、判定の偏りやバラつきを減らす工夫をすること

本研究においては、AMED 認知症層別化多施設研究における PET 画像を認証された施設において取得し、読影トレーニングを修了した読影者が任命され、中央読影用のブラウザを薬剤毎に適切に読影できるよう設計し、複数の読影者による判定ができるよう支援した。また、PiB を用いる研究においては読影者のトレーニングを独自に実施した。

2. アミロイド PET 定量解析法の標準化

アミロイド PET の承認された診断法は視覚読影に基づく陽性/陰性の判定であるが、脳内アミロイド β 蓄積は連続的な現象であり、アミロイド PET 画像からアミロイド β の集積量を反映する定量的指標を計測する解析法が臨床研究において広く使われている。定量指標としては薬剤毎に定義された SUV_r（画像内の関心領域と参照領域の比）と薬剤間に共通のセンチロイド 10 がある。

定量するための解析フローやソフトウェアは多数存在するが、信頼性・再現性のある定量値を得るための要件を以下にまとめる。

- ① 標準化された撮像法で PET 画像を取得する。特に待機時間（投与から撮像開始までの時間）を一定に保たないと値が大きく変動するので留意する。
- ② 信頼性のあるソフトウェアで解析する。
- ③ 定量値の制約・限界をよく理解した上で解析・解釈する。

本研究では 18F-Florbetapir、18F-Flutemetamol を共通に定量評価できる CapAIBL ソフトウェア 10 が定量解析に用いられた。わが国では、上記の外、18F-Flutemetamol 専用の VizCalc11、承認 3 剤と 11C-PiB に適用できる AmyQuant12 が利用可能で、相互の相関も良好であることが確認されており 13、研究用に推奨できる。

3. タウ PET 視覚判定法の標準化

タウ PET はタウ蛋白病変（神経原線維変化）を可視化する技術として開発され、18F-Flortaucipir（タウビッド）が画像病理相関治験にもとづいて 2022 年に米国 FDA で診断薬として唯一承認されている 4。その後 Flortaucipir よりも感度・特異度が良好な新しい診断薬が複数開発されており、中でも 18F-MK6240 は現在最も優れたアルツハイマー病タウ病理診断薬と考えられており 14, 15、臨床研究や治験に広く用いられている。タウ PET の読影法や定量解析法は研究途上 16 でまだ標準化は確立されておらず、本研究においては、現在進行しているグローバル治験や多施設研究と整合性のある判定法を確立することにした。AMED 認知症層別化多施設研究においては新美班で 18F-MK6240 によるタウ PET が実施されている。18F-MK6240 は Cerveau 社が権利を保有し（現在は Lantheus 社に移譲）、独自の読影法を検討中であつたため、Cerveau 社の担当者と協議を行った。Cerveau 法は有症候者（発症後）におけるアルツハイマー病診断の確定（概ね Braak NFT StageIII~VI）を目的として、外側新皮質へのタウ病理の進展の有無を判断するシンプルな基準を作成していた 17。無症候者や MCI が中心の、より早期のステージを対象とした新美班データを解析するためには Cerveau 法を改良する必要がある、新たな判定法を考案した。18F-MK6240 による PET 画像は非特異的集積が少なく、脳の解剖学的構造を判断する情報に乏しいため、T1 コントラストの 3D MRI を合わせて収集し、重ね合わせにより解剖学的参照として集積部位を判定することが望ましい。

4. タウ PET 定量解析法の標準化

タウ PET の定量評価法は薬剤毎、研究毎に様々なアプローチが行われており、標準的な方法は確立されていない。しかし多くの研究で Braak NFT Stage18 に該当する集積領域を計測する方法がとられてお

り、ソフトウェアの普及、信頼性、再現性などの見地から、以下の2つの解析フローが推奨される。いずれも3DT1MRI画像が必須である。

- ① SPM (Statistical Parametric Mapping) 19 による解剖学的標準化と標準的関心領域セット AAL (Automated Anatomical Labeling) 20 を適用し、Braak NFT 各 Stage の各脳領域の値を計測する。
- ② PET Sufer (MRI の FreeSurfer 解析によって区分された脳領域を PET 画像に適用し、領域毎の計測を行うことができるソフト) 21, 22 により Braak NFT 各 Stage の各脳領域の値を計測する。
- ③ Braak NFT 各ステージの脳領域は以下の通り。

Braak I : Transentorhinal Transentorhinal Braak II: Hippocampus Entorhinal Hippocampus Braak III: Lingual Amygdala Parahippocampus Fusiform Lingual Braak IV: Lateral Temporal Inferior Temporal Insula Lateral Temporal Posterior Cingulate Inferior Parietal	Braak V: Superior Temporal Superior Temporal Supramarginal Orbitofrontal Precuneus Lateral Occipital Superior parietal Inferior Frontal Cuneus Anterior Cingulate Cortex Superior Frontal Rostro Medial Frontal Braak VI: Paracentral Pericalcarine Paracentral Postcentral Precentral
---	--

参考文献

1. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. Lancet Neurol 2012;11:669-678.
2. Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. JAMA neurology 2015;72:287-294.
3. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J, et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid beta plaques in Alzheimer's disease: phase 3 study. Alzheimers Dement 2015;11:964-974.
4. Fleisher AS, Pontecorvo MJ, Devous MD, Sr., et al. Positron Emission Tomography Imaging With

- [18F]flortaucipir and Postmortem Assessment of Alzheimer Disease Neuropathologic Changes. *JAMA neurology* 2020;77:829-839.
5. 日本核医学会、日本神経学会、日本神経治療学会、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年医学会、日本老年精神医学会監修、「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン」ワーキンググループ編集、アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン（改訂第3版）2023. (<https://jsnm.org/archives/655/>)
 6. Iwatsubo T, Iwata A, Suzuki K, et al. Japanese and North American Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative studies: Harmonization for international trials. *Alzheimers Dement* 2018;14:1077-1087.
 7. Senda M, Ishii K, Ito K, et al. A Japanese Multicenter Study on PET and Other Biomarkers for Subjects with Potential Preclinical and Prodromal Alzheimer's Disease. *J Prev Alzheimers Dis* 2021;8:495-502.
 8. Ishii K. Amyloid PET in Alzheimer Research. *BRAIN and NERVE* 2010;62:757-767.
 9. Yamane T, Ishii K, Sakata M, et al. Inter-rater variability of visual interpretation and comparison with quantitative evaluation of 11C-PiB PET amyloid images of the Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) multicenter study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017;44:850-857.
 10. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015;11:1-15 e11-14.
 11. Imabayashi E, Tamamura N, Yamaguchi Y, et al. Automated semi-quantitative amyloid PET analysis technique without MR images for Alzheimer's disease. *Annals of nuclear medicine* 2022;36:865-875.
 12. Matsuda H, Yamao T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. *Brain Behav* 2022;12:e2499.
 13. Shang C, Sakurai K, Nihashi T, et al. Comparison of consistency in centiloid scale among different analytical methods in amyloid PET: the CapAIBL, VIZCalc, and Amyquant methods. *Annals of nuclear medicine* 2024;38:460-467.
 14. Pascoal TA, Shin M, Kang MS, et al. In vivo quantification of neurofibrillary tangles with [18F]MK-6240. *Alzheimer's research & therapy* 2018;10:74.
 15. Pascoal TA, Benedet AL, Tudorascu DL, et al. Longitudinal 18F-MK-6240 tau tangles accumulation follows Braak stages. *Brain* 2021;144:3517-3528.
 16. Villemagne VL, Leuzy A, Bohorquez SS, et al. CenTauR: Toward a universal scale and masks for standardizing tau imaging studies. *Alzheimers Dement (Amst)* 2023;15:e12454.
 17. Shuping JL, Matthews DC, Adamczuk K, et al. Development, initial validation, and application of a visual read method for [18F]MK-6240 tau PET. *Alzheimers Dement (N Y)* 2023;9:e12372.
 18. Braak H, Braak E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* 1991;82:239-259.
 19. Friston KJ AJ, Kiebel SJ, Nichols TE, Penny WD, ed. *Statistical Parametric Mapping: The Analysis of Functional Brain Images*: Academic Press, 2007.
 20. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of

activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-289.

21. Greve DN, Svarer C, Fisher PM, et al. Cortical surface-based analysis reduces bias and variance in kinetic modeling of brain PET data. *Neuroimage* 2014;92:225-236.
22. Greve DN, Salat DH, Bowen SL, et al. Different partial volume correction methods lead to different conclusions: An 18F-FDG-PET study of aging. *Neuroimage* 2016;132:334-343.