

令和 6 年 6 月 26 日現在

機関番号：84203

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K07635

研究課題名（和文）各種アミロイドPET製剤に汎用性のある客観的解析法の開発

研究課題名（英文）Development of a new analysis method that is simple, objective and applicable to various amyloid PET tracers

研究代表者

奥山 智緒（Okuyama, Chio）

滋賀県立総合病院（臨床研究センター）・画像研究部門・上席専門研究員

研究者番号：40347464

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：アミロイドPETの解析方法として、従来用いられる視覚評価、および関心領域と参照領域の集積値の比であるSUVRを用いた定量評価に加え、非特異的集積部位である白質の影響も考慮したうえで、個々の被検者脳内のアミロイド蓄積の量を視覚的にも理解しやすいヒストグラムで表現する解析方法を開発した。さらに、ヒストグラムから得られる複数のパラメータを用いることで、新たな定量指標とすることができる。またヒストグラムの高集積20%に相当する部位をPET/CTのCT上で色付けすることにより個々の患者脳内の特徴を標準脳を用いることなく表現することができる。この方法は、複数のアミロイドトレーサで汎用性があると考えられる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

従来のアミロイドPETの評価では、トレーサ毎に異なる視覚評価判定や、数mmの厚さの大脳皮質に設定されたROIを用いた定量解析を行うことが腫瘍であった。解剖学的に正確なROI設定の難しい定量解析においては自動テンプレートを用いられることが多いが、個々の脳に対応して確実に一致したROI設定は技術的に難しい。本解析は、個々の患者脳の解剖学個体差を考慮に入れたうえで、視覚的に理解しやすいヒストグラム客観的に集積を現しつつ、そのパラメータによる定量も可能で、個々の脳CT上にその特徴を抽出するもできるこれまでにない方法である。疾患修飾薬を用いた治療前後の評価にも有用となると考える。

研究成果の概要（英文）：We developed a new analytical method to express the amount of amyloid accumulation in a visually comprehensive way using histogram. It was comparable to conventional visual or quantitative evaluation using standardized uptake value ratio (SUVR). In our new method, the accumulation in the whole brain is expressed a simple histogram, and some parameters, such as skewness, kurtosis, mode, or mean were used for the evaluation of the amyloid accumulation considering the influence of white matter. In cases with abnormal amyloid accumulation, negative skewness, and mode value larger than mean are characteristically observed. In addition, by coloring the areas corresponding to 20% of high accumulation in the histogram on the CT, the characteristics of each patient's brain can be expressed without using a standard brain.

研究分野：核医学

キーワード：アミロイドPET 核医学 アルツハイマー病 灰白質 ヒストグラム

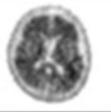
1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(AD)の脳病理の first step であるアミロイド 蛋白の脳内蓄積を画像化するアミロイド陽電子断層撮像法(PET)は、認知症患者の適切な治療法選択のために重要な位置づけにある。

アミロイドのシート構造に沈着するトレーサとして、¹¹C-PiB(Pittsburg compound B)が2002年に発表されてから、同薬剤は、アルツハイマー病患者の生体内アミロイド病理を体外から観察する方法として用いられてきた。しかし、¹¹Cは半減期20分のトレーサであり、さらに実用性のある¹⁸F(半減期110分)標識の薬剤の開発が進められ、現在我が国では、¹⁸F-flutemetamol、¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-florbetabenの3薬剤の合成装置が承認され、そのうち2剤が製造販売されている。

アミロイドPETの評価方法

視覚評価：各トレーサとも健常では集積の乏しい皮質へのトレーサ集積(アミロイド沈着)を判定するという基本コンセプトは共通し、各診断薬の集積についての¹¹C-PiBとの互換性についてはそれぞれ報告されている。いずれも、集積の有無を評価する対象部位である大脳皮質に比べて、白質に非特異的に高く集積するため皮質への病的アミロイド沈着の視覚的評価には細心の注意と熟練を要するが、トレーサごとに読影のための表示する色調やスケール、評価方法が異なるが、いずれも陽性/陰性の2段階評価のみであり(図1)、定量性に乏しい点が課題として指摘されていた。

	陰性	陽性		
				
¹¹ C-PiB				
				
¹⁸ F-FPYBF-2				

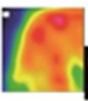
	¹⁸ F-Florbetapir	¹⁸ F-Flutemetamol		
色スケール	グレースケール	カラースケール		
色調	白質を黒く(最高輝度)に調整	橋を最高輝度の90%に調整		
評価方法	皮質と白質のコントラスト	白質→輪郭に向かう色調変化		
	陰性 陽性	陰性 陽性		
				

図1. 各種アミロイドPETによる陰性、陽性画像とF-18薬剤の集積評価方法

定量的指標：アミロイドPETトレーサの大脳皮質集積の定量評価方法としては、アミロイドの沈着が通常みられない小脳皮質や、高集積の見られる橋や深部白質などをreferenceとした集積比(SUVR: standardized uptake value ratio)を用いる方法などが提唱されている。さらに近年は、トレーサ間の違いを均てん化する目的でアミロイドの病的蓄積を0~100で数値化して表すCentiloidスケールが開発され、信頼できる定量指標として用いられるようになってきた。しかし関心領域(region of interest: ROI)を用いてSUCVRで評価する方法は、画像分解能の低い画像で数mm程度の厚みの皮質集積を評価、皮質ROIには高集積の白質成分を含むこと、萎縮の影響を大きく受けるなどの問題を含んでいる。また標準脳は個々の患者脳の皮質の集積を反映していないことなど、原理的に不安定な要素を含有している。

研究の着想に至った経過

我々の施設では、2011年に京都大学の小野らと共同で開発した日本発アミロイド薬剤¹⁸F-FPYBF-2(5-(5-(2-(2-(2-[¹⁸F]Fluoroethoxy)ethoxy)ethoxy)benzofuran-2-yl)-N-methylpyridin-2-amine)を用いたヒトへの安全性並びにDosimetryの評価の後、臨床研究を積み重ねてきた。ADや軽度認知機能障害のある患者並びに健常ボランティアを対象に施行した検討により、¹¹C-PiBとの相関も確認し、小脳皮質をreference領域とした半定量評価(SUVR)がADと健常者群の鑑別の指標となることを報告した。一方、自動計算されるSUVR値に視覚評価との乖離が見られる症例があることもしばしば経験し、従来法とは異なるアミロイドPETの解析方法を追求してきた。

研究代表者は、 ^{18}F -FPYBF-2 を用いた多数の脳アミロイド PET 画像診断の経験の中で、ROI 解析を行う一方で、脳内のアミロイド沈着過程・経過とは異なるアミロイド集積の視覚に基づく 2 極化判定基準の不自然さを解消するための新たな指標を探究してきた。形態的に個体差のある被検者脳内のアミロイドの定量評価とトレーサ集積部位とその程度を視覚的にわかりやすく正しく描出する方法を追求し、これまでに類のないヒストグラムを用いた客観的評価法(ヒストグラム解析法)を考案した。

アミロイド PET の集積値のヒストグラム化の概要(シミュレーションモデル: 図 2)

脳内には以下の 3 つの部位 - 部が存在すると仮定する。

Off-target 部位として生理的にアミロイドトレーサの集積の高い白質部
AD でもアミロイドが沈着しない灰白質部(小脳皮質を含む)

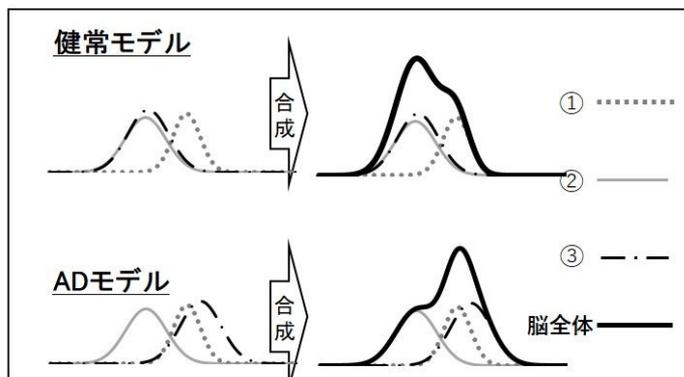


図 2、脳の集積値のヒストグラムのシミュレーション図

AD にて病的なアミロイド沈着をきたしうる灰白質部

脳全体ヒストグラム(黒色実線)は - のヒストグラムの和になると考える。本ヒストグラムを用いたアミロイド PET の評価法を活用して他のトレーサを用いたアミロイド PET の評価について検討することで、客観性が高く汎用性のある新たな評価方法として確立することが出来るのではないかと考えられた。

2. 研究の目的

アミロイド PET の視覚的評価や半定量評価に加え、アミロイド蓄積の程度と形態情報を数値的、視覚的に評価するこれまでにない客観的解析方法(ヒストグラム解析法)を考案し、その成分の意味を分析すること。さらに、本解析方法を複数のアミロイド PET 薬剤に活用し、アミロイド沈着を定量的、形態的に評価する各種薬剤に対して汎用性のある客観的解析方法を開発することを目的とする。

3. 研究の方法

本研究では、ヒストグラム解析法の有用性、および汎用性を評価するために以下の検討を行った。

- 1) ^{18}F -FPYBF-2 を用いたヒストグラム解析によるパラメータと既存の評価方法との比較
- 2) ^{18}F -FPYBF-2 を用いたヒストグラムの成分解析によるヒストグラムモデルの詳細な分析
- 3) ^{18}F -FPYBF-2 と異なる他の製剤の 2 核種評価によるトレーサの違いによる評価
- 4) ^{18}F -FPYBF-2 を用いた経年変化の評価の可能性

^{18}F -FPYBF-2 は自施設で合成し、 $3.7\text{MBq/kg} \pm 10\%$ 以内 を静脈投与し 50 - 70 分後に撮像を行った。以下にそれぞれの方法を示す。

- 1) ^{18}F -FPYBF-2を用いたヒストグラム解析によるパラメータと既存の評価方法との比較 (詳細な研究成果は、Ann Nucl Med. Published online ahead of print (June 22, 2024) DOI: 10.1007/s12149-024-01956-y に掲載)

1. 対象: 常ボランティア(HV)25 例、臨床的に AD と診断された患者 15 例、軽度認知機能障害(MCI)と診断されていた患者 17 例、そのほかの認知症と考えられていた患者(Others)6 例の合計 63 例データを用いて、ヒストグラム解析を施行した。

2. 従来の評価方法について

視覚評価 : 3名の核医学医が、それぞれの画像を 2: 異常なアミロイド沈着あり、1: equivocal、0: 異常なアミロイド沈着なしの 3 段階評価し、3名の合計点数により、0,1: positive, 2-4: border, 5,6: positive と判定した。

SUV_Rを用いた定量評価: 頭部 CT と MRI の両者のデータを有する 20 症例をもとに作成された脳の標準化テンプレートと Automated anatomical labeling atlas (AAL) を用いて設置された 90 個の ROI の regional SUV (rSUV) から、小脳皮質を reference とする SUV_R を算出し、前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質、後部帯状回、楔前部の SUV_R の平均値 ComSUV_R を算出した。

3. ¹⁸F-FPYBF-2 PET/CT の画像に対しヒストグラムを作成

汎用性の 3D 画像ビューワ (Synapse VINCENT: 富士フィルム社製) を用い、脳実質のヒストグラムを抽出した。ヒストグラム作成の手順を以下に示す (図 3)

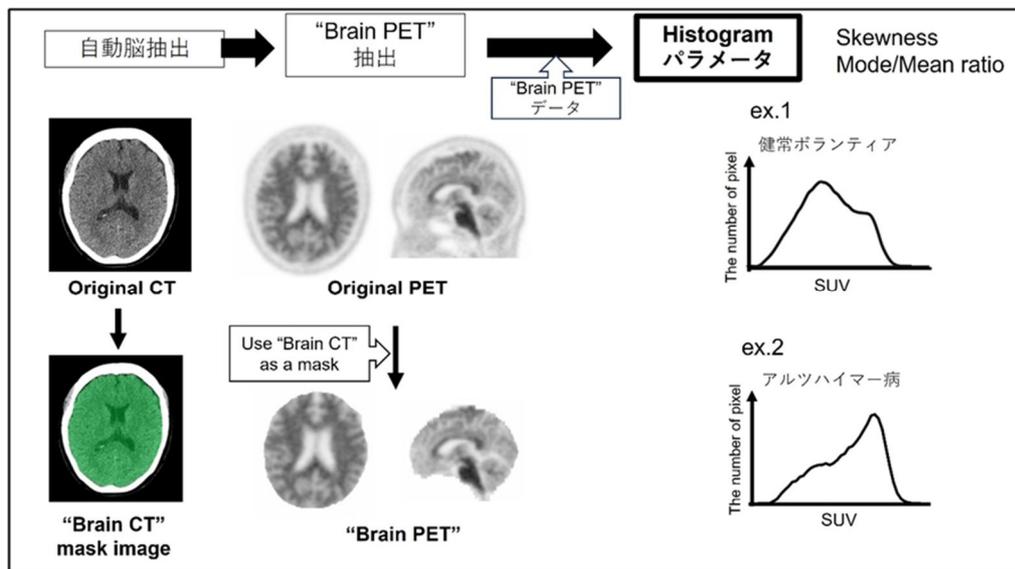


図 3. ヒストグラム作成手順 (研究成果発表論文 DOI: 10.1007/s12149-024-01956-y より一部改変)

4. Top20%-Map の作成

Synapse VINCENT の融合機能を用いて、得られたヒストグラムのデータより体積にして 20% に相当する 80 パーセンタイル値 (SUV) を求め同値よりも高集積を呈する部位のみを、被検者脳 CT 上に単色カラー表示した。

視覚評価、自動 ROI テンプレートを用いた ComSUV_R、ヒストグラムから求めた Skewness、MMR、並びに Top20%-Map の画像を比較検討した。

2) ¹⁸F-FPYBF-2 を用いたヒストグラムの成分分離による詳細なヒストグラムモデルの分析

- 1) と同一の症例を用い、図 1 でシミュレーションしたヒストグラムの構成データを分離するためにヒストグラムの成分分析を行った。本分析では、被検者脳を標準脳に変換したのちに、白質 probability map を適用し白質 probability が 60% 以上の領域の各ピクセルの集積値 (小脳皮質を reference とした SUV_R) を表示した white matter histogram (WM-histogram)、白質の probability が 40% 以下で CSF スペースを除いた領域の各ピクセルの集積値を表示した gray matter histogram (GM-histogram) を作成した。
2. GM-histogram の形態の視覚的分類と、2 つの正規分布に成分分離した。
3. 視覚評価や ComSUV_R と分離したヒストグラムのパラメータとの関連性を検討し、アミロイド集

積を客観的に評価するのに適切と考えられるヒストグラムパラメータを探索した。

3) ¹⁸F-FPYBF-2 と異なる別のトレーサの 2 製剤を用いたトレーサ間評価

同一症例において、¹⁸F-FPYBF-2 PET/CT とは別日に他のアミロイド製剤 (¹¹C-PiB、¹⁸F-Flutemetamol、¹⁸F-Florbetapir の内のどれか)を用いた PET/CT 検査を施行し、異なる 2 製剤における PET 画像、ヒストグラムの各パラメータ、Top20% Map を比較した。

4) ¹⁸F-FPYBF-2 を用いた経年変化の評価

¹⁸F-FPYBF-2 を用いて 2 回の PET 検査を施行した症例のヒストグラムおよび SUVR 値の評価を行い、経年変化の評価におけるヒストグラムの有用性を検討した。

4. 研究成果および考察

健常者からアルツハイマー病 (AD) を含む認知機能障害が疑われる患者に対し F-18-FPYBF-2 (FPY) PET/CT の CT 画像を用いて全脳だけを抽出しそのヒストグラムの形態から Skewness, Mode/Mean 比などのパラメータが、集積量を反映することを見いだした。さらにヒストグラムより高い集積値を呈する上位 20% の体積を占める部位を、それぞれの被検者脳の CT 上に色づけする Top20%-Map は、生理的に高集積を呈する脳梁などの集積を後部帯状回や楔前部などの特異的集積部位と区別して集積部位を客観的に描出する良い方法であることを見いだした。

このヒストグラムの構造を分析するために、白質 probability map を活用して、灰白質と白質のヒストグラム GM-histogram/WM-histogram を分離することにより、アミロイドの異常蓄積量に伴う灰白質のヒストグラムの形態変化 (kurtosis の低下、一峰性から二峰性へ) を見だし、SUVR でもとらえにくい早期の変化を抽出可能であった。

本法の他の薬剤への汎用性を調べるために ¹¹C-PiB、¹⁸F-Flutemetamol、¹⁸F-Florbetapir などの薬剤と FPY 製剤の 2 製剤を用いた比較検討を行った (それぞれ 13, 11, 9 例)。各トレーサにより集積パターンにはあるが、GM-histogram の形態には SUVR と遜色のないトレーサ間の相関性がみられた。

さらに、Top20% Map を用いることで、患者脳の形態画像上に、高集積部位を表示した方法は、異常集積部位を生理的集積の白質と区別して描出できるため、萎縮の強い患者や、脳室拡大のある患者などにおいても、Off-target region の白質への集積と区別して集積部位を確認することができるようになり、視覚評価の助けになると考えられた。

5. まとめ 本研究の意義と今後への発展について

アルツハイマー病に対しては 2023 年 12 月に本邦においても、疾患修飾薬としてアミロイドプロトフィブリルに対する抗体薬であるレカネマブが、軽度認知機能障害や軽度認知症に対して承認された。さらに、今後はアミロイドプラークに対しても有用性が期待されるドナネマブなど新しい治療薬の開発・承認が期待されており、アミロイド PET による集積の評価の重要性が高まると考えられる。薬剤の違いを理解するとともに、集積部位、程度を従来方法とは異なる方法で把握できるヒストグラム法は、客観性があり理解しやすい方法として今後の普及が期待されるとともに、さらに、薬剤間比較や、治療前後での評価の比較についての検討が必要と考える。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Okuyama Chio, Higashi Tatsuya, Ishizu Koichi, Oishi Naoya, Kusano Kuninori, Ito Miki, Kagawa Shinya, Okina Tomoko, Suzuki Norio, Hasegawa Hiroshi, Nagahama Yasuhiro, Watanabe Hiroyuki, Ono Masahiro, Yamauchi Hiroshi	4. 巻 -
2. 論文標題 New objective simple evaluation methods of amyloid PET/CT using whole-brain histogram and Top20%-Map	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12149-024-01956-y	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 奥山智緒
2. 発表標題 ヒストグラムを用いたアミロイドPETの新規解析方法の検討
3. 学会等名 第64回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2024年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 （ローマ字氏名） （研究者番号）	所属研究機関・部局・職 （機関番号）	備考
研究分担者	東 達也 (Higashi Tatsuya) (50324629)	国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・部長（定常） (82502)	
研究分担者	加川 信也 (Kagawa Shinya) (10393191)	滋賀県立総合病院（臨床研究センター）・画像研究部門・主任研究員 (84203)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------