

実行委員会企画①

治療適応を判定するアミロイドPET検査の役割

一般財団法人 脳神経疾患研究所附属 総合南東北病院 診療放射線科 ○新田 和樹(Nitta Kazuki)

【はじめに】

2023年12月20日にレカネマブが保険収載となり、アミロイドPET検査も保険適用となった。また、令和6年度診療報酬改定により2024年6月1日からアミロイドPET検査の診療報酬が改定されている。現在のところ¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-flutemetamol、¹⁸F-florbetabenが薬機承認され、¹⁸F-florbetapir、¹⁸F-flutemetamolに関してはデリバリー可能となっている¹⁾。そこで今回は、当院での経験を元にレカネマブ投与の現状とアミロイドPET検査、タウPET検査について紹介する。

【PET撮像施設認証について】

アミロイドPET検査を施行するにあたり、アミロイドPET検査の画像品質を適正化する必要があるため、日本核医学会が定める「アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的プロトコール」に従って撮像を行う²⁾³⁾。撮像施設は、使用するPET装置に関して、日本核医学会が定める認証（アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の「PET撮像施設認証」）を受けている必要がある。PET撮像施設認証では2種類の認証があり、ファントム画質評価のみで認証を受けるPET撮像施設認証（Ⅰ）とファントム画質評価と施設監査を受けるPET撮像施設認証（Ⅱ）がある。当院では計5台のPET/CT装置を保有し、そのうち1台についてはPET撮像施設認証（Ⅱ）を取得済みであり、2024年6月1日の診療報酬改定に合わせて追加で2台のPET撮像施設認証（Ⅰ）を取得した。

【レカネマブの投与について】

レカネマブの投与に関しては、厚生労働省から出されているレカネマブ（遺伝子組換え）製剤の

最適使用推進ガイドライン⁴⁾に準じて投与を行う。当院ではレケンビ外来を新設し、紹介された患者さんに対して、レカネマブ投与の可否を判断している。レカネマブ投与の条件としてはMMSEが22点以上、CDRが0.5または1、MRIにて出血等がないこと、アミロイドPETまたはAβ42/40髄液検査において陽性であることとなっている。当院では2024年10月2日時点において、レケンビ外来受診者数107名の内、アミロイドPET検査41件、脳脊髄液検査27件を施行し、35名の陽性者に対してレカネマブ投与を行っている（Fig.1）。

【アミロイドPET検査について】

1.撮像プロトコール

PET画像はPET薬剤の投与後から撮像までの待機時間によって、放射能分布が変化し、撮像パラメータによって画質が変化する。このことから、一定の画質を担保するために、核医学会よりアミロイドPET検査の標準的な撮像プロトコールが示されている²⁾。当院では¹⁸F-Flutemetamolを使用し、投与量185 MBq、待機時間90分、撮像時間20分で検査を行っている。撮像パラメータについては撮像施設認証を取得した時のパラメータとしている。Table 1にアミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的プロトコール第7版の標準的プロトコールを示す。待機時間や撮像時間に幅があるため、自施設で決める必要がある。核医学会としては過去の臨床研究と比較する場合は第5版のプロトコールを奨励している。

アミロイドPET検査のポイントとしては待機時間を一定にすること（±5分）、また、体動の抑制（リラックスしたポジショニングを心掛ける）がある²⁾。薬剤の投与から撮像までの待機時間の変化によって

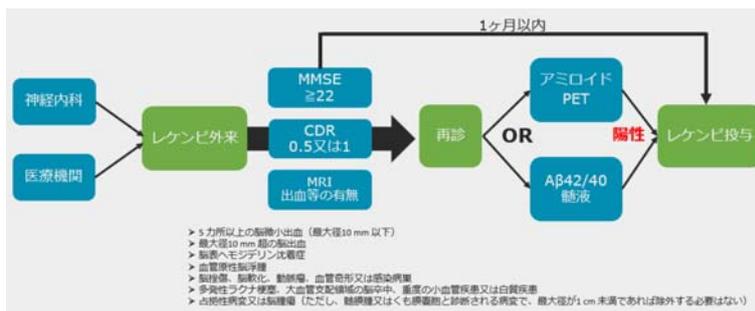


Fig.1 レカネマブ投与の流れ

Table 1. 各アミロイドイメージング剤を用いた標準的プロトコール一覧 (第7版)

薬剤	投与量	待機時間	撮像時間(目安)
^{11}C -PiB	555 MBq	50 分間	20 分間
^{18}F -florbetapir	370 MBq	30~50 分間	10~20 分間
^{18}F -flutemetamol	185 MBq	60~120 分間	20~30 分間
^{18}F -florbetaben	300 MBq	45~130 分間	20 分間

SUVRが変化する (Fig.2) ため、待機時間を一定にする必要があり、±5分以内とすることが推奨されている²⁾。

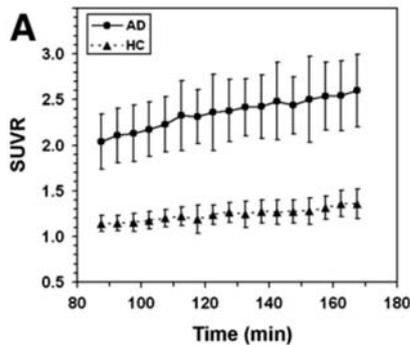


Fig.2 待機時間における SUVR の変化
参考文献5より引用

2. ATN分類

ATN分類はA (アミロイドβプラーク)、T (タウ蛋白)、N (神経変性) におけるバイオマーカーを評価し、分類することでアルツハイマー病の診断を可能とする。

アミロイドカスケード仮説⁶⁾に基づいてアルツハイマー病が進行すると言われており、アミロイドβプラークによる老人斑とタウ蛋白による神経原線維変化によって細胞死に至ると考えられている。2018年に発表されたNational Institute on Aging and the Alzheimer's Association (NIA-AA) 研究フレームワークでは、臨床症状よりも生物学的マーカーを重視することでアルツハイマー病 (AD) を定義している⁷⁾。つまり、臨床症状に関係なく、アミロイドβプラークとタウ蛋白の存在によってADと診断でき、神経変性の比重は小さくなっている (Fig.3)。

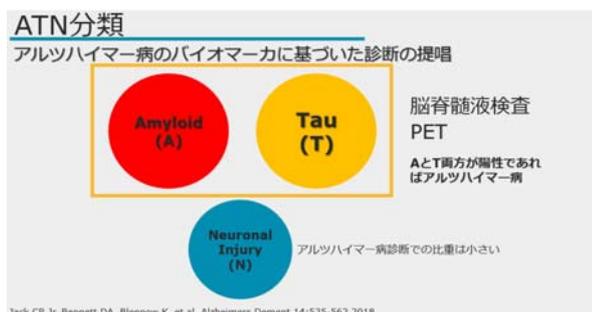


Fig.3 ATN 分類について

3. アミロイドPET読影

^{18}F -flutemetamolの読影について説明する。読影にあたっては各薬剤における読影トレーニングを受講し、日本核医学会が実施する各PET薬剤についてのアミロイドPET読影講習を修了した医師が読影することとなっている¹⁾。

Fig.4に陰性画像と陽性画像について示す。

● カラースケール

推奨カラースケールは、ソコロフ (Sokoloff)、レインボー (Rainbow)、スペクトル (Spectrum) となっている。

● 輝度の調整

橋への取り込みが陰性画像、陽性画像で同程度であることから、橋 (Pons) が最高輝度の90%となるように調整する。

● 陰性画像の特徴

灰白質よりも白質で高信号を示し、灰白質と白質の間に明瞭なコントラストを形成し上記のすべての領域が青色～緑色

● 陽性画像の特徴

灰白質と白質のコントラストが低下又は消失し、後部帯状回・楔前部、前頭葉、側頭葉、頭頂葉、線条体のいずれかの領域が橙色～ピンク色

Fig.4 ^{18}F -flutemetamol の読影について
参考文献8より引用

4. 臨床画像

臨床画像をFig.5~Fig.8に示す。アミロイドβプラークは皮質へ集積するため、陽性例において側頭葉皮質への集積が見られる。また、橋については陰性例、陽性例ともに高い集積となり、小脳皮

質ではともに低い集積となっている (Fig.5)。海馬への集積は陰性例・陽性例ともに確認できない (Fig.6)。尾状核、被殻、視床内側については陰性例で集積が低く、陽性例ではアミロイドβプラークの集積が確認できる。PET画像を見ると、陽性例においては、陰性例と比較して脳室が狭くなっているように見えるが、尾状核や視床内側への集積がないためである (Fig.7)。同じように楔前部においても、陽性例では集積があるために、陰性例に比較して、狭くなっているように見える (Fig.8)。ま

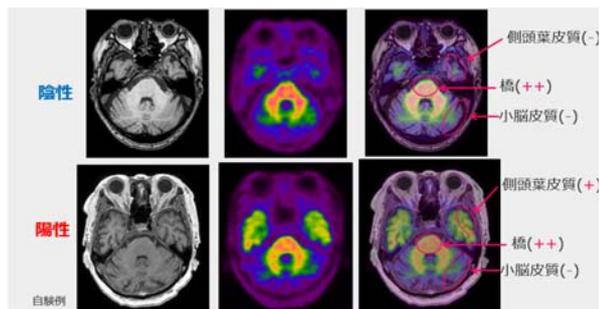


Fig.5 臨床画像

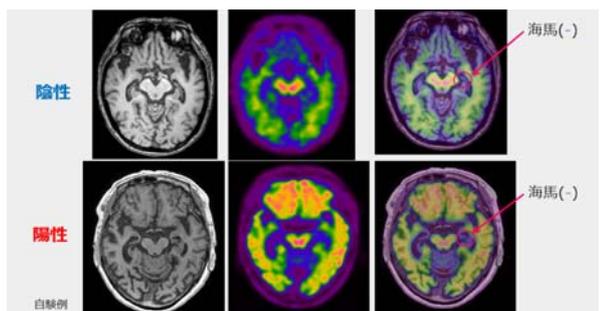


Fig.6 臨床画像

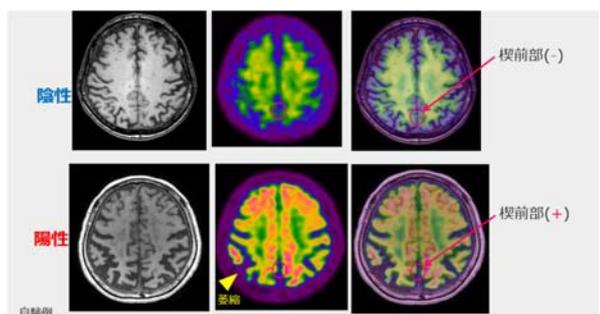


Fig.7 臨床画像

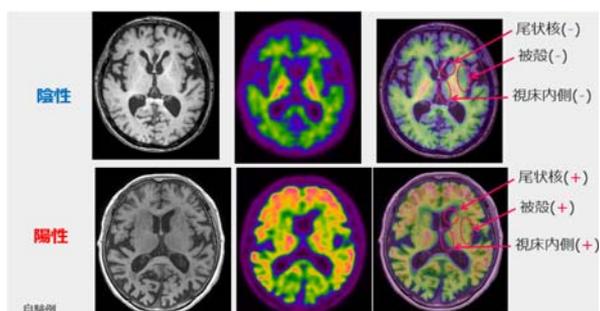


Fig.8 臨床画像

た、Fig.8の黄色矢印のように萎縮がある場合には皮質への集積かどうか判断に迷う症例があるため、MRIとの融合画像が有効である。

5.アミロイドPETの定量化

アミロイドPETの定量値としては、Standardized Uptake Value Ratio (SUVR) とCentiloid Scaleが利用されている。SUVRは特異的集積と非特異的集積の比である。Centiloid Scaleは11C-PiB PETに基づいて計算された0 (若年陰性健常者群から得られた集積) から100 (高齢アルツハイマー型認知症群から得られた集積) 段階の集積である⁹⁾。視覚判定グレイゾーンはCentiloid Scale12~30であるとの報告がある¹⁰⁾。

これらの定量値は診断の補助に有用であると考えられ、様々な解析ソフトウェアがある。

当院では日本メジフィジクス社提供のVIZCalc¹¹⁾とAmyquant¹²⁾、GE HealthcareのColtExIDを利用している (Fig.9) (Fig.10)。

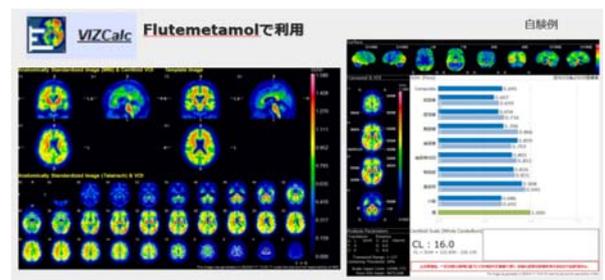


Fig.9 VIZCalc

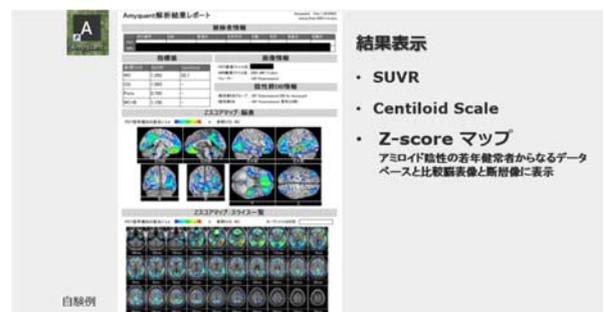


Fig.10 Amyquant

【タウPET検査について】

1.トレーサ要件

アルツハイマー病では3Rタウと4Rタウの両方が発現しているため、3R/4Rの両方に特異的に結合するトレーサが求められる。

2.タウPETの読影

タウPETの読影はBraakステージに従って読影する¹³⁾。アミロイドPETの読影のように陽性・陰性判定ではなく、Braakステージによって6段階に分けら

れる (Fig.11)。

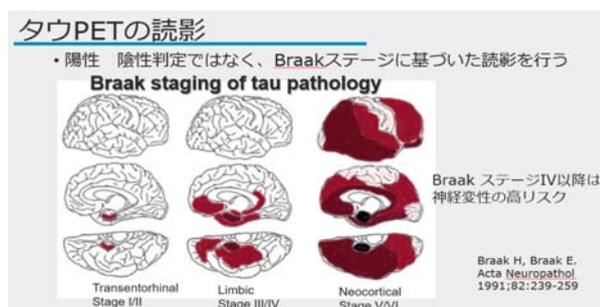


Fig.11 Braak staging
参考文献13より引用

【まとめ】

アミロイドPET検査には撮像施設認証が必要であり、アミロイドPETはADの診断・治療において重要な役割を果たす。アミロイドPETの読影は視覚評価が原則であるが、SUVRやCentiloid Scale、Zスコア解析は診断の補助として役立つ。タウPETの読影はBraakステージに基づいて行う。

【参考文献・図書】

- 1) 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改訂第3版, 2023. https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2017/11/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.pdf(参照 2024.9.11)
- 2) 日本核医学会, PET核医学委員会. アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的プロトコル公開版 第7版, 2024. https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2024/06/アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的プロトコル第7版.pdf(参照2024.9.11)
- 3) 日本核医学会, PET核医学委員会. ¹⁸F-FDGとアミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像のためのファントム試験手順書 第6版, 2024. https://jsnm.org/wp_jsnm/wp-content/uploads/2024/07/Dementia_PhantomTest_20240612.pdf (参照2024.9.11)

- 4) 厚生労働省. レカネマブ (遺伝子組換え) 製剤の最適使用推進ガイドライン 令和5年12月, 2023. <https://www.mhlw.go.jp/content/001180610.pdf>(参照2024.9.11)
- 5) Natalie Nelissen et al, Phase 1 Study of the Pittsburgh Compound B Derivative 18F-Flutemetamol in Healthy Volunteers and Patients with Probable Alzheimer Disease. Journal of Nuclear Medicine. Aug 2009, 50 (8) 1251-1259
- 6) Clifford R Jack Jr, et al, Hypothetical model of dynamic biomarkers of the Alzheimer's pathological cascade. Lancet Neurol. 2010; 9 119-28
- 7) Clifford R. Jack Jr., David A. Bennett et al, NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease Alzheimer's Dement. 2018 April, 14(4), 535-562
- 8) 日本メジフィジックス. ビザミル静注読影ポイントハンドブック
- 9) Klunk, W.E., et al., The Centiloid Project: standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. Alzheimers Dement, 2015. 11(1): p. 1-15 e1-4.
- 10) Pemberton HG, et al. Quantification of amyloid PET for future clinical use: a state-of-the-art review. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2022 Apr 7.
- 11) Imabayashi E, Tamamura N, Yamaguchi Y, et al. Automated semi-quantitative amyloid PET analysis technique without MR images for Alzheimer's disease. Ann Nucl Med. 2022; 36(10):865-875.
- 12) Matsuda H, Yamao T. Software development for quantitative analysis of brain amyloid PET. Brain Behav. 2022;12(3): e2499
- 13) Braak, H., Braak, E. Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. Acta Neuropathol. 1991. 82, 239-259.