

## 認知症性疾患の層別化のための PET 撮像法の標準化

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 千田 道雄

## 目次

背景・目標・方法（研究開始時） .....	3
達成状況・成果（研究終了時） .....	3
背景・目標・方法（調整費・研究開始時） .....	4
達成状況・成果（調整費・研究終了時） .....	5

## 背景・目標・方法（研究開始時）

PET は脳のアミロイドプラークやタウタングルの沈着を画像化でき、また、糖代謝を画像化して神経変性を評価することができるので、アルツハイマー病（AD）プロセスの評価および非 AD 疾患との鑑別のための「ATN」分類にきわめて有用である。そのため、国内外での認知症に関する多機関臨床研究では、アミロイド PET とタウ PET がさかんに用いられている。しかし、PET は用いる装置と撮像方法によって画質と定量値が影響を受け、画像評価方法によって読影判定結果やデータ解析結果が影響を受ける。まず PET 薬剤の投与から撮像までの時間（待機時間）が変われば、分布や集積量が変わる。また、データ収集後に画像を作成する際のパラメータ（画像再構成条件）が変わると、分解能と雑音が変わる。したがって、普遍的な画像バイオマーカーとして多機関研究に、さらには診療に用いるためには、方法の標準化が必要である。とくに、PET カメラは施設によって異なるうえ時代とともに性能も向上するので、PET カメラ毎に適切な画像再構成条件を決め、それをファントム（模型）で評価する必要がある。本分担研究では、AD など認知症性疾患の鑑別と層別化のための PET 撮像の方法（PET プロトコル）の標準化を行い、ファントムで分解能等を評価する方法と基準を定め、連携する多機関共同 PET 臨床研究にて標準的 PET 撮像法を実施できるようにする。

アミロイド PET に関しては、先行して実施された AMED 認知症研究開発事業「認知症疾患修飾薬の大規模臨床研究を効率的に推進するための支援体制と被験者コホートの構築に関する研究」（嶋田班）にて定められた、18F-florbetapir および 18F-flutemetamol（いずれも本邦で承認）に関する標準的方法がある。この基準は、日本核医学会が定めた標準的撮像プロトコルとファントム試験基準にも採用されていて、同学会の PET 撮像施設認証制度ではこれに基づくファントム試験データを評価し、施設認証を行っている。そこで、この基準によるアミロイド PET の標準的撮像法を、J-TRC プロジェクト等の AMED 認知症多機関臨床研究に適用すべく提携する。

タウ PET については、いわゆる第 1 世代のタウ PET 薬剤である 18F-flortacipir がタウ以外への集積（off-target binding）が指摘されている一方、第 2 世代の 18F-MK-6240 の有効性が注目されていて AMED 多機関臨床研究でも利用されつつある。18F-MK-6240 はすでに本邦にて第 1 相治験が行われて日本人における有効性が示されており（Ohnishi 2023; Ann Nucl Med 37:108-120）、今後データを蓄積して普遍的有用性を確立させるために標準的撮像法を定める時期に来ている。そこで、18F-MK-6240 を開発している企業から情報を得て新たに標準的撮像法を考案し、PAD-TRACK プロジェクト等の AMED 多機関共同 PET 臨床研究に適用して実践できるようにする。

また、認知症多機関共同研究のための統一 EDC の構築が計画されているので、データクリーニングやデータ利用を促進するために EDC に入力すべき PET 関連項目を提案し、支援や助言を行う。

## 達成状況・成果（研究終了時）

アミロイド PET 撮像のファントム評価基準は、日本核医学会のガイドラインにて公表されているので、それを利用した。18F-MK-6240 タウ PET 画像のファントム基準は、このアミロイド PET のファントム基準を参考に策定した。ただし、タウ PET 画像の評価は、アミロイド PET と異なり、蓄積の有無を判定するだけでなく、タウ蓄積の進展範囲と量をより精度よく詳細に評価できる必要がある。そこで、ファントムにて評価する画像分解能を $\leq 7\text{mmFWHM}$ 、灰白質と白質のコントラストを $\geq 60\%$ 、画像の雑音を $\leq 15\%$ と、アミロイド PET のファントム基準（各々、8mm, 55%, 15%）よりも高い分解能を設定した。

このようにして定めた標準的 PET 撮像法が、18F-MK-6240 を用いる AMED 多機関研究にて実施されるよう、当該プロジェクトの PET コアに助言し支援した。その結果、アミロイド PET は、4つの多機関研究プロジェクトで計17施設にて、タウ PET は2つの多機関研究プロジェクトで計6施設にて、いずれも標準的撮像が行われるべく設定され、各プロジェクトとも継続実施中である。各プロジェクトでは集められた PET データが問題無く解析等に用いられ、標準化の有用性が示されている。

ファントム試験で評価される分解能と雑音は、当然 PET カメラの機種に依存する。一般に新しい PET カメラは性能が向上するので、分解能が高くなり雑音も低減される。したがって、当該 PET 施設の PET カメラが更新されて新しくなれば、より高い分解能と低い雑音の基準を満たすことができるようになる。すなわち、年月を経て大部分の PET 施設の PET カメラが新しくなれば、標準的撮像法のファントム評価基準を見直す必要が出てくる。今回定めたファントム基準は、あくまで現在普及している PET カメラを対象としている。

また、標準的撮像法とファントム基準はその PET 撮像の目的にも依存する。現在、アミロイド PET 検査による診断は、本邦当局による承認内容にはアミロイド蓄積の有無を定性的に視覚評価すると定められており、分布や定量値は研究で頻用されるものの診断においてはあくまで参考データである。しかし将来、分布や定量値が診断と治療方針決定のための重要な評価項目になるかもしれない。その場合は、標準的撮像法とファントム基準の見直しもあり得る。一方タウ PET の利用は現在研究と治験のみで診療には用いられていない。今回タウ PET 画像の基準としてアミロイド PET よりも高い分解能を設定したのも、タウ PET 研究では分布と集積量が評価されることが多いことを念頭に置いたからである。

【調整費による追加】（期間：令和5年4月～令和6年3月）

## 背景・目標・方法（調整費・研究開始時）

令和5年にアルツハイマー病（AD）の疾患修飾薬（DMT）が承認されて診療に用いられる見通しとなり、その実態および有効性と副作用に関するデータを集めるためのレジストリ研究が計画された。疾患修飾薬の臨床使用にあたっては、適応患者を決めるためにアミロイド PET 検査が行われる可能性が高いが、PET 検査の質を確保するために参加 PET 施設の PET カメラ毎にファントム試験を行うなど、各 PET 施設の施設認定を行う必要がある。しかし、このレジストリ研究は一般診療レベル（リアルワールド）で実施されるため、実施医療機関の数も多く、従来の多機関研究で行われてきたような、PET コアが各 PET 施設を訪問して検査体制とファントムデータを確認する方式は、現実的でない。そこで、リアルワールドでの DMT 治療を対象にデータを集めるレジストリ研究にて、PET コアが PET 撮像の質を確保するための手順（マニュアル）の案を作成することにした。具体的には、各 PET 施設が学会ガイドラインに従って一定の質の標準的 PET 撮像ができることを調査票に基づいて確認する。調査票では、学会の PET 撮像認証の取得を確認することによって、学会認証の条件となるファントム試験の実施を確認することにする。また読影も、従来の多機関研究で行われてきた中央読影方式ではなく、各 PET 施設にて学会の講習を修了した医師が行うことを確認する。PET 画像データは各 PET 施設で保存されるが、必要に応じてデータ解析研究に提供されるような仕組みを構築する。本年度は次年度以後のレジストリの本格開始に備えてこれらの準備とインフラ構築を行い、必要に応じて試験的運用を行う。

## 達成状況・成果（調整費・研究終了時）

一般診療レベル（リアルワールド）での疾患修飾薬（DMT）による治療を対象にデータを集める多機関研究（レジストリ）は、概要が検討されたが、疾患修飾薬の承認と発売およびそれに伴う PET 検査の保険適用が遅れたため、レジストリ研究の詳細が決まらず、したがって、具体的な PET の手順（マニュアル）も決められなかった。そこで、ごく小規模（2 機関、PET 施設も 2 つ）の多機関臨床研究を想定して、PET マニュアルを試験的に作成し、それで 2 施設の認定を実施した。この 2 施設はむしろ研究実績が豊富な施設のため「リアルワールド」ではなく、またこの 2 機関臨床研究は結局実施されなかったもので、策定した PET の手順が妥当かどうか、最終的な評価はできなかった。しかし、近い将来実施が予想される大規模レジストリ研究への経験として役立つと考えられる。また、レジストリ研究にて実際に画像データを集めてデータベースとして保存するため、候補となるシステムを調査し、最も基本的な初期構築を行った。