

¹¹C-PIB PET の定量法および所見に関する小考

公立松任石川中央病院 甲状腺診療科

辻 志 郎

2011年、当院にもものわすれ外来が設置されたのに伴い、¹¹C-PIB PET が施行可能となった。同外来患者の検査数は、本講演の時点で160件に達している。

薬剤と撮像法

アミロイドの蛍光染色試薬として、チオフラビン T とコンゴレッドがよく用いられる。¹¹C-PIB (Klunk et al., 2004) は、チオフラビン T の誘導体である 6-OH-BTA-0 のアミノ基をメチル化することによって¹¹C 標式した薬剤である (図 1)。

¹¹C-PIB の撮像法を図 2 に示す。J-ADNI ではダイナミック収集が標準であるが、後期像のみの収集も行われる。当院では現在後者を施行している。

PIB 画像の特徴 (「J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン」より抜粋)

「健常者における PiB 画像は、大脳白質への比較的均一な集積が認められるが、大脳皮質と小脳皮質への集積は白質よりも少ない。視床、脳幹部、小脳髄質へは大脳白質よりもやや高い集積が認められ、その程度は個人差がある。これらの集積はミエリンなどへの非特異的集積と考えられている。一方、アミロイドβ蓄積のある症例では、大脳皮質への集積が白質への集積を大きく上回り、皮質と白質の大小関係が完全に逆転する。これが本検査法で視覚的読影が比較的容易な理由である。アルツハイマー病で集積が高い部位は、楔前部・後部帯状回皮質、前頭葉皮質、側頭頭頂葉外側皮質、線条体 (腹側部) であり、側頭葉内側部、一次運動感覚野、後頭葉 (特

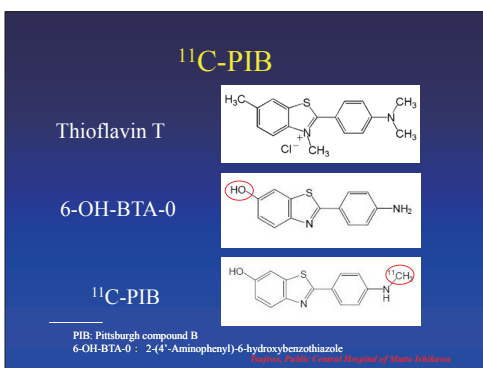


図 1: ¹¹C-PIB の構造式

Figure 2 is a table titled '¹¹C-PIB PET 撮像法'. It lists the injection dose and two imaging protocols, A and B. Protocol A is dynamic imaging for 70 minutes, and Protocol B is only the late image for 20 minutes. The table includes details on frame time, number of frames, and total time for each protocol.

¹¹ C-PIB PET 撮像法		
・ 薬剤投与	555 ± 185 MBq (15 ± 5 mCi)	
・ A) ダイナミック収集	70分	
- 薬剤投与と同時に収集開始		
- フレーム時間	回数	時間
- ① 10秒	6回	1分
- ② 20秒	3回	1分
- ③ 1分	2回	2分
- ④ 3分	2回	6分
- ⑤ 5分	12回	60分
・ B) 後期像のみ	20分	
- 薬剤投与後	50分-70分	
- ① 5分	4回	20分

図 2: ¹¹C-PIB PET 撮像法

に一次視覚野) への集積は比較的少ない。」

後期像の判定（「J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン」より抜粋）

「後期像を視覚的読影により以下の3段階に分類する。

- 1) 大脳にアミロイドの沈着を認める。(Positive：陽性)
- 2) 大脳に軽度のアミロイドの沈着が疑われる。(Questionable：疑い)
- 3) 大脳への明らかなアミロイドの沈着は認めない。(Negative：陰性)

1. 脳局所集積の視覚的判定

アルツハイマー病で特異的な集積を示す、楔前部・後部帯状回、前頭葉、側頭葉外側、頭頂葉外側、線条体への集積を以下の3段階で判定する。

- A：集積あり（○）白質への集積を明らかに上回る集積が1脳回を越える広がりをもって認められる。
- B：集積の疑い（△）白質への集積と同等か僅かに上回る集積が1脳回を越える広がりをもって認められる。集積は白質皮質の境界を越え、皮質辺縁にまで及ぶものをとる。
- C：集積なし（×）白質への集積よりも低い場合。

2. 全体判定

上記皮質4部位のうち集積が1部位以上で認められた場合（○が一つでもあれば）集積あり（陽性）と判定する。同皮質部位での判定に疑い（△）がある場合は疑いとする。部位への集積が認められない場合（全て×）は、集積なしと判定する。すなわち、線条体およびその他の部位への集積は全体判定には勘案しない。」

症例

図3から図7に集積パターンを呈示する。なお¹¹C-PIBの表示スケールの単位はSUVであり、SUVRではないことをご了承願いたい。

図8-9は矢状断像を併せて示した。後部帯状回から楔前部にかけての集積が評価しやすい。図9では、横断像で後部帯状回への集積と紛らわしい所見があるが、矢状断像で脳梁膨大部の集積であることが確認できる。

図10-11に他検査との比較を示す。図10の症例（アルツハイマー病）では、¹⁸F-FDG PET および¹¹C-PIB PET で典型的な所見を示すが、VSRAD advance による解析で海馬の萎縮は軽度である。このように¹¹C-PIBの集積程度と海馬萎縮の程度は必ずしも相関しない。図11の症例（レビー小体病）では、¹⁸F-FDG PET で後頭葉の低下に加えてアルツハイマー様所見を呈するが、¹¹C-PIB PET は陰性を示した。アル

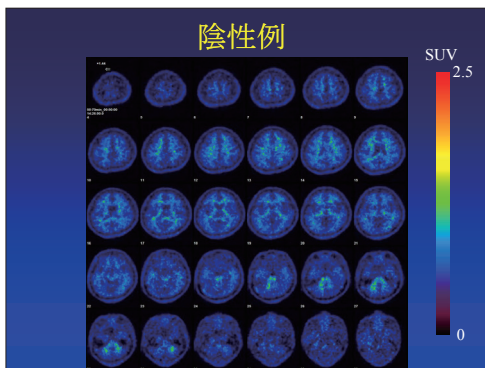


図3：42歳男性 ボランティア. 全体的に低集積. 白質に集積あり（ミエリンなどに対する非特異的集積）. 大脳皮質は白質より低値.

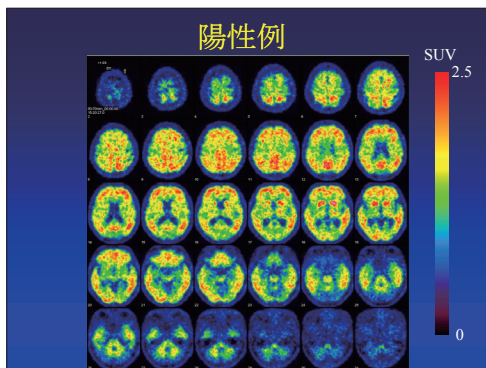


図4：70代女性 アルツハイマー病. 全体的に高集積. 灰白質優位に集積あり（アミロイドに集積）.

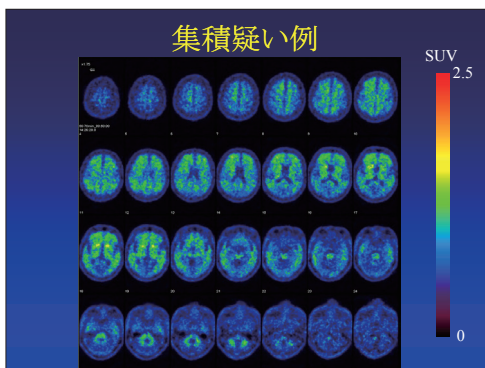


図5：70代男性 レビー小体病. 白質への集積と同等かわずかに上回る集積を認める.

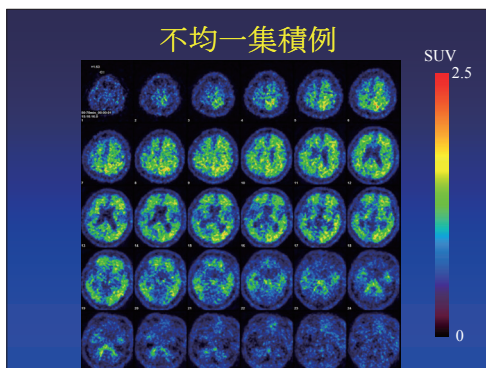


図6：70代男性 アルツハイマー病. 左半球優位に集積を認める. 本症例以外に、後部帯状回に限局性集積を認めた例、前頭葉に強い集積を認めた例などを経験した.

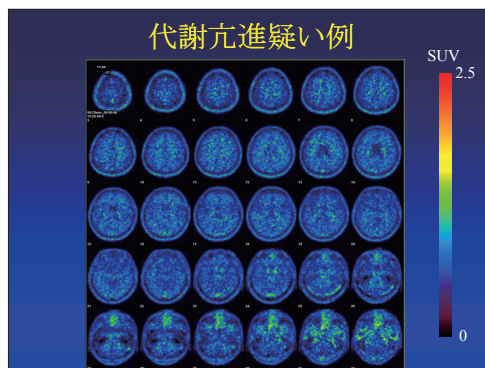


図7：50代男性 脳血管性認知症. 全体的に低集積. 頭皮・静脈洞・鼻腔などの描出を認める.

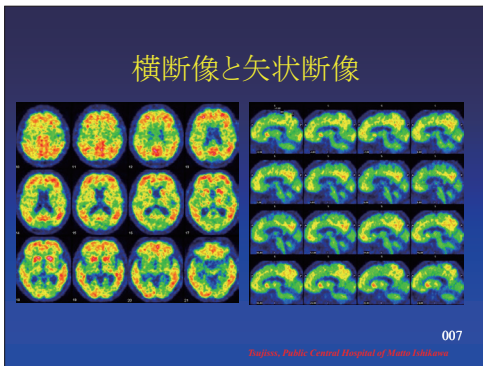


図 8：陽性例。後部帯状回から楔前部にかけての集積が評価しやすい。

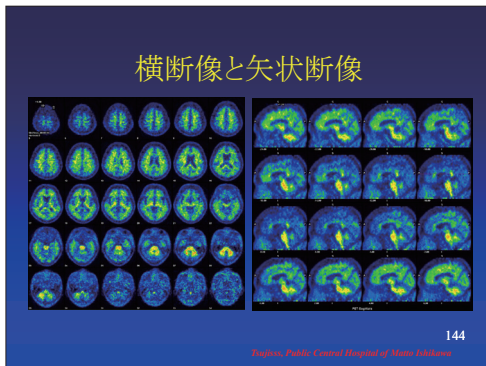


図 9：陰性例。後部帯状回近傍の集積は矢状断像で脳梁膨大部であることが確認できる。

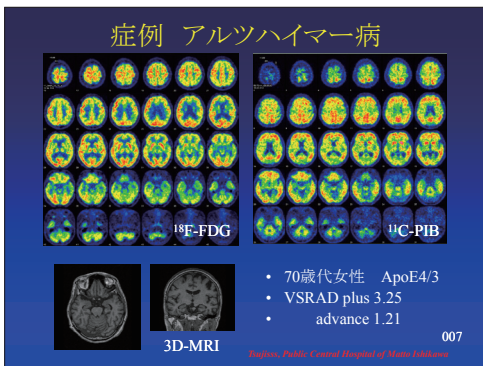


図 10： ^{18}F -FDG PET では後部帯状回と外側頭頂葉（左側優位）の集積低下を認める。 ^{11}C -PIB PET では皮質広範および線条体に集積を認める（陽性）。

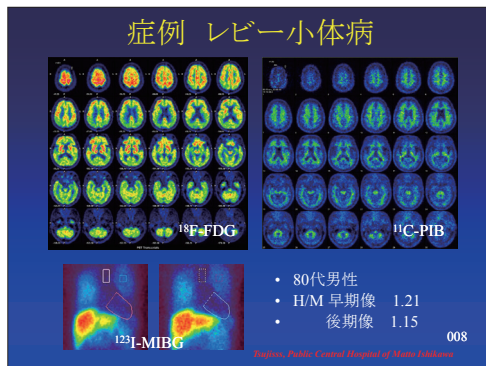


図 11： ^{18}F -FDG PET では後部帯状回から楔前部・外側頭頂葉広範な集積低下に加えて、後頭葉にも集積低下を認める。 ^{11}C -PIB PET では大脳皮質に集積を認めない。 ^{123}I -MIBG の心筋集積は低下。

ツハイマー様所見は必ずしもアミロイド沈着により惹起されているのではない可能性が示唆される。

^{11}C -PIB のデータ解析

データ解析としては、50-70 分の後期像を用いて算出する standard uptake value ratio (SUVR) とダイナミックデータを用いて Logan plot により算出する distribution volume ratio (DVR) がある。通常、両者とも小脳皮質が参照部位として用いられる。

A. 後期像における評価

後期像の視覚評価に関する J-ADNI の読影ガイドラインでは、大脳皮質の集積が白

質より高いか 同等か 低いかで、陽性・疑い・陰性の3段階に評価する。一方、定量評価に用いられる参照部位は通常小脳皮質であるが、集積が低い場合周囲の高集積部位やノイズの影響を受けやすく、用手 ROI 設定では値が安定しにくいいため、小脳脚や半卵円中心などの白質もしくは橋を参照とした定量 (Edison et al., 2012) も試みられている。ちなみに、J-ADNI のアミロイドコアを担当している東京都健康長寿医療センターでは自動 ROI 設定として、MRI テンプレート上で ROI を作成し、SPM の DARTEL を用いて患者脳に位置合わせを行い、小脳皮質を参照として定量している。

陰性例と陽性例で、用手 ROI 設定にて小脳皮質を参照とした SUVR 値を図 12 に示す。SUV は大きく異なるが、小脳脚の SUVR はどちらも 1.7 程度を示した。その後、40 例ほどで検討したところ、小脳脚の SUVR の平均値は 1.8 程度と大差なかったが個人差が大きく、小脳皮質の値算出が問題と考えている。

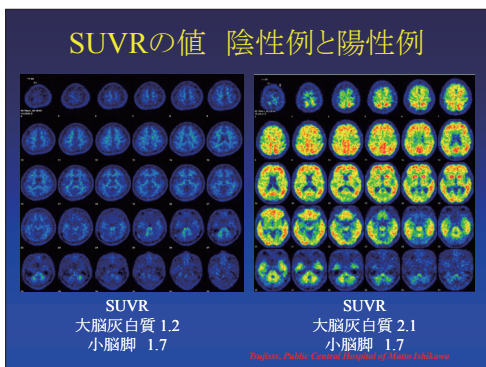


図 12：陰性例と陽性例における SUVR の値 (小脳皮質参照)

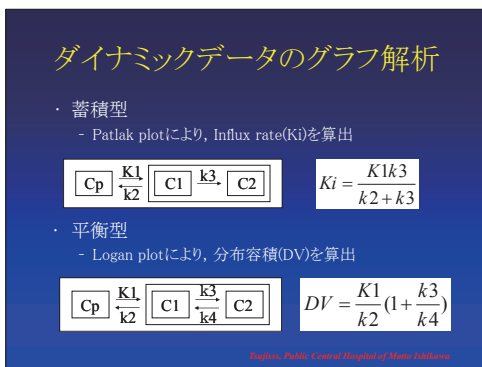


図 13：蓄積型と平衡型のコンパートメント図とパラメータ算出式

B. ダイナミックデータの解析 (図 13)

ダイナミックデータのグラフ解析としては、薬剤の特性や解析する時相によって蓄積型と平衡型に分けられる。前者は Patlak plot により Influx rate (K_i) を算出し (Patlak et al., 1985), 後者は Logan plot により分布容積 (DV) を算出する (Logan et al., 1996)。 ^{11}C -PIB は後者を用いる。参照部を用いた DVR の算出式を図 14 に示す。参照部の k_2' が式に含まれ、値として 0.20 や 0.15 (min^{-1})*¹ が用いられるが、結果にはさほど影響しない (Mintun et al., 2006)。図 15 に Logan plot を用いて作成した DVR 画像と後期像の比較を示す。小脳皮質は DVR 像で高めの分布を示した。このため、小脳皮質を参照とした局所の値は、SUVR に対して DVR が低めに算出されるものと考えられる。

*¹ 講演時のスライドは k_2' の値の記載が一桁間違っていました。訂正します。

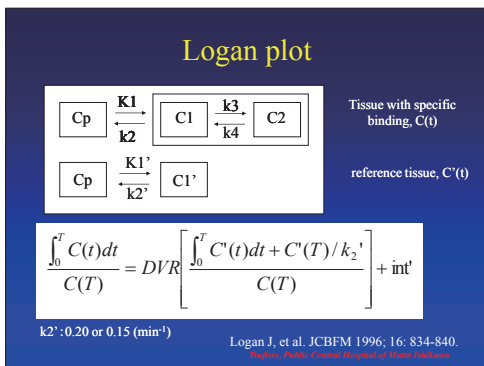


図 14：Logan Plot. DVR の算出式において参照部の k_2 が含まれる。(講演時のスライドは k_2' の値が一桁間違っていました。訂正します。)

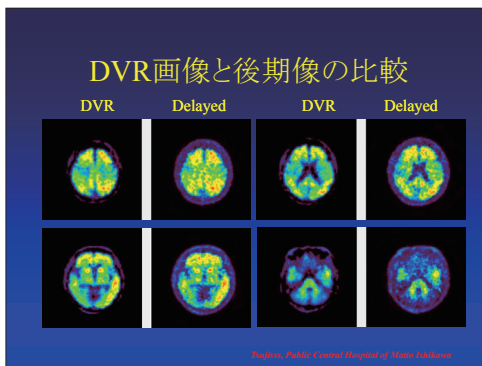


図 15：DVR 画像と後期像の比較. 半卵円中心レベルでは、白質が DVR 像でやや低め。小脳皮質が DVR 像で高めの分布を示す。

アポリポ蛋白 E4

アポリポ蛋白 E (ApoE) は、コレステロールなど脂質の輸送に関与する血漿蛋白である。ApoE はおもに 2 型・3 型・4 型があり、遺伝子は ϵ を用いて $\epsilon 2 \cdot \epsilon 3 \cdot \epsilon 4$ などと、蛋白 (表現形) は E を用いて E2・E3・E4 などと表される。それぞれの蛋白の ApoE 受容体に対する結合能の違いが脂質異常症の発症に関与する。近年、 $\epsilon 4$ (E4) がアルツハイマー型認知症の危険因子でもあることが明らかとなった (山田 2000)。ヒトは両親からこれら遺伝子のどれかを引き継ぐので、E3/3、E3/4 などの組み合わせを持つ。当院ではフェノタイプ (表現形) を外注にて測定している。

J-ADNI 「apoE 遺伝子型の結果報告と被験者様への開示について」によると、「遺伝子は 3 型が最も多く、日本人の 75% は 3/3 型。2 割程度の人 は 4 型を持つ。4 型は、健常者に比べてアルツハイマー病の方で 2 ～ 3 倍多く見られ、「リスク遺伝子」と呼ばれる。ただし 4 型を持っていると、アルツハイマー病が子孫に必ず遺伝するという「遺伝病の原因遺伝子」とは異なる。」

A. PIB 集積陽性率 (表 1, 2)

PIB PET と ApoE 測定を施行したもののわすれ外来の総受診者における ApoE4 陽性者は 34% (50/149)、うちアルツハイマー病と診断された患者の ApoE4 陽性者は 43% (31/72) であった。ApoE4 の有無と PIB 集積陽性率を比較したところ、総受診者における PIB 集積陽性率は 62% (92/149)、そのうち ApoE4 陰性者と陽性者の PIB 集積陽性率はそれぞれ 51% (50/99)、84% (42/50) であった。

ApoE4 陽性者の割合は、受診の段階で上記日本人の比率とされる 2 割より高値を示し、PIB 集積陽性率も総受診者・AD とともに高値を示した。

表 1. アポリポ蛋白 E4 と PIB 集積率 (総受診者)

	総受診者	PIB 集積			
		陰性	疑い	陽性	陽性率
E4 陰性	99	49	15	35	51%
E3/2	20	9	3	8	55%
E3/3	75	36	12	27	52%
E3/5	4	4	0	0	0%
E4 陽性	50	8	7	35	84%
E4/2	1	0	0	1	100%
E4/3	45	8	5	32	82%
E4/4	3	0	1	2	100%
E4/5	1	0	1	0	100%
計	149	57	22	70	62%

陽性率：(疑い症例数+陽性症例数) / 総数

表 2. アポリポ蛋白 E4 と PIB 集積率 (アルツハイマー病)

	AD	PIB 集積			
		陰性	疑い	陽性	陽性率
E4 陰性	41	10	7	24	76%
E3/2	5	0	0	5	100%
E3/3	34	8	7	19	76%
E3/5	2	2	0	0	0%
E4 陽性	31	1	5	25	97%
E4/2	1	0	0	1	100%
E4/3	26	1	3	22	96%
E4/4	3	0	1	2	100%
E4/5	1	0	1	0	100%
計	72	11	12	49	85%

AD：アルツハイマー病

B. PIB 線条体集積陽性率 (表 3, 4)

ApoE4 陽性者において線条体集積の割合が高いように思われたため、線条体集積陽性率を算出した。総受診者における線条体集積陽性率は 30% (45/149)、うち ApoE4 陰性者では 20% (20/99)、陽性者では 50% (25/50) であった。また、アルツハイマー病における線条体陽性率は 47% (34/72)、うち ApoE4 陰性者では 34% (14/41)、陽性者では 65% (20/31) であった。いずれも線条体集積陽性率は ApoE4 陽性者で高値を示した。大脳皮質の PIB 集積が陰性で線条体にのみ集積した症例はいなかった。

線条体集積例を図 16, 17 に示す。線条体集積は通常 腹側部に見られ (図 16)、J-ADNI の中央読影ガイドラインにもそのように記載されているが、図 17 の症例は背側部にまで集積を認める。本例は両親がパーキンソン病の家族歴を有するレビー小体病であり、遺伝因子の関与も疑われる。

表 3. アポリポ蛋白 E4 と線条体集積陽性率 (総受診者)

	総受診者	線条体集積			
		陰性	疑い	陽性	陽性率
E4 陰性	99	79	6	14	20%
E3/2	20	17	1	2	15%
E3/3	75	58	5	12	23%
E3/5	4	4	0	0	0%
E4 陽性	50	25	9	16	50%
E4/2	1	0	0	1	100%
E4/3	45	22	9	14	51%
E4/4	3	2	0	1	33%
E4/5	1	1	0	0	0%
計	149	104	15	30	30%

陽性率：(疑い症例数+陽性症例数) / 総数

表 4. アポリポ蛋白 E4 と線条体集積陽性率 (アルツハイマー病)

	AD	線条体集積			
		陰性	疑い	陽性	陽性率
E4 陰性	41	27	1	13	34%
E3/2	5	3	0	2	40%
E3/3	34	22	1	11	35%
E3/5	2	2	0	0	0%
E4 陽性	31	11	7	13	65%
E4/2	1	0	0	1	100%
E4/3	26	8	7	11	69%
E4/4	3	2	0	1	33%
E4/5	1	1	0	0	0%
計	72	38	8	26	47%

AD：アルツハイマー病

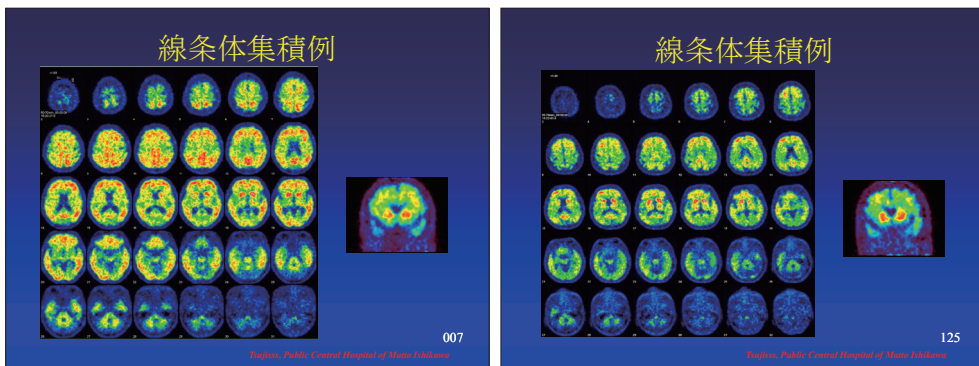


図 16：70 代女性 アルツハイマー病. ApoE4/3. 線条体腹側優位に PIB 集積あり。
 図 17：60 代女性. レビー小体病. ApoE 未測定. 両親がパーキンソン病. 線条体背側寄りにも集積を認める。

謝辞

SUVR 算出についてご教示いただきました 東京都健康長寿医療センター 研究所 石井賢二先生, DVR 算出についてご教示いただきました 同 放射線診断科 今林悦子先生に感謝いたします。

参考文献

- J-ADNI PiB-PET 中央読影ガイドライン Ver.1.0(2009)
 apoE 遺伝子型の結果報告と被験者様への開示について(2010)
 山田正仁. アポリポ蛋白. 松下正明他編, 臨床精神医学講座 S9 アルツハイマー病. 中山書店, 東京, 2000 ; 346-356.
- Edison P, Hinz R, Ramlackhansingh A, et al. Can target-to-pons ratio be used as a reliable method for the analysis of [¹¹C]PiB brain scans? Neuroimage. 2012 ; 60 : 1716-1723.
- Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al. Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. Ann Neurol 2004 ; 55 : 306-319.
- Logan J, Fowler JS, Volkow ND, Wang GJ, Ding YS, Alexoff DL. Distribution volume ratios without blood sampling from graphical analysis of PET data. J Cereb Blood Flow Metab. 1996 ; 16 : 834-840.
- Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI, et al. [¹¹C] PiB in a nondemented population : potential antecedent marker of Alzheimer disease. Neurology. 2006 ; 67 : 446-452.
- Patlak CS, Blasberg RG. Graphical evaluation of blood-to-brain transfer constants from multiple-time uptake data. Generalizations. J Cereb Blood Flow Metab. 1985 ; 5 : 584-590.