

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 公開版 第5版

日本核医学会・PET核医学委員会

2020/10/5版

1. はじめに

本文書では、日本核医学会が提案する認知症研究のためのアミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的な検査プロトコールについて説明する。

本文書ではあくまで標準的なプロトコールを提案することから、研究の目的に応じて本文書に記載されているプロトコールを修正することが妥当である場合は、本文書のプロトコールを修正しても差し支えない。

本文書にて提案されるプロトコールは、多施設による大規模な観察研究である Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (J-ADNI) [1] における脳アミロイドPET撮像プロトコールを参考にしたものである。

本標準的プロトコールはもともと臨床研究の質を向上させることを念頭に作成されたが、有効性が確認されたPET検査を診療として実施する場合にも、本標準的プロトコールを用いることが大いに奨励される。標準的プロトコールに基づいて撮像すればPET施設が異なっても普遍的なPET検査となり、診療としてのPET検査の信頼性向上につながるからである。

2. 特徴と目的

本文書では、普及状況及び実用化の可能性の観点から、代表的なアミロイドイメージング剤として、 ^{11}C -Pittsburgh compound-B (PiB)、 ^{18}F -Florbetapir [2]、 ^{18}F -Flutemetamol [3]、 ^{18}F -Florbetaben [4] の4薬剤を対象とする。

アミロイドイメージング剤は、静脈より投与した後、PETを用いて脳内での放射能分布を撮像することにより、脳組織におけるアミロイド β (A β)の沈着を画像化できる [5, 6] ことからアミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像は、バイオマーカーによる評価を含む認知症の研究において重要視され、アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) の早期診断において、A β の沈着がAD診断の必要条件とされている [7-9]。

3. 撮像

3.1. PETカメラ及び撮像の体制

日本核医学会が実施するアミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像に関する認証を受けた施設において、認証を受けたPETカメラ及び周辺機器を用いて撮

像を実施しなければならない。

3.2. 薬剤

^{11}C -PiBは ^{11}C で標識されたアミロイドイメージング剤で、本邦の多くのPET施設にてさまざまな規格で製造され、用いられている。代表的な合成法は、PET化学ワークショップ「PET用放射性薬剤の製造および品質管理—合成と臨床使用へのてびき—」に掲載されている [10]。

^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol および ^{18}F -Florbetaben は、 ^{18}F で標識されたアミロイドイメージング剤でそれぞれ権利を持つ企業が規格を定めている。これらの薬剤を取り扱う際には、企業が定めた当該薬剤のマニュアル等の指示に従わなければならない [11]。

^{18}F -Florbetapir, ^{18}F -Flutemetamol, ^{18}F -Florbetaben の3薬剤の基準は、本学会から公開されている [12]。

3.3. 撮像前までの被験者管理

撮像の前までの被験者に対する管理には、激しい運動を避けること以外に、特に留意点は無い。

3.4. 投与放射エネルギー

アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像では脳組織内での非特異的集積部位に比較した、特異的集積部位の特定が目的であることから、PET検査で得られる画像の品質を確保するためには、一定以上の放射エネルギーのアミロイドイメージング剤を投与することが必要である。

本文書において、アミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の標準的投与放射エネルギーは、それぞれ、 ^{11}C -PiBは $555\text{ MBq} \pm 10\%$ [13]、 ^{18}F -Florbetapirは $370\text{ MBq} \pm 10\%$ [2]、 ^{18}F -Flutemetamolは $185\text{ MBq} \pm 10\%$ [3]、 ^{18}F -Florbetabenは $300\text{ MBq} \pm 20\%$ [4]とする。(Table 1)

ただし、個別の研究プロジェクトの事情によって、標準的投与放射エネルギーより多くあるいは少なく設定してもよい。

被験者への投与放射エネルギーを設定する際は、事前に、被験者の被ばく量、PET検査に関わるスタッフの被ばくなどの安全管理、アミロイドイメージング剤を合成するホットラボの能力、および使用するPETカメラの

性能等を考慮する必要がある。投与放射エネルギーの増減は、PET 撮像時のカウント量の増減に繋がり、PET 画像の画質を変化させる。これは PET カメラの性能に依存するため、投与放射エネルギーを標準から変更する場合は、ファントム実験を行って撮像時間 (§3.8) を決定する必要がある。(§6)

3.5. 投与方法での留意点

アミロイドイメージング剤は静注によって投与し、投与後速やかに生理食塩水を使用して投与ラインをフラッシュすることで、残留したアミロイドイメージング剤も投与に供する必要がある。

^{18}F 標識のアミロイドイメージング剤はそれぞれ権利を持つ企業によって投与方法が規定されているため、企業のマニュアル等の指示に準じて投与する。アミロイドイメージング剤は、総じて投与経路として使用したチューブなどの内壁に吸着を起こしやすいため、残留放射エネルギーには特に留意する必要がある。吸着の程度は、薬剤に含まれる添加物や、投与経路器材の材質によって左右されるため、投与量を正確に測定するために、使用したシリンジ、エクステンションチューブ、投与針に残留した放射エネルギーを、投与後速やかにドーズキャリブレーターで測定し、投与前後の放射エネルギーの測定値と測定時刻を用いて正味の投与放射エネルギーを実測しなければならない。

^{18}F 標識のアミロイドイメージング剤の投与に際して、日本核医学会が実施する アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像に関する認証を受けた自動投与機を用いてもよい。自動投与機の認証を受けるためには、当該薬剤専用のディスポーザブルキットを使用するなど、企業の指定する機材や使用方法に準拠する必要があることに注意する。

3.6. 待機時間

本文書において、アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の投与後エミッション撮像開始までのいわゆる待機時間は、それぞれ以下のとおりとする。 ^{11}C -PiB は、薬剤投与後 50 分の時点から撮像を開始する [13]。 ^{18}F -Florbetapir は、薬剤投与後 50 分の時点から撮像を開始する [2, 14]。 ^{18}F -Flutemetamol は、薬剤投与後 90 分の時点から撮像を開始する [15]。 ^{18}F -Florbetaben は薬剤投与後 90 分の時点から撮像を開始する [4]。(Table 1) 待機中の被験者に対する管理には、激しい運動を避けること以外に、特に留意点は無い。

従って被験者のポジショニングに要する時間を考慮し、指定の待機時間の後にエミッション撮像が行えるよう、検査手順を検討しなければならない。

またエミッション撮像前に CT 撮影を実施する場合には、CT 撮影に要する時間も考慮しなければならない。

Table 1: 各アミロイドイメージング剤を用いた標準的撮像プロトコールの一覧

| 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 | 50 分間 | 10~20 分間 |
| ^{18}F -Flutemetamol | 185 MBq | 90 分間 | 20~30 分間 |
| ^{18}F -Florbetaben | 300 MBq | 90 分間 | 20 分間 |

3.7. 被験者のポジショニング

脳全体が PET カメラの撮像視野に収まるように被験者のポジショニングを行う。

撮像中の被験者体動は画質の劣化を引き起こすことから、被験者体動は可能な限り抑制しなければならない。従って被験者が静止した状態で撮像が行えるよう、頭や首がリラックスするポジショニングを行う必要がある。

3.8. 撮像時間

PET 画像の画質は PET カメラの性能、画像再構成条件に加えて撮像時間にも依存することから、実際の撮像時間は、日本核医学会が実施する撮像認証の中で実施されるファントム試験に基づいて確認あるいは決定する。(§6)

本文書において、アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の目安となる PET 撮像時間は、それぞれ以下のとおりとする。 ^{11}C -PiB は、20 分間の PET 撮像を行う [13]。 ^{18}F -Florbetapir は、10~20 分間の PET 撮像を行う [14]。 ^{18}F -Flutemetamol は、20~30 分間の PET 撮像を行う [17]。 ^{18}F -Florbetaben は、20 分間の PET 撮像を行う [18]。(Table 1)

PET 撮像はリストモード PET 撮像もしくはダイナミック PET 撮像で行う¹⁾。リストモード PET 撮像もしくはダイナミック PET 撮像を行ってデータを収集することにより、PET 撮像中に被験者の体動が生じた場合でも、該当する一部の撮像時間のデータを除いたり、位置合わせ処理によって補正を行うことで体動による PET 画像の画質劣化を最小限にとどめることができる [13, 16]。

¹⁾J-ADNI では 1 フレーム 5 分間のダイナミック PET 撮像を行っている。

3.9. 減弱補正用データの収集

本プロトコールでは、PET 専用カメラではエミッション撮像終了後に減弱補正用のトランスミッション撮像を行う²⁾。

PET/CT カメラでは通常エミッション撮像の前に位置決め用および減弱補正用の CT 撮影を行う。ただし、エミッション撮像中に被験者が動いた可能性があり、再度減弱補正用の CT 撮影を行った方がよいと判断される場合には、必要に応じてエミッション撮像終了後に再度減弱補正用の CT 撮影を行う。

減弱補正用データの収集時間および補正法の選択については、PET 画像の画質に影響を与えるため、日本核医学会が実施する撮像認証の中で実施されるファントム試験に基づいて確認し、画像再構成 (§3.10) と合わせて考慮して必要があれば変更を行う。(§6)

3.10. 画像再構成

PET 画像は画像再構成条件に左右されることから、日本核医学会が実施する撮像認証の中で実施されるファントム試験で、画質の基準を満たす再構成条件を決定する。(§6)

3.11. 撮像後の被験者管理

撮像後は、被験者の有害事象の有無を医師または医師の指示を受けたものが確認する。一般公衆に対する被ばくを軽減するため、管理区域内での排尿や介護者との接触時間を短くするなどの指示、指導を行う [19]。

4. 画像の評価

アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像画像の評価は、視覚的に PET 画像の読影を行う一方、A β 沈着を評価する領域と小脳などの非特異的な領域（参照領域）の比である Standardized Uptake Value Ratio (SUVR) を定量値として PET 画像評価の補助に使用することができる。使用する PET 画像評価の方法は、用いる PET 薬剤と、実施する研究の目的に基づいて選択し、個別の研究プロジェクトのプロトコールに記載する。

尚、SUVR は SUV と異なり投与量は用いず、PET 画像のみから算出されることから PET カメラ視野内の相対的な定量性のみが要求される。

²⁾J-ADNI では 6 分間のトランスミッション撮像を行い、セグメンテーション法による減弱補正を行っている。

5. 被ばく線量

本文書における、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での全身被ばく線量は、それぞれ以下のとおりである。

¹¹C-PiB による全身被ばく線量 (実効線量) は 4.7×10^{-3} mSv/MBq [10] であり、555 MBq 投与時は 2.6 mSv である。

¹⁸F-Florbetapir による全身被ばく線量 (実効線量) は 1.9×10^{-2} mSv/MBq [2] であり、370 MBq 投与時は 7.1 mSv である。

¹⁸F-Flutemetamol による全身被ばく線量 (実効線量) は 3.4×10^{-2} mSv/MBq [3] であり、185 MBq 投与時は 6.3 mSv である。

¹⁸F-Florbetaben による全身被ばく線量 (実効線量) は 1.5×10^{-2} mSv/MBq [20] であり、300 MBq 投与時は 4.4 mSv である。

6. 撮像条件の決定指針

アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の画像再構成条件 (§3.10) を決定するときには、日本核医学会の撮像認証の中で実施されるファントム試験を行って、求められる画質が得られるような撮像条件を PET カメラごとに決定する。さらに必要があれば、投与放射線量 (§3.4) と撮像時間 (§3.8) の決定を行ってもよい。

ファントム試験の詳細は、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を参照するが、以下に概要を述べる。

ファントム試験は、ホフマン 3D 脳ファントムおよび円筒型ファントムに放射性薬剤を封入して PET 撮像を行う。撮像条件は、研究プロトコールと同等にして行う。画質に対する評価は、視覚的評価と物理学的評価で行う。

視覚的評価は、ホフマン 3D 脳ファントム画像がどの程度の空間分解能を有するかを評価し、半値幅 8 mm よりも高い分解能を有することを目標とする。また、円筒型ファントムについて、視覚的に不均一やアーチファクトがないかを確認する。

物理学的評価は、灰白質と白質の構造を摸して設計されたホフマン 3D 脳ファントムを撮像した PET 画像において、灰白質関心領域 (Region of Interest: ROI) 对白質 ROI の%コントラストが 55 %以上となることを目標とする。また、円筒型ファントムを用いて、撮像視野内の不均一性を評価するため、ファントム内に 51

個設置した小さな ROI の平均値の標準偏差 (Standard deviation; SD) が 0.0249 以下であることを目標とする。これを満たすことで、各 ROI の平均値が $\pm 5\%$ 以内の変動に収まることが期待できる。さらに、PET 画像でのノイズを評価するため、ファントム内に大きく設置した ROI 内における変動係数 (Coefficient of Variation: CV) が 15 % 未満に抑えられることを目標とする。

これらの画質に対する評価の目標は、J-ADNI 研究 [1,16] で収集されたファントムデータを参考に定めた。

なお、PET カメラによっては、上記の画質が得られない場合もある。その場合は、これに準じる撮像条件で PET 撮像を行う。しかし、得られる PET 画像が上記の画質を満たさないことを承知の上で研究計画を立て、アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像を行う必要がある。

参考資料

資料 1 PET 施設調査票

資料 2 PET 撮像施設認証 (I) および認証 (II) の受審要項

資料 3 ^{18}F -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

以上

参考文献

- [1] Iwatsubo T: Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: present status and future. *Alzheimer's & dementia : the journal of the Alzheimer's Association* 2010; 6(3): 297-299.
- [2] Prescribing Information for Amyvid. AM HCP ISI 06APR2012. <http://pi.lilly.com/us/amyvid-uspi.pdf>
- [3] Koole M, Lewis DM, Buckley C, et al: Whole-body biodistribution and radiation dosimetry of ^{18}F -GE067: a radioligand for in vivo brain amyloid imaging. *J Nucl Med.* 2009; 50: 818-822.
- [4] Rowe CC, Ackerman U, Browne W, Mulligan R, Pike KL, O'Keefe G, et al: Imaging of amyloid β in Alzheimer's disease with ^{18}F -BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 129-135.
- [5] Klunk WE, Engler H, Nordberg A, Wang Y, Blomqvist G, Holt DP, et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol.* 2004; 55: 306-319.
- [6] 石井賢二: アミロイドイメージング. 鈴木則弘他編, 中外医学社, 東京, 2010: 57-64.
- [7] McKhann GM, Knopman DS, Chertkown H, et al: The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2011; 7: 263-269.
- [8] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, et al: The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease; Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's disease. Alzheimer's & dementia* 2011; 7: 270-279.
- [9] Sperling RA, Aisen, PS, Beckett LA, et al: Toward defining the preclinical stages of Alzheimer's disease: Recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimer's & dementia* 2011; 7: 280-292.
- [10] 石渡喜一: [^{11}C]PiB 合成法. PET 化学ワークショップ編, PET 用放射性薬剤の製造および品質管理-合成と臨床使用へのてびき- 第 5 版 (2015 年). <http://kakuyaku.cyrilc.tohoku.ac.jp/public/petdrug4/pet-idx4.html>
- [11] 日本核医学会・日本認知症学会・日本神経学会: アミロイドイメージング剤の適正使用ガイドライン (改訂第 2 版). http://dementia.umin.jp/pdf/amyloid_pet_guideline.pdf
- [12] 日本核医学会 PET 核医学委員会・分子イメージング戦略会議: 日本核医学会院内製造 PET 薬剤基準 (第 5.2 版). http://jsnm.sakura.ne.jp/wp_jsnm/wp-content/themes/theme_jsnm/doc/innaiseizou_pet_yakuzaikijun_5_2_20190614.pdf
- [13] Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative PET Technical Procedures Manual Version 9.5: http://www.adni-info.org/Scientists/Pdfs/PET-Tech_Procedures_Manual.v9.5.pdf

- [14] Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative 2 PET Technical Procedures Manual for FDG and AV-45: http://adni.loni.ucla.edu/wp-content/uploads/2010/05/ADNI2_PET_Tech_Manual_0142011.pdf
- [15] 日本メジフィジックス株式会社: ビザミル®静注, 放射性医薬品基準フルテメタモル (^{18}F) 注射液, 医薬品インタビューフォーム: 2019年9月作成*(第2版).
- [16] Ikari Y, Nishio T, Miya Y, Ito K, RA Koeppe, Senda M, et al: Head motion evaluation and correction for PET scans with ^{18}F -FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multi-center study. *Ann Nucl Med* 2012; 26(7): 535-544.
- [17] Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, Salmon E, Bastin C, Triau E, et al: ^{18}F -flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol*. 2010; 68: 319-329.
- [18] Barthel H, Gertz HJ, Dresel S, Peters O, Bartenstein P, Buerger K, et al: Cerebral amyloid- β PET with florbetaben (^{18}F) in patients with Alzheimer's disease and healthy controls: a multicentre phase 2 diagnostic study. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 424-435.
- [19] PET 検査施設における放射線安全の確保に関する研究班: FDG-PET 検査における安全確保に関するガイドライン (2005年). <http://www.jsnm.org/files/pdf/guideline/pet-anzen-gl.pdf>
- [20] O'Keefe GJ, Saunderson TH, Ng S, Ackerman U, Tochon-Danguy HJ, Chan JG, et al: Radiation dosimetry of β -amyloid tracers ^{11}C -PiB and ^{18}F -BAY94-9172. *J Nucl Med*. 2009; 50: 309-315.

改訂履歴

- 2013年8月 初版
2014年7月 第2版 診療用追加
2015年2月 第3版 Florbetaben 追加
2018年10月 第4版 自動投与機使用加筆
2020年10月 第5版 引用文献と撮像時間修正