

AMED プレクリニカル AD 研究 PET QC 手法

AMED Preclinical PET QC

手法 Ver.2.0



目次

1	AMED プレクリニカル PET コア実施体制.....	3
2	AMED プレクリニカル研究	4
2.1	AMED プレクリニカル研究プロトコル	4
2.1.1	AMED プレクリニカル研究の目的.....	4
2.1.2	対象被験者組み入れ	5
2.1.3	AMED プレクリニカル研究における PET 撮像の目的.....	7
2.2	PET 撮像プロトコル	7
2.2.1	撮像スケジュール	7
2.2.2	¹⁸ F-FDG-PET	8
2.2.2.1	被験者管理.....	8
2.2.2.2	撮像方法	9
2.2.3	¹¹ C-PiB-PET	10
2.2.3.1	被験者管理.....	10
2.2.3.2	撮像方法	10
2.2.4	¹⁸ F-Florbetapir-PET	11
2.2.4.1	被験者管理.....	11
2.2.4.2	撮像方法	11
2.2.5	¹⁸ F-Flutemetamol-PET	11
2.2.5.1	被験者管理.....	11
2.2.5.2	撮像方法	12
2.2.6	¹⁸ F-Flortaucipir-PET	12
2.2.6.1	被験者管理.....	12
2.2.6.2	撮像方法	12
3	AMED プレクリニカル研究 PET QC 手法	13
3.1	研究実施前のデータ標準化準備	13
3.1.1	PET 撮像施設の事前調査.....	13
3.1.2	マニュアル類の整備	14
3.1.3	日本核医学会 PET 撮像施設認証制度.....	14
3.1.4	画像再構成条件の策定.....	15
3.1.5	PET 撮像施設認定.....	16
3.2	研究期間中のデータの品質管理	17
3.2.1	提出指示データ.....	18
3.2.2	撮像データに関する品質管理.....	18
3.2.2.1	品質管理 step1／撮像プロトコル遵守状況の確認.....	18

3.2.2.2	品質管理 step2／提出された撮像データの評価	19
3.2.2.3	品質管理 step3／解析研究のための画像処理.....	20
3.3	PET データの読影	21
3.3.1	読影の実施体制.....	22
3.3.2	アミロイドスクリーニング読影（ ^{11}C -PiB、 ^{18}F -Florbetapir、 ^{18}F -Flutemetamol）	22
3.3.3	^{18}F -FDG BL コンセンサス読影	27
3.3.4	追跡読影（FDG／アミロイド）	30
4	PET QC データベース構築について	32
4.1	PET データベースの構築目的.....	32
4.2	PET データベースの内容	32
5	結果	36

1 AMED プレクリニカル PET コア実施体制

PET コア事務局担当

株式会社マイクロン 画像解析事業部

FDG PET コア

伊藤健吾

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

〔FDG 読影委員〕

石井賢二

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究所

石井一成

近畿大学医学部附属病院 早期認知症センター

加藤隆司

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

アミロイド PET コア

石井賢二

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究所

〔アミロイド読影委員〕

石井賢二

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター 研究所

千田道雄

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター

伊藤健吾

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

石井一成

近畿大学医学部附属病院 早期認知症センター

加藤隆司

国立研究開発法人 国立長寿医療研究センター

百瀬敏光

国際医療福祉大学

松成一朗

埼玉医科大学病院

今林悦子

国立研究開発法人 国立精神・神経医療研究センター

脳病態総合イメージングセンター

PET QC コア

千田道雄

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター

〔PET 薬剤（製造・品質管理）担当〕

脇厚生

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

石渡喜一

一般財団法人 脳神経疾患研究所 南東北創薬・サイクロトロン研究所

佐々木将博・相田一樹

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター

〔PET 撮像（認定・品質管理）担当〕

赤松剛・井狩彌彦・清水敬二・西田広之・松本圭一

神戸市立医療センター中央市民病院 臨床研究推進センター

2 AMED プレクリニカル研究

2.1 AMED プレクリニカル研究プロトコル

2.1.1 AMED プレクリニカル研究の目的

プレクリニカル期におけるアルツハイマー病に対する客観的画像診断・評価法の確立を目指す臨床研究（AMED プレクリニカル研究）では、認知機能正常者～前発症期アルツハイマー病（preclinical AD）〔1,2〕を対象とした preclinical AD study と、早期軽度認知障害（early MCI）〔3〕及び後期軽度認知障害（late MCI）〔4,5〕を対象とした MCI study の 2 つの研究を行った。

また、AMED プレクリニカル研究に付随した、プレクリニカル期およびプロドローマル期アルツハイマー病に対するタウ PET の診断・評価の有用性を探索する臨床研究（AMED プレクリニカル タウ研究）が行われ、AMED プレクリニカル研究の被験者を対象として、 ^{18}F -Flortaucipir (^{18}F -AV-1451) によるタウ PET 撮像が単回実施された。

計画された研究目的を以下に示す。

- (1) アルツハイマー病（AD）の病期とパラレルに推移し、疾患の進行を反映する変化の計量的評価を可能とする、或いは将来の MCI、認知症への進展の予測を可能とする

ような MRI や PET などの脳画像バイオマーカー、及び体液バイオマーカーの長期的変化に関する一定の基準値を作成し、長期的プロファイルを確立する。これらと同時に臨床／認知機能検査データを平行して収集し、詳細に比較することにより、健常高齢者、preclinical AD、及び MCI におけるバイオマーカーの意義を明らかにする。

- (2) 認知機能正常のアミロイド陰性高齢者とプレクリニカル AD 及び軽度認知障害の被験者にタウ PET を行い、多施設にてタウ PET が実施できることを示して品質を確認するとともに、AMED プレクリニカル研究で収集する糖代謝やアミロイドの PET 画像など他のデータと比較することによってタウ PET の診断や病期分類への有用性も探索する。

2.1.2 対象被験者組み入れ

AMED プレクリニカル研究は preclinical AD study と MCI study に大別され、前者は健常高齢者と preclinical AD に、後者は early MCI と late MCI に細分され被験者を組み入れた。以下の組み入れ基準に合致している被験者を対象とし、事前の検査によって臨床区分として健常高齢者 (NC)、preclinical AD、early MCI、late MCI の 4 群に振り分けが行われ、登録後最大 3 年間追跡された。

全国 15 の臨床施設において、被験者の組み入れが行われ、2019 年 3 月末で被験者の登録が終了した (§ 3.3.4 参照)。40 例から AMED プレクリニカル研究への参加に同意を得たが、研究終了までに 2 例の同意撤回が行われた。結果として、NC が 23 例、preclinical AD が 3 例、early MCI が 9 例、late MCI が 3 例の計 38 例がデータ利用可能となった。
(2020/03/31)

被験者登録された 38 例のうちタウ PET 撮像が行われたのは、NC が 9 例、preclinical AD が 1 例、early MCI が 4 例、late MCI が 1 例の計 15 例である。(2020/03/31)

- (1) 全ての被験者は以下の項目を満たす。
 - (ア) 在宅で生活し、被験者ととともに研究に参加できるスタディパートナーを伴っていること。
スタディパートナーとは①心身ともに健康であること②週に最低 10 時間以上被験者との接触があり、観察期間中すべての診察に同行できること（遠隔地に住む息子や娘は対象とならない）条件である。
 - (イ) 被験者及びスタディパートナーから文章による同意書にサインを得ていること。
 - (ウ) MMSE は 24 点以上であること。
 - (エ) 改訂版ハチンスキースコアは 4 点以下であること。
 - (オ) ベースラインの全評価・全検査を受けて、3 年間の研究に参加する意思と能力があること。

- (カ) 被験者は MRI、 ^{18}F -FDG-PET、アミロイド PET 撮像、血液検査を受けることに同意していること。
- (キ) 被験者の視力、聴力、筆記能力は認知機能検査を受けるのに十分であること。
- (ク) 被験者の母国語が日本語であること。
- (ケ) 併用制限薬を服用している場合、スクリーニング前 4 週間以上にわたって用法・用量が安定していること。
- (コ) 概して健康状態が良く、研究参加の妨げになるような疾患がないこと。
- (サ) 病歴や理学的検査、一般血液検査所見において研究参加に支障のあるような異常を認めないこと。

(2) 健常高齢者 (NC) の選択基準

- (ア) 性別は問わず、来院時の年齢が 65 歳以上 85 歳以下
- (イ) スタディパートナーによる客観的な持続する記憶障害の事実が示されない
- (ウ) WMS-R 論理記憶において遅延再生の得点が教育年数別の正常範囲内
〔教育年数 0～7 年：3 点以上、8～15 年：5 点以上、16 年以上：9 点以上〕
- (エ) CDR は 0 点
- (オ) 担当医師の評価により、被験者の一般的認知機能は軽度認知機能障害や認知症と診断されない範囲に保たれている
- (カ) アミロイド PET で $\text{A}\beta$ 蓄積陰性の者

(3) preclinical AD の選択基準

- (ア) 健常高齢者の選択基準 (ア) ～ (オ) を満たし、アミロイド PET で $\text{A}\beta$ 蓄積陽性の者

(4) early MCI の選択基準

- (ア) 性別は問わず、来院時の年齢が 60 歳以上 85 歳以下
- (イ) スタディパートナーによる客観的な持続する記憶障害の事実が示される
- (ウ) WMS-R 論理記憶において、遅延再生の得点が教育年数別に以下の範囲
〔教育年数 0～7 年：3～6 点、8～15 年：5～9 点、16 年以上：9～11 点〕
- (エ) CDR が 0.5、記憶得点が 0.5 以上
- (オ) 担当医師の評価により、被験者の一般的認知機能は認知症と診断されない範囲に保たれている
- (カ) GDS が 6 点未満

(5) late MCI の選択基準

- (ア) 性別は問わず、来院時の年齢が 60 歳以上 85 歳以下
- (イ) スタディパートナーによる客観的な持続する記憶障害の事実が示される

(ウ) WMS-R 論理記憶において、遅延再生の得点が教育年数別のカットオフ値の正常範囲外

〔教育年数 0～7 年：2 点以下、8～15 年：4 点以下、16 年以上：8 点以下〕

(エ) CDR が 0.5、記憶得点が 0.5 以上

(オ) 担当医師の評価により、被験者の一般的認知機能は認知症と診断されない範囲に保たれている

(カ) GDS が 6 点未満

2.1.3 AMED プレクリニカル研究における PET 撮像の目的

- (1) MCI 及び AD の発症や進行の予測と評価のための指標（バイオマーカー）として PET による代謝イメージングやアミロイドイメージングの有効性を明らかにする。
- (2) NC、preclinical AD、MCI の PET データを多施設で経時的に収集して、蓄積データからデータベースを構築する。
- (3) PET が普遍的な評価基準として用いることができるように PET (PET/CT) 装置の機種ごとに最適な撮像法を決め、さらに画像の機種差を補正する方法を確立する。
- (4) タウ PET を行って PET 薬剤と撮像の品質、陽性判定基準の検討及びプレクリニカル AD のステージングへの有用性の検討も行う。

AMED プレクリニカル研究では、登録された被験者全てに ^{18}F -FDG-PET 撮像とアミロイド PET 撮像を行った。アミロイド PET 撮像は 3 種類の PET 薬剤が用いられ、 ^{11}C -PiB が 23 例、 ^{18}F -Florbetapir が 13 例、 ^{18}F -Flutemetamol が 2 例の PET 撮像を行った。
(2020/03/30)

AMED プレクリニカル研究で被験者登録された被験者のうち、15 例に対して ^{18}F -Flortaucipir によるタウ PET 撮像を行った。(2020/03/31)

2.2 PET 撮像プロトコル

2.2.1 撮像スケジュール

AMED プレクリニカル研究において、被験者を追跡する 3 年間に複数回の PET 撮像が行われる。各 PET 撮像の頻度と回数は NC 群・preclinical AD 群／early MCI・late MCI 群で異なる。組み入れ時に撮像されるものをベースライン (BL) と呼称し、その撮像を基準として 6 か月あるいは 12 か月ごとに撮像が行われる。preclinical AD study では、 $\text{A}\beta$ の蓄積を評価するアミロイド PET 撮像をスクリーニング (SC) と呼称し、組み入れが確定すればスクリーニング時の PET 撮像を BL として扱う。

タウ PET 撮像は単回であるため BL として扱う。

(1) ^{18}F -FDG-PET 撮像

- | | |
|--------------------|-----------------|
| (ア) 健常高齢者 (NC) | …BL/12m/24m/36m |
| (イ) preclinical AD | …BL/12m/24m/36m |
| (ウ) early MCI | …BL/12m/24m/36m |
| (エ) late MCI | …BL/12m/24m/36m |

(2) アミロイド PET 撮像 (^{11}C -PiB 撮像、 ^{18}F -Florbetapir 及び ^{18}F -Flutemetamol 撮像)

- | | | | |
|--------------------|------|---|------|
| (ア) 健常高齢者 (NC) | …SC/ | / | /36m |
| (イ) preclinical AD | …SC/ | / | /36m |
| (ウ) early MCI | …BL/ | / | /36m |
| (エ) late MCI | …BL/ | / | /36m |

(3) タウ PET 撮像 (^{18}F -Flortaucipir 撮像)

- | | | | |
|--------------------|------|---|---|
| (ア) 健常高齢者 (NC) | …BL/ | / | / |
| (イ) preclinical AD | …BL/ | / | / |
| (ウ) early MCI | …BL/ | / | / |
| (エ) late MCI | …BL/ | / | / |

◆ 撮像日に関する規定

BL 撮像日及び BL 後の撮像は、BL CRF※を作成する BL 来院日を基準 (0 日) とし、Visit ごとに以下の範囲内で行う。

- (1) BL 撮像…BL 来院日±28 日
- (2) BL 後の撮像…各 Visit の規定日±28 日

(各 Visit の規定日は BL 来院日を基準に 6 か月あるいは 12 ヶ月ごとの日を指す)

^{18}F -FDG とアミロイド撮像の両方を行う施設については、同じ Visit の両撮像間を 28 日以内で行う。

タウ PET はAMED プレクリニカル研究の BL 来院から 2 年以内に、本研究が認定した PET 撮像施設にて行う。

※CRF (Case Report Form) : 症例報告書

2.2.2 ^{18}F -FDG-PET

2.2.2.1 被験者管理

- (1) 被験者の準備

- (ア) 被験者は薬剤投与前 4 時間以上絶食する。ただし、水分摂取は可能である。
- (イ) 検査着に着替えた後に被験者の体重を実測する。
- (ウ) 血糖値が 180mg/dL [9.9 mmol/L] 以下。180 mg/dL を超える場合には、血糖値が基準を満たすまで待つか、撮像日を変更して対応する (図 1)。

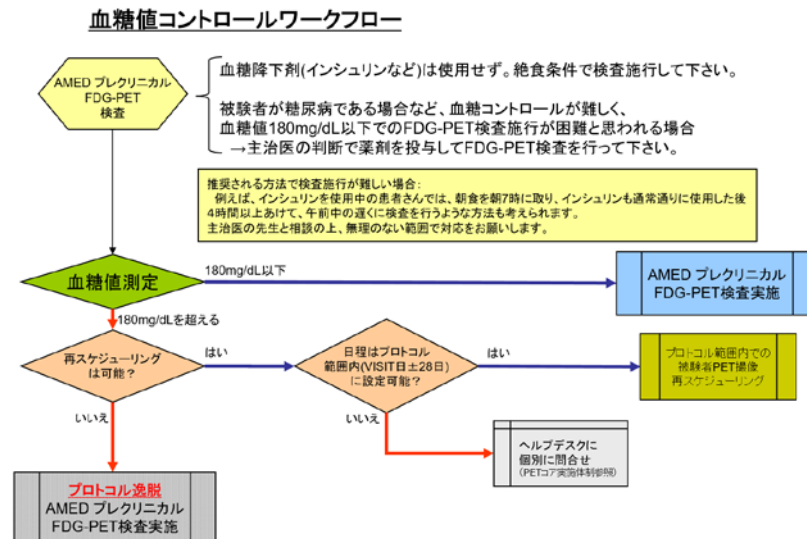


図 1 AMED プレクリニカル研究
血糖値コントロールワークフロー

- (エ) 撮像中に尿意を催すことのないように、放射性薬剤投与前に排尿させ、撮像直前にも排尿を促す。ただし、投与後 20 分間は必ず安静状態を保つ。

(2) 薬剤投与時の周辺環境／薬剤投与後の安静環境／撮像中の被験者管理方法

- (ア) 薬剤の投与は、調音調光した部屋において、被験者を安楽椅子または寝台上で安静にさせた状態で行う。(調音調光環境が維持できれば PET 室での薬剤投与も可能だが、坐位での投与は行わない)
- (イ) 投与後 20～25 分間そのまま安静状態を維持する。安静状態中は耳栓を用いず開眼状態を維持し、視覚的刺激を最低限にするため、光量は夕暮れ時と同様程度に弱くするものとする。これらの被験者の姿勢、視覚的環境、室内の光環境は、研究期間中一定に保つよう留意する。
- (ウ) 薬剤投与後の安静中及び撮像中は被験者を定期的に看視し、眼を開け、起きていることを確認する。

2.2.2.2 撮像方法

(1) 投与量

投与量は 185 ± 37 MBq (5 ± 1 mCi) とする。

(2) 撮像

薬剤投与 30±5 分後より 300 秒フレーム×6 フレーム（30 分間）の 3D ダイナミックスキャンを行う。

PET 専用装置はエミッションスキャン収集終了後に 6 分間のトランスミッションスキャンを行い、segmentation 法による減弱補正を行う。segmentation 法が使用できない装置は各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置はエミッションスキャン収集前に位置決め用及び減弱補正用の CT スキャンを行う。ただし、エミッションスキャン中に体動が確認された場合で、再度 CT スキャンを行った方がよいと判断する場合には、エミッションスキャン終了後に再度減弱補正用の CT スキャンを行う。

2.2.3 ¹¹C-PIB-PET

2.2.3.1 被験者管理

(1) 被験者の準備

(ア) 検査着に着替えた後に被験者の体重を実測する。

(イ) 撮像中に尿意を催すことのないように、放射性薬剤投与前に排尿させ、撮像直前にも排尿を促す。

(2) 薬剤投与時の周辺環境／薬剤投与後の安静環境／撮像中の被験者管理方法

(ア) 投与後 40～45 分間そのまま安静状態を維持する。

2.2.3.2 撮像方法

(1) 投与量

投与量は 555±185 MBq（15±5 mCi）とする。

(2) 撮像

薬剤投与 50±5 分後より 300 秒フレーム×4 フレーム（20 分間）の 3D ダイナミックスキャンを行う。

PET 専用装置はエミッションスキャン収集終了後に 6 分間のトランスミッションスキャンを行い、segmentation 法による減弱補正を行う。segmentation 法が使用できない装置は各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置はエミッションスキャン収集前に位置決め用及び減弱補正用の CT スキャンを行う。ただし、エミッションスキャン中に体動が確認された場合で、再度 CT スキャンを行った方がよい

と判断する場合には、エミッションスキャン終了後に再度減弱補正用の CT スキャンを行う。

2.2.4 ^{18}F -Florbetapir-PET

2.2.4.1 被験者管理

(1) 被験者の準備

- (ア) 検査着に着替えた後に被験者の体重を実測する。
- (イ) 撮像中に尿意を催すことのないように、放射性薬剤投与前に排尿させ、撮像直前にも排尿を促す。

(2) 薬剤投与時の周辺環境／薬剤投与後の安静環境／撮像中の被験者管理方法

- (ア) 投与後 40～45 分間そのまま安静状態を維持する。

2.2.4.2 撮像方法

(1) 投与量

投与量は $370 \pm 74 \text{ MBq}$ ($10 \pm 2 \text{ mCi}$) とする。

(2) 撮像

薬剤投与 50 ± 5 分後より 300 秒フレーム×4 フレーム (20 分間) の 3D ダイナミックスキャンを行う。

PET 専用装置はエミッションスキャン収集終了後に 6 分間のトランスミッションスキャンを行い、segmentation 法による減弱補正を行う。segmentation 法が使用できない装置は各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置はエミッションスキャン収集前に位置決め用及び減弱補正用の CT スキャンを行う。ただし、エミッションスキャン中に体動が確認された場合で、再度 CT スキャンを行った方がよいと判断する場合には、エミッションスキャン終了後に再度減弱補正用の CT スキャンを行う。

2.2.5 ^{18}F -Flutemetamol-PET

2.2.5.1 被験者管理

(1) 被験者の準備

- (ア) 検査着に着替えた後に被験者の体重を実測する。

(イ) 撮像中に尿意を催すことのないように、放射性薬剤投与前に排尿させ、撮像直前にも排尿を促す。

(2) 薬剤投与時の周辺環境／薬剤投与後の安静環境／撮像中の被験者管理方法

(ア) 投与後 80～85 分間そのまま安静状態を維持する。

2.2.5.2 撮像方法

(1) 投与量

投与量は 185 ± 37 MBq (5 ± 1 mCi) とする。

(2) 撮像

薬剤投与 90 ± 5 分後より 300 秒フレーム×6 フレーム (30 分間) の 3D ダイナミックスキャンを行う。

PET 専用装置はエミッションスキャン収集終了後に 6 分間のトランスミッションスキャンを行い、segmentation 法による減弱補正を行う。segmentation 法が使用できない装置は各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置はエミッションスキャン収集前に位置決め用及び減弱補正用の CT スキャンを行う。ただし、エミッションスキャン中に体動が確認された場合で、再度 CT スキャンを行った方がよいと判断する場合には、エミッションスキャン終了後に再度減弱補正用の CT スキャンを行う。

2.2.6 ^{18}F -Flortaucipir-PET

2.2.6.1 被験者管理

(1) 被験者の準備

(ア) 検査着に着替えた後に被験者の体重を実測する。

(イ) 撮像中に尿意を催すことのないように、放射性薬剤投与前に排尿させ、撮像直前にも排尿を促す。

(2) 薬剤投与時の周辺環境／薬剤投与後の安静環境／撮像中の被験者管理方法

(イ) 投与後 65～70 分間そのまま安静状態を維持する。

2.2.6.2 撮像方法

(1) 投与量

投与量は 240.5 ± 12.025 MBq (6.5 ± 0.325 mCi) とする。

(2) 撮像

薬剤投与 75 ± 5 分後より 300 秒フレーム×6 フレーム (30 分間) の 3D ダイナミックスキャンを行う。

PET 専用装置はエミッションスキャン収集終了後に 6 分間のトランスミッションスキャンを行い、segmentation 法による減弱補正を行う。segmentation 法が使用できない装置は各装置で適切な方法を用いる。また PET/CT 装置はエミッションスキャン収集前に位置決め用及び減弱補正用の CT スキャンを行う。ただし、エミッションスキャン中に体動が確認された場合で、再度 CT スキャンを行った方がよいと判断する場合には、エミッションスキャン終了後に再度減弱補正用の CT スキャンを行う。

3 AMED プレクリニカル研究 PET QC 手法

3.1 研究実施前のデータ標準化準備

3.1.1 PET 撮像施設の事前調査

AMED プレクリニカル研究に参加する PET 撮像施設の候補が挙げられた段階で、AMED プレクリニカル研究 PET QC コアでは施設に対し日本核医学会 PET 撮像施設認証制度を利用して事前調査を行い、AMED プレクリニカル研究で定められている PET 撮像が実施可能かどうかの確認を行った。その調査結果に基づいて実施が可能と判断した施設を AMED プレクリニカル研究の PET 撮像施設とし、正式な施設認定作業を行った。また、タウ PET 撮像施設については、日本核医学会 PET 撮像施設認証制度の PET 検査種目ではないためタウ PET 撮像を想定した同様の施設認定作業を行った。

事前調査項目は以下の通りである。

- (1) 臨床施設名、PET 撮像担当者名
- (2) 自施設で PET 撮像を実施するか (行わない場合は依頼する施設名)
- (3) 当該 PET 撮像の実施が可能か
- (4) 倫理委員会審査の状況
- (5) 撮像に使用する PET (PET/CT) のメーカー及び機種名
- (6) 当該 PET 撮像で自動投与機を使用するか
- (7) 体重及び ^{18}F -FDG-PET 撮像時における血糖値の測定方法
- (8) 匿名化処理の方法
- (9) PET 撮像を行う施設に PET (あるいは核医学) 専任の放射線科医師または診療放射線

技師がいるか

(10) ^{18}F -FDG 投与後の環境が AMED プレクリニカル研究 PET 撮像に適しているか

3.1.2 マニュアル類の整備

PET 撮像施設認定時のファントム実験や、プロトコルに沿った AMED プレクリニカル研究の PET 撮像が行えるよう、PET コアにて以下の各種マニュアル類を整備し、各施設に配布した。

- (1) AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル[6] : AMED プレクリニカル研究 PET コア、同 PET QC コアで作成した。施設認定の受け方や研究期間中の装置の品質管理方法、薬剤別の撮像手順やデータの提出方法など、施設の PET 担当者が研究期間中一貫して PET 撮像を行えるよう AMED プレクリニカル研究 PET 撮像の方法を示した。
- (2) AMED プレクリニカルタウ PET 技術マニュアル[7] : AMED プレクリニカル研究 PET コア、同 PET QC コアで作成した。施設認定の受け方や研究期間中の装置の品質管理方法、薬剤別の撮像手順やデータの提出方法など、施設の PET 担当者が研究期間中一貫して PET 撮像を行えるよう AMED プレクリニカル研究 PET 撮像の方法を示した。

3.1.3 日本核医学会 PET 撮像施設認証制度

日本核医学会は分子イメージング臨床研究に関するガイドライン[8]に基づいて、PET を用いた臨床研究を行う施設が、高い品質と信頼性で、当該臨床研究を実施できる状態にあるかを確認する PET 撮像施設認証制度を構築し、運用している。AMED プレクリニカル研究における PET 撮像施設認定では、一部に日本核医学会が定める PET 撮像施設認証制度を利用した。

- (1) PET 撮像施設認証の概要 : 日本核医学会が作成した。AMED プレクリニカル研究の PET 撮像施設認定では、日本核医学会が認証の対象としている”認知症のための ^{18}F -FDG を用いた脳 PET 撮像”と”アミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像”の 2 種類の検査種目を利用した。
- (2) PET 撮像施設認証の受審要項 : 日本核医学会が作成した。AMED プレクリニカル研究の PET 撮像施設認定では一部に日本核医学会 PET 撮像施設認証制度を利用して PET (PET/CT を含む) 及び PET 撮像に付随する体重計、ドーズキャリブレーション、血糖測定装置などの機器の品質管理を行っている。保守点検、ノーマライズ及びクロスキャリブレーションなどの実施方法や頻度は当該 PET 装置メーカーの装置マニュアル通り

とした。

- (3) 認知症のための ^{18}F -FDG を用いた脳 PET 撮像の標準的プロトコール：日本核医学会が作成した。 ^{18}F -FDG を用いた脳 PET 撮像の被験者管理、投与前後の環境、待機時間、撮像方法等が示されている。
- (4) 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：日本核医学会が作成した。 ^{11}C 及び ^{18}F で標識されたアミロイドイメージング剤を用いた脳 PET 撮像の被験者管理、投与方法の留意点、待機時間、撮像方法等が示されている。
- (5) ^{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：日本核医学会が作成した。PET 施設認定時に使用するホフマン 3D 脳ファントムの扱い方や撮像方法等を示した。各 PET 撮像施設は、PET 施設認定時に本手順書に準拠してファントム試験を実施し、画像や付随する各種データを提出する必要がある。

3.1.4 画像再構成条件の策定

AMED プレクリニカル研究は本邦で実施された J-ADNI (Japan Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) の後継プロジェクトとして計画された。J-ADNI との画像データの互換性のある程度確保しつつ、日本における PET 撮像の現状に即したものとするために、以下の方法で各機種種の画像再構成条件を決定し、AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル (PET カメラ別再構成条件シート) に記載した。

- (1) 日本核医学会が作成した ^{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に準拠してホフマン 3D 脳ファントムを撮像し、J-ADNI でも用いられた逐次近似法を用いて画像再構成した。
- (2) 日本核医学会が作成した認知症のための ^{18}F -FDG を用いた脳 PET 撮像の標準的プロトコール及び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示される撮像条件の決定指針を満たす PET 装置ごとの再構成条件を設定した。
- (3) AMED プレクリニカル研究が計画された当時から PET 撮像を取り巻く状況は変化している。現在主流となっている画像再構成法も日々新しい方法が実装されているが、J-ADNI との互換性のある程度確保するために学会が定めた撮像条件の決定指針を満たす条件設定を行った (結果 1)。

3.1.5 PET 撮像施設認定

AMED プレクリニカル研究の PET 撮像施設は、被験者撮像前に AMED プレクリニカル研究 PET QC コアの定めた施設認定プログラムを通過しなくてはならない。施設認定プログラムでは、各施設における各種機器の測定実験と、AMED プレクリニカル研究 PET QC コアが実際に現地へ赴き行った調査に基づき、以下に示す項目について全基準を満たすことを確認した。確認できた施設を AMED プレクリニカル研究 PET 撮像施設とし、AMED プレクリニカル研究 PET QC コアより施設認定通知書及び施設認定証書を発行した (AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル様式 4-1) (図 2) (結果 2)。

AMED プレクリニカル PET 撮像施設認定通知書

施設名: [redacted]

施設種別: PET 撮像施設認定

認定日: 2014/2/18

施設名: [redacted]

施設種別: PET/CT 撮像施設認定

認定日: 2014/2/18

施設名: [redacted]

施設種別: PET/CT 撮像施設認定

認定日: 2014/2/18

図 2 PET 施設認定通知書

(1) PET 装置の品質管理

基準：保守管理の頻度及び手法の確認

(ア) 始業・終業点検はメーカーが指定する項目に加えて施設が適切と判断する項目を実施することとし、定期点検とノーマライゼーションについては必ずメーカーの推奨頻度で定期的実施することを必須とした。またクロスキャリブレーションはメーカー推奨の方法で年 4 回実施することとした。これらの保守管理は必ず記録を残し、AMED プレクリニカル研究の被験者撮像前に AMED プレクリニカル研究 PET QC コアが実施記録を確認した。

(イ) AMED プレクリニカル研究 PET コアではハードウェアやソフトウェアのバージョンの変更はできるだけ行わないことを励行している。やむを得ず変更を行う場合は、事前に AMED プレクリニカル研究 PET QC コアへ連絡し、場合によっては再度施設認定を行った。

(2) 自動投与装置の精度確認 (投与時に自動投与装置を使用する施設のみ)

基準：日本核医学会 PET 撮像施設認証制度が定める基準 (以下、学会基準)

(ア) 自動投与装置を使用する施設は、日本核医学会 PET 撮像施設認証制度が定めた自動投与機の精度確認試験を実施した。

(3) 体重測定

基準：撮像毎の実測が可能か

(ア) 日本核医学会 PET 撮像施設認証制度における体重計の項目が学会基準に適合しているか確認を行った。

(イ) 被験者の体重測定が撮像毎に実測可能な体制か確認を行った。

(ウ) 検査着に更衣して実測できる体制か確認を行った。

(4) 血糖値測定

基準：薬剤投与前に血糖値測定が可能か

(ア) ^{18}F -FDG 投与前に血糖値測定が可能な体制か確認を行った。

(イ) 血糖値が 180 mg/dL 未満であれば撮像の手順を開始し、撮像を行うこととした。

(5) 薬剤投与時の周辺環境／薬剤投与後の安静環境／撮像中の被験者管理方法

基準：プロトコルの条件で実施が可能な体制か

(ア) 薬剤の投与から安静環境、また撮像中の被験者管理方法について、撮像プロトコルに沿った条件下で PET 撮像が実施可能かの確認を行った。

(6) 画像データの匿名化

基準：被験者名と被験者 ID が匿名化可能か

(ア) 撮像された画像データの被験者名と被験者 ID が匿名化できるか確認を行った。

(イ) 匿名化された画像データが AMED プレクリニカル研究管理システム (CS スクエア) で受入可能か確認を行った。

(7) 画像データの保管

基準：研究期間中の保存が可能か

(ア) AMED プレクリニカル研究 PET QC コアが行う品質管理の結果に依存して再度画像再構成を指示する場合があるため研究期間中に当該施設内で画像データを適切に保存できるか確認を行った。

3.2 研究期間中のデータの品質管理

施設認定を受けた施設で AMED プレクリニカル研究の PET 撮像が行われた。撮像された PET データ及びその他の提出データは AMED プレクリニカル研究専用に構築したネットワークを通じて AMED プレクリニカル研究サーバーへ蓄積され、そのネットワーク上で AMED プレクリニカル研究 PET QC コア (神戸市立医療センター中央市民病院) で品質管理作業が行われる。

品質管理が行われた後の画像は、AMED プレクリニカル研究 PET QC コアに管理している画像データベースに蓄積される。また、PET QC コアでは品質管理を行う上で必要な情報及び品質管理結果などの画像とは別のあらゆる情報についてもデータベース化して蓄積しており、PET QC データベースと呼称する解析に供することが可能な体制も構築している (§ 4 参照)。以後に記す【】には、PET QC データベース内で管理しているどの項目に該当するかをコードで示してあり、別紙に示す対照表で確認することが可能である (結果 3)。

尚、これらの画像データベース及び PET QC データベースについては、統合 DB プロジェクトで一括して管理し、解析者へ提供するような体制の整備が行われる予定である。

3.2.1 提出指示データ

AMED プレクリニカル研究 PET 撮像では、以下のデータについて提出することとしている。

(1) 画像データ

エミッション画像、減弱補正に使用した CT (PET 専用装置はトランスミッション) 画像を提出画像データとして指定し、DICOM 形式での提出が行われている。画像データは各施設に設置された AMED プレクリニカル研究管理システム (CS スクエア) 上で匿名化され、AMED プレクリニカル研究専用のネットワークを通じて提出される。

(2) 撮像報告書

薬剤投与量や撮像時のトラブル等、画像データやヘッダー情報では入手しきれない情報について確認するため、AMED プレクリニカル研究 PET 撮像担当者は PET スキャン情報と呼称する撮像報告書を作成し、画像データとともに提出している。このスキャン情報により、撮像前から撮像終了までに AMED プレクリニカル研究の Protokol 通りに PET 撮像が実施されたかどうかの確認を行っている。

主な報告項目 ; 体重、血糖値 (^{18}F -FDG 撮像時のみ)、薬剤供給方法、薬剤投与時刻、薬剤投与前後の放射エネルギーと計測時刻、投与方法、撮像開始時刻、装置 QC 実施日、撮像時のトラブルの有無、撮像時の被験者の状態、有害事象の有無…等 (AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル PET スキャン情報・PET scan info・)

3.2.2 撮像データに関する品質管理

AMED プレクリニカル研究 PET QC コアでの品質管理は、大きく分けて「撮像 Protokol 遵守状況の確認」、「提出された撮像データの質の評価」、「AMED プレクリニカル研究として共通利用するための画像処理」の 3step の段階を経る。

3.2.2.1 品質管理 step1／撮像 Protokol 遵守状況の確認

提出されたデータを用いて、その撮像が AMED プレクリニカル研究 PET 撮像 Protokol を遵守しているかどうかの確認を行う。Protokol から逸脱していた場合は、提出画像にコメントをつけて公開し、解析に用いる場合に解析者へ注意を促す。以下のような段階を踏みチェックを行っている。

- (1) 提出データの一次確認：提出指示データが過不足なく提出されているかを確認する。
チェック項目は以下の通りである。
 - (ア) 画像データ：画像データの不足確認（種類の不足、枚数不足、ヘッダー情報の不適）と、明らかな画像処理間違いがないかの視覚確認
 - (イ) PET スキャン情報：記載漏れや記載間違い
- (2) 情報不一致確認：データスクリーニング後に、PET スキャン情報とヘッダー情報を照合して情報の不一致（矛盾）がないか確認を行う。確認する項目は以下の通りである。
 - (ア) 体重、投与量、投与時刻と撮像開始時刻、画像再構成条件
- (3) 撮像プロトコル遵守状況の確認：情報不一致確認後に、確定された情報に基づいてプロトコルを遵守した撮像及び画像であるかの確認を行う。【c-10】【c-11】

上記の(1)データスクリーニング及び(2)情報不一致確認にて、不足や矛盾、不明点等が発生した場合は、施設担当者にお問い合わせをし、正確な情報収集を行った。

本 step で確定したプロトコルの遵守状況【c-10】や撮像に関する情報（数値情報等）【b-1】～【b-11】はAMED プレクリニカル研究 PET QC コアの公開情報として解析に供している。

3.2.2.2 品質管理 step2／提出された撮像データの評価

提出された画像データは、以下の項目で評価を行った。

(1) 体動評価

提出された AMED プレクリニカル研究 PET 撮像画像の画質は、プロトコル上の問題とは別に撮像中の被験者の体動により、減弱補正が適切に行えなかったり、アーチファクトによって画質が劣化したりする可能性がある。AMED プレクリニカル研究では米国 ADNI の手法を参考として以下の手法で体動評価を行った。

- (ア) ^{18}F -FDG-PET、 ^{11}C -PiB-PET、 ^{18}F -Florbetapir-PET、 ^{18}F -Flutemetamol-PET、 ^{18}F -Flortaucipir-PET 撮像は、複数フレームに分けて撮像を行うプロトコルを指定しており、提出されたそれぞれの PET 画像は、各フレームについて視覚による体動の有無を評価する。
- (イ) 視覚評価によってアーチファクト等が指摘され、画質を低下させてしまうと判断されるフレームを除外したものを AMED プレクリニカル研究 PET 撮像画像として受け入れを行う（→除外フレーム【c-4】）。受け入れが困難と判断され、また AMED プレクリニカル研究 PET QC コアが、再撮像によって画質の改善が見込ま

れると判断した場合は、施設に再撮像の依頼を行い、再撮像データを以って改めて評価する。

- (ウ) 各 PET 撮像における被験者体動をその程度に応じてクラス分類し、AMED プレクリニカル研究 PET 体動評価とした【c-1】。クラス分類は、基準フレーム【c-3】に対する画像の位置合わせ処理で得られる位置合わせパラメータ（三軸 6 種のアフィン変換パラメータ）の最大値をもって以下のように機械的に分類した。

《体動の評価・分類方法；位置合わせパラメータと体動評価の関係》

- | | | |
|--------------------------|---|--------------------|
| 1) 体動無し (A) | … | < 0.75 |
| 2) 軽度 (Mild) | … | $0.75 \leq$ 、< 1.5 |
| 3) 軽～中等度 (Mild to Mod) | … | $1.5 \leq$ 、< 2.25 |
| 4) 中等度 (Mod) | … | $2.25 \leq$ 、< 3.0 |
| 5) 中等～重度 (Mod to Severe) | … | $3.0 \leq$ 、< 4.0 |
| 6) 重度 (Severe) | … | $4.0 \leq$ |

尚、位置合わせパラメータの単位は、回転が[°]、平行移動[mm]とした。

(2) 脳欠損判断

撮像視野内に全脳が含まれているかを以下の方法を用いて評価を行った。

(ア) 視覚確認で脳実質の欠損の有無を判断した。【c-5】

(イ) 欠損が確認された場合は、欠損程度を次項 step で示される“標準化画像データ”のスライス単位で評価した。【c-6】【c-7】

3.2.2.3 品質管理 step3／解析研究のための画像処理

AMED プレクリニカル研究の PET データは米国 ADNI の PET データに準拠して処理を行い[9]、解析研究などに供することを計画している。米国 ADNI に倣い、上記 step2 までで受け入れを行ったデータ（受入ダイナミックデータ）を処理し、以下の画像を作成する[10]。

(1) “体動補正画像データ”

受入ダイナミックデータに対して画像位置合わせプログラムを用いた各フレームの位置合わせを行うことで体動補正を行い、体動による影響を低減したダイナミックデータを“体動補正画像データ”とした。位置合わせを行うフレームは原則その撮像の第一フレームとした。

(2) “加算平均画像データ”

“体動補正画像データ”を加算平均した画像データを“加算平均画像データ”とした。

(3) “標準画像データ”

(4) “加算平均画像データ”では撮像ごとに画像空間上の位置が異なるため、“加算平均画像データ”の撮像位置を一定に調整したデータを”標準画像データ”とした。同一の空間マトリクス内に配置した画像を作るため、NEUROSTAT®の定位置画像位置合わせプログラムを使い[11-14]、AC-PC ラインが視野中心から-16mm になるように位置合わせを行った（図 3）。PET 画像のマトリクスサイズは PET 装置に依存するが、本処理により 160x160x96pixels[1.5mm/voxel]の画像に統一した（図 4）。尚、本処理は非剛体変換を含む解剖学的標準化処理ではない。

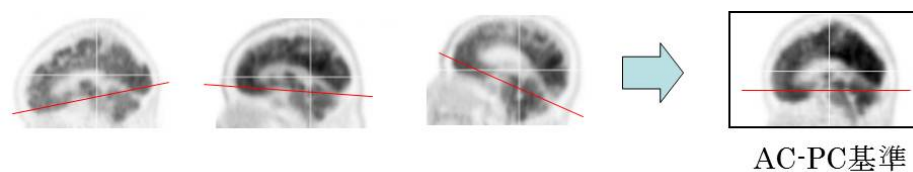


図 3 AC-PC ラインを基準にした位置合わせ

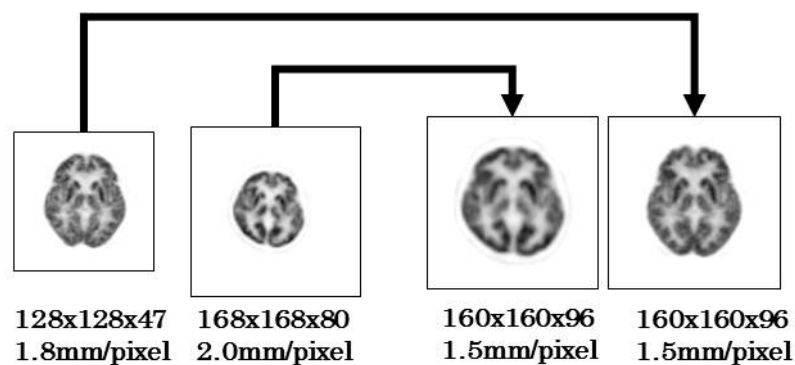


図 4 同一空間マトリックス

3.3 PET データの読影

撮像された AMED プレクリニカル研究 PET データは、十分な経験と知識を有する日本核医学会認定の PET 核医学認定医が複数名で読影を行い、AMED プレクリニカル研究 PET コアとしての読影結果を決める。

アミロイド薬剤である ^{18}F -Florbetapir と ^{18}F -Flutemetamol の読影は、当該薬剤に関する読影訓練及び日本核医学会春季大会で開催されるアミロイド PET 読影講習会を修了した医師によって行う。

読影結果は読影報告書として CS スクエアを介して各施設に返却している。

3.3.1 読影の実施体制

^{18}F -FDG-PET とアミロイド PET 撮像における読影の実施体制は以下の通りである。

- | | | |
|--------------------|--------------------|------|
| (1) FDG PET コア | ； 国立長寿医療研究センター | 伊藤健吾 |
| (2) FDG PET 読影委員 | ； 東京都健康長寿医療センター | 石井賢二 |
| | 近畿大学医学部附属病院 | 石井一成 |
| | 国立長寿医療研究センター | 加藤隆司 |
| (3) アミロイド PET コア | ； 東京都健康長寿医療センター | 石井賢二 |
| (4) アミロイド PET 読影委員 | ； 東京都健康長寿医療センター | 石井賢二 |
| | 神戸市立医療センター中央市民病院 | 千田道雄 |
| | 国立長寿医療研究センター | 伊藤健吾 |
| | 近畿大学医学部附属病院 | 石井一成 |
| | 国立長寿医療研究センター | 加藤隆司 |
| | 国際医療福祉大学 | 百瀬敏光 |
| | 埼玉医科大学病院 | 松成一朗 |
| | 国立精神・神経医療研究センター | 今林悦子 |
| (5) PET QC コア | ； 神戸市立医療センター中央市民病院 | 千田道雄 |
| (6) 同 PET 撮像担当 | ； 神戸市立医療センター中央市民病院 | 赤松剛 |
| | | 井狩彌彦 |
| | | 松本圭一 |

3.3.2 アミロイドスクリーニング読影(^{11}C -PiB、 ^{18}F -Florbetapir、 ^{18}F -Flutemetamol)

アミロイドスクリーニング読影は一次読影として 2 名の読影委員がそれぞれ独立して行い、それらの読影結果を承認読影者が鑑みて総合的に読影結果を定めた。尚、一次読影を行った読影委員 2 名の判定が一致している場合は、その結果を採用し、相違がある場合のみ承認読影者の判断で判定を決定した。

- (1) アミロイドスクリーニング読影の対象とするデータは以下の通りである。

(ア) スタティック指定再構成 PET データ [読影対象]

アミロイド薬剤ごとに指定された時間で当該 PET 装置のワークステーションを用いて加算平均された画像である。各薬剤の指定時間は、 ^{11}C -PiB-PET 撮像が投与後 50-70 分、 ^{18}F -Florbetapir-PET 撮像が同じく 50-70 分、 ^{18}F -Flutemetamol-PET 撮像が 90-120 分である。

(イ) 統計雑音低減処理後 PET データ [読影対象]

^{11}C -PiB-PET 撮像は薬剤の物理学的半減期が短く、 ^{18}F -Flutemetamol-PET 撮像

は投与後の撮影開始時間が遅い等の理由から統計雑音の多い画像になる傾向がある。ボクセルサイズやマトリクスサイズ及び装置に依存せず、スタティック指定再構成 PET データに対して一律に Gaussian Filter (4mm FWHM) を施した画像である。

(ウ) 被験者情報 (年齢、性別) [参照データ]

(2) 読影環境

読影は対象画像が閲覧できる専用端末 (NOBORI 社製読影システム) を用いる。読影対象画像は、関連する画像 (MRI、 ^{18}F -FDG-PET) を参照せず、スタティック指定再構成 PET データ及び ^{11}C -PiB-PET 撮像と ^{18}F -Flutemetamol-PET 撮像については統計雑音低減処理後 PET データも表示して読影する。

(3) 読影委員

読影委員は、Visit ごとに予め指名した読影委員 2 名を一次読影担当者と、それぞれの読影結果を参照して承認読影する担当者 (アミロイド PET コア) の計 3 名とする。

(4) 読影結果の記録 (結果 4)

読影委員は薬剤ごとに指定された表示スケールで対象画像を表示し、以下の項目について読影結果を記録する。

(ア) ^{11}C -PiB

① 脳局所集積の視覚判定

アルツハイマー病で特異的な集積を呈する以下 I に示す領域について、 ^{11}C -PiB の集積を左右別に II の三段階で判定する。

I. 前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後部帯状回楔前部、線条体

II. イ) : 陽性 (+)

白質への集積を明らかに上回る集積が 1 脳回以上の広がりをもって認められる。線条体の場合は視床や脳幹部、小脳髄質よりも明瞭に高い集積が認められる場合をとる。

ロ) : 疑い (±)

白質への集積と同等か僅かに上回る集積が 1 脳回以上の広がりを持って認められる。1 脳回よりも狭いがピンポイントで高い集積が在ればここに含める。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。線条体の場合、周辺の白質と区別できるが視床や脳幹部、小脳髄質を超えない程度の集積の場合ここに含める。

ハ) : 陰性 (-)

白質への集積よりも低く、灰白質料領域に顕著な集積を認めない。ただし、線条体の場合は周囲白質と区別がつかず、同心円的な集積

を認めなければここに含める。

② 上記 5 部位以外に集積が在れば、別途記載する。

③ 全体所見 (図 5)

上記 5 部位のうち皮質 4 部位への集積に基づいて以下の 3 段階で判定する。

すなわち、線条体及びその他の部位への集積は全体判定に勘案しない。

集積あり (陽性) :

皮質 4 部位への集積が 1 部位以上で認められた場合 (+ が 1 つでもある場合の判定)。

疑い :

同皮質部位での判定に疑い (±) がある場合。

集積なし (陰性) :

部位への集積が認められない場合 (全て - の場合の判定)。

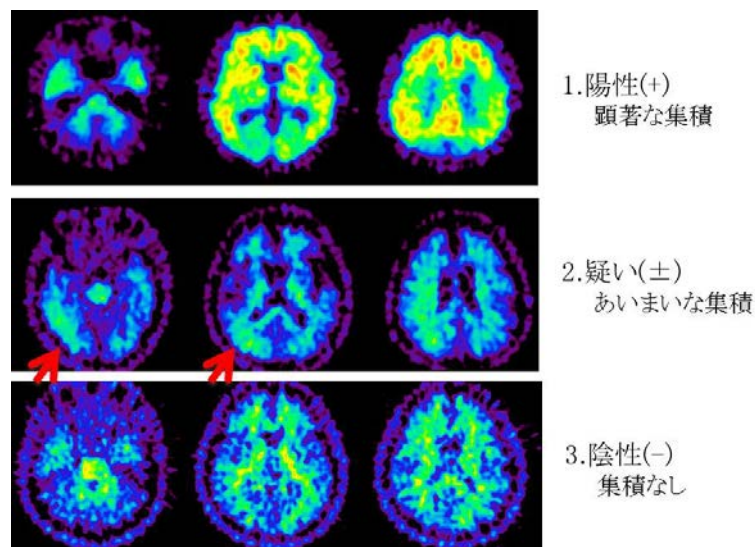


図 5 J-ADNI PET QC 手法から引用

(東京都健康長寿医療センター研究所 石井賢二)

④ 自由所見

上記の回答のみでは十分表現できない重要な所見や、承認読影者に申し送る事項があれば記載する。

⑤ 特記事項

上記の部位以外で特記する事項があれば記載する。

⑥ 読影画質

画質を十分 (+)、不十分 (-) で判定する。

(イ) ^{18}F -Florbetapir

① 脳局所集積の視覚判定

アルツハイマー病で特異的な集積を呈する以下 I に示す領域について、¹⁸F-Florbetapir の集積を左右別に II の三段階で判定する。

I. 前頭葉、側頭葉、頭頂葉（内外側）、後頭葉

II. イ)：陽性（+）

ロ)：皮髄コントラスト消失（±）

ハ)：陰性（-）

② 上記 4 部位以外に集積が在れば、別途記載する。

③ 全体所見（図 6）

上記 4 部位の集積に基づいて陽性又は陰性のいずれかで判定する。陽性判定は、2 部位の皮髄コントラスト消失又は 1 部位の明瞭な集積とする。

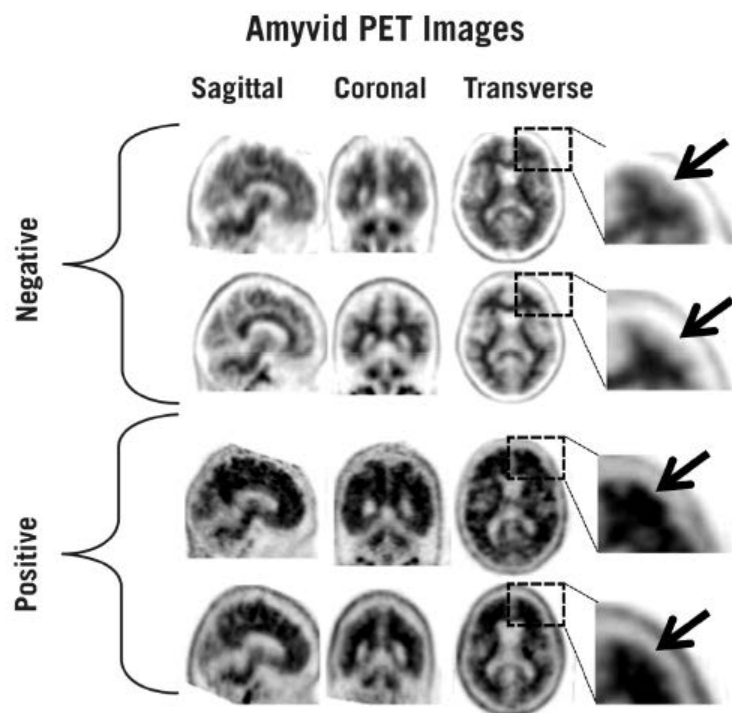


図 6 AMYVID prescribing information から引用[15]

④ 自由所見

上記の判定のみでは十分表現できない重要な所見や、承認読影者に申し送る事項があれば記載する。

⑤ 特記事項

上記の部位以外で特記する事項があれば記載する。

⑥ 読影画質

画質を十分（+）、不十分（-）で判定する。

（ウ）¹⁸F-Flutemetamol

① 脳局所集積の視覚判定

アルツハイマー病で特異的な集積を呈する以下 I に示す領域について、 ^{18}F -Flutemetamol の集積を左右別に陽性又は陰性の二段階で判定する。

I. 前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後部帯状回楔前部、線条体

② 上記 4 部位以外に集積が在れば、別途記載する。

③ 全体所見（図 7）

上記 5 部位の集積に基づいて陽性又は陰性のいずれかで判定する。陽性判定は、1 部位以上の明瞭な集積とする。

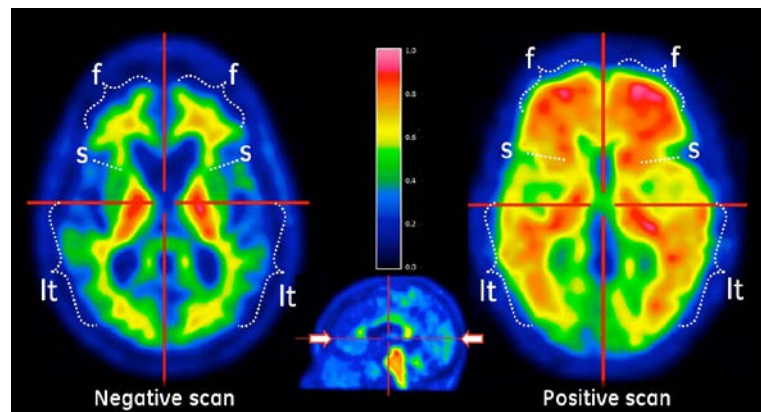


図 7 VIZAMYL prescribing information から引用[16]

④ 自由所見

上記の判定のみでは十分表現できない重要な所見や、承認読影者に申し送る事項があれば記載する。

⑤ 特記事項

上記の部位以外で特記する事項があれば記載する。

⑥ 読影画質

画質を十分（+）、不十分（-）で判定する。

(5) レポートの作成

臨床施設や撮像 PET 施設に報告する読影レポートを定型的文章で作成する (AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル様式-7)。

(ア) 陽性

「あなたは脳にアミロイドの沈着を認めます。以前お話しした通り、この検査の意義は確立しておらず、あなたが将来必ず認知症になることを意味しているわけではありません。アミロイドの沈着のある方がどのような経過をたどるかを見るのがこの研究の大きな目的の一つであり、引き続き研究へのご協力をお願いします。ご不明、ご不安なことがあればいつでも申し出てください。」

(イ) 疑い

「あなたは脳にアミロイドの沈着が疑われます。以前お話しした通り、この検査の意義は確立しておらず、あなたが将来必ず認知症になることを意味しているわけではありません。アミロイド沈着のある方がどのような経過をたどるかを見るのがこの研究の大きな目的の一つであり、引き続き研究へのご協力をお願いします。ご不明、ご不安なことがあればいつでも申し出てください。」

(ウ) 陰性

「あなたは脳にアミロイドの沈着を認めませんでした。現時点でアルツハイマー病には進みにくい方と考えられますが、以前お話しした通り、この検査の意義は確立しておらず、あなたが絶対アルツハイマー病にならないことを意味しているわけではありません。ご不明なことがあればいつでも申し出てください。」

3.3.3 ^{18}F -FDG BL コンセンサス読影

^{18}F -FDG-PET における BL 撮像の読影は、先ず 3 名の FDG PET 読影委員がそれぞれ独立で読影を行い、その後 FDG PET コアと PET QC コアを交えてコンセンサス読影会を定期的に開催し、総合的に当該 Visit の読影結果を定めた。

(1) ^{18}F -FDG BL コンセンサス読影の対象とするデータは以下のものである。

(ア) 標準画像データ [読影対象]

AMED プレクリニカル研究 PET QC コアで品質管理を終了した“標準画像データ”である (§ 3.2.2.3 参照)。

(イ) 3D-SSP 画像 (Decrease) [読影対象]

当該 PET 装置のワークステーションを用いて加算平均された”体動補正画像データ” (§ 3.2.2.3 参照) を 3D-SSP version 3.0.0.0 (日本メジフィジックス社) を用いて解析し、出力カラーバーを upper が Z=7、Lower が Z=0 で表示した統計学的画像解析結果である (図 8)。

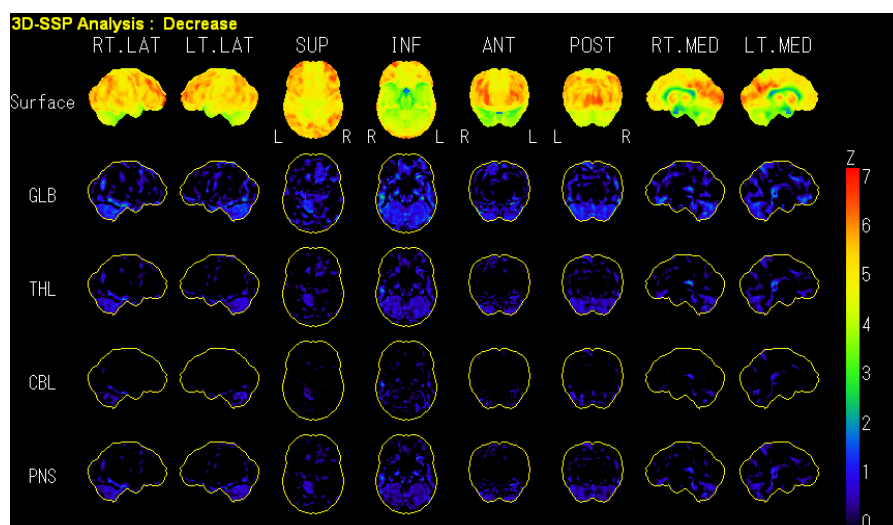


図 8 3D-SSP 画像 (Decrease)

3D-SSP

のノーマ

ルデータベースは、①認知機能正常、②Silverman 7 分類[15]で N1 パターン、③¹¹C-PiB PET で陰性と判定された、J-ADNI 研究 23 例と MULNIAD project (Multimodal Neuroimaging for AD Diagnosis) 研究 27 例の計 50 例 (年齢: 67.8 ± 5.7 (60-79) 歳、男女比: 20/30) を用いて作成した。尚、ノーマルデータベースは DBuilder version1.1.11.0 (日本メジフィジックス社) を用いた。

(ウ) MRI 画像 (T1、T2) [参照データ]

AMED プレクリニカル研究で撮像した MRI データであり、CS スクエアにアップロードされている。

(エ) 被験者情報(年齢、性別) [参照データ]

(2) 読影環境

読影は対象画像が閲覧できる専用端末 (NOBORI 社製読影システム) を用いる。読影対象画像は、標準画像データと 3D-SSP 画像を合わせて読影する。PET 画像の表示条件は自由とする。

(3) 読影委員

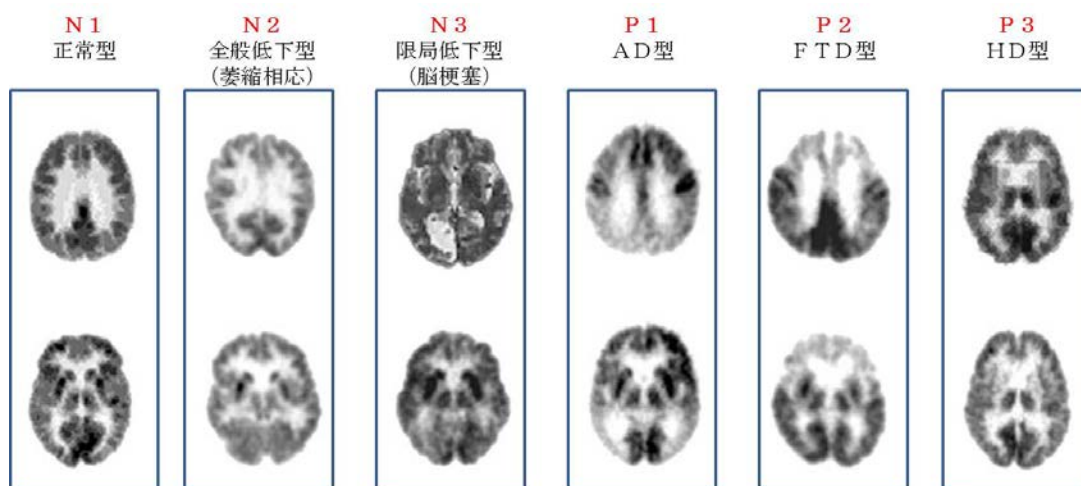
読影委員は FDG PET 読影委員の計 3 名とする。

(4) 読影結果の記録

各読影委員は以下の項目について読影結果を記録する。

(ア) 画像のパターン分類と確認度

① Silverman の 7 分類[17]に従って、以下の 7 パターンで判定する (図 9)。



(P 1 + : AD 類似型 = AD プラス α、DLB 型 = 後頭葉低下など)

図 9 Silverman の 7 分類 (N : 非進行型 P : 進行型)

1. N1 型：正常型
2. N2 型：全般低下型または萎縮相応型
3. N3 型：限局低下型または脳梗塞型
4. P1 型：AD 型
5. P2 型：FTD 型
6. P3 型：皮質下型
7. P1+型：AD 類似型

② さらに、そのパターンであるという確信度を以下の 3 段階で評価する。

1. どちらかといえば
2. おそらく
3. 確実に

確信度は、「どちらかといえば」を 1 点、「おそらく」を 2 点、「確実に」を 3 点とする。

(イ) 注目領域の糖代謝低下

注目領域とした以下の①の領域について、糖代謝の低下を②の 5 段階で評価する。

- ① 後部帯状回から楔前部、頭頂側頭連合野
- ② 明らかに低下なし・おそらく低下なし・どちらともわからない・おそらく低下・明らかに低下

(ウ) 注目領域以外の糖代謝低下

注目領域以外の以下の①領域について、糖代謝の低下を認めた場合には左右別に記載する。

- ① 前頭前野、前頭葉内側部、一次運動感覚野、内側側頭葉、後頭葉、視床線条体、脳幹、小脳

(エ) 自由所見

上記の回答のみでは十分表現できない重要な所見や、コンセンサス読影会で確認したいことがあれば記載する。

(5) コンセンサス読影会

読影委員がそれぞれに読影を行い、その後 FDG PET コアと PET QC コアを交えてコンセンサス読影会を行う。PET QC コアが Web 会議を開催し、画面共有及び討論にて読影結果のコンセンサスを得る。対象例は個別読影で 3 人の読影委員の Silverman 7 分類の判定が完全一致しなかった例、所見自由記述に記載がある例、その他確認を要すると各コアが判断した例とした。

討論の結果により、Silverman 7 分類の統一判定を決め、必要に応じて討論の記録と公

式コメントを作成し、中央読影会として以下の項目について統一見解を定める。

(ア) Silverman 7 分類の統一見解【d-1】(結果 5)

(イ) 確信度の合計

合計確信度は統一見解となったパターンと判定した委員の確信度をプラス、異なるパターン(ただし、この場合に限り P1 と P1+は同じパターンとする)と判定した委員の確信度をマイナスとして、3 人の代数和をとる。

(ウ) 注目領域の糖代謝の低下は 3 人のスコアの合計

(エ) 注目領域以外の部位の糖代謝の低下は、部位ごとにチェックした人数をカウント

(オ) 公式コメント(必要に応じて)

(カ) 討論の記録(必要に応じて)

(6) レポートの作成

臨床施設や撮像 PET 施設に報告する読影レポートを定型的文章で作成する(AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル様式-8)。

(ア) preclinical AD study (健常高齢者と preclinical AD)

① N1 型、N2 型：異常所見はありません。

② N3 型、P1 型、P2 型、P3 型、P1+型：脳糖代謝が低下している部位があります。この所見単独では病的かどうかははっきりしないので、他の検査の結果と併せ、病的かどうかを判断することになります。

(イ) MCI study (early MCI と late MCI)

① N1 型、N2 型、N3 型：現在あなた様の訴え、症状などを説明できる所見は出ていませんが、他の検査の結果と併せ、総合的に判断することになります。

② P1 型、P2 型、P3 型、P1+型：脳糖代謝が低下している部位があります。この所見単独では意味づけがはっきりしないので、他の検査の結果と併せ、総合的に判断することになります。

※上記は本ドキュメント用であるため、実際の定型的文章と一部異なります。

3.3.4 追跡読影(FDG/アミロイド)

AMED プレクリニカル研究は国立研究開発法人日本医療研究開発機構(Japan Agency for Medical Research and Development; AMED)によって評価され、新規リクルートが平成 30 年(2018 年)12 月までで中止、以降は観察研究となり令和 2 年(2020 年)3 月で終了した。一部の被験者がアミロイド追跡撮像の対象であったが、当該 PET 施設の事情により実施されなかったため、追跡撮像は¹⁸F-FDG-PET のみである。

BL 後の¹⁸F-FDG 追跡撮像(12m/24m/36m)は対象データを読影委員に振り分け、1 症例につき 1 名の読影委員が読影を行い、その結果を AMED プレクリニカル研究 PET コアとしての読影結果とした。尚、BL 読影結果と比較して大きく変化した場合は再度コンセ

ンサス読影会を開催し、その結果を AMED プレクリニカル研究 PET コアとしての読影結果とした。

(1) 追跡読影の対象とするデータは以下のものである

- (ア) 追跡撮像で得られた画像データセット (BL と同じもの) 【読影対象】
- (イ) BL コンセンサス読影で使用した画像データセット 【参照データ】
- (ウ) BL コンセンサス読影会の読影結果 【参照データ】
- (エ) 被験者情報 (年齢、性別、区分) 【参照データ】
- (オ) 施設からの依頼コメント 【参照データ】

PET スキャン情報に記載された特別な事象など施設からのコメントがあった場合は、その内容を勘案して読影する。

(2) 読影環境

読影は対象画像が閲覧できる専用端末 (NOBORI 社製読影システム) を用いる。読影対象画像は、標準画像データと 3D-SSP 画像を合わせて読影する。PET 画像の表示条件は自由とする。

(3) 読影結果の記録

当該被験者の読影に指名された読影委員は以下の項目について読影結果を記録する。

(ア) 判定 【d-1】

BL 撮像と比較して、集積の変化を以下の 3 段階で判定する。

- ① 明らかな集積の変化なし
- ② わずかな集積の変化あり
- ③ 著明な集積の変化あり

(イ) コンセンサスの必要性

コンセンサス読影会の場合での討論が必要かどうかを判定する。

(ウ) 所見自由記述

上記の回答のみでは十分表現できない重要な所見や、コンセンサス読影会で確認したいことがあれば記載する。

(エ) 公式コメント

必要に応じて記載する。

(4) コンセンサス読影会

BL 読影結果と比較して大きく変化した場合は PET QC コアが画面共有した Web 会議形式で討論し、読影結果についてのコンセンサスを行う。

討論の結果により、判定の統一見解を決め、必要なら討論の記録と公式コメントを作成し、コンセンサス読影会として統一見解を定める。

- (ア) 全体判定の統一見解【d-1】
- (イ) 公式コメント（必要に応じて）
- (ウ) 討論の記録（必要に応じて）

(5) レポートの作成

臨床施設や撮像 PET 施設に報告する読影レポートを定型的文章で作成する (AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル様式-9)。

- (ア) 登録時の検査と比較して明らかな集積の変化はありません。
- (イ) 登録時の検査と比較してわずかに集積の変化を認めます。
- (ウ) 登録時の検査と比較して著明な集積の変化を認めます。

4 PET QC データベース構築について

4.1 PET データベースの構築目的

- (1) スキャン情報や画像データ（付随する DICOM ヘッダ情報含む）など提出される情報について一元管理を行い、あらゆる情報を以って総合的に QC 評価をおこなえる体制を構築する。
- (2) QC 結果及び関連情報を一元管理することにより、解析に有用なデータを提供できる体制を構築する。

4.2 PET データベースの内容

PET QC データベースには 1 つの PET 撮像につき、以下に示す項目について情報が蓄積されている。（結果 3）

(1) PET 撮像基本情報

被験者 ID・Visit・放射性薬剤・撮像日・PET 装置メーカー・PET 装置機種

(2) PET 撮像 QC 結果

体重・血糖値・投与量・待機時間・プロトコル逸脱状況・QC コメントの有無・QC コメント（装置 QC の状態・再構成条件・その他撮像スケジュールなどのプロトコル遵守状況）

(3) PET 画像 QC 結果

体動評価・除外フレーム・脳欠損の有無・上部脳欠損・底部脳欠損

(4) PET 中央読影結果（¹⁸F-FDG-PET／アミロイド PET）

(ア) SC、BL 撮像

¹⁸F-FDG : Silverman 7 分類

アミロイド PET : 集積判定 (陽性・疑い・陰性)

(イ) 追跡撮像

BL との集積の比較判定

参考文献

- [1] Sperling RA, Aisen PS, Beckett LA, Bennett DA, Craft S, Fagan AM, Iwatsubo T, Jack CR Jr, Kaye J, Montine TJ, Park DC, Reiman EM, Rowe CC, Siemers E, Stern Y, Yaffe K, Carrillo MC, Thies B, Morrison-Bogorad M, Wagster MV, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):280-292.
- [2] 井原涼子, 岩田淳, 岩坪威. アルツハイマー病の発症前段階の定義に向けて-米国国立老化研究所/アルツハイマー病協会アルツハイマー病診断ガイドライン作成ワークグループからの提言. *Cognition and Dementia.* 2012;11(3):212-230.
- [3] <http://adni.loni.usc.edu/>
- [4] Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, Beckett LA, Cairns NJ, Green RC, Harvey D, Jack CR, Jagust W, Liu E, Morris JC, Petersen RC, Saykin AJ, Schmidt ME, Shaw L, Siuciak JA, Soares H, Toga AW, Trojanowski JQ; Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimers Dement.* 2012;8(1 Suppl):S1-68.
- [5] Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, Gamst A, Holtzman DM, Jagust WJ, Petersen RC, Snyder PJ, Carrillo MC, Thies B, Phelps CH. 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. *Alzheimers Dement.* 2011;7(3):270-279.
- [6] AMED プレクリニカル PET QC コア. AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル. (version. 1.13.20190417), (Online).
- [7] AMED プレクリニカル PET QC コア. AMED プレクリニカル PET 技術マニュアル. (version. 3.10.20200322), (Online).
- [8] 日本核医学会. 「分子イメージング臨床研究に用いる PET 薬剤についての基準」の追補 1. PET イメージングにおける撮像法の標準化とデータの品質管理および撮像施設認証に関するガイドライン(2012年7月31日). available online at JSNM official page
- [9] Ikari Y, Nishio T, Makishi Y, Miya Y, Tto K, Koeppe RA, Senda M. Head motion evaluation and correction for PET scans with ^{18}F -FDG in the Japanese Alzheimer's disease neuroimaging initiative (J-ADNI) multicenter study. *Ann Nucl Med.* 2012;26(7):535-544.
- [10] US-ADNI Study Documents
ADNI PET PROTOCOLS

(<http://adni.loni.usc.edu/methods/documents/>)

- [11] Minoshima S, Koeppe RA, Mintun MA, Berger KL, Taylor SF, Frey KA, Kuhl DE. Automated detection of the intercommissural (AC-PC) line for stereotactic localization of functional brain images. J Nucl Med. 1993;34(2):322-329.
- [12] Minoshima S, Berger KL, Lee KS, Mintun MA. An automated method for rotational correction and centering of three-dimensional functional brain images. J Nucl Med. 1992;33(8):1579-1585.
- [13] Bookstein FL. Principal warps: thin-plate splines and the decomposition of deformations. IEEE Trans Pattern Analysis Machine Intel. 1989;11(6):567-585.
- [14] Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, Kuhl DE. Anatomical standardization: linear scaling and nonlinear warping of functional brain images. J Nucl Med. 1994; 35(9):1528-1537.
- [15] Lilly USA. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. AMYVID (Florbetapir F 18 Injection) for intravenous use Initial U.S. Approval: 2012 (Revised: 12/2019), (Online). Available from, <https://pi.lilly.com/us/amyvid-uspi.pdf> (Accessed May 25, 2020).
- [16] GE Healthcare. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION. VIZAMYL (flutemetamol F 18 injection) for intravenous use Initial U.S. Approval: 2013 (Revised: 01/2020), (Online). Available from, <https://www.gehealthcare.com/-/jssmedia/fc6b876ce47d4a7a9f64162aa5f32795.pdf?la=en-us> (Accessed May 25, 2020).
- [17] Silverman DH, Small GW, Chang CY, Lu CS, Kung De Aburto MA, Chen W, Czernin J, Rapoport SI, Pietrini P, Alexander GE, Schapiro MB, Jagust WJ, Hoffman JM, Welsh-Bohmer KA, Alavi A, Clark CM, Salmon E, de Leon MJ, Mielke R, Cummings JL, Kowell AP, Gambhir SS, Hoh CK, Phelps ME. Positron emission tomography in evaluation of dementia: Regional brain metabolism and long-term outcome. JAMA. 2001;286(17):2120-2127.

5 結果

メーカー	PET 装置	画像再構成法	Iteration	Subset	減弱補正	Matrix Size	再構成視野・拡大率
GE	Discovery ST Elite Performance	3D Iterative (VUE Point Plus)	4	21	CT	128×128	FOV 256mm
GE	Discovery ST Elite	3D Iterative (VUE Point Plus)	2	35	CT	128×128	FOV 256mm
GE	Discovery 600	3D Iterative (VUE Point HD)	5	16	CT	128×128	FOV 256mm
GE	Discovery 690	3D Iterative (VUE Point HD)	4	16	CT	128×128	FOV 256mm
GE	Discovery 710	3D Iterative (VUE Point HD)	4	16	CT	128×128	FOV 256mm
SHIMADZU	Eminence STARGATE	Iterative (FORE+DRAMA)	4	N/A	¹³⁷ Cs+Segmentation	128×128	FOV 256mm
SIEMENS	Biograph Hi-Rez type	Iterative (FORE+OSEM)	4	14	CT	168×168	Zoom 2.0
SIEMENS	Biograph TruePoint	Iterative (FORE+OSEM)	4	14	CT	168×168	Zoom 2.0
SIEMENS	Biograph mCT Flow	3D-Iterative	4	12	CT	256×256	Zoom 2.0
Canon／TOSHIBA	Celesteion	3D-OSEM	2	20	CT	128×128	FOV 260.96mm

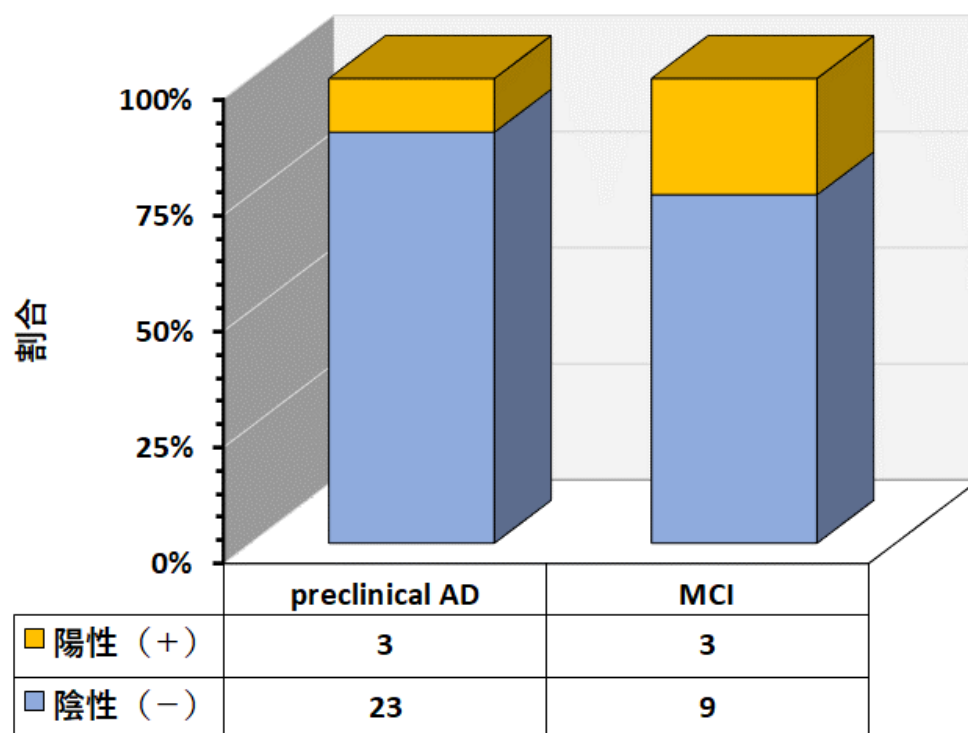
結果 1 AMED プレクリニカル研究で使用した PET 装置別の再構成条件

Site ID	PET 撮像施設名	臨床施設名	PET 装置メーカー	PET 装置
002	東北大学サイクロtron・ラジオアイソトープセンター	東北大学病院	SHIMADZU	Eminence STARGATE
005	つくば画像検査センター	筑波大学附属病院	SIEMENS	Biograph TruePoint
007	東京都健康長寿医療センター研究所	昭和大学病院	GE	Discovery 710
		順天堂大学医学部附属順天堂東京江東高齢者医療センター		
		東京医科歯科大学医学部附属病院		
010	東京大学医学部附属病院	東京大学医学部附属病院	GE	Discovery 690
011	横浜市立大学附属病院	横浜市立大学附属病院	Canon/ TOSHIBA	Celesteion
013	国立長寿医療研究センター	国立長寿医療研究センター病院	SIEMENS	Biograph TruePoint
015	相澤病院	信州大学医学部附属病院	GE	Discovery 600
017	MI クリニック	京都府立医科大学附属病院	GE	Discovery ST Elite Performance
		大阪市立弘済院	GE	Discovery ST Elite Discovery ST Elite Performance
018	近畿大学高度先端総合医療センター	近畿大学病院	GE	Discovery 710
019	大阪市立大学医学部附属病院	大阪市立大学医学部附属病院	SIEMENS	Biograph Hi-Rez type
020	神戸市立医療センター中央市民病院	神戸大学医学部附属病院	GE	Discovery 600
024	大分大学医学部付属先端分子イメージングセンター	大分大学医学部附属病院	SIEMENS	Biograph mCT Flow

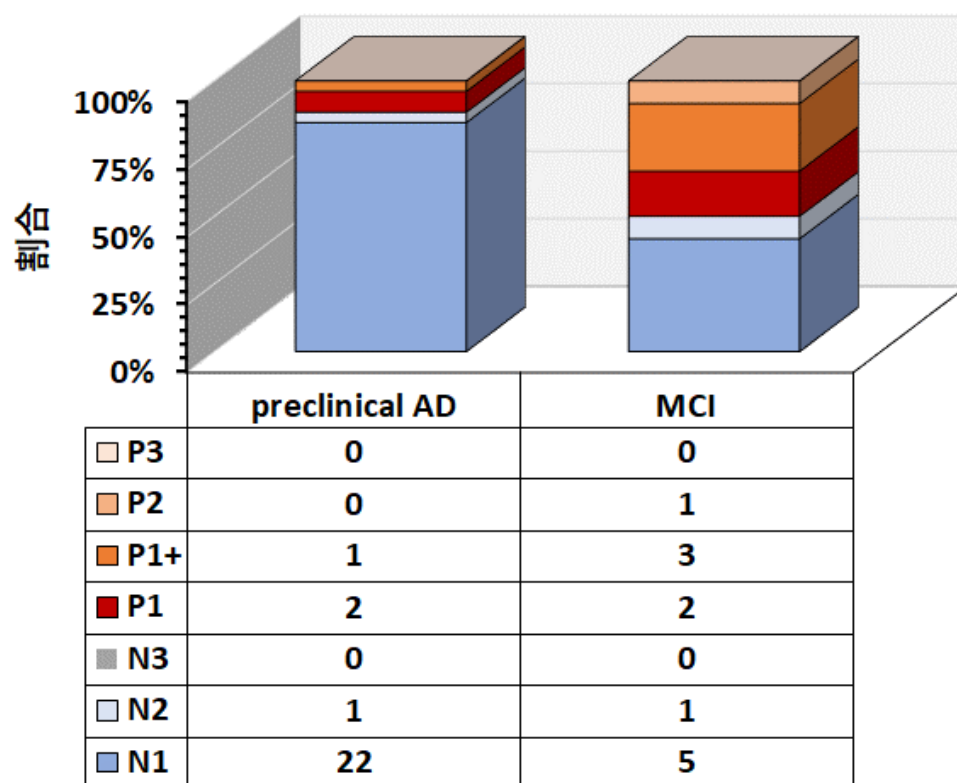
結果 2 AMED プレクリニカル研究の PET 撮像施設一覧

大分類名	小分類名	小分類名(英表記)
PET 撮像基本情報	被験者 ID	Anonymized ID
	Visit	VisitID
	放射性薬剤	PETagent
	撮像日	DateOfScan
	PET 装置メーカー	ScannerVender
	PET 装置機種	ScannerModel
PET 撮像 QC 結果	体重	BodyWeight
	血糖値	BloodGlucose[mg/dL]
	投与量	InjectedRIactivity
	待機時間	RestingTimeToScasn
	プロトコル逸脱状況	ProtocolDeviation
	QC コメントの有無	withQCcomment
	QC コメント	QCcomment
PET 画像 QC 結果	体動評価	MotionWithPETscan
	除外フレーム	OmittedFrames
	脳欠損の有無	Positioning_BrainCutoff ForEmission
	上部脳欠損	Positioning_NumOfSlices ForTop
	底部脳欠損	Positioning_NumOfSlices ForBottom
PET 中央読影結果	PET 中央読影結果	Reading

結果 3 AMED プレクリニカル研究 PET QC データベース対照表



結果 4 組み入れ時の臨床区分とアミロイド PET ベースライン中央読影結果の関係



結果 5 組み入れ時の臨床区分と ^{18}F -FDG-PET ベースライン中央読影結果の関係