

[¹⁸F]AV-45 (Florbetapir) による SUVR 値と eZIS z-score 値との比較検討

柴田俊秀¹、米澤久司¹、高橋純子¹、工藤雅子¹、小原智子¹、鈴木真紗子¹、
石塚直樹¹、藤澤 豊¹、佐々木敏秋²、寺崎一典²、世良耕一郎²、寺山靖夫¹

¹岩手医科大学内科学講座神経内科・老年科分野
020-8505 岩手県盛岡市内丸 19-1

²岩手医科大学サイクロトロンセンター
020-0603 岩手県滝沢市留が森 348-58

1 はじめに

[¹⁸F]AV-45 (Florbetapir) は、脳アミロイドイメージングトレーサーで、生前にアルツハイマー病 (Alzheimer's disease ; AD) 脳の病理学的変化の確認を可能にした。我々は、[¹⁸F]AV-45を用いることで病理学的背景を推測することができ、認知症疾患の鑑別に有用であることを報告してきた。一方、Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) は、Positron Emission-Tomography (PET)に比較して導入施設がはるかに多く、^{99m}Tc-Ethyl cysteinate dimer (ECD) SPECTを用いたeasy Z-score imaging system (eZIS) での血流評価は、多くの施設で検討されている。SPECTは、シナプス機能障害などを描出 (反映) するとされ、画像統計解析手法を用いたeZISは、mild cognitive impairment (MCI) due to ADの時期において、後部帯状回、楔前部、頭頂葉皮質での血流低下が報告されている^{1,2}。脳アミロイドイメージングと同様にSPECTも、National Institute on Aging-Alzheimer's Association (NIA-AA) 2011基準の中でバイオマーカーの一つとして取り入れられている³。我々は、[¹⁸F]AV-45によるstandardized uptake value ratio (SUVR) とeZISのz-scoreを比較し、eZIS z-scoreの有用性を検討した。

2 対象・方法

2.1 対象 : AD 19例 (男 9名、女 10名)、軽度認知機能障害(mild cognitive impairment ; MCI) 11例 (男 4名、女 7名)、前頭側頭葉型認知症 (frontotemporal lobar degeneration ; FTLD) 10例 (男 7名、女 3名) である。ADは、NINCDS-ADRDA work group の診断基準⁴に準じて診断され、年齢は54歳から88歳 (平均68.8±11歳)、長谷川式簡易認知症スケール改定版 (HDS-R) 12~29点 (平均20±4点) であ

る。MCIは、Petersenらの診断基準^{5,6}に基づいて診断された amnesic MCI例で、年齢56歳から72歳（平均66.1±7.3歳）、HDS-R 12~30点（平均25±5点）である。FTLDは、Nearyらの診断基準⁷に基づいて診断され、年齢は56~71歳（平均64.5±5.2歳）、HDS-R 11~27点（平均21±5点）である（表1）。

表 1 Subject characteristics

	N Sex (F/M)	Age	Education (year)	HDS-R
AD	19 (10/9)	68.8±11	13±3	20±4
MCI	11 (7/4)	66.1±7.3	13±3	25±5
FTLD	10 (3/7)	64.5±5.2	14±3	21±5

2.2 ¹⁸F]AV-45撮影 : ¹⁸F]AV-45を約370MBq (約10mCi) を静脈投与し、PET (SHIMADZU製) により撮像した。

2.3 ¹⁸F]AV-45画像解析法: 脳内各部位の集積の指標としては、小脳を対照としたstandardized uptake value ratio (SUVR) を用いた。SUVR値は40分以降に安定し、50~60分の値を使用してSUVR算出の指標とした。前頭葉、側頭葉、頭頂葉、後頭葉などの大脳皮質に同時に試行した頭部CT画像を基にして関心領域 (region of interest ; ROI) を設定し (図1)、AD、MCI、FTLDにてSUVR値の平均を計測した。SUVRは、後頭葉を除く大脳皮質で1.25未満を正常とした。

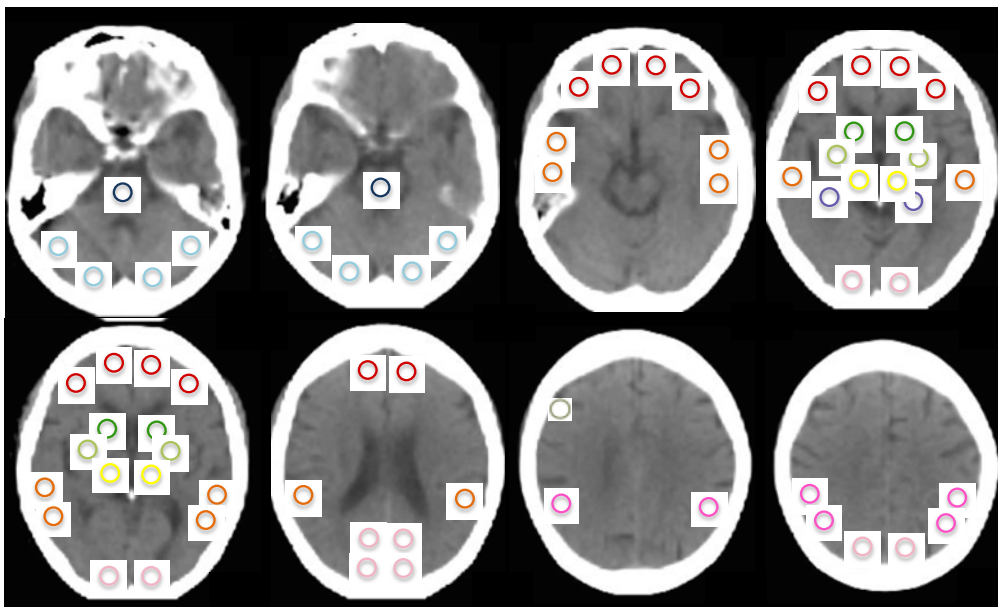


図1. CT画像におけるregion of interest (ROI) の設定

- | | |
|----------------------|-----------------|
| ○ ; Cerebellum | ○ ; Hippocampus |
| ○ ; Frontal cortex | ○ ; Caudate |
| ○ ; Temporal cortex | ○ ; Putamen |
| ○ ; Parietal cortex | ○ ; Thalamus |
| ○ ; Occipital cortex | ○ ; Pons |

2.4 SPECT撮影：SPECT装置は、E-CAM（東芝メディカルズ）を用い、画像処理装置はe-softを使用した。トレーサーとして、 $[^{99m}\text{Tc}]$ Ethyl cysteinate dimmer（ECD）（600MBq）を投与し、その10分後より30分間の撮像を行った。

2.5 SPECT画像解析：画像解析は、Easy-Z-score Imaging System（eZIS）ソフトウェアにより解析を行った。Z-scoreおよび疾患特異領域（後部帯状回、楔前部、頭頂葉）の血流低下程度（Severity）に関しては、

$$\text{Z-score} = \frac{\text{正常群 平均ボクセル値} - \text{症例ボクセル値}}{\text{正常群 標準偏差(SD)}}$$

$$\text{Severity} = \frac{\text{疾患特異領域内での脳血流低下側において得られた正のZ-scoreの合計}}{\text{疾患特異領域における脳血流低下側の正のZ-scoreを示すボクセル数}}$$

とした。

Severityは1.19以下を正常とし⁸、各大脳皮質のSUV_R値と後部帯状回のZ-score値（Severity）を比較検討した。

なお、本研究は岩手医科大学倫理委員会の審査で承認され、被検者とその家族へのインフォームド・コンセントを行い、同意承諾を得た上で行った。また、本研究に関連し開示すべきCOI関係にある企業などはない。

3 結果

3.1 アミロイドPETの実際の画像：

SUV_R値を0.6～2.0に設定したスケールによる画像を図2に示す。正常対照（healthy control；HC）では、皮質への集積は低く、脳幹や白質がやや高い傾向があった。その一方で、ADでは皮質が高い値を認め、HCに比較し皮質と白質が逆転しており視覚的に明らかな違いを認めた。

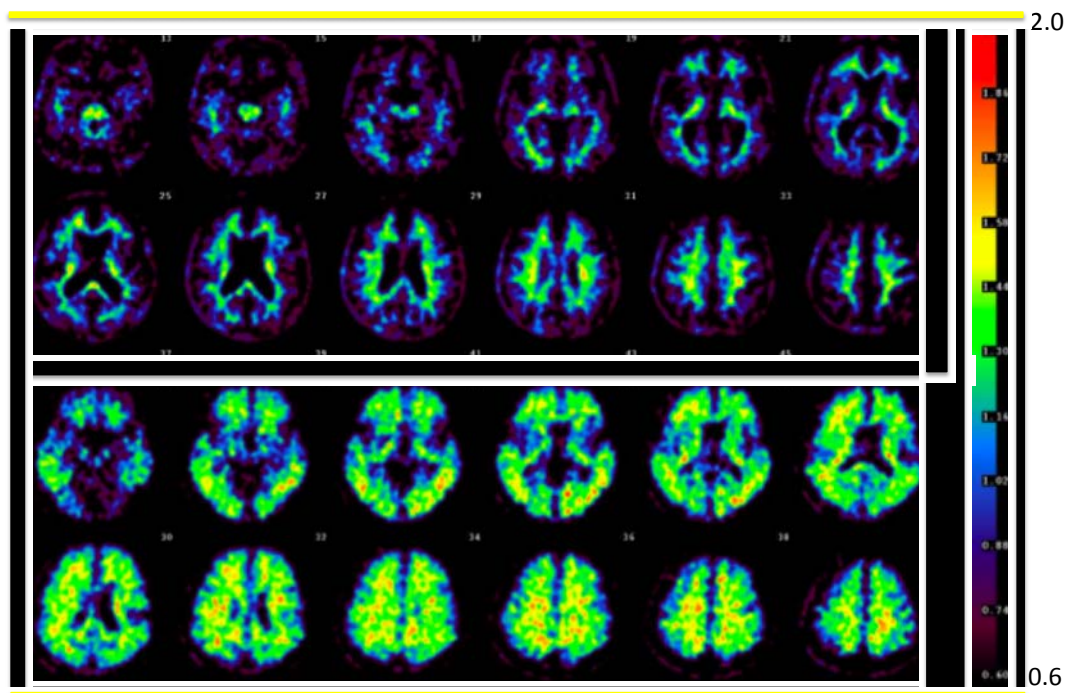


図2. PET画像（ ^{18}F -AV45）によるAlzheimer病と正常対照者（HC）の比較（上段2段：HC，下段2段：AD）

3.2 SPECTの実際の画像：

臨床診断MCIの ^{99m}Tc ECDSPECT画像を図3に示す。eZIS画像では、後部帯状回や楔前部、頭頂葉の血流の低下が描出されている。

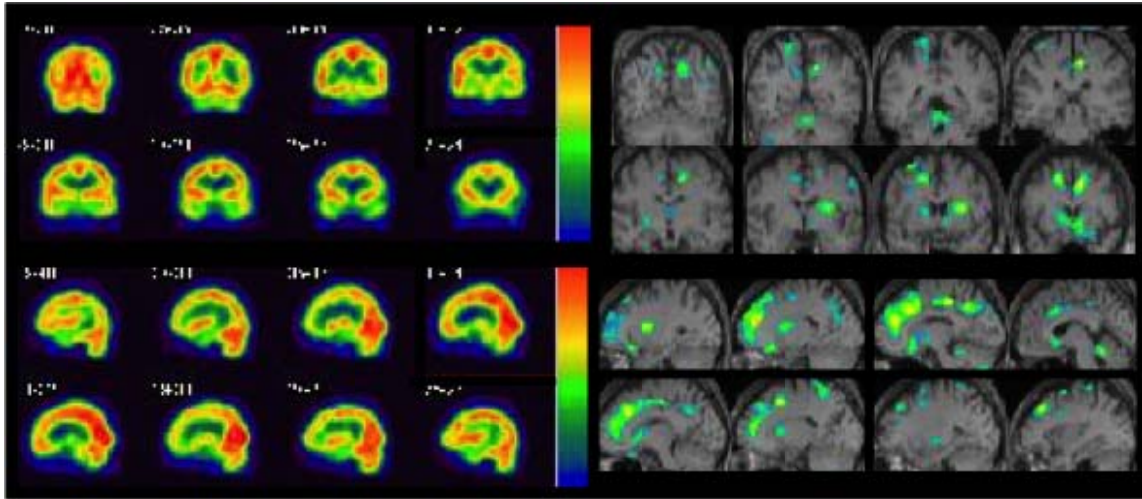


図3. 臨床診断MCI例のSPECT画像(^{99m}Tc -ECD)
(右側:eZIS、上段:前額断、下段;矢状断)

3.3 大脳皮質におけるSUVR値とeZIS z-score値の比較:

SUVR値が1.25以上は、アミロイドPET陽性としてアミロイドが沈着している集団、また、eZIS z-scoreが1.19以上は、後部帯状回血流が低下している集団になる。前頭葉と頭頂葉におけるSUVR値とz-score値の比較を図4-1に示す。両者高値例を陽性とした場合、臨床診断ADとMCI例は、陽性群に多く入っていた。eZIS z-scoreが1.19以下でSUVR1.25以上の後部帯状回血流低下がなくアミロイドが沈着している偽陰性群には、z-scoreが1.19の境界領域にAD、MCIが入り、FTLDは見られなかった。eZIS z-scoreが1.19以上でSUVRが1.25以下の後部帯状回血流低下しアミロイドが沈着していない偽陽性群には、臨床診断FTLD、また少数のADやMCIが入っていた。両者低値例を真陰性とした場合、SUVR値とz-score値が、ともに正常である後部帯状回血流が低下していないアミロイドが沈着していない真陰性群には、臨床的診断MCI 1例、FTLD 5例が入っていたが、このMCI例はのちに正常者と判明した。また、真陰性群には臨床診断ADは含まれなかった。頭頂葉や側頭葉でも、SUVR値とeZIS z-score値がともに高値である陽性群に多くの臨床診断ADやMCが入っており、前頭葉と同様の傾向がみられた。後頭葉では、各群ともSUVR値が少し高めになる傾向があるため、いずれの疾患でもばらつきが見られた。

SUVR高値例をADの病理背景とした場合、後部帯状回 z-scoreの感度は82%、特異度は50%であった。

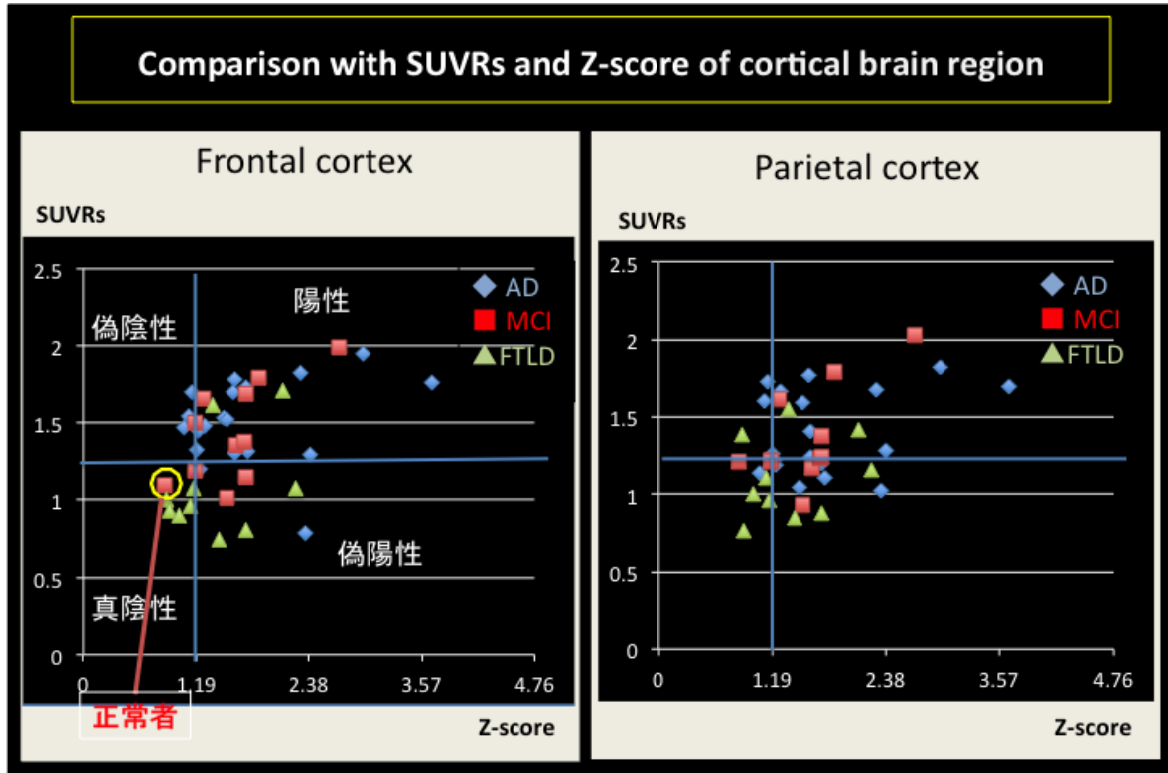


図4-1. AD、MCI、FTLDにおけるSUVR値とeZIS z-score値の比較
(左:前頭葉、右:頭頂葉)

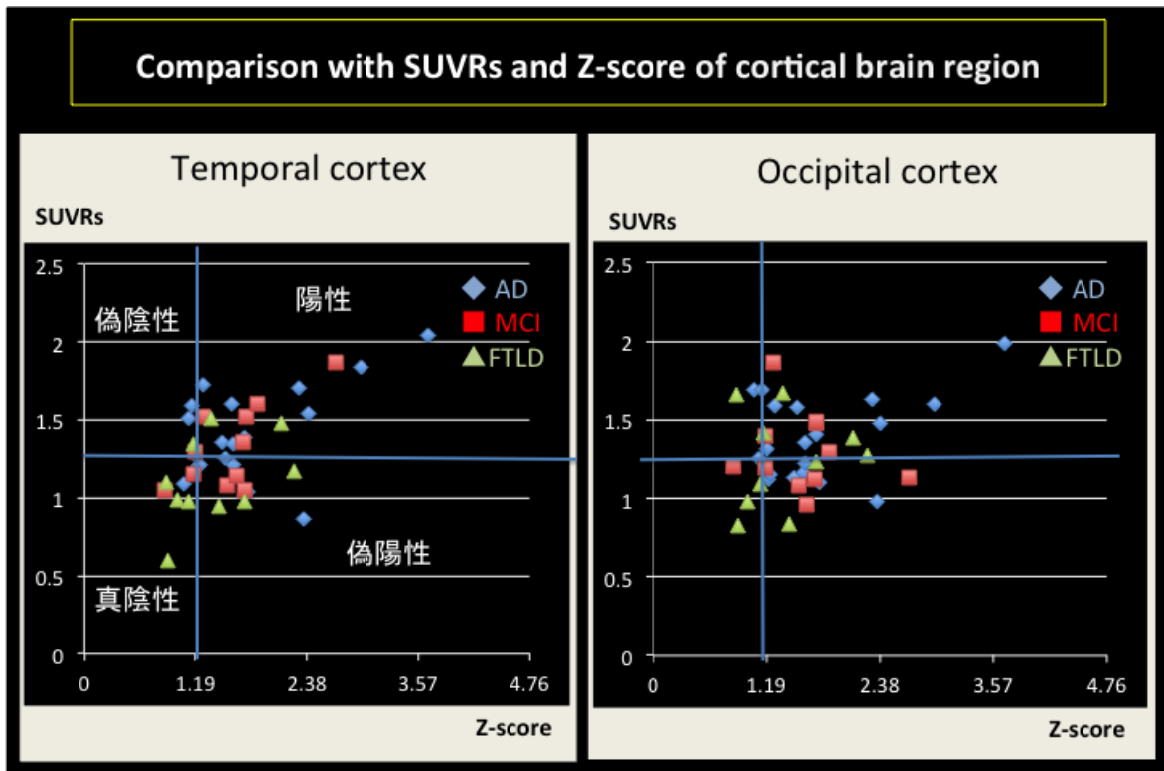
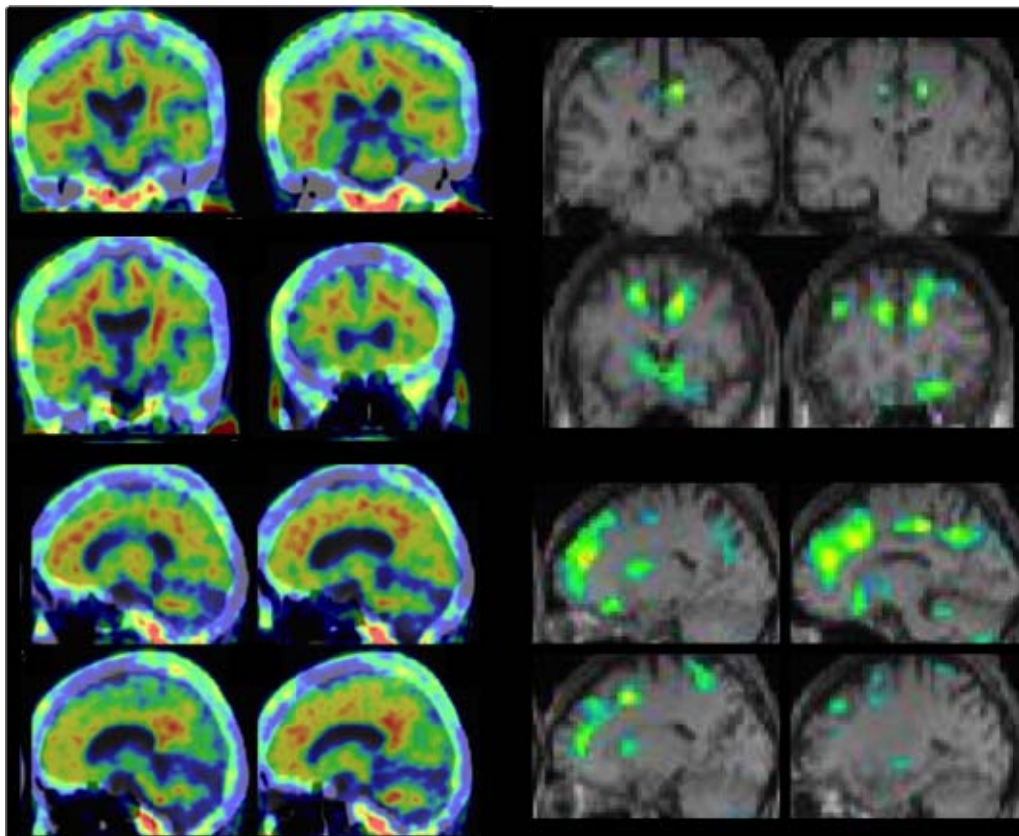


図4-2. AD、MCI、FTLDにおけるSUVR値とeZIS z-score値の比較
(左:側頭葉、右:後頭葉)

3.4 臨床診断MCI例（陽性群の1例）：

臨床診断MCIの症例を提示する。75歳の女性で、1年前から物忘れの自覚があり当科を受診した。診察時、HDS-R 24点、MMSE 25点、WMS-R遅延再生の指標は70と軽度低下、MRIでは軽度の海馬萎縮を認め、MCIと診断した。アミロイドPETでは、大脳皮質のSUVRは1.5~1.6と高値、eZIS z-scoreは1.26と軽度高値を認めた。本症例は、後部帯状回の血流低下が軽度であるMCIの段階で、すでにアミロイドの沈着は著明であることを示しており、従来での報告に一致している^{9,10}。本症例は、その後のfollow upでADへconvertした。



SUVR値:1.5~1.6

Z-score値:1.26

図5-1. 臨床診断MCIにおけるPET (^{18}F -AV45)とCTの合成画像とSPECT (eZIS)画像の比較 (上段;前額断、下段;矢状断)

3.5 臨床診断AD例（偽陽性群の1例）：

臨床診断ADの症例を提示する。66歳の男性で、約7年前から大切な約束を忘れるといった記銘力障害にて発症した。診察時、HDS-R 19点、MMSE 18点、WMS-R遅延再生の指標が54と低下しており、MRI画像にて海馬萎縮を認め、AD (FAST 4) と診断した。SPECT画像では、後部帯状回や両側頭頂葉の血流の低下を認め、AD所見に矛盾しなかった。Z-scoreも2.34と高値であったが、アミロイドPETにおけるSUVR値は0.7~1.0と低値であり、臨床症状、SPECT画像とアミロイドPET所見の間でdiscrepancyを認めた。

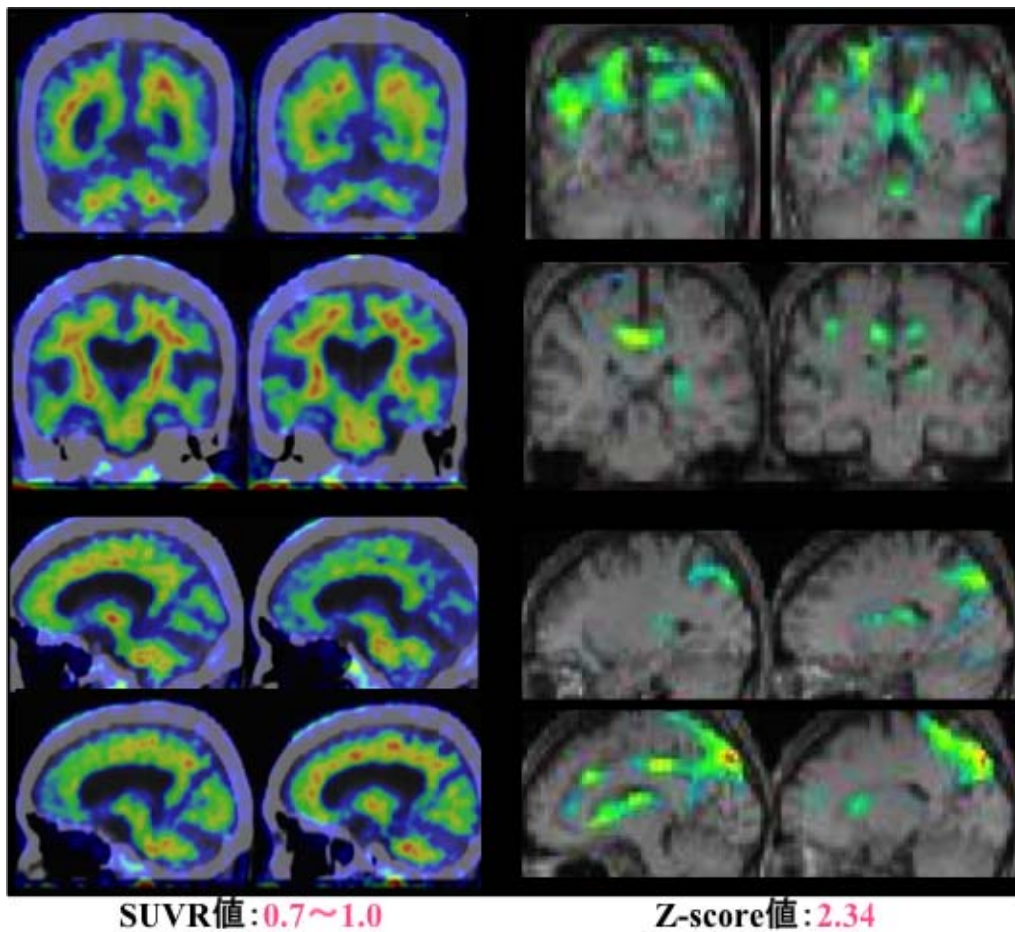


図5-2. 臨床診断ADにおけるPET (^{18}F -AV45)とCTの合成画像とSPECT (eZIS)画像の比較(上段;前額断、下段;矢状断)

4 考察

アミロイド PET 陽性を AD の病理背景とした場合、後部帯状回 z-score (severity) の感度は 82%と良好であったが、特異度は 50%と低かった。感度が 100%に満たない部分にあたる偽陰性群には、臨床診断 MCI と AD が含まれ、FTLD は含まれていなかった。それらの z-score は、境界値である 1.19 に近い値であり、今後血流の低下を認める可能性が考えられた。その一方、特異度が 100%に満たない部分にあたる偽陽性群には、臨床診断 FTLD や少数の臨床診断 MCI と AD が含まれていた。このことは、AD や MCI 以外の FTLD でも z-score が高値となる可能性や、アミロイドが沈着する病態ではない嗜銀顆粒性認知症などの可能性を考えた。eZIS z-score は、ある集団から AD dementia や MCI due to AD を検出するスクリーニング検査としては優れているが、特異度が低いことより z-score が高値であっても診断を確定することには慎重であることが必要と考えられた。

5 結語

後部帯状回の Z-score の感度は良好であったが、特異度は低い傾向を認めた。Z-score は、脳の萎縮などの影響を受ける可能性があり、e-ZIS z-score のみでは、診断の確定は難しく、臨床症状やその後の臨床経過、ア

ミロイドPET所見などを参考にして総合的な判断が必要と思われた。各臨床診断とSUVR値、z-score値とのdiscrepancyについては、症例毎に検討が必要と考えられた。

文献

- 1) Minoshima S, Giordani B, Berent S, et al.: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol*. 42:85-94, 1997
- 2) Kogure D, Matsuda H, Ohnishi T, et al.: Longitudinal evaluation of SPECT. *J Nucl Med*. 41:1155-1162, 2000
- 3) Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, 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 Dement* 7:270-279, 2011
- 4) McKhann G, Drachman D, Folstein M, et al.: Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 34:939-944, 1984
- 5) Petersen RC: Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *J Intern Med* 256:183-194, 2004
- 6) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al.: Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome. *Arch Neurol* 56:303-308, 1999
- 7) Neary DJ, Snowden JS, Gustafson L, et al.: Frontotemporal lobar degeneration: a consensus on clinical diagnostic criteria. *Neurology* 51:1546-1554, 1998
- 8) Matsuda H, Mizumura S, Nagao T, et al.: Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multicenter brain perfusion single-photon emission tomography. *Neurology* 68:731-736, 2007
- 9) Weiner MW, Veitch DP, Aisen PS, et al.: Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative: a review of papers published since its inception. *Alzheimer's Dement* 8:S1-68, 2012
- 10) Morris JC, Aisen PS, Bateman RJ, et al.: Buckner RL Developing an international network for Alzheimer research: The Dominantly Inherited Alzheimer Network. *Clin Invest* 2:975-984, 2012

Comparison of eZIS z-score using [^{99m}Tc]ECD SPECT and SUVR using the radioligand [¹⁸F]AV-45

Toshihide Shibata¹, Hisashi Yonezawa¹, Junko Takahashi¹, Masako Kudo¹,
Satoko Obara¹, Masako Suzuki¹, Naoki Ishizuka¹, Yutaka Fujisawa¹,
Toshiaki Sasaki², Kazunori Terasaki², Kohichiro Sera²
and Yasuo Terayama¹

¹Division of Neurology and Gerontology, Department of Internal Medicine, Iwate Medical University
19-1 Uchimaru, Morioka, Iwate 020-8505, Japan

²Cyclotron Research Center, Iwate Medical University
348-58 Tomegamori, Takizawa, Iwate 020-0603, Japan

Abstract

Background and Purpose: Single photon emission computed tomography (SPECT) is more widespread than positron emission tomography (PET) in medical facilities. Evaluation of brain perfusion with the Easy-Z-score Imaging System (eZIS) z-score using ^{99m}Tc-ethyl cysteinate dimer (ECD) SPECT is performed in many medical facilities. This study examined the usability of eZIS z-score using [^{99m}Tc]ECD SPECT in comparison with standardized uptake value ratios (SUVRs) using [¹⁸F]AV-45 PET for patients with Alzheimer's disease (AD), mild cognitive impairment (MCI), or frontotemporal lobar degeneration (FTLD).

Methods: We performed [^{99m}Tc]ECD SPECT and [¹⁸F]AV-45 PET on 19 patients with probable AD, 11 patients with MCI, and 10 patients with FTLD. Dynamic PET was performed from 0 to 80 min after [¹⁸F]AV-45 tracer injection (370 MBq), and time-activity curves were constructed. The standardized uptake value and cortex-to-cerebellum SUVR were calculated for cortical (frontal, temporal, parietal, and occipital lobes) regions of interest. Normal SUVR was calculated as <1.25 for cortical lobes without the occipital lobes. SPECT was performed from 10 to 40 min after [^{99m}Tc]ECD tracer injection (600 MBq), and z-scores were calculated for the posterior cingulate gyrus. Normal z-score was calculated as <1.19 at the posterior cingulate gyrus. We compared eZIS z-score using [^{99m}Tc]ECD SPECT and SUVR using [¹⁸F]AV-45 PET.

Results: Assuming amyloid PET positive was the background for AD brain pathology, the z-score offered 82% sensitivity and 50% specificity. Sensitivity was satisfactory, but specificity was not.

Conclusion: Because z-score may be influenced brain atrophy, diagnosis using z-score alone is not feasible. It may be necessary to general judgment referring to clinical findings, clinical course and amyloid PET.