

アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン

改訂第 2 版 2017 年 11 月 17 日

日本核医学会
日本認知症学会
日本神経学会

編

ガイドライン作成ワーキンググループ (WG) のメンバー

石井賢二^{*,***} (東京都健康長寿医療センター、厚労科研研究班班長、WG 座長)

山田正仁^{**,**} (金沢大学、日本認知症学会診療向上委員会委員長)

岩坪 威^{*} (東京大学、J-ADNI主任研究者)

伊藤健吾^{***} (国立長寿医療研究センター、日本核医学会健保委員長)

千田道雄^{***} (先端医療センター、日本核医学会分子イメージング戦略会議委員長)

細野 眞^{***} (近畿大学、日本核医学会PET核医学委員長)

島田 斉^{**,**} (放射線医学総合研究所)

井原涼子^{**} (東京大学)

加藤隆司^{***} (国立長寿医療研究センター)

今林悦子^{***} (国立精神・神経医療研究センター)

古本祥三^{***} (東北大学)

脇 厚生^{***} (放射線医学総合研究所)

佐々木將博^{***} (先端医療センター)

* : 日本認知症学会からのメンバー、 ** : 日本神経学会からのメンバー、 *** : 日本核医学会からのメンバー

目次

改訂の履歴

用語の説明

1. はじめに
2. ガイドラインの目的
3. アミロイド PET の意義
4. 検査依頼の適正化
5. 検査実施施設の適正化：アミロイド PET 薬剤製造
6. 検査実施施設の適正化：アミロイド PET 撮像
7. 検査実施施設の適正化：読影
8. 臨床使用の適正化（1）：適切な使用
9. 臨床使用の適正化（2）：不適切な使用
10. 検査結果の適用の適正化
11. 研究や治療薬開発における使用
12. おわりに

改訂の履歴

初版

厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」、日本核医学会、日本認知症学会、日本神経学会編.

アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン 初版 (2015 年 4 月 20 日)

改訂第 2 版における変更点

1. 承認販売されたアミロイド PET イメージング製剤に対応するため、ガイドラインの名称を「アミロイド PET イメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」から「アミロイド PET イメージング剤の適正使用ガイドライン」に変更し、対応する記載の変更追加をおこなった。
2. WG から、厚生労働省研究班「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」の名称を削除した。
3. 「臨床使用の適正化（1）：適切な使用」において、発症年齢が非定型的（65 歳未満の発症）について記載を追加した。
4. アルツハイマー病の臨床区分として用いられている用語の統一を図り、用語についての解説を加えた。
5. 最新の文献を追加し、本文における引用箇所を明らかにした。

(2017 年 11 月 17 日)

用語の説明

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease: AD) [31-33]

本ガイドラインで用いるアルツハイマー病は、認知症状態を前提とする臨床診断を意味するものではなく、病理組織学的診断によって確定する病理学的状態を指す。必ずしも認知症を呈しているとは限らない。以下の用語で説明するように、認知機能正常な状態（アルツハイマー病の発症前段階／プレクリニカル AD）、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）を経て、認知症を呈する状態（AD dementia）にいたると考えられている。

アルツハイマー病による認知症（AD dementia） [31]

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、臨床的に認知症を発症した状態。

軽度認知障害（Mild cognitive impairment: MCI） [32]

客観的に裏付けられる持続的かつ進行的な軽度の認知機能障害を有するが、日常生活は自立している。認知症性疾患、特にアルツハイマー病による認知症を発症する前段階として注目される。

アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD） [32]

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、臨床的に軽度認知障害を呈する状態。

前駆期アルツハイマー病（prodromal AD） [34]

アルツハイマー病の病理学的変化を背景として、何らかの症状を呈するが、認知症を発症する前段階の状態。NIA-AA 2011 における preclinical AD ステージ 3 とアルツハイマー病による軽度認知障害に対応する。

アルツハイマー病の発症前段階／プレクリニカル AD（preclinical AD） [33]

アルツハイマー病の病理学的変化を有するが、臨床的に認知機能正常な状態。アルツハイマー病の病理学的変化の有無はバイオマーカー（アミロイドイメージングまたは脳脊髄液 Aβ1-42、脳脊髄液タウ、脳脊髄液リン酸化タウ）によって規定される。研究開発目的にのみ用いられる臨床区分。

アミロイド陽性／陰性

画像病理関連の検討によって確立された読影法にもとづいて、トレーニングを受けた診断医が行うアミロイドイメージングの画像判定で、アルツハイマー病の病理診断に相当する老人斑密度の有無を反映する。アミロイド陽性所見はアルツハイマー病診断に相当する老人斑の存在を示唆する。

1. はじめに

PET（陽電子放出撮影法）による脳のアミロイドベータ斑（以下、アミロイド）の画像化（アミロイドPET検査）は、アルツハイマー病等の認知症の研究、診療、および治療薬開発に役立つと期待されている[1-34]。欧米ではすでに3種の ^{18}F 標識アミロイドPET薬剤（ ^{18}F -florbetapir、 ^{18}F -flutemetamol、 ^{18}F -florbetaben）が規制当局の承認を得て発売されている。わが国では、PET検査に用いるPET薬剤は医薬品として供給されるよりも、むしろ医療機関によって院内製造される方式が主である。薬事法（2014年11月より改正改称施行され「薬機法」）によれば、PET薬剤の院内製造に用いる合成装置は医療機器として薬事承認の対象になり、承認に際しては、合成されるPET薬剤の品質に加えてPET薬剤の有効性と安全性も審査の対象となる。アミロイドPET薬剤に関しては、上記の3薬剤合成装置4機種が承認された。更に、上記のうち2薬剤（ ^{18}F -florbetapir、 ^{18}F -flutemetamol）は診断薬としての製造販売も開始されている。

アミロイドPET検査は研究から診療まで幅広い利用の可能性があるため、米国核医学会と国際アルツハイマー病学会は合同で診療に用いる上での適正使用の基準を作成しており[1-4]、わが国でも同様のガイドラインが必要となった。わが国では合成装置の薬事承認が先行することを踏まえ、以下の様な経緯で作成に至った。厚生労働省は認知症対策総合研究事業として、平成20-25年度に「アミロイドイメージングを用いたアルツハイマー病発症リスク予測法の実用化に関する多施設臨床研究」（班長：石井賢二）を実施したが、その中で、アミロイドPET検査の適正使用に関連する問題についても議論が行われた。そこで、この研究班を母体として、日本認知症学会、日本神経学会、および日本核医学会が合同でワーキンググループを結成し、アミロイドPET検査の臨床適応に加えて、検査の依頼、PET薬剤の院内製造、PETの撮像、読影までをカバーする、適正使用のガイドラインを作成し、「アミロイドPETイメージング剤合成装置の適正使用ガイドライン」として2015年4月に公表した。

今後は、院内製造によるPET薬剤だけでなく、製薬会社により製造販売されたPET薬剤を用いたアミロイドPETイメージングが実施されることを鑑み、両者をカバーする「アミロイドPETイメージング剤の適正使用ガイドライン」として今回の改訂を行った。

本ガイドライン作成にあたっては、次の事項を考慮した。

- ① 院内製造によるアミロイドPET薬剤の臨床使用にあたり、薬剤合成と品質管理のための施設要件の設定が望ましいこと
- ② アミロイドPET薬剤による撮像結果の判定には、白質への非特異的集積と皮質への特異的集積の微妙な差を見分ける必要があり、画質（均一性やコントラスト

など) について撮像装置と撮像方法に一定の性能が要求されること

- ③ アミロイド PET の読影法は、開発した企業によって、薬剤ごとに病理所見と整合性のある読影法が設定されており、読影者はそのトレーニングを受ける必要があること
- ④ アミロイド PET を実施することが認知症の診療において必要であるかどうかの判断を適切に行い、また検査結果を診断や治療方針の決定に適切に反映させるためには、PET 検査の必要性の判断と PET 検査結果の臨床的解釈及び診療への活用の際して、認知症に詳しい医師の関与が必要であること

これらの点を踏まえ、わが国におけるアミロイドイメージングの適正使用のための本ガイドラインでは、学会が認定する資格要件を盛り込むこととした。

本ガイドラインは、現時点で明らかになっているアミロイドイメージングの意義にもとづいて、その適正使用の枠組みを示したものである。本ガイドラインにもとづいて診療における適正使用を推し進めるために、アミロイドイメージングによる診断結果がもたらす医療効果や経済効果に関する新しい研究成果を継続的に検討して、必要に応じてガイドラインの改定を行っていく予定である。

なお、本ガイドライン作成作業においては、WGメンバーの利益相反 (COI) を確認し内容への影響について配慮した。

2. ガイドラインの目的

本ガイドラインは、診療におけるアミロイドPET薬剤の製造と臨床利用における適正使用を促すことを目的とする。

アミロイドPET薬剤としては、 ^{18}F -florbetapir、 ^{18}F -flutemetamol、 ^{18}F -florbetabenの3剤を念頭においている。

3. アミロイドPETの意義

アミロイドPET検査の意義は、脳における老人斑の密度を推定することである (生体内でのアミロイド染色に相当) [8, 10, 29, 38-47]。

ただし、現在剖検脳との対比で検証されているのは、アミロイドイメージング画像の陽性陰性の判定と病理組織におけるCERAD分類 (non~sparse /moderate~frequent) が良く対応するという点のみである[10, 39, 45, 46]。すなわち、診療への適用では陽性か陰性かという定性判定のみが行われる。

病理所見との整合性にもとづいて、アミロイド PET の判定は以下のように解釈されるべきである。すなわち、アミロイド PET が陰性であれば、認知機能障害の原因疾患がアルツ

ハイマー病である可能性は低いと判断される。一方アミロイドPETが陽性である場合、そのような所見はアルツハイマー病の患者で認められるが、他の疾患による認知症や、認知機能正常者でも認められるため[6, 12-13, 14-21, 21-23, 26-28]、認知機能障害の原因疾患の判断は、臨床症状や他の検査所見と合わせて行うべきであり、陽性所見のみでアルツハイマー病の診断が確定されるわけではない。アミロイド陽性所見の意義は被験者の年齢に依存しており、発症年齢が若い場合は鑑別診断における臨床的有用性が高い[30]。

アミロイドPETの定量的測定や脳内分布の意義については研究段階であり、その診療的意義は未確立である。アルツハイマー病の発症予測については現時点では未確立である[1-4]。更に、アルツハイマー病の治療効果判定に使えるかどうか未確立である[1-4]。

最後に、本検査による診断が、どのような医療・経済的効果をもたらすかについては今後検討を積み重ねる必要がある[52-54]。

4. 検査依頼の適正化

アミロイドPET検査は、認知症やアルツハイマー病に関する十分な知識と経験をもつ専門医師が、患者を診察した上で、適用を判断して依頼する必要がある。そのために、検査は認知症に関して高度の専門性を有する医師によって依頼されることが望ましい。このため、アミロイドPET検査の依頼を行う医師は、認知症関連学会による所定の研修を修了する必要がある。

5. 検査実施施設の適正化：アミロイドPET薬剤製造

院内製造によるアミロイドPET薬剤は、PET検査を行う医療機関の責任にて、医療機器として承認された当該アミロイドPET薬剤合成装置を用いて合成され、製剤化され、品質試験をへて患者に投与されるので、院内製剤の合成環境、合成装置の運用、および品質管理の適正化を図る必要がある。そのために、合成装置のマニュアルや添付文書、日本核医学会が定める基準等[55-60]に準拠する必要がある。

PET薬剤は半減期が短いため無菌試験の結果が判明する前に患者に投与することから、無菌性の確保にはとくに注意を払う必要がある。また、PET検査の普遍性を確保するために、同じアミロイドPET薬剤は異なる医療機関で院内製造されても同じ品質でなければならない。そこで、院内製造にあたっては、無菌性の担保と品質試験の信頼性確保が特に重要である。

具体的には、日本核医学会が「院内製造PET薬剤基準」[55]に定める当該アミロイドPET薬剤の規格、製法および品質試験法に従い、かつ「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 I. 製造基準」[56]に準拠する必要がある。そのために、予め当

該合成装置およびアミロイドPET薬剤に対する「診療用PET薬剤製造施設認証」[57]を取得する必要がある。

6. 検査実施施設の適正化：アミロイドPET撮像

PET画像は、PET薬剤投与後撮像までの待機時間によって放射能の分布が変わり、また、撮像に用いるPET装置と撮像パラメータによって画質が変わる。PET検査を実施する医療機関が異なっても一定の診断能を有する画像が得られ、アミロイドPET検査を普遍的な検査とするために、標準的な方法で検査が行われ、PET装置毎に最適化された撮像パラメータで撮像される必要がある。そこで、撮像等に用いる装置の性能、撮像計測技術と撮像プロトコール、画像再構成パラメータ、および画像品質を適正化する必要がある。

具体的には、日本核医学会が定める「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」[58]に従って撮像を行う。また、撮像の品質を確保するために、撮像施設は、使用するPET装置に関して、日本核医学会が定めるアミロイドイメージング剤を用いた脳PET撮像の「PET撮像施設認証（診療用）」[59, 60]を受けている必要がある。

アミロイドPET薬剤は、チューブやシリンジに吸着しやすい薬剤や、安易な希釈が禁じられている薬剤があるので、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が提供する情報を把握して、薬剤の性質を熟知したうえで取り扱う。

また、患者や職員等の放射線防護と汚染の防止のため、関係法令と医療機関が定める規則等を遵守し、放射線安全に努める。

7. 検査実施施設の適正化：読影

アミロイドPET画像の読影は、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が定める読影の指針等に基づいて行う。

適正な読影のために、日本核医学会の核医学専門医またはPET核医学認定医の資格を有する医師が、当該PET薬剤または合成装置の販売等に責任を持つ企業が実施する読影トレーニングを受け、さらに日本核医学会が実施する当該PET薬剤についての「アミロイドPET読影講習」を修了したうえで、読影を行う必要がある。

8. 臨床使用の適正化（1）：適切な使用

アミロイドPET検査は、臨床的に認知症があり、その背景病理としてアルツハイマー病の可能性が支持、または除外される（アルツハイマー病の病理診断に相当する密度の老人斑が存在するか否かがわかる）と診療上有益である場合に適応が考慮される。認知症の

診断は、「認知症疾患診療ガイドライン2017」（日本神経学会監修、日本精神神経学会、日本認知症学会、日本老年精神医学会、日本老年学会、日本神経治療学会協力）[37]にもとづいた評価法と手順により実施されるべきである。具体的には、認知症の臨床診断は病歴聴取と身体的および神経学的診察が重要であり、認知症の有無、症状、重症度を包括的に把握するように務める。認知機能検査、形態画像検査（CTまたはMRI）、脳機能画像検査、血液・脳脊髄液検査等を行い認知症の病型診断を行う。この過程で、治療可能な認知症を見逃さないように務め、せん妄、うつ病、薬剤誘発性認知機能障害を除外する。

その上で、以下の目的のために検査を実施することは適切である。

- (1) 臨床症状が非定型的であり、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例（例えば、アルツハイマー病と前頭側頭葉変性症の鑑別を必要とする場合）
具体的には、米国国立老化研究所とアルツハイマー病協会による新しいアルツハイマー病診断基準（NIA-AA 2011）[31]にもとづく臨床的疑診（possible AD dementia）の基準を満たす、臨床経過が非典型的な場合や、病因が混在する場合である。このような症例はアミロイドPETを行わないと臨床的確定診断のために長い経過観察が必要となり、その間に不必要な検査や不適切な治療が繰り返される可能性がある。
- (2) 発症年齢が非定型的（65歳未満の発症）であるため、適切な治療のために確定診断を要する認知症症例のうち、単純CTまたはMRIで血管性認知症の可能性を否定できる症例。若年で発症する認知症は社会的影響が大きく、かつ急速に進行するため、早期に正確な診断を得る意義が大きい。若年層では健常者におけるアミロイド陽性所見の割合が低いので[30]、アミロイドPETの所見は陰性のみならず陽性であっても診断に有用な根拠となる。

註：軽度認知障害(MCI)の取扱いについて

認知機能障害はあるが臨床的に認知症に至っていない「軽度認知障害(MCI)」の患者においては、アミロイドPET検査の診療上の有益性が未確立であり、現時点では診療目的のアミロイドPET検査は推奨されない。アミロイドPET検査が陽性であれば、アルツハイマー病によるMCIの可能性が高いと示唆される可能性はあるが[11, 12, 16, 19, 28, 32, 34]、現時点ではいずれの病理背景によるMCIであっても、保険適用薬を含め有効性の確立した治療法がないことがその理由である。

9. 臨床使用の適正化（2）：不適切な使用

以下の目的や対象者に対して検査を実施することは不適切な使用である。

- (1) 進行した重度の認知症症例
- (2) 症状・経過が典型的であり、アルツハイマー病の臨床的診断が明らかな場合
具体的には、アメリカ精神医学会の診断基準（DMS-IV）[36]、NINCDS-ADRDA work groupによる診断基準（NINCDS-ADRDA）[35]、あるいはNIA-AA 2011診断基準[31]において臨床的確診（probable AD）と診断される場合
- (3) 無症候者に対するアルツハイマー病の発症前診断
- (4) 認知症の家族歴を有していたり、アポリポ蛋白E遺伝子（*APOE*）ε4アリルの保有者であったりするというだけの理由
- (5) 自覚的な物忘れ等を訴えるが客観的には認知機能障害を認めない場合
- (6) アルツハイマー病の重症度の判定
- (7) アルツハイマー病の治療効果の判定
- (8) 医療以外の目的（雇用時健康診断や保険契約目的など）
- (9) 検査結果のもたらす心理的・社会的影響について配慮ができない場合

10. 検査結果の適用の適正化

PET検査結果の解釈と診療方針決定への活用および患者や家族等への説明においても、検査依頼と同様の資格を有する認知症の専門医師が関わる必要があるとあり、検査結果の心理的、社会的影響について配慮するとともに、検査結果に応じて継続した経過観察あるいは適切な治療的対応を行うことが求められる。

11. 研究や治療薬開発における使用

診療でなく研究や治療薬治験では、以下の目的で、アルツハイマー病による軽度認知障害（MCI due to AD）[32]、アルツハイマー病の発症前段階（プレクリニカルAD：preclinical AD）[33]、あるいは前駆期アルツハイマー病（prodromal AD）[34]の臨床区分を決定するために検査を実施することは適切である。

- (1) アルツハイマー病治療薬治験における適切な被験者選択
- (2) アルツハイマー病の病態研究、特に早期病態の探索と発症予測因子の解明

12. おわりに

現在は疾患修飾薬が実用化される前夜であり、現時点における適正使用は、上述のように、日常診療においては、陰性所見によるアルツハイマー病除外に基づく鑑別診断とアルツハイマー病の診断、また、研究・開発目的では、治療薬治験における被験者選択、アルツハイマー病早期病態の研究等があげられる。

しかし、有効性のある疾患修飾薬が実用化すれば、進行遅延や発症予防治療の対象者選択の目的で実施することが想定される。このため、本ガイドラインの適正使用に関する項目については、随時改訂を行って行く必要がある。

参考文献

参考文献の選定方法：

アミロイドイメージングに関する論文は特定の対象群の観察、追跡研究の結果等が多数報告されているが、日常診療における有用性を検討した報告はきわめて少ない。検査の意義も病理診断に相当する。このため国際アルツハイマー病協会と米国核医学会とによるアミロイドイメージングガイドライン（2013年）では、臨床適用を考察する上での基本論文として24編のみを選定している。本ガイドラインでは、これらにその後の代表的論文を加え、日本核医学会による施設認証関連のガイドラインと共に、参考文献として掲載する。

AA-SNMMI 2013 ガイドライン¹⁻⁴

1. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *J Nucl Med* 2013;54:1011-1013.
2. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Update on appropriate use criteria for amyloid PET imaging: dementia experts, mild cognitive impairment, and education. *Alzheimers Dement* 2013;9:e106-109.
3. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate use criteria for amyloid PET: a report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *Alzheimers Dement* 2013;9:e-1-16.
4. Johnson KA, Minoshima S, Bohnen NI, et al. Appropriate Use Criteria for Amyloid PET: A Report of the Amyloid Imaging Task Force, the Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging, and the Alzheimer's Association. *J Nucl Med* 2013;54:476-490.

SNMMI/EANM 実施手順ガイドライン⁵

5. Minoshima S, Drzezga AE, Barthel H, et al. SNMMI procedure standard / EANM practice guide line for amyloid PET imaging of the brain 1.0. *J Nucl Med* 2016;57:1316-1322.

臨床適用基本文献⁶⁻³⁰

6. Landau SM, Mintun MA, Joshi AD, et al. Amyloid deposition, hypometabolism, and longitudinal cognitive decline. *Ann Neurol* 2012;72:578-586.
7. Bacskai BJ, Frosch MP, Freeman SH, et al. Molecular imaging with Pittsburgh Compound B confirmed at autopsy: a case report. *Arch Neurol* 2007;64:431-434.
8. Ikonomic MD, Klunk WE, Abrahamson EE, et al. Post-mortem correlates of in vivo PiB-PET amyloid imaging in a typical case of Alzheimer's disease. *Brain* 2008;131:1630-1645.
9. Cairns NJ, Ikonomic MD, Benzinger T, et al. Absence of Pittsburgh compound B detection of cerebral amyloid beta in a patient with clinical, cognitive, and cerebrospinal fluid markers of Alzheimer disease: a case report. *Arch Neurol* 2009;66:1557-1562.
10. Clark CM, Pontecorvo MJ, Beach TG, et al. Cerebral PET with florbetapir compared with neuropathology at autopsy for detection of neuritic amyloid-beta plaques: a prospective cohort study. *Lancet Neurol* 2012;11:669-678.
11. Doraiswamy PM, Sperling RA, Coleman RE, et al. Amyloid-beta assessed by florbetapir F 18 PET and 18-month cognitive decline: A multicenter study. *Neurology* 2012;79:1636-1644.
12. Jack CR, Jr., Wiste HJ, Vemuri P, et al. Brain beta-amyloid measures and magnetic resonance imaging atrophy both predict time-to-progression from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease. *Brain* 2010;133:3336-3348.
13. Koivunen J, Pirttila T, Kemppainen N, et al. PET amyloid ligand [¹¹C]PIB uptake and cerebrospinal fluid beta-amyloid in mild cognitive impairment. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2008;26:378-383.
14. Leinonen V, Alafuzoff I, Aalto S, et al. Assessment of beta-amyloid in a frontal cortical brain biopsy specimen and by positron emission tomography with carbon 11-labeled

- Pittsburgh Compound B. *Arch Neurol* 2008;65:1304-1309.
15. Mok V, Leung EY, Chu W, et al. Pittsburgh compound B binding in poststroke dementia. *J Neurol Sci* 2010;290:135-137.
 16. Okello A, Koivunen J, Edison P, et al. Conversion of amyloid positive and negative MCI to AD over 3 years: an 11C-PIB PET study. *Neurology* 2009;73:754-760.
 17. Rabinovici GD, Rosen HJ, Alkalay A, et al. Amyloid vs FDG-PET in the differential diagnosis of AD and FTL. *Neurology* 2011;77:2034-2042.
 18. Sojkova J, Driscoll I, Iacono D, et al. In vivo fibrillar beta-amyloid detected using [¹¹C]PiB positron emission tomography and neuropathologic assessment in older adults. *Arch Neurol* 2011;68:232-240.
 19. Wolk DA, Price JC, Saxton JA, et al. Amyloid imaging in mild cognitive impairment subtypes. *Ann Neurol* 2009;65:557-568.
 20. Wolk DA, Grachev ID, Buckley C, et al. Association between in vivo fluorine 18-labeled flutemetamol amyloid positron emission tomography imaging and in vivo cerebral cortical histopathology. *Arch Neurol* 2011;68:1398-1403.
 21. Villain N, Chetelat G, Grassiot B, et al. Regional dynamics of amyloid-beta deposition in healthy elderly, mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a voxelwise PiB-PET longitudinal study. *Brain* 2012;135:2126-2139.
 22. Forsberg A, Engler H, Almkvist O, et al. PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* 2008;29:1456-1465.
 23. Foster ER, Campbell MC, Burack MA, et al. Amyloid imaging of Lewy body-associated disorders. *Movement disorders : official journal of the Movement Disorder Society* 2010;25:2516-2523.
 24. Kepe V, Ghetti B, Farlow MR, et al. PET of brain prion protein amyloid in Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Brain Pathol* 2010;20:419-430.
 25. Villemagne VL, McLean CA, Reardon K, et al. 11C-PiB PET studies in typical sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009;80:998-1001.
 26. Jagust WJ, Bandy D, Chen K, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative positron emission tomography core. *Alzheimers Dement* 2010;6:221-229.
 27. Johnson KA, Gregas M, Becker JA, et al. Imaging of amyloid burden and distribution in cerebral amyloid angiopathy. *Ann Neurol* 2007;62:229-234.
 28. Morris JC, Roe CM, Grant EA, et al. Pittsburgh Compound B imaging and prediction of progression from cognitive normality to symptomatic Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2009;66:1469-1475.
 29. Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 Trial of Flutemetamol Labeled With Radioactive Fluorine 18 Imaging and Neuritic Plaque Density. *JAMA neurology* 2015;72:287-294.
 30. Ossenkoppele R, Jansen WJ, Rabinovici GD, et al. Prevalence of amyloid PET positivity in dementia syndromes: a meta-analysis. *JAMA* 2015;313:1939-1949.

臨床診断基準とガイドライン

NIA-AA 2011 診断基準³¹⁻³³

31. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow 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. *Alzheimers Dement* 2011;7:263-269.
32. 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. *Alzheimers Dement* 2011;7:270-279.
33. 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.

Alzheimers Dement 2011;7:280-292.

IWG-2 診断基準³⁴

34. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol* 2014;13:614-629

NINCDS-ADRDA 診断基準³⁵

35. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. 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* 1984;34:939-944.

DSM-IV³⁶

36. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 4th edition. Washington, D.C: American Psychiatric Association, 1994.

認知症疾患治療ガイドライン 2017³⁷

37. 認知症疾患診療ガイドライン 2017. 日本神経学会 監修、「認知症疾患診療ガイドライン」作成委員会 編, 東京, 医学書院, 2017.

画像病理対応

Florbetapir^{10, 38-41}

38. Carome M, Wolfe S. Florbetapir-PET imaging and postmortem beta-amyloid pathology. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2011;305:1857; author reply 1857-1858.
39. Clark CM, Schneider JA, Bedell BJ, et al. Use of florbetapir-PET for imaging beta-amyloid pathology. *JAMA* 2011;305:275-283.
40. Beach TG, Schneider JA, Sue LI, et al. Theoretical impact of Florbetapir (¹⁸F) amyloid imaging on diagnosis of alzheimer dementia and detection of preclinical cortical amyloid. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:948-953.
41. Dugger BN, Clark CM, Serrano G, et al. Neuropathologic heterogeneity does not impair florbetapir-positron emission tomography postmortem correlates. *J Neuropathol Exp Neurol* 2014;73:72-80.

Flutemetamol^{29, 42-45}

42. Rinne JO, Wong DF, Wolk DA, et al. [¹⁸F]Flutemetamol PET imaging and cortical biopsy histopathology for fibrillar amyloid beta detection in living subjects with normal pressure hydrocephalus: pooled analysis of four studies. *Acta Neuropathol* 2012;124:833-845.
43. Rinne JO, Frantzen J, Leinonen V, et al. Prospective flutemetamol positron emission tomography and histopathology in normal pressure hydrocephalus. *Neurodegener Dis* 2014;13:237-245.
44. Wong DF, Moghekar AR, Rigamonti D, et al. An in vivo evaluation of cerebral cortical amyloid with [¹⁸F]flutemetamol using positron emission tomography compared with parietal biopsy samples in living normal pressure hydrocephalus patients. *Molecular imaging and biology : MIB : the official publication of the Academy of Molecular Imaging* 2013;15:230-237.
45. Curtis C, Gamez JE, Singh U, et al. Phase 3 trial of flutemetamol labeled with radioactive fluorine 18 imaging and neuritic plaque density. *JAMA Neurol* 2015;72(3):287-294.

Florbetaben⁴⁶

46. Sabri O, Sabbagh MN, Seibyl J et al. Florbetaben PET imaging to detect amyloid plaques in Alzheimer disease: Phase 3 study. *Alzheimers Dement* 2015;11:964-974.

PiB⁴⁷

47. Murray ME, Lowe VJ, Graff-Radford NR, et al. Clinicopathologic and ¹¹C-Pittsburgh compound B implications of Thal amyloid phase across the Alzheimer's disease spectrum. *Brain* 2015;138:1370-1381.

診断薬互換性⁴⁸⁻⁵¹

48. Klunk WE, Koeppe RA, Price JC, et al. The Centiloid Project: Standardizing quantitative amyloid plaque estimation by PET. *Alzheimers Dement* 2015;11:1-15.
49. Wolk DA, Zhang Z, Boudhar S, Clark CM, Pontecorvo MJ, Arnold SE. Amyloid imaging in Alzheimer's disease: comparison of florbetapir and Pittsburgh compound-B positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012;83:923-926.
50. Vandenberghe R, Van Laere K, Ivanoiu A, et al. ¹⁸F-flutemetamol amyloid imaging in Alzheimer disease and mild cognitive impairment: a phase 2 trial. *Ann Neurol* 2010;68:319-329.
51. Villemagne VL, Mulligan RS, Pejoska S, et al. Comparison of ¹¹C-PiB and ¹⁸F-florbetaben for Abeta imaging in ageing and Alzheimer's disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:983-989.

クリニカルインパクト⁵²⁻⁵⁴

52. Grundman M, Pontecorvo MJ, Salloway SP, et al. Potential impact of amyloid imaging on diagnosis and intended management in patients with progressive cognitive decline. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 2013;27:4-15.
53. Grundman M, Johnson KA, Ming Lu, et al. Effect of amyloid imaging on the diagnosis and management of patients with cognitive decline: Impact of appropriate use criteria. *Dementia Geriatr Cog Disorders* 2016;41:80-92.
54. Bensaidane MR, Bauregard J-M, Poulin S, et al. Clinical utility of amyloid PET imaging in the differential diagnosis of atypical dementias and its impact on caregivers. *J Alzheimers Dis* 2016;52(4):1251-1262.

日本核医学会の基準および認証⁵⁵⁻⁶⁰

55. 日本核医学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」2013年4月26日版、(http://jsnm.org/files/pdf/guideline/2013/PET_薬剤基準通則総則一般試験法20130426版.pdf)
56. 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 I. 製造基準」第3版、2014年8月、(http://www.jsnm.org/system/files/I.製造基準第3版140729_0.pdf)
57. 日本核医学会 PET 薬剤製造施設認証小委員会「診療用 PET 薬剤製造施設認証の概要」第1版、2014年8月、([http://www.jsnm.org/system/files/診療用 PET 薬剤製造施設認証の概要140729_0.docx](http://www.jsnm.org/system/files/診療用PET_薬剤製造施設認証の概要140729_0.docx))
58. 日本核医学会分子イメージング戦略会議「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3版、2015年2月23日、(<http://www.jsnm.org/system/files/StandardProtocolforAmyloid20150223.pdf>)
59. 日本核医学会・分子イメージング戦略会議「日本核医学会による PET 撮像施設認証の概要」、2014年8月7日、(http://www.jsnm.org/system/files/PET_撮像認証の概要140808_1.pdf)
60. Ikari Y, Akamatsu G, Nishio T, et al. Phantom criteria for qualification of brain FDG

and amyloid PET across different cameras. EJNMMI Phy 2016;3(1):23 DOI
10.1186/s40658-016-0159-y