

《パネルディスカッション I》

臨床医学からみた脳神経核医学の役割
—核医学に何を期待するか—

司会の言葉

百瀬 敏 光 (東京大学)

中川原 讓 二 (中村記念病院)

このパネルディスカッションでは、脳神経系および精神神経系の臨床医学からみた核医学（脳神経核医学）の役割と題して、各々の領域の第一人者から脳神経核医学画像診断の現状における有用性と限界を指摘して頂き、今後の脳神経核医学画像診断に対する期待や提言をまとめて頂く予定である。

脳神経核医学画像診断は、1980年代以降の画像検査機器の改良発展と各種の放射性リガンド（医薬品）の開発とによって飛躍的に発展を遂げた。特に脳 SPECT の領域では、 ^{123}I -IMP、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECDなどの蓄積型脳血流トレーサーが開発され、その臨床応用が拡大してきた。最近では画像解析技術の発展も著しく、脳血流 SPECT 定量画像解析（IMP-ARGなど）を用いた虚血性脳血管障害の病態診断、脳血流 SPECT 統計画像解析（3D-SSPやe-ZISなど）を用いたアルツハイマー病の早期診断、脳血流 SPECT 統合画像解析（SPECT/MRI registrationなど）を用いた側頭葉てんかんの焦点同定などが行われている。そして、これらの脳神経核医学画像解析の臨床的有用性は、JET、J-COSMIC、SISCOMなどの多施設共同の臨床研究により検証されつつある。ま

た、SPECTによる神経受容体やトランスポーターの画像診断についても新たな展開が見られ、 ^{123}I -IMZを用いた中枢性ベンゾジアゼピン受容体の画像化によるてんかん焦点の同定はすでに一般臨床での応用が始まり、 ^{123}I - β -CITなどを用いたドパミントランスポーター（DAT）の画像化によるパーキンソン病の重症度診断、鑑別診断などについても臨床研究においてその有用性が検証されつつある。

一方、脳PETの領域では、国内におけるFDGを用いたPET検診施設の急速な普及とともに、PETによる脳ブドウ糖代謝画像がてんかん、認知症、脳腫瘍などの診断としてこれまで以上に用いられるようになってきている。特に脳腫瘍ではその悪性度診断、再発の鑑別診断、予後予測診断としてFDG-PETの臨床的有用性が確認されつつある。PETによる新たな神経受容体やトランスポーターの画像診断は、一般臨床に直ちに应用出来るものではないが、神経科学の進展に貢献するとともに、脳神経系および精神神経系の疾患における未知の病態の解明においても大きな役割を果たすものとして期待される。

《パネルディスカッションI》

1. 核医学医からの提言

松田博史

(埼玉医科大学病院 核医学)

核医学医の立場からの脳神経核医学への提言としてまず挙げられることは、新しいPET/SPECT装置の開発である。PETにおいては、個々の脳神経核や、脊髄の詳細を描出できるような高解像度が望まれる。さらには、PET/MR装置の開発により、PETとMRIの正確なcoregistration下でのPET像のMRIを用いた部分容積効果補正や、PETによる機能画像とDiffusion Tensor ImagingによるTractographyやFractional Anisotropy画像との融合を図ることにより、種々の精神・神経疾患の病態解明や治療効果判定に用いる可能性が開ける。SPECTにおいては、高解像化および、定量性の向上が望まれる。定量性向上のためには、すでに欧米で普及しつつあるSPECT/MDCT装置による正確な吸収補正が導入されていくものと期待される。

次に提言として挙げられることは、FDG-PETや¹²³I-β-CITなどの放射性医薬品の神経変性疾患への保険適応である。根治治療薬は未だないとしても、病気の進行を抑制する薬剤は臨床に用い

られていることから、病気の早期診断、鑑別診断、治療薬の効果判定などへのこれらの薬剤の臨床応用が待たれる。

最近の脳核医学検査においては、画像統計解析手法が普及し、日常臨床に必須の手法となっている。しかし、ここで問題となっていることは、統計解析に用いる正常画像データベースの構築と共有化である。特にSPECTでは機種間の画像の差異が大きく、これを補正する手法がデータベース共有化には必要とされる。われわれの開発したeZISでは、脳ファントムを使用して機種間補正を行っているが、未だ完璧なものではなく、この手法の精度向上が望まれる。最近では、まったく新しい考え方として、リスク解析理論の応用も提唱されている。従来の脳核医学画像の評価は経験者の視覚評価に頼っていたが、現在では、初心者でも判断が容易な客観的評価に移ってきていることから、日常の臨床検査としての役割をさらに高めていく必要がある。

《パネルディスカッション I》

2. 神経内科から核医学への期待

村田 美穂

(国立精神・神経センター武蔵病院 神経内科)

神経内科学の進歩は画像診断の進歩をぬきには語れない。CTの開発により、これまでブラックボックスであった脳の形態学的変化が明らかになったことは、きわめて大きな衝撃であった。これに加え、核医学は脳の機能的変化を可視化することで、病態の変化を明らかにできるようになった。

神経内科医にとって核医学に関する最近の大きな話題はドパミントランスポーター(DAT)リガンドを用いたSPECTが抗パーキンソン病薬の神経保護作用を評価できるかどうかという点であった。残念ながら、現時点でのFP-CIT SPECTはパーキンソン病の診断には有用であるが、薬物の存在によりとりこみが修飾され、ドパミン神経終末数を正確に評価することは困難であった。しかし、FP-CIT SPECTなどで示されるDAT機能はパーキンソン病症状が顕性化する数年前から低下することが予想されており、このような早期診断が可能になると近い将来開発される神経保護薬が極めて

有効に使用できることになる。

ドパミン系ではPETでは国際的にはD1、D2受容体のリガンドも開発されており、より汎用性の高いSPECTリガンドが開発されるとパーキンソン病のみならず、線条体黒質変性症(SND)や進行性核上性麻痺(PSP)など他のパーキンソン症候群での変性の過程がリアルタイムに明らかになり、その時々々の病態にあわせて治療の開発が期待できる。このような病態解明のためには、ドパミン系、アセチルコリン系のみならず、GABA系およびグルタメート系のリガンドが必要である。また、現時点でのSPECT、PETは空間分解能が低さと時間分解能の低さが問題である。

随意運動、不随意運動においてはその中枢あるいは責任病巣がまだまだ十分に解明されていない点も多く、核医学には新たなリガンドの開発や、分解能の向上により、これらの病態解明を強く期待している。

《パネルディスカッションI》

3. 脳神経外科からみた脳神経核医学の役割

小笠原邦昭, 小川 彰

(岩手医科大学 脳神経外科)

脳神経外科領域では核医学は主に「てんかんの手術適応に関する焦点の決定」と「脳主幹動脈閉塞狭窄性病変における血行再建術の適応と術後管理」に用いられている。本セッションでは後者につき述べる。後者における脳神経核医学、その中でも脳血流画像の意義は以下の3つにある。1)中大脳動脈塞栓性閉塞に対する急性期局所線溶療法の適応決定。発症6時間以内に脳血流を測定し、虚血の程度を相対的脳血流比で評価し、ある閾値で局所線溶療法の適応を決定しようというものである。現在はより汎用性のあるMRIに取って代われようとしているが、局所線溶療法の適応決定の閾値に関するエビデンスは今のところ脳神経核医学の領域にしかない。2)慢性期症候性脳主幹動脈閉塞性病変における再発作の予知とバイパス術の適応決定。「脳循環予備能が低下している症例は有意に脳虚血症状再発作をきたしやすい」と

いう仮説が、最近の前方視的研究で証明された。ただし、これが成り立つためには脳循環の定量化が必須であり、定性評価では再発作を予知できないことも証明された。Japanese EC-IC bypass trial (JET) studyは脳循環の定量評価を用いてバイパス術の有効性を決定しようというものであり、バイパス治療群が薬物治療群に比して有意に再発作を押さえるとの結果が得られた。3)頸部頸動脈狭窄性病変に対する内膜剥離術後の過灌流の予知と診断。過灌流症候群は頸動脈内膜剥離術後合併症の一つで、約1%に脳内出血をきたし、また、10-20%に出現する術後高次脳機能障害の主な原因となる。術前の脳血流画像上、脳循環予備能が正常であれば過灌流を来すことはないが、低下していれば約50%の症例で過灌流を来す。さらに、過灌流が術後の脳血流画像上、数日に渡って続けば過灌流症候群が必発である。

《パネルディスカッションⅠ》

4. 精神医学の立場からの提言

三 國 雅 彦

(群馬大学大学院 脳神経精神行動学教室)

精神障害者の精神内界をインタビューにより探求し、その異常体験を精神科医はこころに浮かべて適切な言葉で記述し、診断する。もちろん、研究的には統合失調症やうつ病を診断するための脳機能検査や血中サンプルを用いたマーカー検査が行われているが、実用化されてはならず、日常臨床では脳波や脳画像検査は専ら脳器質疾患を除外するために用いられている。しかし、当然のことながら、当事者や家族は「話を聞くだけで診断できるのですか」という疑問をもつことがしばしばであり、当事者や家族が医療者といっしょにみて病気の程度や回復の程度がわかるような補助的な脳機能検査や血中サンプルを用いたマーカー検査の実用化が期待されている。

そのためには、これまで研究的に試みられてきたが実用化には至っていない脳機能検査や血中サンプルを用いたマーカー検査について、その実用化を阻害する因子をいかに一つずつ排除するための共同研究を精神医学と核医学の両面から進める必要がある。精神疾患の診断は精神症状という表現型で分類されているので、脳機能検査などの客観的指標とは対応しにくい可能性がある。精神医学の側ではその精神疾患発症や薬物反応性に関連する遺伝子の多型や非侵襲的マルチモダリティー脳計測での変化を中間表現型として解析する研究が進行中であり、それぞれの精神疾患の異種性や

発症脆弱性（再発準備性）を明らかにする方向に向かっている。一方、核医学の面でも非侵襲的マルチモダリティー脳計測がさらに精密化ようになってきているが、これらの脳機能解析法のもつ原理的な限界などを明示して頂けると精神科の側では理解しやすい。例えば、ある受容体の結合強度の変化といっても B_{\max}/K_d の変化であるので、受容体の結合密度が変化しているともいえるが、 K_d が変化してしまう薬物やホルモンの影響、細胞膜流動性を変化させる要因に関する議論も必要なはずであり、精神医学と核医学のこのようなクロストークが必要である。

もっと将来的には精神医学はその精神疾患をおこしやすい脆弱性の病態を一層明らかにし、その修復を可能にすることによって、再発予防や発症の一次予防へと進むと期待されているので、例えば無症候性の微小脳血管障害がうつ病発症脆弱性のひとつである場合には、その病態を詳細に把握し、その周辺の神経活動ネットワークや神経新生の状況を把握できるような核医学的検査法の確立が求められている。

以上のような検討課題につき、当教室で進めているうつ病などの脳画像解析、神経内分泌検査、遺伝子多型解析などに関する研究の現状について報告し、議論に供したい。

《パネルディスカッション I》

5. Current Role of Nuclear Neuroimaging Studies in Korea

Myung-Chul Lee

(Department of Nuclear Medicine, Seoul National University Hospital)

With ongoing technological innovations and the accumulation of scientific data, the application of nuclear neuroimaging is constantly being extended to various neuropsychological disorders. In a national survey conducted in Korea, the number of cases of nuclear neuroimaging studies have increased each year since 1988. The most striking increases are in the number of perfusion SPECT and brain PET conducted. Cases of brain perfusion SPECT, the most commonly performed nuclear neuroimaging study in Korea, along with acetazolamide-challenged SPECT cases have approximately doubled every three years.

Between 2000 and 2004, the number of brain PET cases dramatically increased again from 567 to 3729, a growth of more than 300%. PET is frequently utilized in the assessment of epilepsy, brain tumors and cochlear implants. Neurotransmitter study is another area that benefits from nuclear neuroimaging, in particular, transporter and receptor imaging. Though not yet commonly utilized in clinics, it is important to recognize neurotransmitter study such as dopamine

transporter (DAT) imaging as an active field of research and clinical practice

Nuclear neuroimaging is used to examine malignancy differentiation, tumor grading, prognosis prediction, and diagnosis of recurrence of brain tumors. Numerous reports have demonstrated the usefulness of nuclear neuroimaging in cerebral ischemia, stroke, and moyamoya disease. The localization of epileptogenic foci requires nuclear neuroimaging procedures such as ictal SPECT and PET. Above all, diagnosis of dementia is regarded as the most promising application of nuclear neuroimaging. Newly developed image analytic methods such as SPM, probabilistic brain atlas, and partial volume correction, are expected to improve the diagnostic value of PET and SPECT in dementia.

Nuclear neuroimaging is especially important in the assessment of psychological disorders because anatomical images of CT and MRI show nonspecific findings. The application of brain perfusion SPECT for psychiatric disorders also shows considerable increases.