

## 《シンポジウムII》

## SPECTを用いた神経伝達機能画像の臨床応用

## 司会の言葉

畑 澤 順 (大阪大学)  
桑 原 康 雄 (九州大学)

中枢神経は、固有の機能を有する数多くの神経伝達系から成り立っている。個々の神経細胞の興奮と抑制は、シナプスでの神経伝達によって統合調和され、ひとつの神経機能として出力される。特定の神経伝達系に親和性のある薬剤を標識し、シナプスにおける神経伝達の過程(節前神経、シナプス内、節後神経での神経伝達物質の合成、分解、受容体結合、再吸収)を画像解析することにより、生体における神経伝達系の機能、その障害と疾患の関連が解明されつつある。

一方、 $^{123}\text{I}$  標識 SPECT 製剤が開発・導入され、神経伝達系イメージングの臨床応用が展開されようとしている。難治性てんかん焦点の同定、パーキンソン病、アルツハイマー病の早期診断などが対象となる。これまでの研究から、いずれの疾患においても治療法、治療薬を選択する上で重要な情報を提供するものと期待されている。本シンポジウムでは、 $^{123}\text{I}$ -iomazenil によるてんかん焦点の検出と外科的治療を中心に静岡神経医療センター松田一己先生にお話いただく。 $^{123}\text{I}$ -iomazenil は中枢性ベンゾジアゼピン受容体親和性標識薬剤で、本年6

月に保険適用された。MRなどの形態診断、脳血流SPECTなどの既存の機能診断と対比しながら、臨床的有用性についてまとめていただく。国立病院機構新潟病院の中島孝先生には、ドパミントランスポーター親和性薬剤  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT のパーキンソン病への応用をお話いただく。パーキンソン病では、血流代謝やドパミン受容体の変化に先行して節前機能に障害が生じることが知られており、 $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT SPECT による早期診断、鑑別診断への期待が高い。京都大学橋川一雄先生には  $^{123}\text{I}$ -5IA (ニコチン性アセチルコリン受容体親和性薬剤) のアルツハイマー病への応用の可能性を中心にお話いただく。東京大学百瀬敏光先生には、神経伝達機能の様々な評価法について解説いただき、今後のこの分野の可能性について将来を展望していただく。

脳神経核医学は、血流代謝のように全般的脳機能を評価するものから、神経伝達のように機能特異性の高い画像診断法へと発展している。その臨床応用の現在、今後の方向、将来の可能性について、議論を深めたい。

## 《シンポジウム II》

## 1. Iomazenil のてんかんへの応用

松 田 一 己

(独立行政法人国立病院機構 静岡てんかん・神経医療センター脳神経外科)

Iomazenil は SPECT 用の中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤として開発されたが、10 年間におよび臨床試験を経て本年、製造承認され市販の運びとなった。本検査法は抑制系が関与する種々の中枢性疾患に対し臨床応用の可能性があるが、これまでの臨床試験の結果から有用性が確立されたてんかん焦点の同定についての適応が、先行して認可された。

てんかん焦点における抑制系の変化については、動物モデルや手術摘出標本を用いて BZR を指標とした免疫組織化学およびオートラジオグラフィによる検索から、BZR 濃度の低下が明らかにされ抑制系の障害を示唆する結果が得られている。さらに BZR 濃度低下が反映する内容は、てんかん焦点の背景をなすてんかん原性病変の種類により異なっており、海馬硬化では総じて神経細胞の脱落の程度に応じた、また皮質形成異常では形成異常の程度に応じた BZR 濃度の低下を認めた。先天性の良性腫瘍 (DNT) では腫瘍本体の顕著な BZR 濃度低下に周囲の皮質形成異常を反映した濃度低下を伴い、脳血管腫では濃度低下域は病変部にきわめて限局し、周囲への広がりには乏しいなどの特徴が認められた。

IMZ SPECT が、このようなてんかん焦点における BZR 濃度の変化をどの程度画像上に描出できるかが課題である。本検査法は iomazenil 167-222 MBq を静注し 3 時間後の後期像を BZR イメージとして評価した。術前に IMZ SPECT が施行された

55 例のてんかん手術例について検討した結果、44 例 80% にてんかん焦点と密接に関連した低集積域が検出され同時に施行された発作間欠期脳血流 SPECT の検出率 (28 例, 51%) に優った。その内訳をみると海馬硬化を有した内側型側頭葉てんかん 19 例中 15 例に、一方、皮質形成異常においては 19 例中 17 例に、さらに DNT の 5 例および脳血管腫を含むその他の病変 4 例では全例に、また明らかな組織異常を認めなかった 8 例中 3 例に病変を含むてんかん原生焦点に対応する集積低下が得られた。

このうち、MRI 異常を認めない、いわゆる functional case における 23 例では IMZ SPECT で 14 例 (61%) の、IMP SPECT で 8 例 (35%) の検出率が得られ、本検査法の優位性が顕著であった。これらの組織学的背景をみると皮質形成異常の検出率が最も高く、本病変は MRI 異常を欠く潜在的なてんかん原性病変として高頻度に存在することが予測されることから、その検出率の向上に期待が寄せられる。

このように、IMP SPECT はてんかん焦点の同定に有用な検査手段として確立されたものの、てんかん原性病変が存在したにもかかわらず IMZ SPECT で検出されなかった例の存在、解像度や定量性の問題、抗てんかん薬として服用中のベンゾジアゼピン系薬剤の影響など今後、解決しなければならない課題が残されている。

## 《シンポジウムII》

2.  $\beta$ -CIT のパーキンソン病への応用

中 島 孝

(独立行政法人国立病院機構 新潟病院)

パーキンソン病に代表されるパーキンソニズムは黒質 - 線条体のドパミン作動性神経の変性によりおきる運動機能障害の総称である。動作の緩慢や変換運動の拙劣などが主たる症状であり、進行するにつれて移動能力、道具の使用能力など日常生活動作のあらゆる側面で障害がおきる困難な病態である。パーキンソニズムを引き起こす原因物質はシヌクレインやタウなどさまざまであり、分子メカニズムは解明されていない。疾患単位としてはパーキンソン病 (PD) のほか、レビー小体型痴呆 (DLB)、進行性核上性麻痺 (PSP)、多系統萎縮症 (MSA)、大脳皮質基底核変性症 (CBD) などがあり、いずれも社会の高齢化に伴い疾患数が増加すると考えられている。高齢者は一般的に転倒・骨折の危険が多いと分析され、前傾姿勢、歩幅の減少と易転倒性が原因といわれている。この症状はパーキンソニズムそのものであるが、高齢者の中のパーキンソニズムの真の割合は不明であり、実際には高齢者でパーキンソン病などパーキンソニズムの未診断、誤診例がどのくらいあるかわかっていない。医療、特に高齢者医療のなかでパーキンソニズムは過小評価されており、日常生活動作の障害、転倒、転落による寝たきり予防対策も不十分である。

パーキンソニズムの評価・診断が十分できない理由は高齢者や難病に対する医師の消極的な診療姿勢や診断ガイドラインの不備によるとのものは一概にいえない。早期診断方法が不十分であることが第一の理由と思われる。MRI などの形態画像はパーキンソン病では異常は示しえず、他のパー

キンソニズムにおいても早期には特徴所見を見いだすことができない。受容体イメージング SPECT 製剤の  $^{123}\text{I}$ - $\beta\text{CIT}$  はパーキンソニズムを画像の目視によって簡単、正確に確定診断でき、早期診断に利用可能と考えられている。この撮像を1回することにより、パーキンソン病およびその関連疾患やレビー小体型痴呆を早期に簡単にスクリーニングすることが可能である。その上で、臨床の特徴や統計学的脳血流 SPECT 検査などにより詳細な確定診断が可能となる。また、 $^{123}\text{I}$ - $\beta\text{CIT}$ -SPECT では3-コンパートメントモデルを使いドパミン神経細胞密度に対応する  $V_3''$  値が1回の ROI 計測により容易に定量測定可能である。発症した後のパーキンソン病の診断は難しく、誤ることがある上に、神経細胞保護作用が明らかといえる治療法がなかったことから、今までのパーキンソン病の治療アルゴリズムは早期診断・治療とはいえず、日常生活動作の改善のみを目標とする妥協的な薬物療法であったといえる。 $^{123}\text{I}$ - $\beta\text{CIT}$  のように早期診断が正確にでき、治療効果を定量的に評価できる診断薬の開発と神経保護作用のある薬剤の出現により、パーキンソン病の早期診断・治療の道がようやく開かれた。

$^{123}\text{I}$ - $\beta\text{CIT}$  はパーキンソニズムから痴呆性疾患までの広範囲の診療に積極的に利用することができ、高齢者の正しい疫学データを得ると同時に、治療アルゴリズムを根本的に変革できる最も期待される受容体 SPECT 製剤といえる。今後、早期の臨床利用が望まれる。

## 《シンポジウム II》

3. 5IA SPECT によるニコチン受容体結合能測定  
アルツハイマー病の早期診断に向けて

橋 川 一 雄

(京都大学大学院医学研究科附属 高次脳機能総合研究センター)

アルツハイマー病の認知機能低下にはアセチルコリン作動性神経の機能低下が深く関係する。特に前シナプスに多く存在するニコチン受容体は、アルツハイマー病の早期から低下することが予想される。われわれは Iodine-123 標識のアセチルコリン作動神経ニコチン受容体を画像化する SPECT 用トレーサである、5-iodo-3-(2-(S)-azetidinylmethoxy)pyridine (5-IA) の合成に成功した。5-IA は、 $\alpha 4\beta 2$  ニコチン受容体に対する高い親和性を示すと同時に高い比放射能や脳・血液関門の高い透過性など SPECT トレーサとして優れた性質を有することが示された<sup>1)</sup>。

非喫煙若年健康者 6 名を対象として、111~222 MBq の 5IA の静注を行い、投与 2 時間後までのダイナミック SPECT 収集および 3, 4, 5, 6 時間後の SPECT 撮像を行った。得られた SPECT 画像上の関心領域での時間 - 放射能曲線を求め、これと血液中の時間 - 放射能曲線から、脳各領域の分布容積 (DV) を算出した。なお、血液からの 5IA の入力関数は経時的に採取した血液放射能を TLC で分析することにより求めた。

脳各領域放射能は、小脳で 20~30 分、大脳皮質で 30~40 分、視床で 90~120 分でピークとなり、その後徐々に低下した。2-コンパートメントモデル、3-コンパートメントモデルおよび Logan Plot によるグラフ解析を比較検討した。3-コンパートメントモデルでは、症例によって発散する領域があったが、収束を認めた領域では、3-コンパートメントモデル、2-コンパートメントモデル、Logan Plot に

よって求めた各領域の分布容積 (DV) はよく一致した。得られた DV は視床で平均 34.3 ml/ml と最も高く、脳幹、小脳半球、皮質の順に低値となり、皮質の中では後頭葉でやや低値であった。この結果は、死後脳で測定されている nAChR 密度とよく相関していた。また、様々な撮像時間のデータを用いて DV を算出したところ、2-コンパートメントモデルで算出した DV は短い収集時間でも 6 時間収集で求めた DV と高い相関を示した<sup>2)</sup>。また、喫煙者では最終喫煙後 40 分後では各領域の DV の優位な低下を認め、20 日間の禁煙後では非喫煙者とほぼ等しい DV であった。この結果は、ニコチン負荷による 5IA 結合能あるいはニコチン代謝への影響を反映した結果であり、5IA SPECT によるニコチン受容体結合能測定の正当性を示す結果であると考えられた。

少数例ではあるが、アルツハイマー病患者およびパーキンソン病患者を対象として本検査を施行した。その結果、アルツハイマー病患者では大脳皮質を含む脳全体での DV の低下を、また、パーキンソン病患者では視床における DV の低下が示唆された。今後、MCI など早期のアルツハイマー病における検討を予定している。

## 参考文献

- 1) Saji H, Ogawa M, Ueda M, et al: *Ann Nucl Med* 2002; 16 (3): 189-200.
- 2) Mamede M, Ishizu K, Ueda M, et al: *J Nucl Med* 2004; in press.

## 《シンポジウム II》

## 4. SPECT による神経伝達機能評価法

百瀬 敏 光

(東京大学)

$^{123}\text{I}$ ,  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  などのガンマ線放出核種で標識された放射性薬剤と SPECT 装置を用いて神経受容体やトランスポーターなどの前シナプス, 後シナプス機能を定量評価することができる。PET と比較して, 標識合成は必ずしも容易ではないが, 標識に用いられる核種の半減期が長いため, 比較的長時間トレーサの挙動を追跡可能であり, 平衡状態にできるだけ近い状態での測定を行うという点では有利である。現時点で保険診療として承認されている薬剤は中枢性ベンゾジアゼピン系を評価するための  $^{123}\text{I}$  標識イオマゼニール (IMZ) のみであるが, ドーパミントランスポーターを評価するための  $^{123}\text{I}$  標識  $\beta\text{-CIT}$ ,  $\text{FP-CIT}$  も将来的に臨床利用できる可能性がある。PET では通常, 動態撮像を行って血中未代謝産物や非特異的結合部位などの入力関数をもとに受容体結合能や分布容積を求めるが, SPECT では投与後, 一定時間経過した時点での生体画像からシナプス機能に関する定量指標を算出することが一般的である。SPECT は PET に比し, 分解能や吸収散乱など定量性に問題はあるものの, 一般臨床で広く使えるという点で優れており, てんかんやパーキンソン病, 精神疾患などの診断や治療に大きく貢献すると思われる。特に向精神薬などの受容体占有率の測定や治療薬に対する変性の進行速度など薬効を評価できる可能性もあり, 今後の普及が期待される領域でもある。

SPECT による定量解析の基本形は PET と同様に

コンパートメントモデルに基づいた解析である。通常, (1) 血漿中未変化体, (2) 脳内遊離および非特異的結合, (3) リガンド 受容体特異的結合の 3 コンパートメントを想定し, 各コンパートメント間の移行速度定数に対応する 4 パラメータモデルが広く用いられている。直接的には, 動態 SPECT 撮像と動脈血中未代謝物濃度を入力関数として非線形最小二乗法などを用いて各速度定数を算出するが, 測定は煩雑である。日常診療としての SPECT の位置づけからは侵襲性の少ない参照部位 (特異的結合がほとんど無視できる領域) を用いた方法が好ましい。IMZ では pons が, ドーパミントランスポーターやドーパミン受容体では後頭葉や小脳が参照部位として用いられる。動態撮像データと参照部位の放射能を入力関数として用い, 非線形最小二乗法や Patlak プロット, Logan プロットなどを用いて各速度定数や受容体結合能に対応する指標を算出する。また, 標識核種の 2 半減期以内に平衡状態が得られる場合は, 平衡状態に達した時点で撮像を行い, (target-reference)/reference を受容体結合能やトランスポーター密度を反映する指標として用いることもできる。ただし, 参照部位法を用いる場合は, 参照部位における散乱線やガンマ線の吸収, 感度, 回転中心など SPECT 固有の問題もあり, 撮像条件や再構成法などを含め, 慎重にデータを扱う必要がある。