

# 新世紀医療のフロンティア

## - 脳機能の画像化診断 -

日本メジフィジックス㈱  
研究開発本部  
研究開発推進部

松 本 博 樹  
前 川 顕

Frontier of the Medicine in the New Century  
- Imaging of the Brain Function -

Nihon Medi-Physics CO., Ltd.  
Research and Development Division  
R&D Coordination Department  
Hiroki MATSUMOTO  
Akira MAEKAWA

Recently, imaging diagnosis plays a major role in clinical field. Especially in the brain diseases, non-invasive imaging is essential for diagnosis. X-ray computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) visualize the shape of tissue, in contrast, nuclear medicine with radiopharmaceuticals and special equipment provides the functional imaging such as cerebral blood flow or metabolism. Therefore, nuclear medicine provides the essentially different information with CT and MRI. For instance, in the early stage of brain stroke or dementia, MRI cannot detect any morphological changes, but nuclear medicine can detect the changes in cerebral blood flow and metabolism. Moreover, only nuclear medicine can perform the imaging of neurotransmitters and their receptors or transporters. In this review, present status of the neuroimaging by nuclear medicine and our company's challenges will be described.

### はじめに

近年、医療の現場において画像診断の果たす役割はますます大きくなってきている。特に脳の疾患においては、頭蓋骨を開けない非侵襲的な画像診断が本質的に重要な役割を果たしている。エックス線断層撮影法(CT)は最初の実用デジタル医用画像として、また非侵襲的画像診断の先駆けとして、画像診断の発展に大きな役割を果たしてきた。その画像形成の本質は従来のエックス線撮影と同様、エックス線吸収係数の差である。エックス線の吸収は主に光電効果によるため、CTは主に物質の密度の差を利用して組織の形態を画像化する手法であるといえる。磁気共鳴画像(MRI)は静磁場内での水素原子(スピン)の励起によって生じた磁化成分の共鳴周波数信号をデジタル化しサンプリングしたデータから画像を再構成する方法である。励起過程では全てが強制的に行われるため組織によって差はないが、励起後の安定状態へ戻る過程(緩和現象という)では、個々のスピンの属する分子の状況に依存し、その過程は組織によって差が生ずることになる。MRIはこの緩和現象の差を

利用して組織の形態を画像化する手法である。一方、核医学は放射性同位元素で目印をつけたごく微量の放射性医薬品を体内に投与し、特定臓器に取り込まれた放射性同位元素が放出する放射線を体の外から特別なカメラで測定、コンピュータで脳血流や脳代謝等の機能画像を作成する手法である。したがって、核医学検査によって得られる情報はCTやMRIとは本質的に異なるものであるといえる。

核医学検査には、シングルフォトン断層撮影法(SPECT)やポジトロン断層撮影法(PET)などがある。SPECTとPETの比較を第1表に示す。本邦では現在約1,200台のSPECT装置、約30台のPET装置が使用されている。PET検査の方がSPECT検査よりも脳機能の画像としては分解能の点などで優れており、また用いる放射性同位元素もPET検査では炭素-11( $^{11}\text{C}$ )や酸素-15( $^{15}\text{O}$ )、フッ素-18( $^{18}\text{F}$ )など、多くは生理的な元素が利用可能であるのに対し、SPECT検査ではヨウ素-123( $^{123}\text{I}$ )やテクネチウム-99m( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ )など非生理的の元素(主に金属)に限られる。一方で、SPECT検査では当社などの専門メーカーが放射性医薬品をつくり全国に供給可能であるのに対し、PET検査では

**第1表** SPECTとPETの比較(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

SPECT: シングルフォトン断層撮影法, PET: ポジトロン断層撮影法

	SPECT	PET
使用核種	<sup>99m</sup> Tc, <sup>123</sup> I	<sup>11</sup> C, <sup>13</sup> N, <sup>15</sup> O, <sup>18</sup> F
トレーサ	非生理的	生理的
供給	メーカーによる供給	サイクロトロンによる自家生産
線エネルギー	各種多様	単一(511keV)
空間分解能	やや劣る	高い(2~4mm)
感度	やや劣る	高い
維持	特になし	多くのスタッフを必要とする

サイクロトロンで放射性同位元素をつくり放射性医薬品をその場で合成する必要があるため、実施できる施設に限られる。これは、ポジトロン放出核種の物理学的半減期が数分から数時間と短いに対し、シングルフォトン放出核種では6時間から数日と製造・流通の面でより適切であることによる。当社はこの放射性医薬品の製造、供給及び研究・開発の分野で日本のリーディングカンパニーとして活躍している。

近年、高齢化とともに脳血管病変や痴呆の症例が増え、介護などが社会問題となっている。例えば、脳卒中や痴呆の初期にはMRIによる脳の構造の変化は認めないが、既に脳内の血流やエネルギー代謝は異常を来しており、核医学の手法でこれらの病態は的確に把握できる。また神経伝達物質及び受容体のイメージングは脳核医学検査の独壇場である。一方、脳磁図・脳波などは時間分解能に優れており、瞬時の神経活動の記録が行える。脳核医学検査と他の非侵襲的計測法との比較を第2表に示す。これらの機能検査法により得られる情報をうまく統合することにより、脳高次機能の解明に役立つことが期待されている。本稿では、核医学による脳機能の画像化の現状と当社の取り組みについて紹介する。

**脳の状態学的画像化：CT、MRI**

脳組織の状態のイメージングにはCTとMRIが用いられるが、体内に強磁性体やペースメーカーを有する

例、長時間の検査に耐えられない例及び閉所恐怖症など、MRIが禁忌或いは実施困難な例においては、CTが絶対適応となる。また、石灰化の有無がその病変の鑑別診断に重要な場合、頭蓋骨の病変あるいは頭蓋骨と脳実質の関係を見たい場合などは、CTのよい適応となる。その他の大多数の脳実質内疾患においては、原則的には組織コントラストにおいて勝り、放射線被曝のないMRIが、スクリーニング検査としてより適していると考えられる。しかし現実にはMRI普及後も大多数の施設においてCTは頭蓋内疾患に対する一次スクリーニング検査として用いられ、その重要性は減じていない。その最大の理由は、MRIと比べた場合の実用性の高さである。短い検査時間、機器持ち込み制限の少なさ、検査のシンプルさなどのCTの利点は、マルチスライスCTの進歩と共に今後も一層増強されるであろう。急性期の脳血管障害ではCTによって脳内出血のほぼ100%、くも膜下出血のかなりの症例が診断可能である。ただし、病変の早期描出や微細なものの検出能といった点ではMRIがCTを凌ぐ。また、脳動脈瘤や脳静脈奇形などが疑われる場合にはMRアンギオグラフィ(血管造影)の適応がある<sup>1)</sup>。

萎縮性の変化が所見の主体である脊髄小脳変性症や大脳皮質の変性疾患(アルツハイマー病など)では、CTよりもMRIのほうが正確な形態診断に有用である。一般に変性疾患の臨床診断においては脳血管障害や腫瘍性病変との鑑別が重要となるが、この点でもMRIはCTより有効である<sup>1)</sup>。しかし、前述のようにMRIで形態の変化を認めない症例においても核医学の手法で脳内の血流やエネルギー代謝の異常を的確に把握できることが多い。

なお、近年のMRIにおける撮像法の進歩により、拡散強調像(DWI)、脳灌流画像(perfusion MRI)、代謝画像など、形態学的画像を越える情報が得られるようになってきた<sup>2)</sup>。DWIは装置の性能向上により可能となったエコープラナー撮像(EPI)等の超高速画像の応用により臨床的有用性を発揮できるようになった手法である。脳梗塞発症直後に虚血による膜機能低下によって細胞外液が細胞内に流入し脳内の

**第2表** 脳核医学検査と他の非侵襲的検査法との比較(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

CT: エックス線断層撮影法, MRI: 磁気共鳴画像, MEG: 脳磁図, EEG: 脳波

	形態	血流	代謝	神経伝達機能	電気活動	空間分解能	時間分解能
SPECT					×		×
PET					×		×
CT			×	×	×		
MRI				×	×		
MEG	×	×	×	×		×	
EEG	×	×	×	×		×	

第3表 脳循環代謝の測定に用いられる放射性医薬品(文献<sup>3)</sup>より引用改変)

青色で示したトレーサは当社で販売中又は開発中の製品。

	測定機能	SPECT	PET
脳循環測定	血管内トレーサ(血液量)	<sup>99m</sup> Tc-標識赤血球, <sup>99m</sup> Tc-標識ヒト血清アルブミン	<sup>11</sup> C-CO, <sup>15</sup> O-CO
	拡散型トレーサ(血流量)	<sup>133</sup> Xe	<sup>15</sup> O-H <sub>2</sub> O, <sup>15</sup> O-CO <sub>2</sub>
	蓄積型トレーサ(血流量)	<sup>123</sup> I-IMP, <sup>99m</sup> Tc-HMPAO, <sup>99m</sup> Tc-ECD	<sup>62</sup> Cu-PTSM
脳エネルギー代謝	酸素代謝		<sup>15</sup> O-O <sub>2</sub>
	グルコース代謝		<sup>18</sup> F-FDG
	アミノ酸代謝		<sup>11</sup> C-メチオニン

自由水の可動性が低下するいわゆる“細胞内浮腫”の状態において、DWIで高信号を呈するとされている。脳梗塞急性期の診断能においてDWIの感度と精度は非常に高く、DWIで異常信号を認めない場合脳梗塞の可能性はかなり低いと考えられている。また、DWIで高信号が認められた場合、多くは非可逆性の梗塞に陥るが、再灌流により梗塞になることを免れることもある。DWIから拡散係数(ADC)を算出することも可能であるが、臨床においてADCによって神経細胞の生存能(バイアピリティ)を診断することは単純には行えないようである。

MRIを用いた脳灌流画像(perfusion MRI)は、手法により大きく分けて2種類に大別される。一つは造影剤のT2\*効果(見かけ上のT2値、信号の持続能力の指標)を応用した画像であり、造影剤の初回通過による信号変化から脳血液量や平均通過時間等のパラメータを算出する方法である。もう一つは造影剤の代わりにパルスで血液に印づけを行い印づけを行わない画像との差分により灌流画像を得る方法である。いずれの方法においても時間分解能の高いEPI等の超高速シーケンスを基本に行われており、測定時間の短縮が図られている。定量的な評価についてはまだ検討の余地が大きい。DWIとperfusion MRIの総合評価から虚血程度を推測し予後の予測と治療法の

選択に使用できる可能性が考えられている。

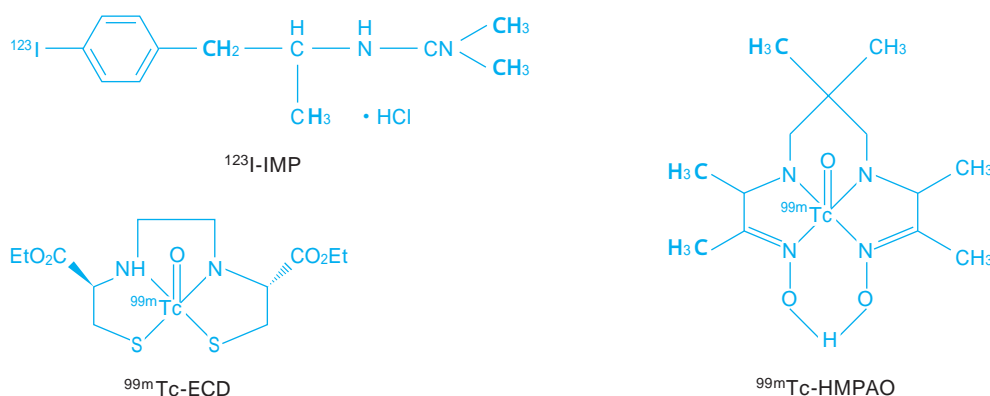
MRIを用いた代謝の画像化は、虚血に伴うエネルギー代謝障害が嫌気性解糖の亢進をもたらす乳酸の上昇をきたすことを利用している。乳酸のプロトン原子が水のそれとわずかに共鳴周波数が違うことを利用して、周波数情報(chemical shift情報)を含めてフーリエ変換することにより乳酸の濃度情報を分離することが可能である。いわゆるMR spectroscopyの一種であるが、3次的にデータを取得・表示するものにCSI = chemical shift imagingと呼ばれるものがある。CSIの測定時間や測定方法はかなり改善が図られており、将来広く用いられる可能性もある。

### 脳機能の画像化：脳循環代謝の測定

脳核医学検査で用いられている脳循環代謝測定用の放射性医薬品を第3表に示す。

SPECTを用いた脳血流の画像化及び定量解析には、<sup>123</sup>I-IMP(塩酸N-イソプロピル-4-ヨードアンフェタミン)、<sup>99m</sup>Tc-HMPAO(エキサメタジウムテクネチウム)及び<sup>99m</sup>Tc-ECD([N,N'-エチレンジ-L-システイネート(3-)]オキソテクネチウム、ジエチルエステル)といった蓄積型トレーサが用いられている(第1図)。これらのうち、当社では既調製<sup>123</sup>I-IMP注射液(パー

第1図 脳血流SPECT用製剤の化学構造式





ヒューザミン®注)及び<sup>99m</sup>Tc-HMPAO 調製用キット製剤(セレプロテック®キット)を医療機関へ供給している。既調製の注射液は医療の現場でそのまま用いることができる利便性及び調製操作に伴う被曝の回避が大きな特徴である。一方でキット製剤とは、医療機関に配置されている<sup>99m</sup>Tc-ジェネレータからの<sup>99m</sup>Tc-溶出液と混和することにより注射液を医療の現場で調製するもので、緊急時の利用に威力を発揮する。

狭窄或いは閉塞などによる脳血管病変では、その末梢血管の灌流圧が低下する。局所灌流圧の低下が虚血の原因である。灌流圧が低下すると、血管が拡張することによって脳血流量を維持しようとする。これが“脳循環予備能”である(第2図)。つまり、血管が拡張するほど拡張能は減少することを意味している。この脳血管拡張能の減少は、アセタゾラミド(Diamox®)負荷による脳循環予備能の低下から知ることができる。血管が最大限に拡張し、脳循環予備能が全く喪失した状態から更に灌流圧が低下すると、灌流圧低下に応じて脳血流量が下がってくる。しかし、脳酸素摂取率が上昇することによって脳酸素代謝は維持される。これが“代謝予備能”である(第2図)。その後、代謝予備能の能力を超えて灌流圧が低下し、更に脳血流量が低下すると、最終的には脳酸素代謝が低下し、不可逆的虚血損傷を引き起こして脳梗塞に陥る。診療の現場では、<sup>123</sup>I-IMPなどの放射性医薬品を用いたSPECTによる脳血流の検査を行い、か

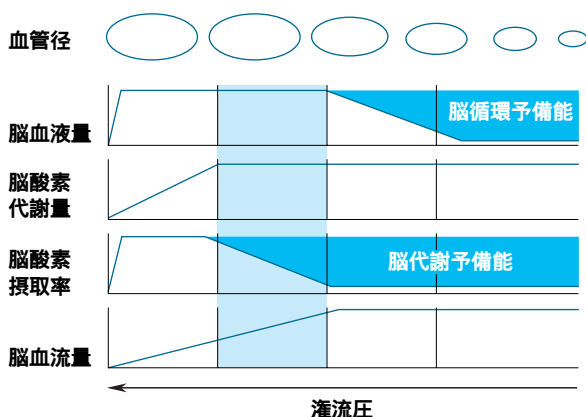
つアセタゾラミドを負荷して脳循環予備能の評価を行うことによって、初期の段階で虚血による脳循環予備能の程度を診断し、脳血管再建術(バイパス手術)の適応を決定する必要がある。この他、<sup>123</sup>I-IMPなどの放射性医薬品を用いたSPECT検査はアルツハイマー病などの痴呆性疾患、てんかん、精神神経疾患等における脳血流分布の評価にも用いられている<sup>3)</sup>。

一方、PETでは、脳血流測定に加え酸素代謝及び糖・アミノ酸代謝の計測が行えるという利点がある。<sup>15</sup>O ガス持続注入により脳血流量、脳血液量に加え、脳酸素摂取率や脳酸素代謝の測定が可能である。糖代謝の測定は<sup>18</sup>F-FDG(2-フルオロ-2-デオキシグルコース)を用いて、アミノ酸代謝の測定は<sup>11</sup>C-メチオニンなどを用いて行われている。<sup>18</sup>F-FDGや<sup>11</sup>C-メチオニンなどは腫瘍の再発の発見や化学療法・放射線療法の効果判定など、腫瘍イメージングとしての有用性が報告されている<sup>3)</sup>。当社では<sup>18</sup>F-FDGをPET用製剤では日本で始めて既調製注射剤として開発中である<sup>4)</sup>。

なお、脳はグルコースを主なエネルギー源としているため、グルコースの消費量を測定することにより局所の神経活動を評価できる。この脳代謝に必要なグルコースや酸素は血液により運搬されているため、局所脳血流量は局所脳神経活動と関連することになる。そこで、各種刺激の受容や各種課題の遂行など脳の高次機能を解析する手法として、脳腑活試験が行われている。通常、脳腑活試験には物理学的半減期が約2分と短く繰り返し測定ができるH<sub>2</sub><sup>15</sup>O(水)を用いた脳血流の測定が行われる。光や音、手指運動などの刺激による局所脳血流量の変化を画像表示することによって、脳の活動部位を間接的に評価できる。大脳生理学的観点に立脚した解析による脳活動の計測が可能になるとともに、脳卒中のリハビリテーションや痴呆の評価などへの応用が期待される<sup>3)</sup>。

## 第2図 慢性虚血時の脳循環諸量の変化

図中、右が正常、左にいくほど灌流圧の低下を表す。灌流圧が低下すると血管径が広がることにより脳血液量が増加し、脳血流量を保つように働く(脳循環予備能)。脳循環予備能の範囲を超えて灌流圧が低下すると、脳は酸素の摂取率を増加させることで脳酸素代謝量を保つように働く(脳代謝予備能)。脳代謝予備能の範囲を超えて更に灌流圧が低下すると脳酸素代謝量が減少し、不可逆的虚血損傷を引き起こして脳梗塞に陥る。脳血流量は低下しているが脳酸素代謝量が保たれている状態(図中黄色部分)を的確に診断し、治療することが重要である。



## 脳機能の画像化：神経伝達機能の測定

神経伝達機能測定をめざして開発されている放射性医薬品には、神経伝達物質の前駆体(あるいはその類似化合物)、伝達物質のレセプターや再取りこみ部位(=トランスポーター)に結合するリガンド、および神経伝達物質を分解する酵素に結合する薬剤などがある(第4表)。神経伝達物質のレセプター結合を目的とした標識化合物の選択に際しては、レセプターに高い親和性と特異性を有することやレセプターとの結合が可逆性であることなどの条件を満たす標識リガンドを選択しなければならない。これらの条件に加えて、PETやSPECTなどの体外計測によるイメージングでは、血液脳関門を通過しやすい化合物であることと、

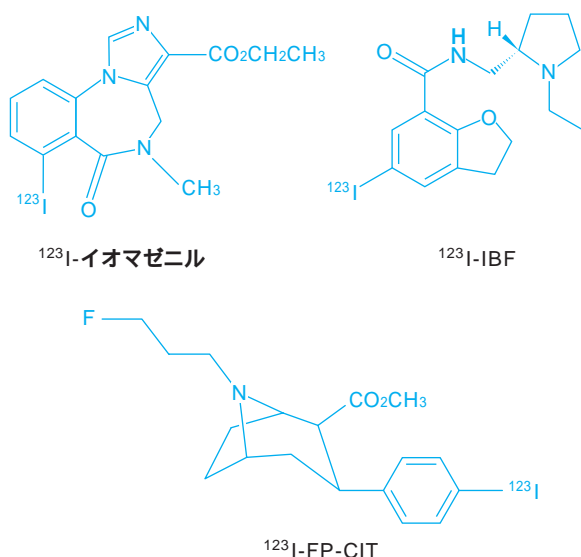
第4表 神経伝達機能の測定に用いられている放射性医薬品の例

青色で示したトレーサは当社で開発中の製品

神経伝達物質	測定機能	SPECT	PET
ドパミン	ドパミン前駆体		<sup>18</sup> F-フルオロドーパ
	D <sub>1</sub> レセプター		<sup>11</sup> C-SCH-23390
	D <sub>2</sub> レセプター	<sup>123</sup> I-IBF, <sup>123</sup> I-IBZM	<sup>11</sup> C-メチルスベロン <sup>11</sup> C-ラクロプライド
	再取り込み部位 (トランスポーター)	<sup>123</sup> I-FP-CIT, <sup>123</sup> I-β-CIT, <sup>99m</sup> Tc-TRODAT	<sup>18</sup> F-CFT, <sup>11</sup> C-CFT
アセチルコリン	ムスカリン性レセプター		<sup>11</sup> C-QNB, <sup>11</sup> C-デキセチミド
	ニコチン性レセプター		<sup>11</sup> C-ニコチン
	アセチルコリン分解酵素		<sup>11</sup> C-MP4A
セロトニン	5HT <sub>1A</sub> レセプター		<sup>11</sup> C-WAY-100635
	5-HT <sub>2</sub> レセプター		<sup>11</sup> C-MDL-100907
	再取り込み部位 (トランスポーター)		<sup>11</sup> C-McN-5652-Z
ヒスタミン	H <sub>1</sub> レセプター		<sup>11</sup> C-ピラミン <sup>11</sup> C-ドクセピン
ベンゾジアゼピン	中枢性レセプター	<sup>123</sup> I-イオマゼニル	<sup>11</sup> C-フルマゼニル

極めて高い比放射能が要求される。これは脳内に存在するごく微量のレセプターを対象としてその特異的結合を描出しようとするためには必須の条件である<sup>5)</sup>。PETでは<sup>11</sup>Cや<sup>18</sup>Fなどの生理的要素が利用できるため、第4表に示すように開発されている標識リガンドの数も多いが、利用できる施設に限られる。SPECTに用いる標識用の放射性同位元素として、ハロゲン族である<sup>123</sup>Iを用いたリガンドがいくつか実用化されており、当社は中枢性ベンゾジアゼピンレセプターイメージング製剤(<sup>123</sup>I-イオマゼニル)、ドパミンD<sub>2</sub>受容体イメージング製剤(<sup>123</sup>I-IBF)及びドパミントランスポーターイメージング製剤(<sup>123</sup>I-FP-CIT)を開発してきた。各化合物の構造式を第3図に示す。

第3図 神経伝達機能測定に用いられるSPECT製剤の構造式

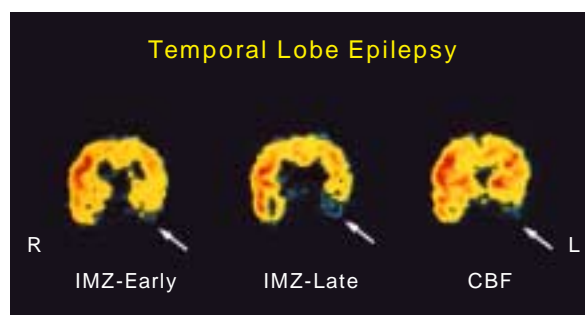


### 1. ベンゾジアゼピンレセプターイメージング

中枢性ベンゾジアゼピンレセプターは、代表的な抑制性神経伝達物質であるGABAのレセプター(GABA<sub>A</sub>レセプター)に存在するベンゾジアゼピン結合部位とみなすべきものである。局在関連性てんかんのてんかん焦点ではこの抑制性のレセプターが欠如していることが知られていることから、<sup>123</sup>I-イオマゼニルを用いたSPECTイメージングによりてんかん焦点の部位決定が可能になると期待できる。第4図に、自律神経症状を示す単純部分発作及び自動症を伴う複雑部分発作を有する側頭葉てんかんの例を示す<sup>6)</sup>。<sup>123</sup>I-IMPによる血流像及び<sup>123</sup>I-イオマゼニル投与後15分のSPECT像(早期像)では左側頭葉の低集積を認めるが、<sup>123</sup>I-イオマゼニル投与後3時間のSPECT像(後期像)では側頭葉の外側のみならず、側頭葉の内側にも及びより広範で顕著な低集積所見が得られた。

第4図 側頭葉てんかん症例における<sup>123</sup>I-イオマゼニルの集積像(文献<sup>6)</sup>より引用)

IMZ-Early : <sup>123</sup>I-イオマゼニル投与後15分におけるSPECT画像  
 IMZ-Late : <sup>123</sup>I-イオマゼニル投与後3時間におけるSPECT画像  
 CBF : <sup>123</sup>I-IMPによるSPECT局所脳血流画像



この症例では手術により左内側構造を主とする硬化性の変化が確認されている。このように、 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルを用いたSPECTによるベンゾジアゼピンレセプターイメージングは、形態学的異常や脳血流異常に基づく従来の画像診断法とは異なり、抑制性の神経伝達障害というてんかんの病因となる病態を直接的に描出することが可能であり、てんかん焦点の検出において高い精度を有することが示された。 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルを用いたSPECTは日常検査における新たなてんかん焦点検索の手段となり、てんかん焦点の外科治療の成績向上に大きく貢献するものと期待される。

また、中枢性ベンゾジアゼピンレセプターは大脳皮質に広く分布しているため、ニューロンの数並びに機能のマーカーとなりうる。したがって、 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルを用いたSPECTイメージングが虚血性脳疾患など種々の疾患の病態把握に用いることができると期待できる。第5図に右被殻出血で定位的血腫除去術が行われた例を示す<sup>7)</sup>。発症71日後のMRIにてスリット状の高信号域がみられる。発症後54日の $^{123}\text{I}$ -IMPによる血流像は血腫と同側の大脳半球で血流低下を示した。一方、 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルの後期像は血腫側で血流に比し軽度の集積低下を示す領域が認められ、同領域における神経細胞障害の存在が示唆された。このように、 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルを用いたSPECTイメージングにより得られるベンゾジアゼピンレセプター結合能に基づいた神経細胞障害に関する情報は、従来からの脳局所の血流や代謝、又は脳循環予備能などに関する情報とは異なり、神経細胞の生存性(パイアピリティ)や脱落・残存の程度をよく反映していると考えられた。これは、脳病態生理に関する新たな情報であると考えられ、脳血管再建術(バイパス手術)

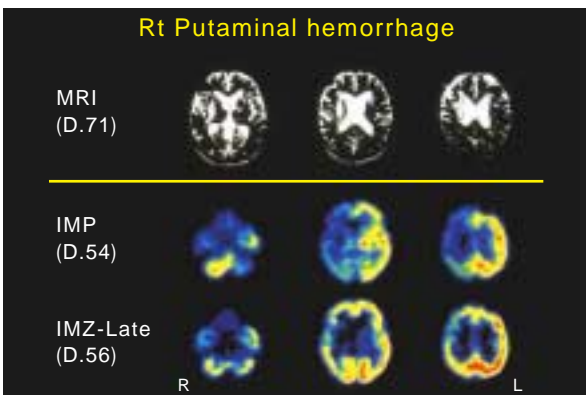
をはじめとする外科的治療の方針決定と効果判定、並びに内科的保存療法における経過観察などにおいて重要な情報を提供する可能性が期待される。

## 2. ドパミントランスポーターイメージング

ドパミントランスポーターはドパミン神経終末に存在し、シナプス間隙に放出されたドパミンを神経終末に再取り込みして神経伝達を終了させる働きを持つ。パーキンソン病は中脳黒質から線条体へ投射するドパミン神経が変性脱落することにより発症することから、 $^{123}\text{I}$ -FP-CITを用いたSPECTイメージングによりパーキンソン病におけるドパミン神経の減少の診断が可能と期待できる。 $^{123}\text{I}$ -FP-CITは欧州でニコメッド・アマシャム社よりDaTSCAN®の商品名で昨年9月に上市された<sup>8)</sup>。欧州での適応はパーキンソン症候群と本態性振戦との鑑別診断である。パーキンソン症候群とは、臨床的に筋強剛(固縮とも呼ばれ、強制的に筋肉を伸ばした際に生じる抵抗として観察される)、振戦(静止時の比較的粗い規則性の振るえ)、無動(床からの起き上がり、寝返り、歩行などに際して動きが遅い、顔の表情が乏しい、書字が小さいなど)及び姿勢反射障害(すくみ足、小刻み歩行、前傾姿勢など)を四大徴候とし、それに自律神経障害や精神障害が共存する極めて特徴的な臨床像を形成する。パーキンソン症候群のうち大部分がいわゆるパーキンソン病(狭義のパーキンソン病)であり、残りは症候性パーキンソニズムと呼ばれている。症候性パーキンソニズムの中には脳血管障害性のも、薬物性のも、パーキンソン病以外の神経変性疾患(多系統萎縮症や進行性核上性麻痺など)によるものなどがある。本態性振戦とは他の神経症候を伴わずに出現する原因不明の振戦のことをいう。高齢者ではパーキンソン病の振戦に近い周波数を呈することもあり、本態性振戦とパーキンソン病の振戦との移行型ともいえるような振戦も存在する。第6図に健常者、狭義のパーキンソン病(軽度・重度)、症候性パーキンソニズム(多系統萎縮症及び進行性核上性麻痺)及び本態性振戦の代表的な例について $^{123}\text{I}$ -FP-CITを用いたSPECTイメージングを示す<sup>8,9)</sup>。本態性振戦の患者では健常者と同様、線条体における $^{123}\text{I}$ -FP-CITの集積は保たれていた。これに対し、パーキンソン病及び症候性パーキンソニズムでは線条体における $^{123}\text{I}$ -FP-CITの集積は低下していた。また、パーキンソン病では、軽症例と比較して重症例で $^{123}\text{I}$ -FP-CITの集積低下が顕著であり、 $^{123}\text{I}$ -FP-CITの線条体における集積低下は病態の進行に伴うドパミン神経の変性脱落をよく反映していると考えられた。このことから、 $^{123}\text{I}$ -FP-CITを用いたSPECTイメージングでは画像を視覚的に評価することで精度よくパーキンソン症候群(パーキンソン病及び症候性パーキンソニズム)と本態

**第5図** 右被殻出血症例における $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルの集積像(文献<sup>7)</sup>より引用)

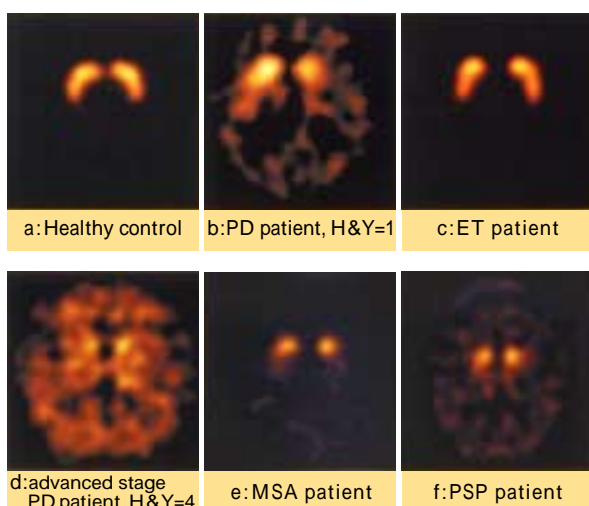
上 段：MRI画像(発症71日後)  
 中 断： $^{123}\text{I}$ -IMPによるSPECT局所脳血流画像(発症54日後)  
 下 段： $^{123}\text{I}$ -イオマゼニル投与後3時間におけるSPECT画像(発症56日後)





**第6図** パーキンソン病、本態性振戦等における<sup>123</sup>I-FP-CIT集積像(文献<sup>8)</sup>より引用)

a: 健常者、 b: パーキンソン病患者(PD、H&Yスコア1度)  
c: 本態性振戦患者(ET) d: 重症のPD患者(H&Yスコア4度)  
e: 多系統萎縮症患者(MSA) f: 進行性核上性麻痺患者(PSP)



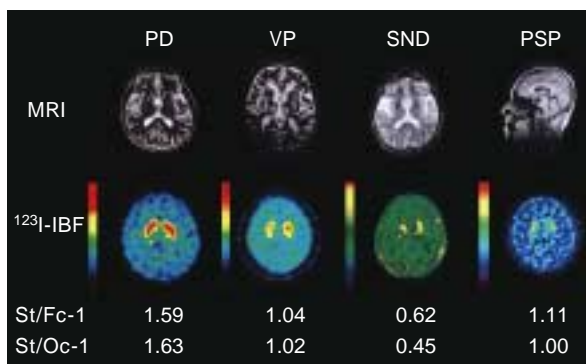
性振戦或いは健常者との鑑別診断が可能になると期待できる。

### 3. ドパミンD<sub>2</sub>レセプターイメージング

ドパミンD<sub>2</sub>レセプターは主に線条体に存在し、中脳黒質からのドパミンによる情報伝達を受容する蛋白質である。この蛋白質は狭義のパーキンソン病ではあまり減少しないが、線条体黒質変性症などの多系統萎縮症や血管性パーキンソニズム、進行性核上性麻痺などの症候性パーキンソニズムでは減少することから、臨床症状がまぎらわしいこれらの疾患を鑑別するのに

**第7図** 各種パーキンソン症候群における<sup>123</sup>I-IBF集積像(文献<sup>10)</sup>より引用)

PD : パーキンソン病、 VP : 血管障害性パーキンソニズム  
SND : 線条体黒質変性症、 PSP : 進行性核上性麻痺  
上段はMRI画像、下段は<sup>123</sup>I-IBF投与後2時間におけるSPECT画像  
St/Fc-1 : 線条体における放射能カウント/ 前頭葉における放射能カウント - 1  
St/Oc-1 : 線条体における放射能カウント/ 後頭葉における放射能カウント - 1



<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージングが有用と期待されている。第7図にパーキンソン病、線条体黒質変性症、血管性パーキンソニズム及び進行性核上性麻痺の代表的な例について、MRI及び<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージング並びにSPECTから得られた特異的線条体結合カウント/参照領域カウント比を示す<sup>10)</sup>。パーキンソン病の例は、Hoehn & Yahrの重症度(H&Y)でstage (症状は片側性で機能障害はないがあっても軽症)で、右上肢の固縮及び安静時振戦があり、代表的なパーキンソン病治療薬であるレボドーパが有効であった。MRI及び<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージング共に異常所見は認められなかった。血管性パーキンソニズムの例は、H&Yでstage IIIに相当し(機能的障害は軽ないし中等度だが、誰にも頼らず一人での生活ができる)すり足歩行があり、レボドーパへの反応性が不良であった。MRIでラクナが見られ、<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージングでは両側の線条体で集積低下が見られた。線条体黒質変性症の例は、H&Yでstage IVに相当し(重篤な機能障害を呈し、自立のみによる生活は困難である)小脳失調があり、レボドーパへの反応性が不良であった。MRI T2強調画像で線条体に低信号域が、また後外側領域のスリット状高信号が見られ、<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージングでは両側の線条体でび慢性に顕著な集積低下を認めた。進行性核上性麻痺の例は、H&Yでstage IIIに相当し、下方向に強い核上性眼球運動障害があり、レボドーパが無効であった。MRIで中脳に萎縮を認め、<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージングでは両側の線条体に不均一な集積低下が認められた。これらのことから、パーキンソン病と症候性パーキンソニズムとの鑑別診断に<sup>123</sup>I-IBFを用いたSPECTイメージングが有用と考えられた。また、鑑別診断に用いる定量的指標としては<sup>123</sup>I-IBFの投与後3時間におけるSPECTイメージングで得られる特異的線条体結合カウント/前頭葉カウント比(St/Fc-1)が最適と考えられた。

### 4. テクネチウム-99m標識製剤による脳レセプターのイメージング

脳神経のレセプター・トランスポーターのイメージングに用いられているSPECT製剤でこれまでに実用化されているものは全て<sup>123</sup>Iによる標識化合物である。SPECT検査で汎用されているもう一つの放射性同位元素である<sup>99m</sup>Tcはエネルギー特性がSPECTにおける画像収集に適していること及びキット製剤化による全世界への供給の可能性などの点から<sup>123</sup>Iよりも優れている。しかし、<sup>99m</sup>Tcは遷移元素であることから錯体に配位させた形でリガンドに導入する必要があり、分子サイズが大きくなりすぎて血液脳関門を通過できなくなってしまう。現在のところ<sup>99m</sup>Tcによる標識で

脳内のイメージングに成功したのは $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1 (ドパミントランスポーターイメージング製剤)のみである<sup>11,12</sup>。 $^{99m}\text{Tc}$ -TRODAT-1は米国、ドイツ、台湾、チリなど世界各地で臨床研究に用いられている<sup>13</sup>。

## 将来の展望

脳のイメージングは形態学的な情報から循環代謝、神経伝達機能といった機能情報へと発展してきた。脳機能の検査に用いる放射性医薬品は $^{11}\text{C}$ や $^{18}\text{F}$ などのPET検査用ポジトロン核種の利用からSPECT検査用の $^{123}\text{I}$ へ、更には $^{99m}\text{Tc}$ へと進んできており、今後もこの流れは加速していくものと思われる。神経伝達機能に関与するレセプター等の分子はピコモルオーダー( $10^{-12}$ )と極微量しか存在しないことから、核医学検査の感度及び定量性が強力な武器となる。現在ドパミン以外にも多くの神経伝達機能測定用の放射性医薬品が開発されており、精神神経疾患の病態機序解明に役立つものと期待される。

また、脳賦活検査のように神経のネットワークを解析する技術とその応用もますます発展している。脳賦活検査にはPETと機能的MRI(fMRI)が用いられているが、感度及び定量性からPETが優れている。PETを用いた脳賦活検査により、視覚障害者が点字を読む際に脳の中の触覚を司る領域ではなく視覚情報を判別する領域を用いている<sup>14</sup>)など、脳の高次機能における可塑性が明らかになりつつある。脳波や脳磁図といった他の機能画像との組み合わせにより、複雑な神経ネットワーク解明の端緒となることが期待される。

さらに今後は、疾患に特異的な病理過程を画像化することで疾患の治療・予防に貢献する新しいトレーサの開発が進むものと思われる。例えばアルツハイマー病における特徴的な2大病理所見である老人斑と神経原繊維変化の構成成分を画像化できる放射性医薬品等の開発が進められている<sup>15,16</sup>)。また近い将来、ゲノミクス・プロテオミクスの手法により明らかになる多くの疾患関連遺伝子・蛋白質について、その機能をin vivoで定量することにより疾患の重症度や治療反応性・治療効果を評価できるような放射性医薬品等の開発が求められるであろう。

ポストゲノムの時代における新しい医療の重要な柱としてイメージング技術がますます進歩することに期待するとともに、放射性医薬品メーカーとしての当社の責任は大きいと感じている。

## 引用文献

- 1) 多田 信平, 荒木 力 編: 新編 誰にもわかるMRI 読影の基礎から新技術まで, 秀潤社(1995)
- 2) 宮坂 和男, 鈴木 宗治 編: 脳のイメージング Update - 解剖から治療まで -, 金原出版(1999)
- 3) 西村 恒彦 編: 最新 脳SPECT/PETの臨床 脳機能の検査法, メジカルビュー社(1995)
- 4) 猪野 宣人ら: 糖代謝型腫瘍イメージング剤 $^{18}\text{F}$ -FDG(2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース( $^{18}\text{F}$ )) 注射剤の開発 - 非臨床試験結果 -, 核医学 36, 467 - 476(1999)
- 5) 西村 恒彦 編: SPECT 機能画像 定量化の基礎と臨床, メジカルビュー社(1998)
- 6) 鳥塚 莞爾ら: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルの第3相臨床試験(第3報) - てんかんにおける臨床的有用性の検討 -, 核医学 33, 319 - 328(1996)
- 7) 鳥塚 莞爾ら: 中枢性ベンゾジアゼピン受容体イメージング剤 $^{123}\text{I}$ -イオマゼニルの第3相臨床試験(第4報) - 脳血管障害における臨床的有用性の検討 -, 核医学 33, 329 - 344(1996)
- 8) DaTSCAN® リーフレット, Nycomed Amersham 社(2000)
- 9) Benamer T.S. et al.: Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT SPECT imaging: the [ $^{123}\text{I}$ ]-FP-CIT study group. Mov Disord 15, 503 - 510(2000)
- 10) 鳥塚 莞爾ら: ドパミン $\text{D}_2$ 受容体イメージング剤 $^{123}\text{I}$ -IBFの第2相臨床試験 - パーキンソン病およびパーキンソン症候群における安全性及び有用性の検討 -, 核医学 36, 845 - 864(1999)
- 11) Kung H.F. et al.: Imaging of dopamine transporters in humans with technetium-99m TRODAT-1. Eur J Nucl Med 23, 1527 - 1530(1996)
- 12) Acton P.D. et al.: Simplified quantification of dopamine transporters in humans using [ $^{99m}\text{Tc}$ ]TRODAT-1 and single-photon emission tomography. Eur J Nucl Med 27, 1714 - 1718 (2000)
- 13) 欧州核医学会年会, 2000年, パリ
- 14) Sadato N. et al., Neural networks for Braille reading by the blind. Brain 121, 1213 - 1229 (1998)
- 15) Klunk W.E. et al., Chrysamine-G binding to Alzheimer and control brain: autopsy study of a new amyloid probe. Neurobiol Aging 16, 541 - 548(1995)
- 16) Stryren S.D. et al., X-34, a fluorescent derivative of Congo red: a novel histochemical stain for Alzheimer's disease pathology. J Histochem Cytochem 48, 1223 - 32(2000)





松本 博樹  
*Hiroki MATSUMOTO*

日本メジフィジックス株式会社  
研究開発本部  
研究開発推進部



前川 顕  
*Akira MAEKAWA*

日本メジフィジックス株式会社  
研究開発本部  
研究開発推進部  
副部長補佐

