
脳機能画像法の現状と展望

福井大学 高エネルギー研究センター 生体機能解析学部門

岡 沢 秀 彦

要旨

現在脳神経核医学検査では、定量性の高い SPECT, PET 検査による脳循環代謝評価を脳血管障害患者の病期判定および適切な治療法の選択の指標として用いたり、認知症その他の神経変性疾患における脳血流評価を診断に応用するといった利用が広く普及している。一方で、分子イメージングの方法論が確立されるに伴い、アルツハイマー病に対するアミロイドイメージングなど、原因となる物質あるいはタンパク質を描出して診断に役立てたり、受容体画像を薬剤の最適投与量の判定に用いるなど、個別化医療に直結するようなエビデンスの高い画像が実際の臨床で得られるようになってきた。受容体イメージングとしてはイオマゼニール(ベンゾダイン)が既に保険診療として用いられているが、ドーパミン・トランスポーター (DAT) イメージングも来年には実際の診療で利用可能となる見通しである。こうした分子イメージングを広く臨床で活用するためには、そうした機能画像の役割や機序を理解し、正しい画像読影を行うことで治療に役立てる必要がある。ここでは、分子イメージングの基礎を踏まえながら、脳核医学検査の現状と、現在臨床応用に最も近い脳分子イメージングを概説し、今後の脳核医学を展望する。

1. 脳核医学の現状

1) 脳血管障害の評価に関する最近の話題

図 1 に示すような典型的な貧困寒流 (misery perfusion) は、実際の臨床では意外に少数しか存在しないが、以前第 74 回の本会で紹介したように、定量的 Diamox 負荷試験で stage II と判定された症例は misery perfusion の状態を示している確率が高いので、現状では定量 SPECT-Diamox 試験で治療前の病期を判定したり、治療の適応を決定することがほとんどである^{1),2)}。一方で、O-15 ガス PET 検査を短時間化・簡便化する試みもあり、国立循環器病センター Iida 等のグループは、O-15 ガス・水を連続して投与し、プログラム内で残存放射能や様々なパラメータを補正することで、検査時間を 30 分以内に短縮する方法を提唱している (図 2)^{3),4)}。定量性の信頼性や酸素代謝を直接評価できる点で O-15 ガス PET 検査に優位性はあるものの、現在一般に普及している PET/CT 装置はほとんどが、がん診断を目的と

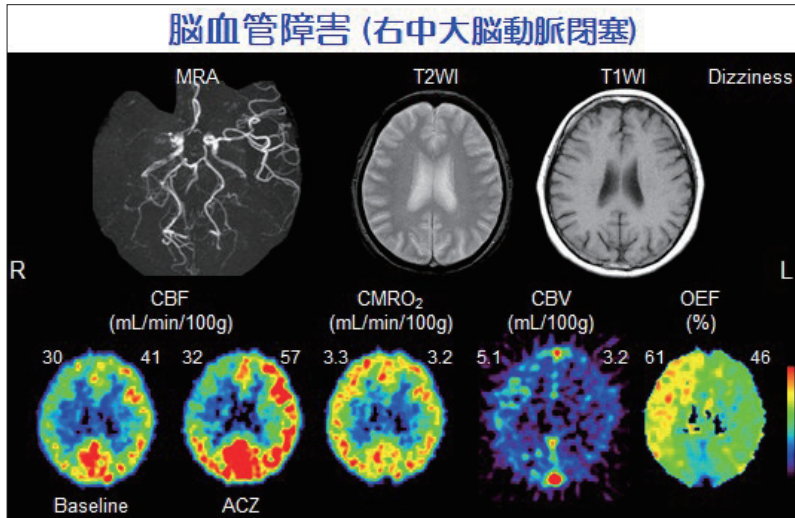


図 1

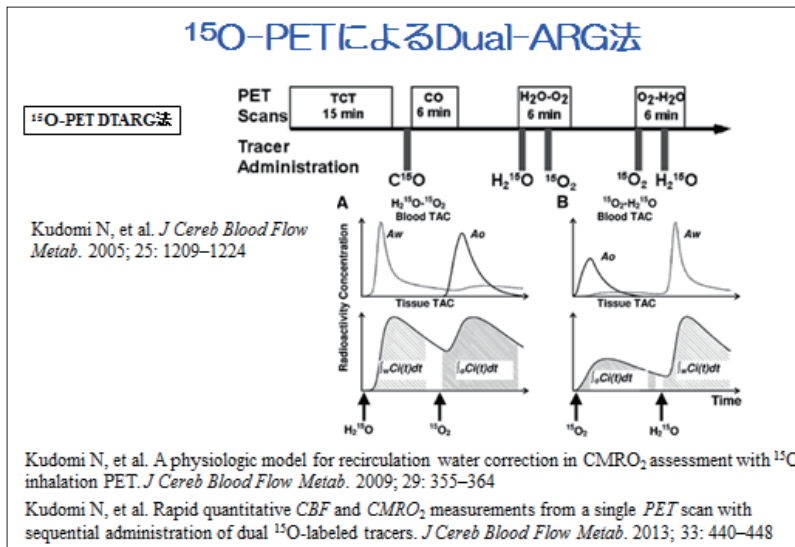


図 2

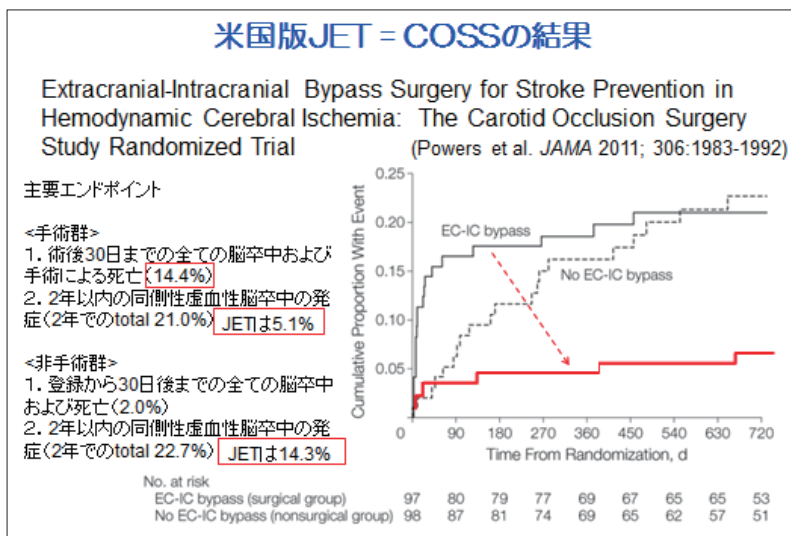


図 3

して導入されているため、実際に行うことが出来る施設は限定される。

昨年の Yamauchi 等の報告によると⁵⁾、梗塞発症のリスクファクターとしては、現在でも misery perfusion とラクナ梗塞をとともに有する患者での発症が有意に高いとされている。近年の薬剤治療の進歩により梗塞発症率が有意に減少したのは非 misery perfusion 群であり、misery perfusion を有する患者群では、依然高い発症率となっていることが示された。2011 年に JAMA に発表された米国 COSS (the Carotid Occlusion Surgery Study) の報告では⁶⁾、バイパス術群と内科治療群とで梗塞再発期間に有意差が認められなかったが、術後 1 ヶ月以内の発症率を日本の脳外科医並に低下させることができれば、結果が異なっていた可能性もある (図 3)。

本領域における分子イメージングの応用としては、[C-11] FMZ-PET (Yamauchi et al.)⁷⁾、[I-123] IMZ (Sato et al.)⁸⁾等のベンゾジアゼピン受容体密度と酸素代謝の良好な相関を示した報告や、[Cu-62] ATSM 等低酸素イメージング薬剤によるミトコンドリア機能描出による判定法等が報告されている (Isozaki et al.)⁹⁾。

2) 脳神経分子イメージング

最近の米国核医学会誌 (J Nucl Med) や欧州核医学会誌 (Eur J Nucl Med Mol Imaging) 等の国際誌において、脳核医学の臨床研究に注目してみると、アミロイド (A-β)・イメージング、受容体/トランスポーター・イメージング、糖代謝以外の代謝イメージング等、一般的に分子イメージングとして扱われている研究がほとんどであることが改めて認識される。従来は新規薬剤開発がそれほど多くはなく、一つの有望な薬剤が合成されると、その薬剤に関する動態解析や病態への適用

脳の分子イメージング

1. 神経伝達物質合成能・受容体機能
シナプスにおける神経伝達物質による神経伝達を描出
2. 特異的タンパク・分子発現
アミロイドβ (→ 老人斑)、αシヌクレイン、τタンパク etc.
3. 変性修復機能・炎症変化の描出
ミクログリア活性(末梢性ベンゾジアゼピン受容体：PBR)
4. ミトコンドリア機能・グリア機能
過還元状態の描出、非ブドウ糖代謝系

図 4

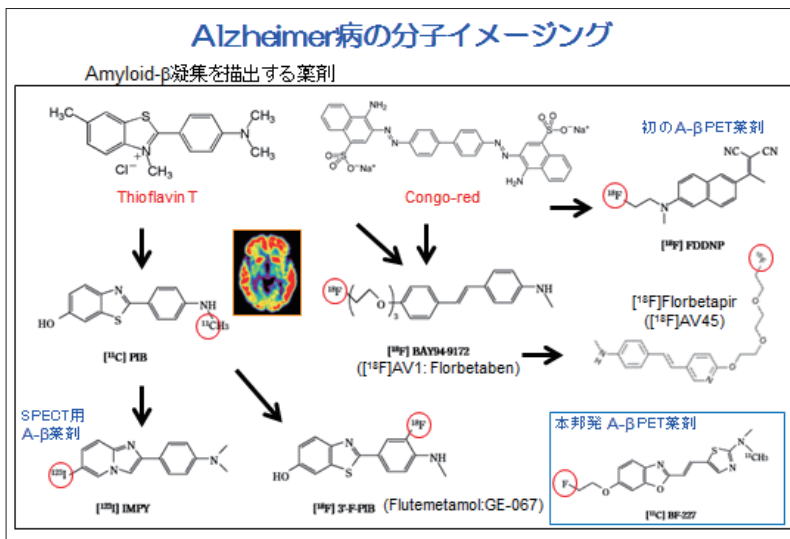


図 5

法などが徹底的に研究されたものであるが、分子イメージング研究の普及とともに、薬剤開発の速度が評価の速度を上回ってしまった印象である。現在最も注目されているのは、代表的 A-β イメージング薬剤の C-11 標識 PiB を、いかに F-18 標識の安定した薬剤に改良していくかといった研究であり、現在世界的に [F-18] PiB (Flutemetamol) , [F-18] AV-1 (Florbetaben) , [F-18] AV45 (Florbetapir) 等の臨床導入が進められている。

2. 脳分子イメージングの展望

1) タウ (τ) タンパク, α -シヌクレイン

A- β イメージングに代表される, 脳変性疾患の原因となる変性タンパク等の病原物質を描出する分子プローブが2000年代に次々と開発されてきたが, 最近ようやく実際の臨床での画像化が実現するようになってきた。前頭側頭型認知症や皮質基底核認知症等タウオパチーの原因物質として注目されている変性 τ タンパクイメージングも, 放射線医学総合研究所チームや東北大学チームが, それぞれ独自の化合物によりPET イメージングに成功している。A- β イメージング同様, 今後の改良により最適なPET 化合物が供給されるようになる日が期待される。

α -シヌクレイン・イメージングも, 実現するとレビー小体病の診断に確定的エビデンスをもたらす検査法となる可能性がある (図6)。しかし, 現時点でまだ臨床応用が期待できる薬剤の開発に至っておらず, 今後の研究の進展が待たれる。

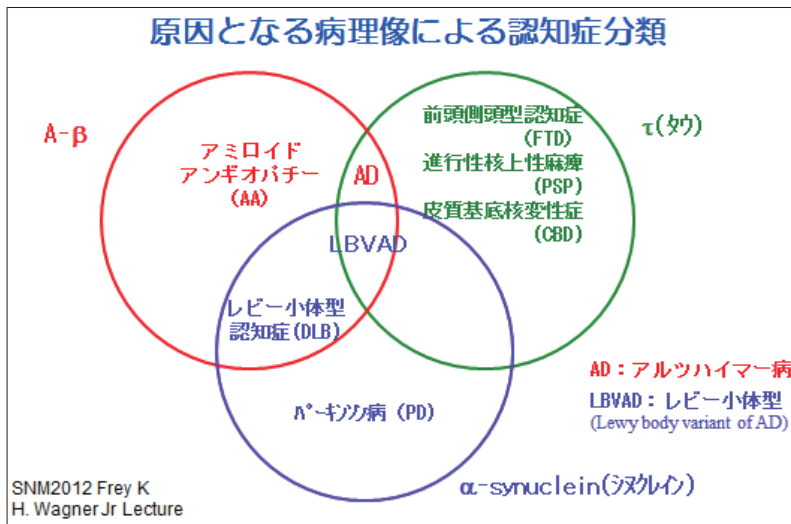


図6

2) DAT イメージング

黒質線条体ドパミン神経の変性に起因する運動失調疾患であるパーキンソン病を含むパーキンソン症候群と, 本態性振戦等それ以外の疾患を鑑別する目的で, [I-123]FP-CIT (イオフルパン) 等のDAT イメージングが注目されている。また, レヴィー小体型認知症 (DLB) はパーキンソン症候群と同様の機序により黒質線条体系機能が低下するため, DLBとアルツハイマー型認知症等その他の認知症との鑑別にも役立つ診断法と期待されている。また, 既に先行して臨床応用が始まっている欧米

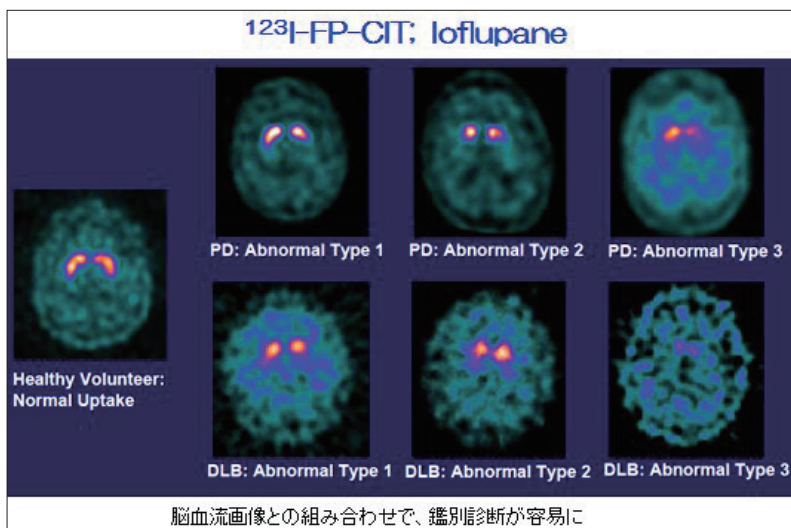


図 7

では、画像で異常を示さない SWEDD (Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficit) の存在も報告されており、注意を要する^{10),11)}。これまで線条体局所のみを描出する画像法は一般的でなく、撮像手技や読影・診断法に一定の熟練を要することが懸念されている。今後学会主導によるガイドライン作成等により、施設による診断能の差異が生じないように取り組む必要がある。

3) その他の分子イメージング

現在臨床応用が期待されている分子イメージングとしては、上記以外にミクログリア活性イメージング (TSPO イメージング：従来末梢型ベンゾジアゼピン受容体と呼ばれていた)、低酸素イメージング (=酸化ストレス・イメージング)、アミノ酸代謝イメージング等があげられる。しかし、先進医療化に際しては様々なハードルがあるため、保険収載されるまでの道のりは長く険しいと言わざるを得ない。脳核医学関連では、上記の DAT イメージング以外では FDG-PET による認知症診断が最も保険収載に近い検査と言えるかもしれないが、様々な分子プローブが開発され、研究されていることを踏まえると、今後さらに多くの RI 化合物による脳機能診断が、実際の臨床で診断や治療に応用されていくことが期待される。

参考文献

- 1) Okazawa H, et al. Can reductions in baseline CBF and vasoreactivity detect misery perfusion in chronic cerebrovascular disease? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 121-129.

-
- 2) Okazawa H, Kudo T. Clinical impact of hemodynamic parameter measurement for cerebrovascular disease using positron emission tomography and 15O-labeled tracers. *Ann Nucl Med.* 2009; 23: 217-227.
 - 3) Kudomi N, et al. A physiologic model for recirculation water correction in CMRO2 assessment with 15O2 inhalation PET. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2009; 29: 355–364.
 - 4) Kudomi N, et al. Rapid quantitative CBF and CMRO2 measurements from a single PET scan with sequential administration of dual 15O-labeled tracers. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2013; 33: 440–448.
 - 5) Yamauchi H, et al. Is misery perfusion still a predictor of stroke in symptomatic major cerebral artery disease? *Brain* 2012; 135: 2515-2526.
 - 6) Powers et al. Extracranial-intracranial bypass surgery for stroke prevention in hemodynamic cerebral ischemia: The carotid occlusion surgery study randomized trial *JAMA* 2011; 306:1983-1992.
 - 7) Yamauchi H, et al. Selective neuronal damage and borderzone infarction in carotid artery occlusive disease: a 11C-flumazenil PET study. *J Nucl Med* 2005.
 - 8) Sato Y, et al. Preoperative central benzodiazepine receptor binding potential and cerebral blood flow images on SPECT predict development of new cerebral ischemic events and cerebral hyperperfusion after carotid endarterectomy *J Nucl Med* 2012; 52: 1400-07.
 - 9) Isozaki M, et al. Clinical implication and prognosis of normal baseline cerebral blood flow with impaired vascular reserve in patients with major cerebral artery occlusive disease. *Ann Nucl Med.* 2010; 24: 371-377.
 - 10) Darcourt J, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using 123I-labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 443-50.
 - 11) Djang DS, et al. SNM practice guideline for dopamine transporter imaging with 123I-ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med.* 2012; 53: 154-63.