

総説

PET

桑原 康雄

九州大学医学部附属病院放射線部

Current status of positron emission tomography

Yasuo Kuwabara, M.D.

Department of Radiology, Graduate School of Medical Sciences, Kyushu University.

Abstract

Positron emission tomography (PET) can provide quantitative images of the physiological and biochemical parameters of the living human brain. The cerebral blood flow and oxygen metabolism have been measured using O-15 labeled radiopharmaceuticals since the 1970's. In 1979, F-18 FDG was synthesized in order to measure the glucose metabolism. In the early of 1980's, dopaminergic systems of the living human brain were visualized for the first time using F-18 FDOPA and C-11 methylspiperon. Recently, many neurotransmission functions have been visualized by PET, thereby allowing us to clinically evaluate the acetylcholine esterase activity and the acetylcholine, histamine and serotonin receptor binding.

抄録

PET検査は生体において生理・生化学的パラメータを定量画像として表示できることが特徴である。初期にはO-15標識薬剤を用いて血流や酸素代謝などが測定されたが、F-18 FDGが糖代謝測定薬として開発されると痴呆などの変性疾患などで臨床利用が広がった。その後、F-18 FDOPAやC-11 methylspiperonを用いて神経伝達物質の代謝や神経受容体が画像化できるようになり、最近ではアセチルコリン系の酵素活性や神経受容体、ヒスタミン系やセロトニン系の測定などの測定が臨床例で行われている。本稿では代表的なPET検査と最近の進歩について概説する。

のいくものではなかった。70年代終わりにF-18 FDGが糖代謝測定薬として開発されると、装置の改良と相俟って脳機能画像としてのFDG PETが次第に広まってきた³⁾。80年代の前半から中頃にかけてF-18 FDOPA⁴⁾やC-11 methylspiperon⁵⁾を用いてヒトの生体において神経伝達物質の代謝や神経受容体が画像化され、現時点で比較的成熟した技術と考えられているものが出そろった。最近ではアセチルコリン系の酵素活性⁶⁾や神経受容体⁷⁾、ヒスタミン系⁸⁾やセロトニン系⁹⁾の測定など様々な神経伝達機能が画像化されており、脳疾患の病態や治療効果の評価に用いられている。本稿では代表的なPET検査と最近の進歩について概説する。

1. はじめに

PETが脳核医学の領域で用いられるようになって、20年以上の年月が経った。初期にはO-15 ガス¹⁾やO-15 水²⁾が用いられたが、PET装置の空間分解能や感度が低いことに加え、数え落としや散乱線補正といった物理的な課題が解決されておらず画質、定量性ともに満足

2. 検査法

1) O-15 水 による脳血流測定

O-15 水は半減期が2分と短いため10-15分の間隔で繰り返し検査ができることや、測定時間も1-2分と短く、患者の協力が得られ易いことから負荷(賦課)検査に適している。神経科学の分野ではいわゆるactivation

studyのツールとして永く用いられてきたが、最近では簡便かつはるかに短い間隔で繰り返し検査できるfMRIにほとんど代わられている。臨床では脳血流を精度よく定量できる特徴を生かし、AcetazolamideやCO₂負荷による脳血管の拡張能評価¹⁰⁾や向精神薬の脳血流に与える影響等が検討されているが、疾患や薬剤を選ぶことにより応用範囲は広い。

2) O-15 ガスによる脳血流、酸素消費量、血液量測定

O-15 ガス持続吸入による¹⁵O-平衡法は、一定の速度で短半減期の核種を投与するとある時間で動脈血と脳内放射能が平衡となることを原理としている。この平衡時の両者の比から脳血流量を求める方法であるが、平衡までに数分から10分と時間を要することや患者によっては平衡状態を維持することが困難などの問題があり、よい方法ではない。脳血流はCO₂、酸素消費量と酸素摂取率はO-15 O₂、脳血液量はO-15 COを用いて一連の測定が行われる¹⁾。これらのうち脳血管障害患者の手術適応などの評価に重要な酸素消費量と酸素摂取率はSPECTでは測定不可能であり、O-15 PET検査の大きな特徴である。前述したO-15 水ボラス静注とO-15 O₂一回吸入法を組み合わせた方法も開発されており、患者の負担減や測定時間の短縮など利点が多い¹¹⁾。

3) F-18 FDGによる脳糖代謝測定

脳はエネルギー源として大部分をブドウ糖に依存しており、糖代謝を測定することにより、脳機能を間接的に評価できる。FDGはグルコースの類似物質であり、脳組織に取り込まれた後ヘキソキナーゼにより燐酸化されるが、それから先には代謝が進まず脳組織内に留まるため糖代謝の定量に適している。一般には投与後60分前後に脳内分布を測定するが、その時点では血管内のFDG濃度が低下していることや陽電子の飛程が短いため、O-15ガスなどに比べ散乱線の少ない明瞭な画像が得られるのが特徴である。しかも、F-18の半減期は110分とポジロン核種の中では長いこと、撮像時間を延ばすことにより十分なカウントが得られ、PET装置の分解能を充分に発揮できる。また、MRIなどの形態画像と重ね合わせることで、個々の症例においてより詳細な観察が可能である。

4) 神経伝達機能測定

PETにおいて最もよく検討されているのはドパミン系

の機能に関するものである。脳ドパミン代謝測定にはF-18 DOPAが用いられるが、F-18 DOPAは静注されると血流に依存して脳に分布する。線条体にはアミノ酸脱炭酸酵素が多く含まれ、F-18 DOPAはF-18 dopamineに代謝されシナプス小胞に取り込まれる⁴⁾。これに対して、小脳などの非特異的集積部位ではF-18 DOPAの洗い出しが早いこと、時間とともに線条体と非特異的集積部位との比が次第に高くなり、線条体が明瞭に描出される。F-18 DOPA法には多くの解析法が報告されているが、静注後60分から120分程度の線条体/小脳(または後頭葉)比をドパミン代謝の指標とするのが最も簡便かつ確実な方法である¹²⁾。FDOPA法は基本的には線条体ドパミン系ニューロンのシナプス前機能をみるものであるが、C-11 β-CITのようにドパミントランスポータに結合する薬剤もシナプス前機能の評価に用いられる¹³⁾。

ドパミンD₂受容体はC-11 raclopride¹⁴⁾やC-11 methylspiperon⁵⁾で測定されているが、C-11 racloprideの方が受容体結合の選択制や平衡到達時間が短いことPET検査に適していると考えられる。C-11 racloprideは静注されると他の薬剤同様、血流に依存して脳に分布する。線条体には特異的結合と非特異的結合が存在するが、小脳などの非特異的結合部位の集積が線条体の非特異的結合と同等であると見なすことにより、前者から後者の放射能濃度を差し引き、線条体の特異的結合を求めることができる。これをグラフにプロットすると20分から30分で一時的に見かけ上の平衡に達する。この時点の集積比(線条体/小脳)を求めることにより受容体結合能を推定することができる。なお、ドパミンD₂受容体測定は主にシナプス後機能を反映する。その他の神経伝達機能としてはセロトニン系、ベンゾジアゼピン受容体、アセチルコリン受容体やアセチルコリンエステラーゼ活性の測定も行われている。ベンゾジアゼピン受容体は脳に広く分布するため神経細胞残存の指標として用いることができる¹⁵⁾。また、アセチルコリン受容体やアセチルコリンエステラーゼ活性の測定は、最近登場した塩酸ドネペジル(アリセプト)等の痴呆治療薬との関連で有用性が期待されるが、臨床例において酵素活性が阻害されることが報告されている¹⁵⁾。

5) 統計画像の診断への応用

コンピュータの進歩と普及によりSPM¹⁶⁾や3-D SSP¹⁷⁾などの画像処理ソフトが臨床の場で容易に使える環境

が整ってきた。特に3D-SSPは脳表面部の情報をZ-scoreで表示することにより、従来の画像診断と同じ感覚で判定できるのが利点である。痴呆や変性疾患のみならず、所見が軽微な精神疾患や脳血管障害など応用範囲は広い。参照のための健常者データベースの構築が課題であるが、これらの統計画像は読影者の経験や勘に頼っていた機能画像の判定をより客観的に行うことを可能にしておき、今後ますます臨床の現場で普及していくと考えられる。

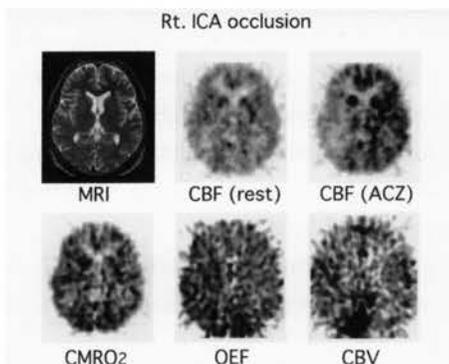


図1：右内頸動脈閉塞例のMRIおよびO-15 PET画像

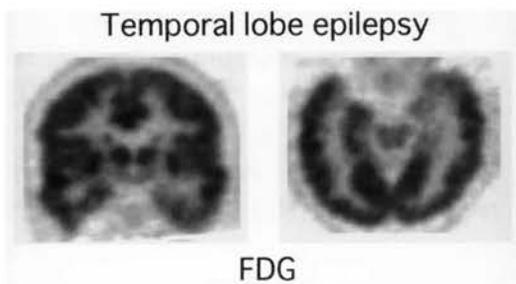


図2：側頭葉てんかん患者の冠状断および海馬長軸のFDG PET画像

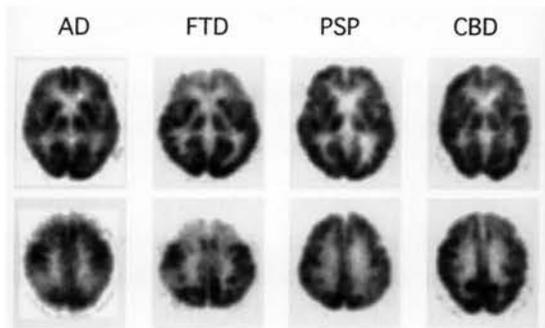


図3：アルツハイマー病 (AD)、前頭・側頭痴呆 (FTD)、進行性核上性麻痺 (PSP)、皮質基底核変性症 (CBD) のFDG PET画像

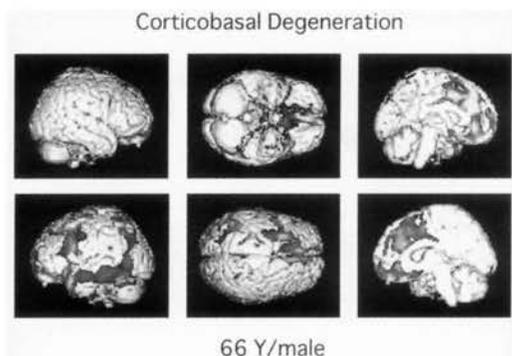


図4：皮質基底核変性症のSPM画像

※カラー印刷P51参照

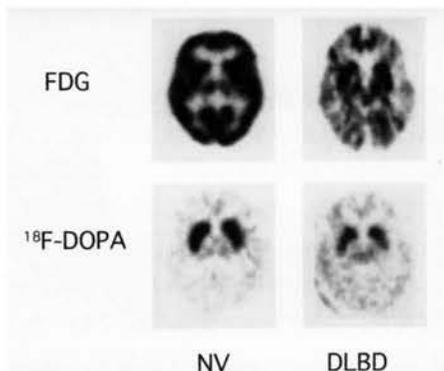


図5：健常者ならびにびまん性レビー小体病 (DLBD) 患者のFDGとF-18 FDOPA画像

3. 臨床例

図1は右内頸動脈閉塞例のMRIおよびO-15 PET画像である。MRIでは異常を指摘できない。脳血流は右半球でわずかに低下し、酸素摂取率と血液量が軽度増加している。Acetazolamide (ACZ)負荷時の脳血流画像では右中大脳動脈領域を中心に反応性低下が明瞭に認められる。図2は側頭葉てんかん患者の冠状断および海馬長軸のFDG PET画像である。海馬を含む右側頭葉内側において糖代謝が低下している。図3に痴呆を来す代表的な変性疾患であるアルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD)、前頭・側頭痴呆 (Frontotemporal dementia, FTD)、進行性核上性麻痺 (Progressive supranuclear palsy, PSP)、皮質基底核変性症 (Corticobasal degeneration, CBD) のFDG PET画像を示す。アルツハイマー病では両側の側頭葉から頭頂葉、前頭・側頭痴呆では前頭葉および右頭頂葉、進行性核上性麻痺では左前頭葉、線条体および左頭頂葉、皮質基底核変性症では左前頭葉および

特集：脳の画像診断—各種モダリティにおける画像診断の進歩—

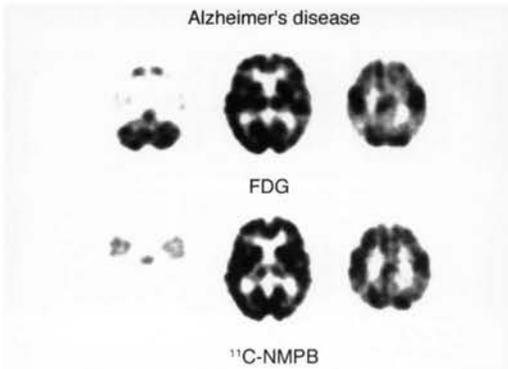


図6：アルツハイマー病患者のFDGおよびC-11 NMPB画像

線条体の糖代謝低下がみられ、これらの鑑別の参考になる。図4は皮質基底核変性症のSPM画像であるが、前述の部位に加え前頭葉の内側面や左頭頂葉の低下も明らかである。図5は健常者ならびにびまん性レビー小体病(Diffuse Lewy body disease, DLBD)患者のFDGとF-18 FDOPAの画像である。びまん性レビー小体病は痴呆、パーキンソン徴候や幻視を特徴とする疾患であるが、皮質に広範な糖代謝低下を認め、線条体ドパミン代謝も低下している。図6はアルツハイマー病患者のFDGおよびC-11 NMPB画像である。両側前頭葉および頭頂葉で糖代謝が低下している。これらの領域ではC-11 NMPBの集積も低下しているが、糖代謝に比べると程度は軽くムスカリン性アセチルコリン受容体は比較的保たれていることがわかる。

4. おわりに

PET検査ではO-15やC-11のように生体の構成元素を標識に用いるため、理論的にはほとんどの物質を標識することが可能である。また、酸素代謝や糖代謝は現時点ではSPECTやMRIで測定することは困難であり、PET検査の大きな利点の一つである。PET検査の進歩は新しい放射性医薬品の出現に依存しており、この方面の開発が脳PET画像診断の進歩に必須である。

参考文献

1. Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, et al: Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ^{15}O and positron emission

tomography: theory, procedure and normal values. *J Comput Assist Tomogr* 4:727-736, 1980

2. Huang SC, Carson RE, Phelps ME: Quantitative measurement of local cerebral blood flow in humans by positron emission tomography and ^{15}O -water. *J Cereb blood flow Metab* 3:141-153, 1983
3. Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, et al: Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in humans with (F-18)2-fluoro-2-deoxy-D-glucose: Validation of method. *Ann Neurol* 6:371-388, 1979
4. Garnet ES, Firnau G, Nahmias C: Dopamine visualized in the basal ganglia of living man. *Nature* 205:137-138, 1983
5. Wagner HN, Burns Hd, Dannals RF, et al: Imaging DA receptors in the human brain by PET. *Science* 221:1264-1266, 1983
6. Irie T, Fukusi K, Akimoto Y, et al: Design and evaluation of radioactive acetylcholine analogs for mapping brain acetylcholinesterase (AChE) in vivo. *Nucl Med Biol* 21:801-808, 1994
7. Zubietta JK, Frey KA, Koeppe RA, et al: Quantification of muscarinic cholinergic receptors with [^{11}C] NMPB and positron emission tomography: method development and differentiation of tracer delivery from receptor binding. *J Cereb Blood Flow Metab* 18(6):619-31, 1998
8. Higuchi M, Yanai K, Okamura N, et al: Histamine H(1) receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neuroscience* 99(4):721-729, 2000
9. Yatham LN, Liddle PF, Shiah IS, et al: Brain serotonin $_2$ receptors in major depression. A positron emission tomography study. *Arch Gen Psychiatry* 57:850-858, 2000
10. Kuwabara Y, Ichiya Y, Sasaki M, et al: Time dependency of the acetazolamide effect on cerebral hemodynamics in patients with

- chronic occlusive cerebral arteries -Early steal phenomenon demonstrated by [^{15}O]H $_2\text{O}$ positron emission tomography. *Stroke* 26(10):1825-1829, 1995
11. Mintum MA, Raichle ME, Martin WRW, et al: Brain oxygen utilization measured with O-15 radiotracers and positron emission tomography. *J Nucl Med* 25:177-187, 1984
 12. Leenders KL, Palmar AJ, Quinn N, et al: Brain dopamine metabolism in patients with Parkinson's disease measured with positron emission tomography. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 49:853-860, 1986
 13. Laihininen AO, Rinne JO, Nagren KA, et al: PET studies on brain monoamine transporters with carbon-11- β -CIT in Parkinson's disease. *J Nucl Med* 36:1263-1267, 1995
 14. Farde L, Harr H, Ehrin E, et al: Quantitative analysis of D2 dopamine receptor binding in the living human brain by PET. *Science* 231:258-261, 1986
 15. Kuhl DE, Koeppe RA, Minoshima S, et al: Limited donepezil inhibition of acetylcholinesterase measured with positron emission tomography in living Alzheimer cerebral cortex. *Ann Neurol* 48:391-395, 2000
 16. Friston KJ: Statistical parametric mapping: Ontology and current issues. *J Cereb Blood Flow Metab* 15:361-370, 1995
 17. Minoshima S, Girdani B, Berent S, et al: Metabolic reduction in the posterior cingulate cortex in very early Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 42:85-94, 1997

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会

〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619