

知検査を課したが、いずれの検査もベースライン健診では両群とも好成績であり、第二回健診ではともに維持あるいは上昇傾向を示した。元々、認知機能が高い両群において天井効果と学習効果が働いたと推測される。

健康度の高い高齢者を対象とした本研究では中長期的な観察が必要と考えられる。こうした限界はあるが、9か月という比較的短期間に、ボランティア、対照両群間で有意な変化を示す変数がみられた。

2. “REPRINTS”の短期的効果

9か月の介入後、身体機能に関してはボランティア群において握力の低下が有意に抑制された。有意水準には至らなかったものの外出頻度や通常歩行速度が増加傾向を示したことから、定期的なボランティア活動により身体活動が促進されたためか、あるいは子供へ「読み聞かせ」の実演を行う際に両上肢を水平に保ちながら絵本を固定し読み進めることから事前の練習も含めて上肢筋力向上の一助となったと考えられる。

健康度自己評価においてボランティア群は対照群に比べて有意な改善を認めた。米国の先行研究 Experience Corps®での4～8か月の介入効果でも健康度自己評価の改善が報告されている⁴⁾。高齢者において健康度自己評価は身体、精神、社会的健康の総合指標とされ、生命予後やADLを外的基準とした予測妥当性が高いことも確認されている²⁷⁾。本事業を継続することにより健康度自己評価の維持・向上が期待されるとともに、健康度自己評価が改善されたメカニズムを解明することはさらに望ましいプログラムを開発する上で重要である。

“REPRINTS”の第一の基本コンセプトである世代間交流の側面では、ボランティア群では近隣以外の子供との社会的ネットワークが広がった。本事業を通じた定期的な学校訪問による効果と考えられるが、孫との交流頻度も有意に増加した。草野²⁸⁾は世代間交流活動に参加した者はその体験を通じ家族内での他の世代とのコミュニケーションの図り方を会得すると指摘している。絵本の読み聞かせを習得することにより、「孫にも絵本を読んでやりたい」との思いが高まるとともに、孫との良好なコミュニケーション手段を会得した結果、孫との交流が促進されたものと考えられる。

世代内交流の側面からはボランティア群では近隣以外の友人・知人の数が有意に増加した。本研究ではボランティアは担当施設別あるいは居住地域別に6～10人程度のグループ単位で活動している。本研究を通じて世代内のネットワークもまた拡大されたと考えられる。友人など家族以外とのサポートの授受に関して、ボランティア群は対照群に比べて提供型サポート得点が有意に増加し、受領型サポート得点は有意に減少した。ボランティア活動で最優先されるべきはクライアント（本事業では子供や学校）への効果であることは言うまでもない。したがって、活動の原則は一般にクライアントである施設側の指示のもとで事前に打ち合わせたスケジュール、プログラムに依拠し計画的に活動するものである。本研究において学校は「読み聞かせ」等の交流活動を教育課程の一環として位置づけている。したがって、ボランティアには「読み聞かせ」の知識・技術については一定以上の水準が要求され、また活動全般に計画性、規律性が求められる。責任の伴う質の高い社会参加活動であり、趣味のサークルなどの自己完結型グループ活動とは大きく異なる。クライアントの期待に沿う活動が行えるように入念なりハーサル、緊急時の代役や連絡体制などボランティア同士がサポートしあう心構えが提供型サポート得点の増加に反映したと考えられる。社会的サポート・ネットワークは高齢者の精神的な健康の維持に寄与する²⁹⁾との報告は多く、“REPRINTS”ボランティアへの心理的好影響が期待される。

3. “REPRINTS”の継続にむけての今後の課題と展望

一方、ボランティア群で受領型サポート得点が有意に減少した。ボランティアには日常、家事や家族の介護に忙しい者が多い。ボランティア仲間に対して、「仲間へのサポートは厭わないが、自分がサポートを受けることにより、迷惑をかけたくない」といったサポートの受領に対する遠慮や罪悪感が表出した可能性がある。短期間の交際ではボランティア間で対等に安心感や信頼感を共有するには至っていないのかもしれない。“REPRINTS”では、これまで、活動施設別に編成される小グループを超えたボランティア全体の連絡・調整は主に本研究チームが担ってきた。今後、ボランティアの自主運営に委ねていく上で、

ボランティア間のサポート・ネットワークの充実
は必須である。サポート・ネットワークを高める
策として、自主化に向けたボランティア会議を立
ち上げ、ボランティア間での活動目標や組織・
ルールづくりを開始する予定である。

本研究は厚生労働科学研究費補助金（長寿科学総合
研究事業 H16-長寿-031「高齢者の社会参加・社会貢献
の増進に向けた介入研究」(主任研究者 新開省二)の
一環として行われた。本研究の実施に際し、多大なる
ご協力をいただいた、植田たい子（児童図書館研究
会）、熊谷裕紀子（川崎市立下布田小学校教育ボラン
ティア・コーディネーター）、深澤里子（聖路加クリニッ
ク）、新井克巳（中央区教育委員会）、武田順子、富澤
美奈子、峰 由貴（川崎市多摩区役所保健福祉セン
ター）、明石圭子、松山悦子、馬場富幸、勅使河原弘美
（長浜市保健センター）、山崎 翠（和光大学・なかよ
し文庫主宰）の各氏ならびに“REPRINTS”ボラン
ティアの皆様にお礼申し上げる。

(受付 2006. 1.11)
(採用 2006. 8.21)

文 献

- 1) ロバート・バトラー. 高齢者はパイオニア. ロ
バート・バトラー, ハーバード・グリーンソン編 (岡
本祐三訳). プロダクティブ・エイジング. 東京:
日本評論社, 1998; 1-19.
- 2) Rowe JW, Kahn RL. Successful aging. *Geron-
tologist* 1997; 37: 433-40.
- 3) 藤原佳典, 杉原陽子, 新開省二. ボランティア活
動が高齢者の心身の健康に及ぼす影響—地域保健福
祉における高齢者ボランティアの意義—. *日本公衛
誌* 2005; 52: 293-307.
- 4) Fried LP, Carlson MC, Freedman M, et al. A social
model for health promotion for an aging population: in-
itial evidence on the Experience Corps model. *J Urban
Health* 2004; 81: 64-78.
- 5) 古谷野亘, 柴田 博, 中里克治, 他. 地域老人に
おける活動能力の測定—老研式活動能力指標の開
発. *日本公衛誌* 1987; 34: 109-114.
- 6) Fujiwara Y, Shinkai S, Watanabe S, et al. Longitudi-
nal changes in higher-level functional capacity of an ol-
der population living in a Japanese urban community.
Arch Gerontol Geriatr 2003; 36: 141-153.
- 7) Fujiwara Y, Shinkai S, Kumagai S, et al. Changes in
higher-level functional capacity in Japanese urban and
rural community older populations: 6 year prospective
study. *Geriatr. Gerontol. Int* 2003; 3: 63-68.
- 8) 齋藤幸子, 星山佳治, 宮原 忍. 少子社会におけ
る次世代育力に関する調査. *保健医療科学* 2004;
53: 218-227.
- 9) Palmore EB, Branch L, Harris DK, eds. *Encyclope-
dia of Ageism (Religion and Mental Health)*. New
York: Haworth Pr Inc, 2005.
- 10) 柳田邦男. 砂漠でみつけた一冊の絵本. 東京: 岩
波書店, 2004.
- 11) 木戸純生. 大人こそ絵本—シニアの読書グループ
相次ぐ. 新たな感動, 気軽に一. *日本経済新聞*2005
年9月1日夕刊.
- 12) Niino N, Kawakami N, Imaizumi T. A Japanese
translation of the Geriatric Depression Scale. *Clin
Gerontologist* 1991; 10: 85-87.
- 13) Rosenberg M. *Conceiving the self*. New York: Basic
Books, 1979.
- 14) 末永俊郎. *社会心理学入門*. 東京: 東京大学出版
会, 1987, 211-214.
- 15) 鎌原雅彦, 樋口一辰, 清水直治. Locus of Control
尺度の作成と信頼性, 妥当性の検討. *教育心理学研
究* 1982; 30: 302-7.
- 16) 尾島俊之, 柴崎智美, 橋本修二, 他. いきいき社
会活動チェック表の開発. *公衆衛生* 1998; 62: 894-
99.
- 17) 野口裕二. 高齢者のソーシャルサポート: その概
念と測定. *社会老年学* 1991; 34: 37-48.
- 18) 田中国夫, 藤本忠明, 直村勝彦. 地域社会への態
度の類型化について—その尺度と背景要因—. *心理
学研究* 1978; 49: 36-43.
- 19) 綿森淑子, 原 寛美, 宮森孝史, 他. 日本版/
RBMT リバーミード行動記憶検査. 東京: 2002;
千葉テストセンター.
- 20) 笹沼澄子. 健常老人および痴呆老人における高次
脳機能検査の成績. *老年精神医学* 2003; 14: 984-
992.
- 21) 佐久間尚子, 田中正之, 伏見貴夫, 他. 48カテゴ
リーによる健常高齢者の語想起能力の検討. *電子情
報通信学会技術報告* 2003; TL2003-13: 73-78.
- 22) 品川不二郎, 小林重雄, 藤田和弘, 他 (共訳編
著). 日本版 WAIS-R 成人知能検査法. 東京:
1990; 日本文化科学社.
- 23) 鈴木隆雄, 大淵修一監修. 指導者のための介護予
防完全マニュアル. 東京: 東京都老人総合研究所,
2004; 30-54.
- 24) Fujiwara Y, Shinkai S, Watanabe S, et al. The effect
of chronic medical conditions on functional capacity
changes in Japanese community-dwelling older adults.
J Aging Physic Act 2000; 8: 148-161.
- 25) Herzog AR, Morgan JN. Formal volunteer work
among older Americans. In R. Bass SA, Francis GC,
Chen YP (Eds.), *Achieving a productive aging socie-
ty*. Westport, CT: Auburn House, 1993. 119-142.
- 26) 吉田 甫, 川島隆太, 杉本幸司, 他. 学習課題の

- 遂行が老年期痴呆患者の認知機能に及ぼす効果. 老年精神医学雑誌 2004; 15: 319-325.
- 27) 杉澤秀博, 杉澤あつ子. 健康度自己評価に関する研究の展開—米国での研究を中心に—. 日本公衛誌 1995; 42: 366-378.
- 28) 草野篤子. インタージェネレーションの必要性. 現代のエスプリー—インタージェネレーション— 2004; 444: 5-8.
- 29) 増地あゆみ, 岸玲子. 高齢者の抑うつとその関連要因についての文献的考察—ソーシャルサポート・ネットワークとの関連を中心に—. 日本公衛誌 2001; 48: 435-448.
-

AN INTERGENERATIONAL HEALTH PROMOTION PROGRAM
INVOLVING OLDER ADULTS IN URBAN AREAS
“RESEARCH OF PRODUCTIVITY BY INTERGENERATIONAL
SYMPATHY (REPRINTS)”

FIRST-YEAR EXPERIENCE AND SHORT-TERM EFFECTS

Yoshinori FUJIWARA*, Mariko NISHI*, Naoki WATANABE*, Sangyoon LEE*,
Kazuko INOUE*, Hiroto YOSHIDA*, Naoko SAKUMA*², Youichi KURETA*³,
Kenji ISHII*⁴, Hayato UCHIDA*⁵, Fumihiko KAKUNO*⁶, and Shoji SHINKAI*

Key words : Community-dwelling older people, Intergenerational relationship, Volunteer activity, Life-long learning, Group activity

Objective We have launched a new intervention study, called “Research of Productivity by Intergenerational Sympathy (REPRINTS)” in which senior volunteers engage in reading picture books to children. The “REPRINTS” program consistently involves social roles and intellectual activity, two higher-level functional capacities. This study reported findings and problems experienced through “REPRINTS” during the first year, ascertained potential effectiveness of social activity, and proposed methods for continued activity.

Methods Basic concepts of “REPRINTS” program include “contribution to society”, “life-long learning”, and “group activity.” Sixty seven volunteers and 74 controls, all aged 60 years and over living in three areas, ie., Chuo-ku, central Tokyo, Kawasaki city, suburb of Tokyo and Nagahama city, a local city, participated in a baseline health check-up in June, 2004. After completion of 3-month training seminars (once a week, 2 hr per session), volunteers visited public elementary schools and kindergartens in groups of 6–10 persons for 6 months. They were assessed again by follow-up health check-up in March, 2005.

Results At baseline, the proportion of those who had no grand children (41.8% vs. 20.3%, $P=0.006$), average school years (13.4 ± 2.5 vs. 12.3 ± 2.5 years, $P=0.008$), having any experience of volunteer activities (79.1% vs. 52.7%, $P=0.001$), and an usual walking speed (86.7 ± 12.3 vs. 81.3 ± 12.9 m/min, $P=0.012$) were significantly higher in volunteers than in controls. There was no significant difference in other baseline characteristics between the two groups. At follow-up, social network scores for 56 volunteers were significantly improved: frequency of contact with grandchildren and others around neighborhood and size of circles of friends and acquaintances were increased, as compared to controls. Social support scores for the volunteers significantly decreased in the receiving aspect, while increased in the giving aspect. In addition, consciousness of loving community and self-rated health were significantly enhanced and hand-grip strength showed significantly less decline in volunteers than in controls.

Conclusions Through engaging in the intergenerational and intellectual volunteer programs for 9 months, subjective health, social support and network, consciousness of loving community and some aspects of physical performance were significantly promoted in senior volunteers. Coordination of existing administrative services enabled us to establish this “REPRINTS” health promotion program for community-dwelling older adults.

* Research Teams for Social Participation and Health Promotion, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

*² Research Teams for Promoting Independence of the Elderly, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

*³ Research Teams for Human Care, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

*⁴ Positron Medical Center, Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology

*⁵ School of Human Science and Environment, University of Hyogo

*⁶ Higashi Omi Regional Promotion Bureau of Shiga

脳神経疾患における
PETの現状と展望

東京都老人総合研究所 附属診療所

石井賢二

はじめに

ポジトロンCT (positron emission tomography: PET) は、陽電子放出核種 (ポジトロン) で標識した薬剤を体内に投与し、その分布を断層画像に撮影することにより、さまざまな臓器の機能を三次元的に捉えることのできる技術である。PETは全身の悪性腫瘍の診断に有用性が認識されるようになり、2002年には一部の疾患に保険適応も認められ、全国的な普及を見るに至った。2006年8月末現在、PET検査のできる施設は国内で134施設を数えるが、そのほとんどは腫瘍診断に特化した施設である。しかし、1970年代に臨床装置が実用化された当初から、PETの機器開発、トレーサ開発、データ解析技術開発を牽引してきた中心は脳研究であったと言っても過言ではない。この10年余りの間にファンクショナルMRI、脳磁図、近赤外分光法など、脳機能を非侵襲的に計測する技術は飛躍的な進歩を遂げ、いわゆる脳機能マッピングには多彩なアプローチが可能になった。それぞれに長所と短所があり、目的に応じた測定機器の選択が必要である。この中で脳循環代謝量や様々な神経伝達現象を定量的に、再現性よく計測できる測定技術はPETにおいて他にはなく、PETは今後も脳機能研究の中心に位置し続けるであろう。ヒトの全遺伝子が解読され、生体機能とその疾患における変化を分子レベルのメカニズムで理解し、制御しようとするアプローチが、今や診断や治療法研究の主流となっている。

標的とする分子の生体内における分布や動態を画像として捉えることが元々PETの本質であるが、分子レベルで生体情報を得ることへのニーズの高まりから、「分子イメージング (molecular imaging)」という新たな呼び名を冠した枠組みで、周辺領域も含めた技術革新を促進しようとする努力が行われるようになった。こうした流れの中で、PETは臨床診断や病態研究だけでなく、分子レベルの仮説の上で基礎と臨床をつなぐ橋渡しとして、テーラーメイド医療への応用、薬剤開発への応用や、モデル動物における遺伝子発現のモニターなどへの利用も大いに期待されている。

本稿では、このような背景を踏まえて、脳神経領域におけるPETの現状と今後の展望を概観したい。

基礎技術の開発

PET検査の最大の特徴の一つは、検査に用いる放射性薬剤を開発する自由度の大きさである。脳機能に関しては、血流、酸素代謝、ブドウ糖代謝といった基礎代謝量の他、ドパミン、アセチルコリン、GABA、セロトニン、ヒスタミン等の神経伝達機能を測定する標識薬剤が多数提案されている (表1)。PETはこれらを用いることで、脳における生理学的・病理学的プロセスを非侵襲的に、多面的かつ経時的に評価することが可能である。また、神経伝達作動薬、あるいは遮断薬の受容体占拠率を測定することにより、治療薬の薬理作用

表1 脳PET検査に用いられる主な薬剤と測定できる機能

分類	薬剤名	測定できる脳機能	分類	薬剤名	測定できる脳機能	
脳循環代謝	H ₂ ¹⁵ O	血流	セロトニン1A受容体	¹¹ C-WAY100635	セロトニン1A受容体	
	C ¹⁵ O ₂	血流		¹⁸ F-FCWAY	セロトニン1A受容体	
	C ¹⁵ O	血液量	ベンゾジアゼピン受容体	¹¹ C-flumazenil	中枢性ベンゾジアゼピン受容体	
	¹⁵ O ₂	酸素代謝		¹¹ C-PK11195	末梢性ベンゾジアゼピン受容体	
	¹⁸ F-FDG	ブドウ糖代謝	ヒスタミン受容体	¹¹ C-doxepine	ヒスタミン1受容体	
	¹¹ C-methionine	アミノ酸代謝		アデノシン受容体	¹¹ C-MPDX	アデノシンA1受容体
	¹⁸ F-fluoro-ethyl-tyrosine	アミノ酸代謝	¹⁸ F-CPFX		アデノシンA2A受容体	
	¹⁸ F-boronophenylalanine	アミノ酸代謝	¹¹ C-TMSX			
ドパミン神経伝達	¹⁸ F-FDOPA	ドパミン合成貯留	シグマ受容体	¹¹ C-SA4503	シグマ1受容体	
	¹¹ C-CFT	ドパミントランスポータ密度		オピオイド受容体	¹¹ C-carfentanil	μオピオイド受容体
	¹¹ C-DTBA	Ⅱ型小胞性モノアミントランスポータ	細胞内シグナル伝達		¹¹ C-arachidonic acid	ホスホリパーゼA2活性
	¹¹ C-SCH23390	ドパミンD ₁ 受容体		アミロイド蓄積	¹¹ C-PIB	βアミロイド
	¹¹ C-raclopride	ドパミンD ₂ 受容体			¹⁸ F-FDDNP	βアミロイド、神経原線維変化
	¹¹ C-NMSP	ドパミンD ₂ 受容体		¹¹ C-SB-13	βアミロイド	
アセチルコリン神経伝達	¹¹ C-MP4A	アセチルコリンエステラーゼ活性	¹¹ C-BF-227	βアミロイド		
セロトニン神経伝達	¹¹ C-DASB	セロトニントランスポータ				
	¹¹ C-MCN5652	セロトニントランスポータ				

を客観的に評価することも行われるようになった。さらに、アルツハイマー病におけるβアミロイドのような、疾患特異的な異常構造を検出するトレーサの開発も行われている。

一方、撮影装置の進歩も、脳神経領域の研究と診療の発展に大いに寄与している。三次元再構成の可能な現行世代のPET装置が1990年代に開発され、全脳をカバーする撮影が可能となり、PETの画質も格段に向上したが、三次元収集したデータの定量的再構成法は確立されていない。現行の装置の空間解像度は4～5mm程度であり、大脳皮質の大まかな局在を検出することはできるが、皮質の詳細な構造や基底核などにおける神経核の機能を描出することはできない。多層性の検出器を持つ次世代のPET装置の開発も進められており¹⁾、感度と分解能が格段に優れた臨床装置が実用化されれば、脳研究の飛躍的発展につながると期待される。また、小動物を高分解能で定量測定することのできるPET装置が開発されている。遺伝子発現のモニターや、薬剤開発に応用が期待される。

脳血管障害

酸素-15標識ガスによる脳血流・酸素消費測定は、FDG-PETに先行して1996年に保険適応の認められた検査法である。定量測定には動脈血採血が必須であり、FDG-PETに比べると手間と時間がかかるため、実施している施設はそれほど多くはない。しかし、酸素摂取率の上昇は将来の脳梗塞発症リスクを予測する最も信頼できる指標と考えられており²⁾、慢性虚血に対する血行再建術の適応判定のゴールドスタンダードとなる検査法である(図1)。検査の簡便化を目指して、検査自体が短時間で済むような工夫や³⁾、酸素摂取率に相当する画像を動脈採血なしで得る方法なども提案されているが⁴⁾、実施できる施設は限られている。また、急性虚血の臨床においてもPETの役割は限られており、MRIやSPECTが診療の中心を担っているのが現状である。中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度⁵⁾やアデノシン受容体密度の測定⁶⁾により、虚血による脳障害の予後を早期に予測する研究が行われている。脳保護薬の開発など研究面では、PETによる動物モデルの評価が今後も重要な役割を果たすと考えられる。

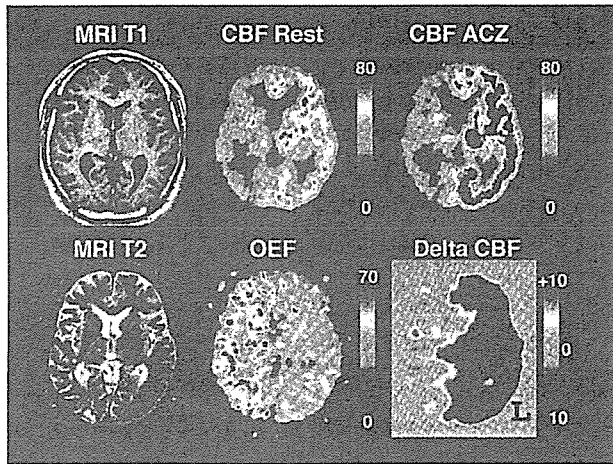


図1 ^{15}O -ガスPETによる脳虚血の診断

一過性脳虚血発作の59歳男性。MRI上梗塞はないが、血管造影で右中大脳動脈の閉塞が確認されている。安静時の脳血流(CBF rest)は右大脳半球で著明に減少し、酸素摂取率(OEF)が上昇している。アセタゾラミドを負荷したときの血流反応(CBF ACZおよびDelta CBF)がOEF上昇領域で欠如している。負荷血流測定がOEF上昇領域を推定する上で有用であることを示す。

巻頭カラー参照

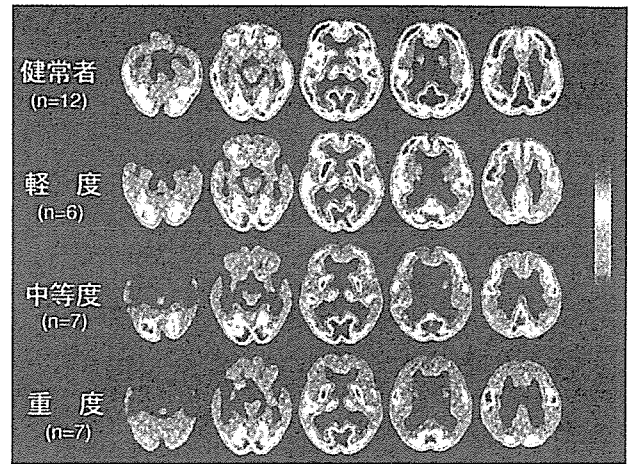


図2 アルツハイマー病の進行に伴うFDG-PET画像の平均的变化

20人のアルツハイマー病患者を改訂版長谷川式簡易知能評価スケール得点により20点以上(軽度)、10点代(中等度)、10点未満(重度)の3群に分け、それぞれの平均画像を作成し、平均的進行過程を調べた。代謝低下は後部帯状回、前楔部、に始まり、頭頂葉・側頭葉外側、側頭葉内側、前頭葉におよぶ。後頭葉や一次運動感覚野は進行しても比較的良く保たれる。

巻頭カラー参照

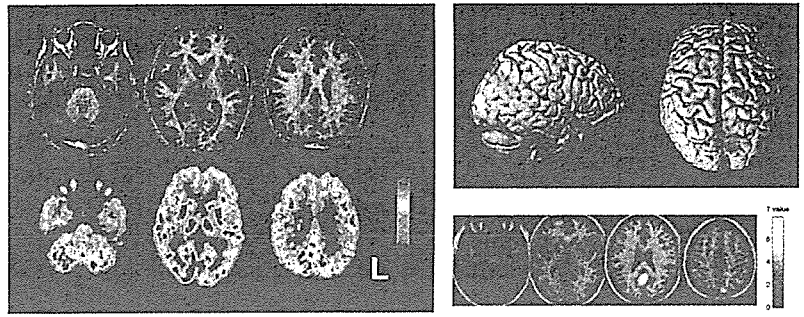
認知症診断

腫瘍診断に次いで、今後PETの高いニーズが期待されているのは認知症診断である。高齢化社会の到来により、加齢とともに頻度の増加する認知症、特にアルツハイマー病に対する治療的・予防的介入法の確立が火急の社会的要請となってきた。有効性の高い認知症治療薬であるドネペジルが登場してから、治療対象を早期に選び出すためのバイオマーカーの確立が求められるようになった。現在アルツハイマー病の早期診断で精度が高いと考えられているのは、髄液バイオマーカー(A β 、pTau)、FDG-PETと3D MRIである。画像診断は非侵襲的であり、スクリーニング検査として優れている。特にFDG-PETは形態的变化が生じる以前に、機能低下を検出できるので、最も感度が高いと期待される(図2)⁷⁻⁹⁾。わが国では認知症の診断に対してFDG-PETの保険適応は認められていないが、アメリカではアルツハイマー

病と前頭側頭型認知症の鑑別に対して保険適応が認められた。早期診断への保険適応に関しては今後の課題であるが、腫瘍診断の普及により、脳のFDG-PET検査が可能な設備はすでに十分普及しており、認知症診断にFDG-PETの保険適応が認められるかどうかは、費用対効果バランスが成り立つことが要件と考えられる。実際には、現在開発が進められているアルツハイマー病の発症や進行を予防する治療薬の実用化が一つの目途になると予想される。健常者の画像データベースと患者の画像を比較し、統計学的に有意な代謝低下部位を検出する統計画像法が^{10, 11)}、軽微な変化を捉える感度が高く、認知症の早期診断に有用である(図3)。自前の正常画像を撮影できない施設も多いので、データベースを他施設と共有できるかどうか、今後の検討が必要である。早期診断のマーカーとして、FDG-PETと、次に述べるアミロイドPETのどちらの感度が高いかについては、今後の検討を待たなければならないが、FDG-PETは

図3 統計画像 (SPM) による早期アルツハイマー病の診断

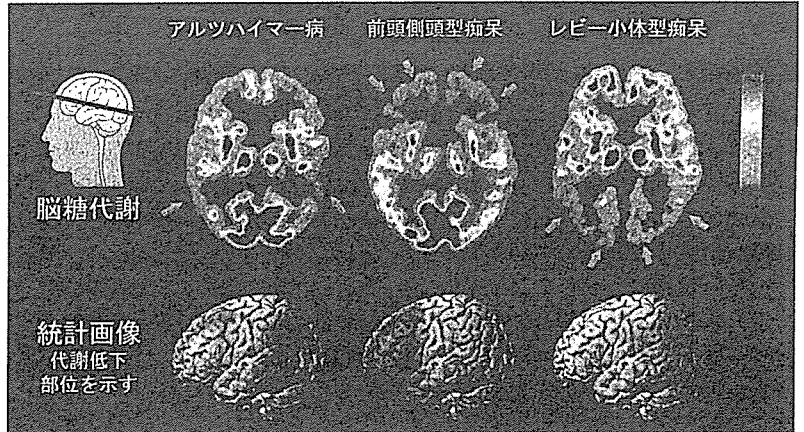
症例は76歳男性、自覚的もの忘れで受診したが生活に障害はない。MMSE28点、CDR 0.5であった。MRIとFDG-PETの視覚的読影では明らかな異常を指摘できなかったが、SPMによる統計画像で、50人の健常者と比較すると後部帯状回の代謝低下が検出された。



巻頭カラー参照

図4 代表的認知症疾患の症例のFDG-PET画像と統計画像

左からアルツハイマー病 (AD)、前頭側頭型認知症 (FTD)、レビー小体型認知症 (DLB) のFDG-PET画像を示す。ADでは側頭頭頂葉皮質、FTDでは前頭葉と前部側頭葉皮質、DLBでは側頭頭頂葉に加え後頭葉の代謝低下が認められ、それぞれの疾患に特徴的な代謝低下パターンが認められる。



巻頭カラー参照

非アルツハイマー型認知症の鑑別にも有用であるという利点を有している (図4)。

アミロイドイメージング

UCLA¹²⁾やピッツバーグ大学¹³⁾、トロント大学¹⁴⁾などにより、アルツハイマー病で老人斑を形成するβアミロイド蛋白を標識するPET製剤が相次いで開発された。最初に臨床で評価されたUCLAのFDDNPはアミロイドだけでなく、神経原線維変化にも集積することがわかり、特異性の点ではピッツバーグ大学の開発したPIBが、現在のところ最も有望視され、世界の十数施設で臨床評価が行われている。PIBによるアミロイドイメージングの自験例を図5に示す。わが国では生体機能研究所で開発されたプローベ (BFコンパウンド)¹⁵⁾の臨床が、東北大学を中心に始まっている。このアプローチは疾患特異的な異常蛋白蓄積のプロセスそのものを画像化できるので、アミロイド蓄積

を予防あるいは除去することのできる根本的な治療が開発された場合、そのモニターに利用できると期待されている。また、アミロイド蓄積が始まるのは実際に認知機能障害が発症する数年前に遡ると考えられており、発症前診断への応用も期待されている。アミロイドプローベと同様の発想で、変性疾患で脳に蓄積する異常蛋白、例えばリン酸化タウやリン酸化アルファシヌクレインを特異的に標識するPET薬剤が開発されれば、レビー小体病やタウオパチーなど変性疾患の特異的診断も可能となる。

パーキンソン病関連疾患

動作緩慢や筋固縮、振戦などのパーキンソン症状を呈する疾患は、黒質線条体ドパミン神経系の神経伝達効率の低下が共通した背景であることが知られている。PETではドパミンを産生放出する節前神経線維と、ドパミンの受容体がある節後

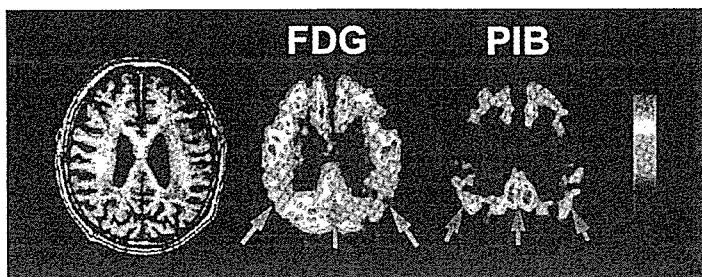


図5 PETによるアミロイドイメージング
85歳男性、アルツハイマー病。左よりMRI、FDG-PET（ブドウ糖代謝）、PIB-PET（アミロイド蓄積）。頭頂葉、後部帯状回のブドウ糖代謝の低下（青矢印）、前頭葉、頭頂葉、後部帯状回にアミロイドの集積（赤矢印）を認める。

巻頭カラー参照

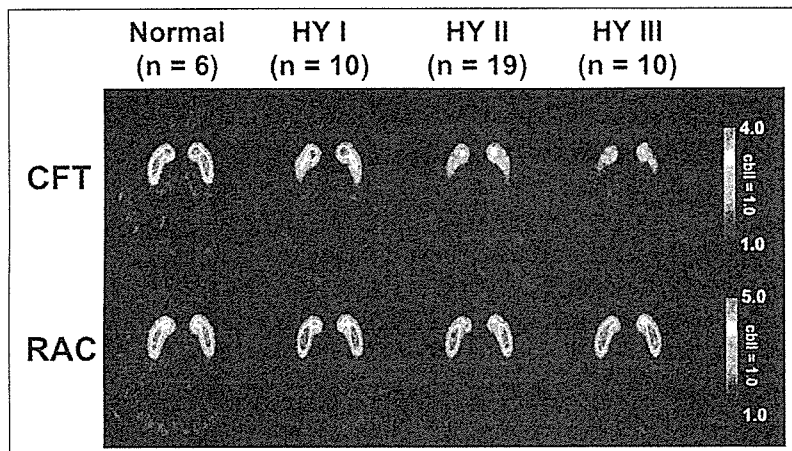


図6 パーキンソン病の運動障害と節前マーカの相関

健常者およびHoehn & Yahr I-III (off period) 各ステージのパーキンソン病患者の平均画像。¹¹C-CFTによるドパミントランスポーター密度（節前機能）を上段、¹¹C-racloprideによるD₂受容体密度（節後機能）を下段に示す。運動障害の進行と、ドパミン節前機能低下が平行していることがわかる。

巻頭カラー参照

神経線維の機能を別々に診断することができる。節前マーカとしては、ドパミン合成貯留能をみる¹⁸F-Dopa (FD)、ドパミン再取り込み部位（ドパミントランスポーター）を標識する¹¹C-CFT (CFT)などが用いられている。一方、節後マーカとしては、D₂/D₃受容体を標識する¹¹C-ラクロプライド (RA) や¹¹C-Nメチルスピペロン (NS) などが用いられる。

パーキンソン病では被殻における節前機能が被殻後背側部から低下してくるが、尾状核は相対的に保たれる。臨床症状に左右差のある症例では、症状の優位側と対側の被殻で低下が高度である。一方、節前機能の低下している領域ではドパミン受容体密度は正常か、やや増加する。被殻のドパミン節前機能低下と運動障害、特に寡動 (bradykinesia) が良く相関することが知られており、節前機能は疾患の進行を良く反映する (図6)^{16, 17)}。

パーキンソニズムを伴う変性疾患と、伴わない疾患の鑑別にはPETの節前マーカが有用であり、パーキンソン病とその他のパーキンソン関連疾患 (多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基

底核変性症など) の鑑別には節後マーカが有用である。ドパミン系PETのみで節後ニューロンの変性を伴うパーキンソン関連疾患の鑑別は困難だが、それぞれの疾患は特徴的な脳代謝低下パターンを有するので、実際にはFDG-PETが診断に最も有用な情報を与えてくれる (図7)¹⁸⁾。

薬物治療が困難なパーキンソン病患者に対して、視床・淡蒼球破壊術、深部脳刺激が行われているが、これらの治療が奏効するメカニズムは必ずしもわかっていない。これらの治療法のメカニズムを解明する目的でPET検査が行われている^{19, 20)}。また近年、変性したドパミン産生神経細胞を補充するためのES細胞移植などの治療法開発にも、PETを用いた効果判定が必須となる²¹⁾。

てんかん

FDG-PETは、外科的治療を前提とした難治性部分てんかんの焦点検索に対して保険適応が認められている。実際には、側頭葉てんかんの焦点側

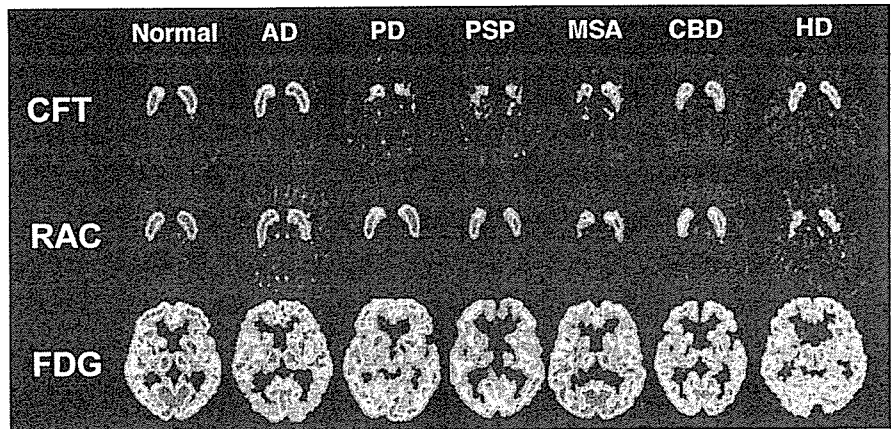


図7 パーキンソン病関連疾患のPET画像による鑑別

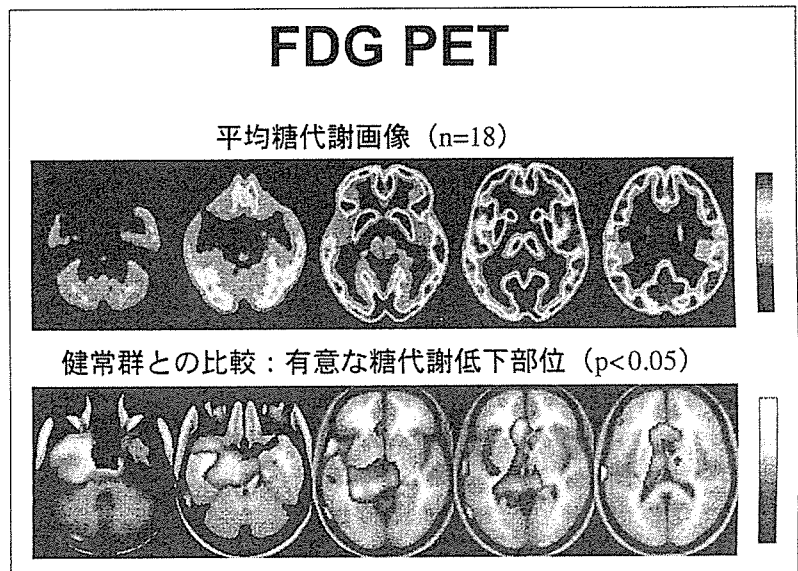
上段 (CFT) : ^{11}C -CFTによるドパミントランスポータ密度 (節前機能)、中段 (RAC) : ^{11}C -racloprideによるドパミン D_2 受容体密度 (節後機能)、下段 (FDG) : ^{18}F -FDGによる脳ブドウ糖代謝画像。左よりNormal: 健常者、AD: アルツハイマー病、PD: パーキンソン病、PSP: 進行性核上性麻痺、MSA: 多系統萎縮症、CBD: 大脳皮質基底核変性症、HD: ハンチントン舞蹈病、のPET画像を示す。PSP、MSA、CBDは節前・節後機能とも障害され、ドパミンPETだけでは鑑別できないが、FDG画像は疾患に特徴的なパターンがあり、鑑別に有用である。

巻頭カラー参照

図8 FDG-PETによる側頭葉てんかんの焦点診断

片側内側側頭葉焦点の18例の平均画像と、健常群との比較を示す。脳糖代謝は実際の焦点領域よりも広範囲におよび、視床や線条体の代謝も影響を受けている。

巻頭カラー参照



の決定に有用であるとのエビデンスが多く出されている^{22, 23}。FDG-PETで検出される代謝低下領域は、実際には焦点よりも広範囲であり (図8)、術式の一定した側頭葉てんかんには有用性が高いが、治療計画に焦点の絞り込みが必要な側頭葉外起源の難治性部分てんかんでは、さらに焦点診断

の特異性の高い検査法を組み合わせる必要がある。中枢性ベンゾジアゼピン受容体標識薬である ^{11}C -flumazenil (FMZ) は、FDGよりも焦点診断の精度が高いと言われている (図9)²⁴。FMZと同等のSPECT製剤である ^{123}I -iomazenilを用いることもできる。FDGもFMZも、てんかん焦点で集積

Flumazenil PET

平均受容体結合能画像 (n=11)



健常群との比較：有意な糖代謝低下部位 (p<0.01)

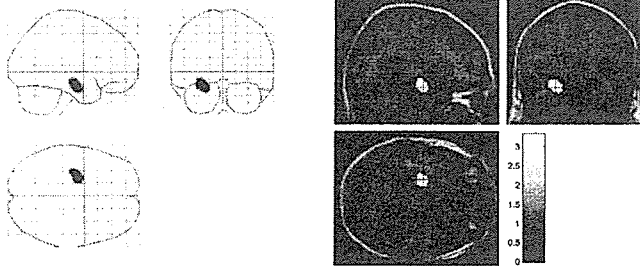


図9 フルマゼニルPETによる側頭葉てんかんの焦点診断

片側内側側頭葉焦点の11例の平均画像と、健常群との比較を示す。中枢性ベンゾジアゼピン受容体密度低下は限局しており、焦点の局在とほぼ一致する。

巻頭カラー参照

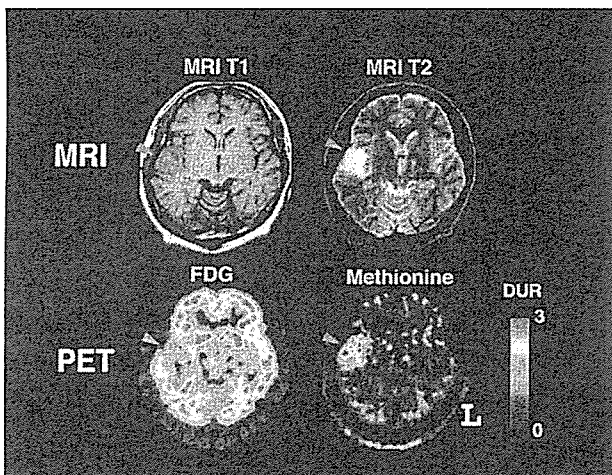


図10 てんかん発症の右側頭葉神経膠腫症例 (Astrocytoma grade 3) のPET所見

FDGの集積は病変部でむしろ低下するため、特異的診断は困難であるが、メチオニンの集積は腫瘍の存在範囲を良く表している。

巻頭カラー参照

が低下する領域として診断されるが、¹⁴C-alpha-methyl-tripophan (AMT) はセロトニン合成を反映するトレーサで、てんかん焦点での集積が増加する。結節性硬化症のような複数の器質病変の中で、てんかん原性のある病変を絞り込むことが可能である²⁵⁾。

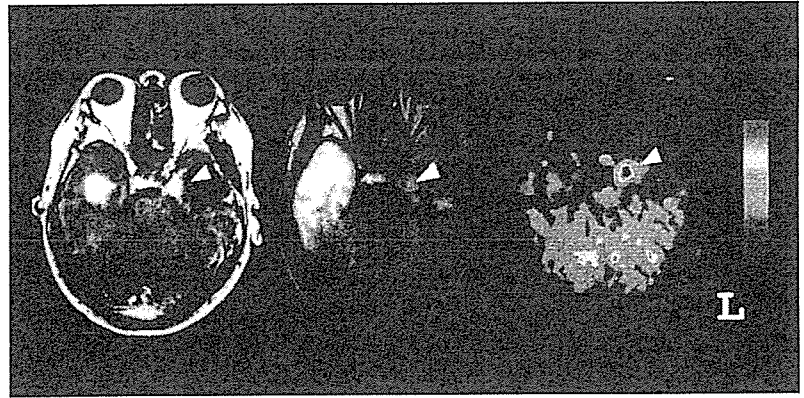
脳腫瘍

FDG-PETは脳腫瘍に対する保険適応が認められているが、正常脳組織自体が最も高いFDG取り込みを示す組織であり、腫瘍が存在するとその部位の糖代謝は正常脳組織よりも低くなること

が少ない。実際にはFDG-PETによる脳腫瘍の検出率は低く、その診断的意義はごく限られている²⁶⁾。一方、メチオニンなどのアミノ酸製剤やコリンは正常脳への取り込みが少なく、腫瘍組織で増加するので脳腫瘍の存在・範囲診断、悪性度診断、放射線壊死との鑑別診断に有用性が高い(図10、11)^{27、28)}。しかし、半減期の短い¹⁴Cで標識されたこれらの薬剤を用いるには、サイクロトロンと専用の合成装置を備えなければならない。また、1回の合成で検査可能な件数も限られているため、普及は困難である。FDGを補う腫瘍診断薬剤として、半減期が長く配達供給も可能な¹⁸F標識のアミノ酸やコリンを開発する試みがなされて

図11 メチオニンPETによる放射線壊死と再発性脳腫瘍の鑑別診断

左側頭葉神経膠腫 (Astrocytoma grade 3) 摘除、放射線照射を施行して1年後に対側の側頭葉が腫脹。右側頭葉にはメチオニン集積はなく、放射線壊死と診断されたが、左側頭葉内側にメチオニン集積が認められ、残存腫瘍または再発と診断された。



巻頭カラー参照

いる^{29, 30)}。

精神疾患

近年、うつ病治療に選択的セロトニントランスポータ阻害剤 (SSRI) が、副作用が少なく有効性の高い治療薬として成功を取めたこともあり、PETによるセロトニントランスポータやセロトニン1A受容体測定により、うつ病³¹⁾やパニック症候群³²⁾など、関連疾患の病態におけるセロトニン神経伝達系機能変化の研究が行われている。

統合失調症患者におけるドパミン受容体変化が報告されたことが、PETによる神経受容体研究の先駆けであった³³⁾。統合失調症の陽性症状に対して効果のある薬剤はドパミン拮抗作用があることが明らかになり、精神疾患を神経伝達機能の異常として理解するアプローチが、病態の理解や治療法の開発に大きく寄与するようになった。前頭葉におけるD₁受容体の減少³⁴⁾、視床核におけるD₂受容体減少³⁵⁾、尾状核におけるD₂受容体増加³⁶⁾などのドパミン神経伝達の異常が検索されている。

上述のように、うつ病の臨床症状はセロトニン系やモノアミン系機能と、また統合失調症の臨床症状はドパミン系の神経伝達機能と関連が深いことが示唆されているが、これら内因性精神疾患は、単一の神経伝達系の異常のみでは理解することが困難であることもわかってきている。しかし、PETにより薬物の神経受容体占拠率を計測する

ことができるようになり、様々な向精神薬の薬理作用を客観的に評価することができるようになった。こうした知見に基づいて、新しい向精神薬の開発や、用量設定も行うことができ、疾患の薬力学的理解が進んでいる³⁷⁾。

脳機能賦活検査

様々な課題施行時の脳血流反応を指標として高次脳機能局在を調べる、いわゆる「脳機能マッピング」は1990年代にPETとH₂¹⁵O水による脳血流測定法を用いて盛んに行われたが、1990年代の後半以降は放射線被曝のないファンクショナルMRIの登場によって、主役を譲った形となっている。しかし、ファンクショナルMRIで行いにくいような環境での測定や、定量性、再現性の必要な測定において、なおPETが果たすべき役割は残っている³⁷⁾。また、特定の神経伝達物質の放出を評価できるのもPETの特長である。ドパミンD₂受容体を標識する¹¹C-racloprideは受容体に結合する特異性は高いが、結合能自体はそれほど高くなく、内因性のドパミンと競合する。そのため、ドパミン放出が増加すると競合により、受容体への集積が低下する。この現象を利用して、様々な条件、あるいは課題施行時にドパミン放出量がどのように変化するかを、間接的に観察することができる³⁸⁾。神経伝達物質の放出を非侵襲的に捉えることができるのは、今のところこの技術だけであり、ドパミン系以外の神経伝達系への発展的応

用が期待されている。

おわりに

脳神経領域におけるPETの現状と、展望について述べた。PETはさまざまな脳疾患の診断に役立つだけでなく、PETと他の機能画像を組み合わせ、脳機能を多面的に理解し、その機能情報をMRIで得られた詳細な解剖学的情報の上に乘

せていくというアプローチが、脳研究のツールとして欠かせないものとなっている。腫瘍診断によりPETは普及したが、その結果、腫瘍診断に特化した測定装置が市場を席巻するようになり、脳機能診断の技術が後退しかねない現状に筆者は危機感を抱いている。このような優れた技術が臨床の場でも研究の場でも、今後十分生かされていくことを願っている。

参考文献

- 1) 村山秀雄：PET装置の現状と将来. 臨床放射線 50(3): 345-353, 2005
- 2) Grubb RL et al: Importance of hemodynamic factors in the prognosis of symptomatic carotid occlusion. JAMA 280(12): 1055-1060, 1998
- 3) Kudomi N et al: Rapid quantitative measurement of CMRO₂ and CBF by dual administration of ¹⁵O-labeled oxygen and water during a single PET scan—a validation study and error analysis in anesthetized monkeys. J Cereb Blood Flow Metab 25(9): 1209-1224, 2005
- 4) Ibaraki M et al: PET measurements of CBF, OEF, and CMRO₂ without arterial sampling in hyperacute ischemic stroke: method and error analysis. Ann Nucl Med 18(1): 35-44, 2004
- 5) Heiss WD et al: Probability of cortical infarction predicted by flumazenil binding and diffusion-weighted imaging signal intensity: a comparative positron emission tomography/magnetic resonance imaging study in early ischemic stroke. Stroke 35(8): 1892-1898, 2004
- 6) Nariai et al: PET imaging of adenosine A₁ receptors with ¹¹C-MPDX as an indicator of severe cerebral ischemic insult. J Nucl Med 44(11): 1839-1844, 2003
- 7) Knopman DS et al: Practice parameter: Dagnosis of dementia (an evidence-based review). Neurology 56: 1143-1153, 2001
- 8) Silverman DH et al: Positron emission tomography in evaluation of dementia. JAMA 286: 2120-2127, 2001
- 9) Neuroimaging Work Group of Alzheimer's Association. The use of MRI and PET for clinical diagnosis of dementia and investigation of cognitive impairment. A consensus report. (<http://www.alz.org/Research/papers.asp>)
- 10) Signorini M et al: Rapid assessment of regional cerebral glucose metabolic abnormalities in single subjects with quantitative and nonquantitative ¹⁸FDG PET: A clinical validation of statistical parametric mapping. NeuroImage 9: 63-80, 1999
- 11) Minoshima S et al: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. J Nucl Med 36: 1238-48, 1995
- 12) Shoghi-Jadid SK et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer's disease. Am J Geriatr Psychiatry 10: 24-35, 2002
- 13) Klunk WE et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh compound-B. Ann Neurol 55: 306-19, 2004
- 14) Verhoeff NPLG et al: In-vivo imaging of Alzheimer's disease β -amyloid with [¹¹C]SB-13 PET. Am J Geriatr Psychiatry 12: 584-595, 2004
- 15) Okamura N et al: A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. J Mol Neurosci 24: 247-55, 2004
- 16) Vingerhoets FJ et al: Longitudinal fluorodopa positron emission tomographic studies of the evolution idiopathic parkinsonism. Ann Neurol 36: 759-764, 1994
- 17) Guttman M et al: [¹¹C]RTI-32 PET studies of the dopamine transporter in early dopa-naïve Parkinson's disease: implications for the symptomatic threshold. Neurology 48: 1578-1583, 1997
- 18) Eckert T et al: FDG PET in the differential diagnosis of parkinsonian disorders. NeuroImage 26: 912-921, 2005
- 19) Henselmans JM et al: Acute effects of thalamotomy and pallidotomy on regional cerebral metabolism, evaluated by PET. Clin Neurol Neurosurg 102(2): 84-90, 2000
- 20) Hilker R et al: Subthalamic nucleus stimulation restores glucose metabolism in associative and limbic cortices and in cerebellum: evidence from a FDG-PET study in

- advanced Parkinson's disease. *J Cereb Blood Flow Metab* 24(1): 7-16, 2004
- 21) Cohen V et al: Transplantation in Parkinson's disease: PET changes correlate with the amount of grafted tissue. *Mov Disord* 19(8): 928-932, 2003
 - 22) Enge J Jr. et al: Presurgical evaluation for partial epilepsy: relative contributions of chronic depth-electrode recordings versus FDG-PET and scalp-sphenoidal ictal EEG. *Neurology* 40(11): 1670-1677, 1990
 - 23) Koepp MJ et al: Imaging structure and function in refractory focal epilepsy. *Lancet Neurol* 4(1): 42-53, 2005
 - 24) Hammers A et al: Gray and white matter flumazenil binding in neocortical epilepsy with normal MRI. A PET study of 44 patients. *Brain* 126(6): 1300-1318, 2003
 - 25) Juhasz C et al: Alpha-methyl-L-tryptophan PET detects epileptogenic cortex in children with intractable epilepsy. *Neurology* 60(6): 960-968, 2003
 - 26) Belohlávek O et al: Brain metastases after stereotactic radiosurgery using the Leksell gamma knife: can FDG PET help to differentiate radionecrosis from tumor progression? *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 30(1): 96-100, 2003
 - 27) Nariai T et al: Usefulness of ¹¹C-methionine imaging with positron emission tomography as a biological monitoring tool in the treatment of glioma. *J Neurosurg* 103: 498-507, 2005
 - 28) Ohtani T et al: Brain tumour imaging with carbon-11 choline: comparison with FDG PET and gadolinium-enhanced MR imaging. *Eur J Nucl Med* 28(11): 1664-70, 2001
 - 29) Floeth FW et al: Multimodal metabolic imaging of cerebral gliomas: positron emission tomography with [¹⁸F]Fluoro-ethyl-L-tyrosine and magnetic resonance spectroscopy. *J Neurosurg* 102(2): 318-327, 2005
 - 30) DeGrado TR et al: Synthesis and evaluation of ¹⁸F-labeled choline as an oncologic tracer for positron emission tomography: initial findings in prostate cancer. *Cancer Res* 61(1): 110-117, 2001
 - 31) Bhagwagar Z et al: Persistent reduction in brain serotonin1A receptor binding in recovered depressed men measured by positron emission tomography with [¹¹C]WAY-100635. *Mol Psychiatry* 9(4): 386-392, 2004
 - 32) Neumeister A et al: Reduction serotonin type 1A receptor binding in panic disorder. *J Neurosci* 24(3): 589-591, 2004
 - 33) Wong DF et al: Positron emission tomography reveals elevated D₂ dopamine receptors in drug-naive schizophrenics. *Science* 234(4783): 1558-1563, 1986
 - 34) Okubo et al: Decreased prefrontal dopamine D₁ receptors in schizophrenia revealed by PET. *Nature* 385 (6617): 634-636, 1997
 - 35) Yasuno F et al: Low dopamine D₂ receptor binding in subregions of the thalamus in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 161(6): 1016-1022, 2004
 - 36) Hirvonen J et al: Increased caudate dopamine D₂ receptor availability as a generic marker for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 62(4): 371-378, 2005
 - 37) Brooks DJ: Positron emission tomography and single-photon emission computed tomography in central nervous system drug development. *NeuroRx* 2(2): 226-236, 2005
 - 38) Devos D et al: Subthalamic nucleus stimulation modulates motor cortex oscillatory activity in Parkinson's disease. *Brain* 127(2): 408-419, 2004
 - 39) Koepp MJ et al: Evidence for striatal dopamine release during a video game. *Nature* 393(6682): 266-268, 1998

動的神経病理としてのPET

石井賢二¹⁾

[SUMMARY] PETは、生きた脳の様々な機能を非侵襲的に観察することのできる検査法であり、全脳をカバーする断層撮影を経時的に行うことにより、疾患の発症・進展のプロセスを空間・時間軸上で表現することが可能となる。病理との対比を前提としたPETの位置づけ、脳代謝や神経伝達機能測定の意味、統計画像法や萎縮補正などのデータ解析法、最近話題になっているアミロイドイメージングを紹介し、PETと病理の相補的關係について述べる。〔臨床検査 50:1099-1105, 2006〕

[KEYWORDS] PET, 糖代謝, ドパミン

はじめに

ポジトロンCT(positron emission tomography; PET)は、陽電子放出核種(ポジトロン)で標識した薬剤を体内に投与し、その分布を断層画像に撮影することにより、様々な臓器の機能を3次元的に捉えることのできる技術である。最近、PETは全身の悪性腫瘍の診断に広く用いられるようになったが、脳機能に関しては、血流、酸素代謝、ブドウ糖代謝といった基礎代謝量のほか、ドパミン、アセチルコリン、GABA、セロトニン、ヒスタミンなどの神経伝達機能を測定することができ、非侵襲的に脳における病態プロセスを多面的かつ経時的に評価することが可能である。本稿では経時的に進行する病態である変性疾患の診断を念頭に、動的神経病理としてのPETの意義を解説する。

PETと病理の相補的關係

1. PETに基づく病理の理解

病理学は組織を構築する細胞の分布や形態的变化を観察できるほか、特殊染色やモノクローナル抗体を用いて、特定の物質や構造の存在を検出することが可能である。しかし病理診断は、特異性は高いが感度は必ずしも高くはない。これに対してPETは機能的な指標なので、変化を検出する感度が高いのが特徴である。例えば、神経細胞脱落を病理で認識するためには、30~50%の細胞数の減少があって初めて確実な記載ができるといわれている。これに対し、PETで血流や代謝などの機能指標を測定する場合、10%程度の変化があれば通常容易に検出できる。また、病理診断は、ある個体の最終的な姿を表すが、PETはそこに至るまでの経過をつぶさに観察することができる。さらに、病理学的検索は特定の脳部位をサンプルして行われるが、PETのような画像診断では全脳を探索的に検索することが容易である。したがって従来の病理学で注目されていなかったような変化、あるいは脳部位についての検索をPETの所見に基づいて提案することが可能となる¹⁾。

2. 病理に基づくPETの理解

これとは逆に、病理学が画像診断学に大いに寄与するところがある。画像診断の研究は臨床診断を根拠に行われるのが通常であるが、その研究の質は臨床診断基準の精度にかかっている。臨床情

1) ISHII Kenji 東京都老人総合研究所附属診療所・所長

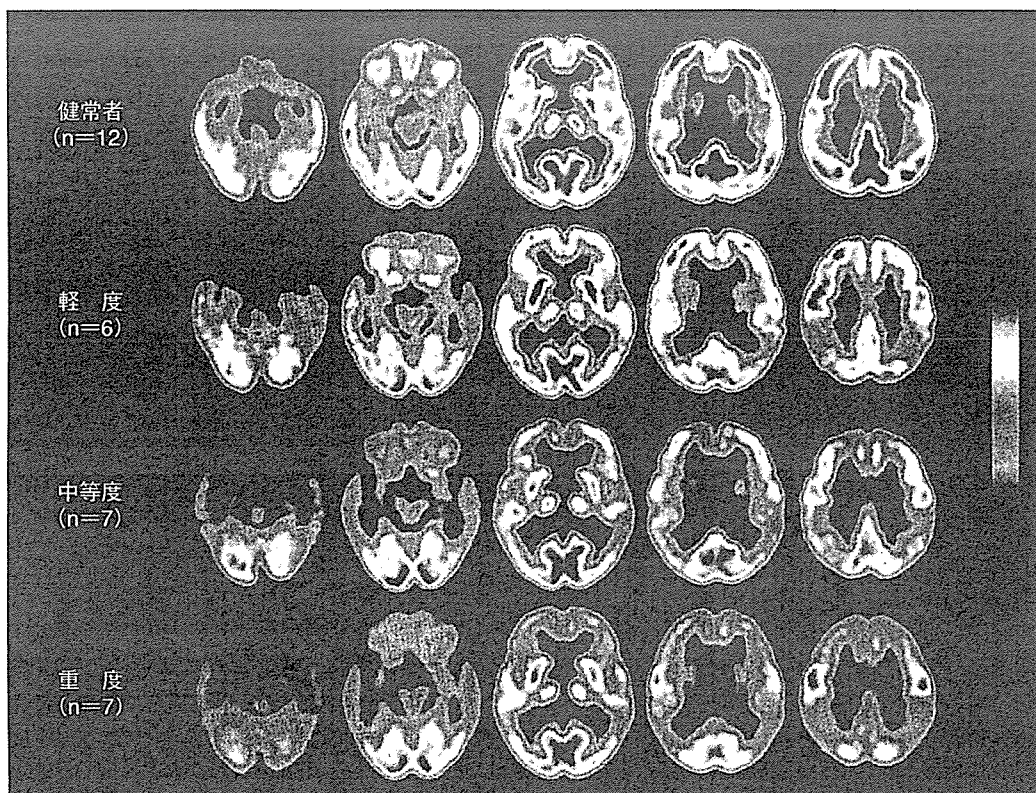


図1 アルツハイマー病の進行に伴う FDG-PET 画像の平均的变化
 20人のアルツハイマー病患者を改訂版長谷川式簡易知能評価スケール得点により、20点以上(軽度)、10点代(中等度)、10点未満(重度)の3群に分け、それぞれの平均画像を作成し、平均的進行過程を調べた。代謝低下は後部帯状回、前楔部に始まり、頭頂葉・側頭葉外側、側頭葉内側、前頭葉に及ぶ。後頭葉や一次運動感覚野は進行しても比較的良く保たれる。

報に基づく診断基準が確立していない疾患では、病理診断の確定した症例の生前の画像所見の後方視的研究が最も確実なエビデンスを提供してくれる。われわれの研究所では東京都老人医療センターと共同して、老年者の認知症患者やパーキンソン病関連疾患の臨床像をPETも含めて初期から前向きにフォローアップしており、最終的に病理学的検索にかかる症例が蓄積されている。このようなデータに基づく研究は、認知症患者やパーキンソン病関連疾患における病態の理解と画像診断法の確立に大きく貢献してゆくことができると考えている。

動的神経病理としてのPET検査法

1. 非特異的脳機能マーカーとしての糖代謝測定

脳はその神経活動のエネルギー源であるATP

産生をもつブドウ糖の酸化的リン酸化によって得ているため、局所脳ブドウ糖代謝は局所の神経活動を良く反映し、脳疾患の診断や病態を理解するうえで重要な情報である²⁾。アルツハイマー病はシナプス機能の低下が神経細胞脱落に先行するので、早期診断にはFDG-PETによる機能診断の感度が高いと考えられる。また、脳変性疾患は、疾患によって脳機能低下を生じやすい部位に特徴があるので、全脳の糖代謝の分布を三次元的に把握することにより鑑別診断に有用な情報を得ることができる。図1は各病期のアルツハイマー病におけるFDG-PET画像の平均的な特徴を示している。代謝低下は後部帯状回、前楔部に始まり、頭頂葉・側頭葉外側、側頭葉内側、前頭葉に及ぶ。後頭葉や一次運動感覚野は進行しても比較的良く保たれる。しかし、実際に個々の症例で見ると、代謝低下のパターンは極めて多彩である。

2. 統計画像診断法

視覚的読影による診断は、診断医により判断が

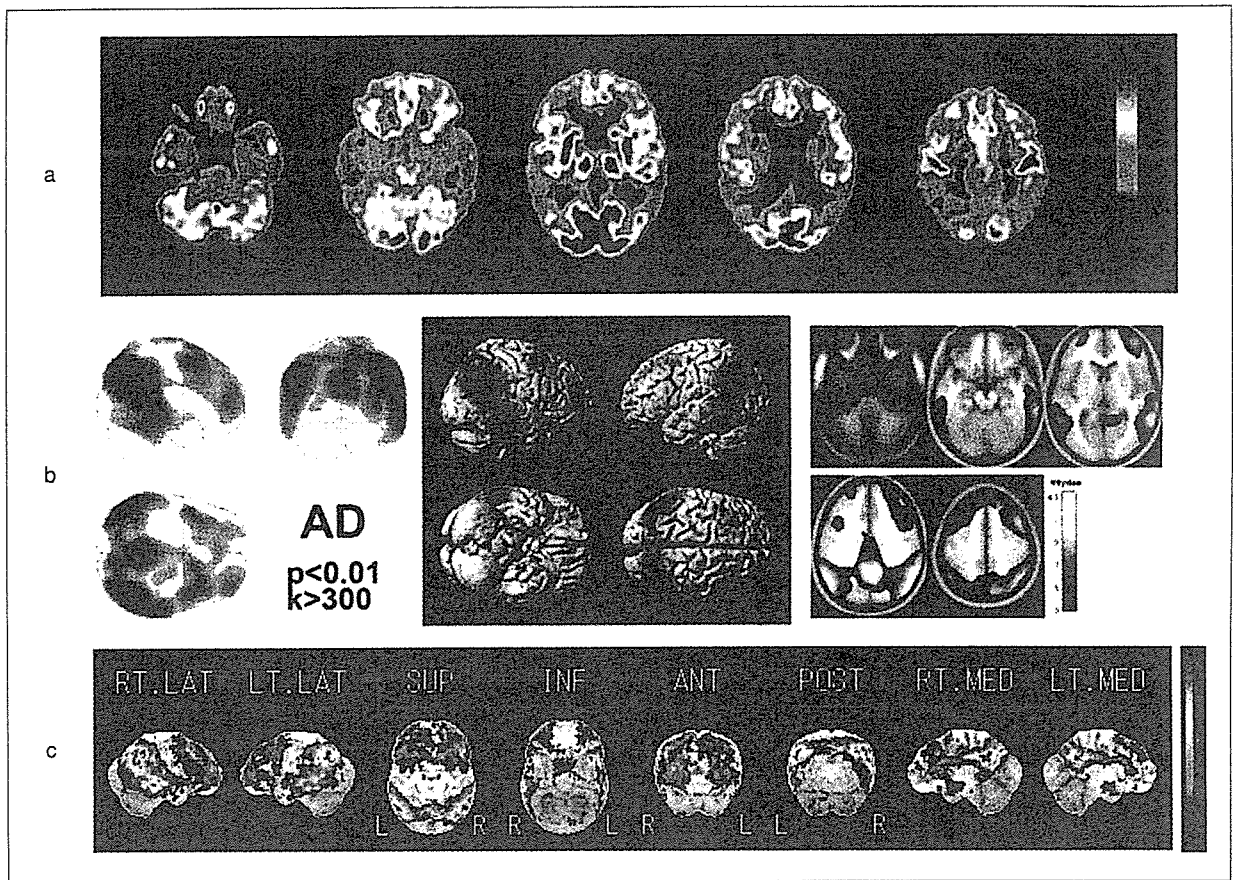


図2 アルツハイマー病のFDG-PET所見と統計画像解析結果
 a：アルツハイマー病患者(68歳男性)のFDG-PET画像。b：この症例のSPMによる健常群との比較で検出された有意な糖代謝低下部位。c：同じく3DSSPにより検出された糖代謝低下部位。

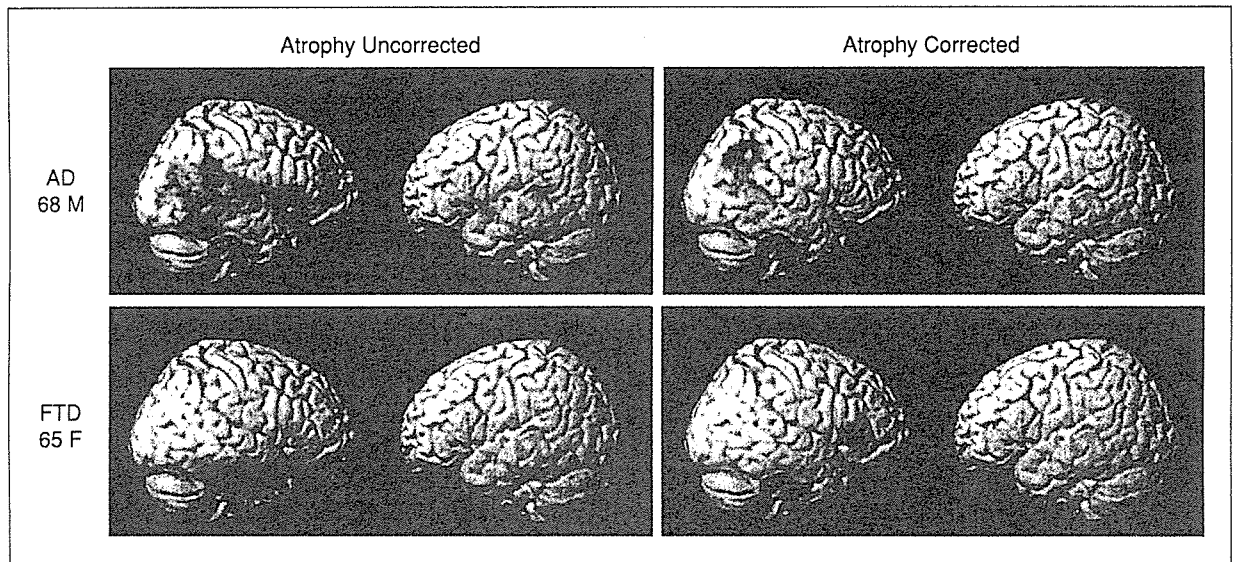


図3 統計画像による代謝低下部位検出に対する萎縮補正の影響
 上段：アルツハイマー病(68歳男性)，下段：前頭側頭型認知症(65歳女性)。萎縮補正によりアルツハイマー病の症例は側頭頭頂葉の代謝低下パターンが明瞭になるが，前頭側頭型認知症の症例では，前頭葉，側頭葉の代謝低下部位がマスクされて目立たなくなってしまう。

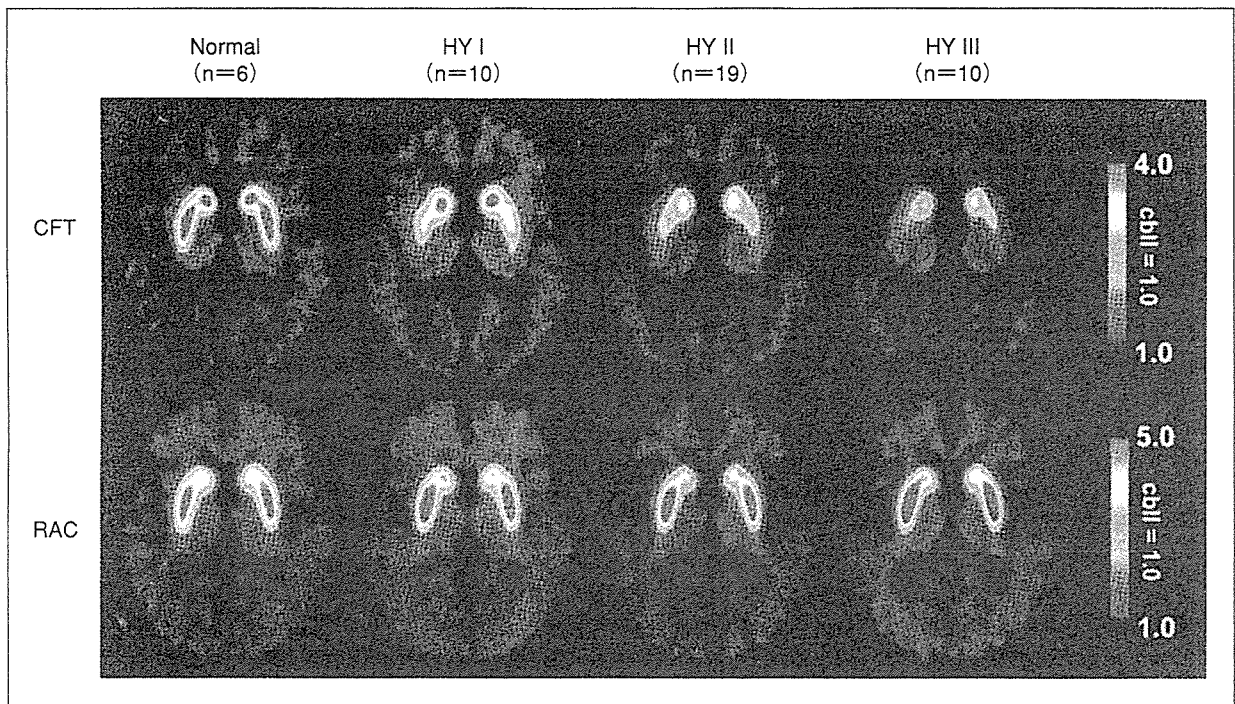


図4 パーキンソン病の進行とPETによるドパミン機能画像の変化
 健康人6名とパーキンソン病39名のHohen & Yahr各ステージごとの平均画像。パーキンソン病の進行とCFTによるドパミントランスポータ密度(節前機能)の低下が相関する。

異なる可能性がある。また、早期の軽微な変化は視覚的評価のみでは必ずしも正確に判定できない。これらの欠点を補う客観的で感度の高い画像の判定方法として、統計画像法が広く用いられるようになってきた。統計画像法とは、症例の画像を標準脳に変形し、画素ごとに正常群と比較して、統計学的に有意な代謝低下のある部位を検出する技法で、3DSSP³⁾やSPM⁴⁾が用いられている。特に早期の軽微な代謝低下を検出する感度に優れている。図2は、アルツハイマー病例のSPMによる統計画像診断結果である。所見が読影者に依存しない点は、動的神経病理のデータ蓄積法として優れた特徴といえる。

3. PET画像における萎縮補正

PET検査で脳のある部位の代謝低下が検出された場合、それが器質的変化として病理でも捉えることのできる細胞脱落を反映しているのか、機能的な変化として病理では捉えることのできないシナプス伝達効率の低下を反映しているのか、PET画像のみから判定することは必ずしも容易ではない。そこで判断の根拠として、MRIなどの形態画像と対照して読影することが推奨される。筆者らは前述の統計画像法において、MRI

画像に基づいた萎縮補正を行っている。単位灰白質量あたりの代謝量の変化をみることで、ある脳部位の機能低下が萎縮相応であるか、萎縮不相応であるか判定することができる⁵⁾。図3はアルツハイマー病と前頭側頭型認知症の症例におけるPET画像の統計解析で、萎縮補正がどのような影響を及ぼすかを示している。アルツハイマー病では、萎縮補正を行うと側頭頭頂領域の代謝低下パターンが明確となり、この部分は萎縮不相応な機能低下、すなわちシナプス機能の低下を主として反映していることがわかる。一方、前頭側頭型認知症の症例では、萎縮補正をすると代謝低下領域がほとんど認められなくなった。この結果は、この症例では代謝低下が萎縮相応で、早期から神経細胞脱落が生じる病態であることを示唆していると考えられる。このように、萎縮補正をすることは、背景の病態理解に役立つ。

4. ドパミン節前・節後機能

動作緩慢や筋固縮、振戦などのパーキンソン症状を呈する疾患は、黒質線条体ドパミン神経系の神経伝達効率の低下が共通した背景であることが知られている。PETではドパミンを産生放出する節前神経線維と、ドパミンの受容体がある節後

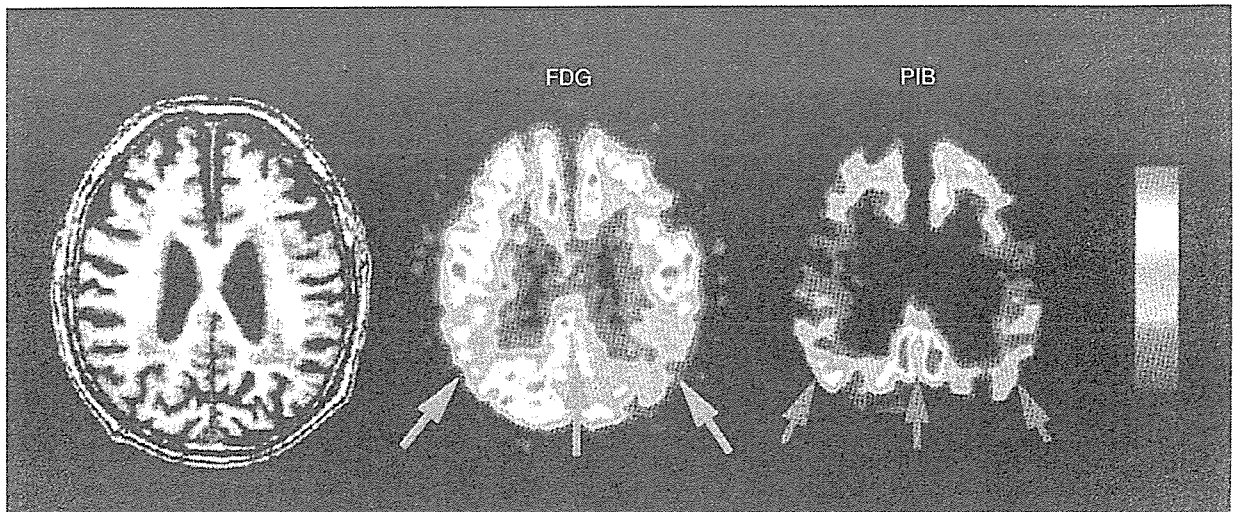


図5 PETによるアミロイドイメージング

85歳男性，アルツハイマー病．左よりMRI，FDG-PET(ブドウ糖代謝)，PIB-PET(アミロイド蓄積)．頭頂葉，後部帯状回のブドウ糖代謝の低下(青矢印)，前頭葉，頭頂葉，後部帯状回にアミロイドの集積(赤矢印)を認める．

神経線維の機能を別々に画像として診断することができる。節前マーカーとしては、ドパミン合成貯留能をみる ^{18}F -Dopa (FD)，ドパミン再取り込み部位(ドパミントランスポータ)を標識する ^{11}C -CFT (CFT)などが用いられている。一方、節後マーカーとしては、 D_2/D_3 受容体を標識する ^{11}C -ラクロプライド (RA)や ^{11}C -N メチルスピペロン (NS)などが用いられる。

パーキンソン病では被殻における節前機能が被殻後背側部から低下してくるが、尾状核は相対的に保たれる。臨床症状に左右差のある症例では、症状の優位側と対側の被殻で低下が高度である。一方、節前機能の低下している領域では、ドパミン受容体密度は正常かやや増加する。被殻のドパミン節前機能低下と運動障害、特に寡動 (bradykinesia)が良く相関することが知られており、節前機能は疾患の進行を良く反映する(図4)^{6,7)}。

パーキンソニズムを伴う変性疾患と伴わない疾患の鑑別にはPETの節前マーカーが有用であり、パーキンソン病とその他のパーキンソン関連疾患(多系統萎縮症、進行性核上性麻痺、大脳皮質基底核変性症など)の鑑別には節後マーカーが有用である。ドパミン系PETのみで節後ニューロンの変性を伴うパーキンソン関連疾患の鑑別は困難だが、それぞれの疾患は特徴的な脳代謝低下パターンを有するので、実際にはFDG-PETが診断に最も有用な情報を与えてくれる⁸⁾。

5. β アミロイド蓄積の画像化

UCLA⁹⁾やピッツバーグ大学¹⁰⁾、トロント大学¹¹⁾などにより、アルツハイマー病で老人斑を形成する β アミロイド蛋白を標識するPET製剤が相次いで開発された。最初に臨床で評価されたUCLAのFDDNPはアミロイドだけでなく、神経原線維変化にも集積することがわかり、特異性の点ではピッツバーグ大学の開発したPIBが現在のところ最も有望視され、世界の十数施設で臨床評価が行われている。PIBによるアミロイドイメージングの自験例を図5に示す。わが国では生体機能研究所で開発されたプローベ(BFコンパウンド)¹²⁾の臨床が東北大学を中心に始まっている。このアプローチは疾患特異的な異常蛋白蓄積のプロセスそのものを画像化できるので、アミロイド蓄積を予防あるいは除去することのできる根本的な治療法が開発された場合、そのモニターに利用できると期待されている。また、アミロイド蓄積が始まるのは実際に認知機能障害が発症する数年前に遡ると考えられており、発症前診断への応用も期待されている。アミロイドプローベと同様の発想で、変性疾患で脳に蓄積する異常蛋白、例えばリン酸化タウやリン酸化アルファシヌクレインを特異的に標識するPET薬剤が開発されれば、タウオパチーやレビー小体病など変性疾患の特異的診断も可能となる。

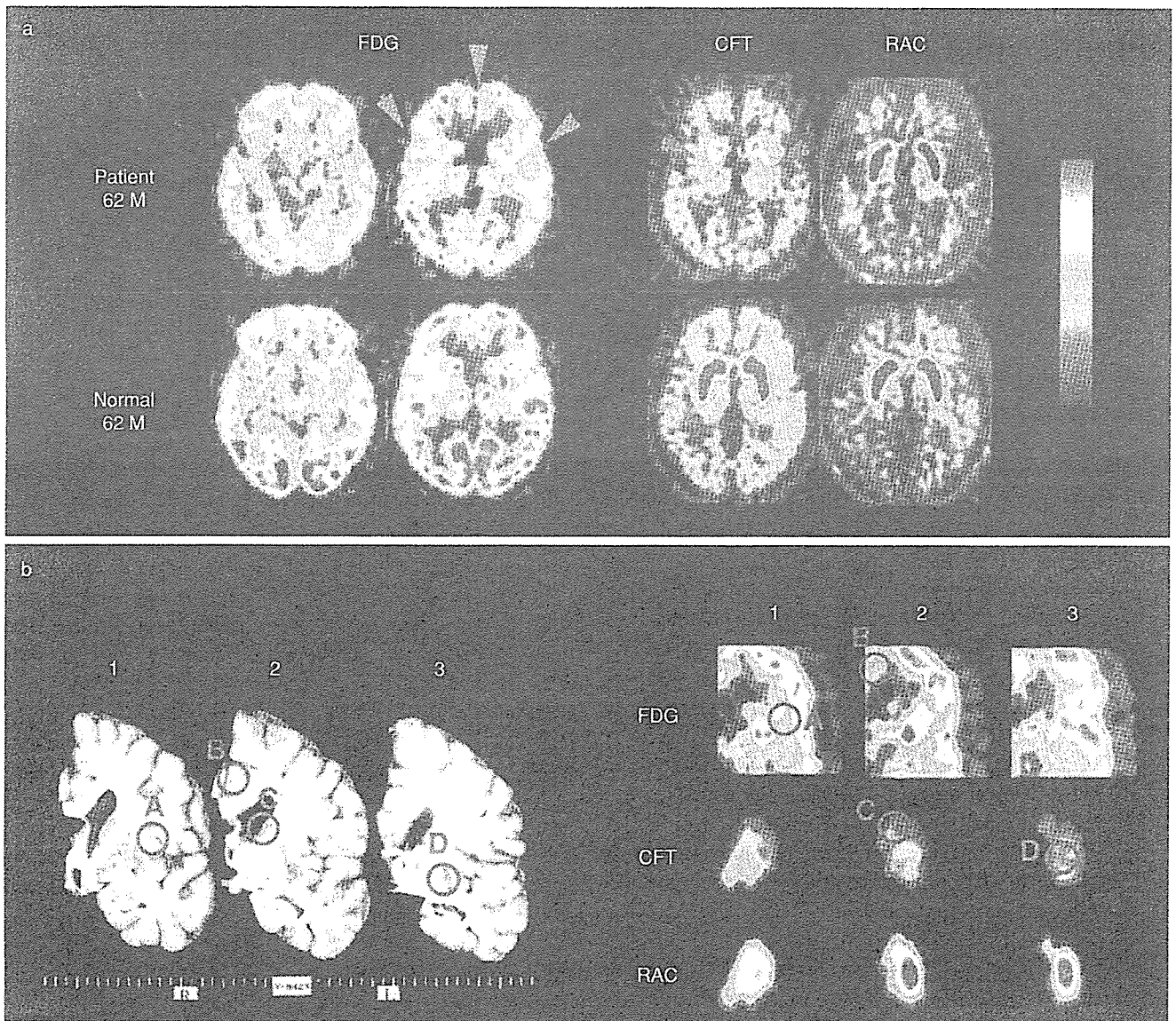


図6 PET画像と剖検病理の対比

a: PET所見。上段に患者、下段に健常者を示す。FDGでは中脳、前頭葉内側部、前頭弁蓋部などに代謝低下が認められる(矢印)。CFT(ドパミントランスポータ密度)は線条体全般、特に被殻の後方領域で著明に低下(矢印)。RAC(ドパミンD₂受容体密度)はほぼ正常である。b: PET所見と病理所見の対応。剖検により診断が確定した進行性核上性麻痺症例の(左)脳切片(左大脳半球、冠状断)と(右)対応するオリエンテーションで再構成した生前のFDGおよびドパミン系PET画像。PETで異常のある部位を病理学的に検索することができる。

▶ 最終病理とPETの対応例

PET所見と病理所見を対比した症例を呈示する。60歳時、易転倒傾向、動作緩慢で発症し仮性球麻痺、認知障害が加わった。62歳時にPETを施行。64歳で急性心筋梗塞で死亡し剖検となり、進行性核上性麻痺(progressive supranuclear palsy; PSP)の診断が確定した。全経過4年、PETから病理まで2年である。剖検脳の脳スライスとPET所見の対比を示す(図6)。この

症例のFDG-PETは、中脳、前頭葉内側部、前頭弁蓋部において糖代謝の低下が認められ、典型的なPSPの特徴が見られる。このうち中脳や前頭弁蓋部では神経原線維変化と呼ばれる病理学的所見が認められ、糖代謝低下の根拠が明らかとなったが、前頭葉内側部では目立った病理学的所見は認められなかった。この部位の糖代謝低下がなぜ起こったのか、遠隔効果なのかそれとも従来の病理学的検索では検出できないような病的変化を反映しているのか、今後の検討が必要である。また、ドパミン系PETでは、黒質線条体節前機能