

(画像で診る感染症：中枢神経系) ③
クロイツフェルト・ヤコブ病の画像所見

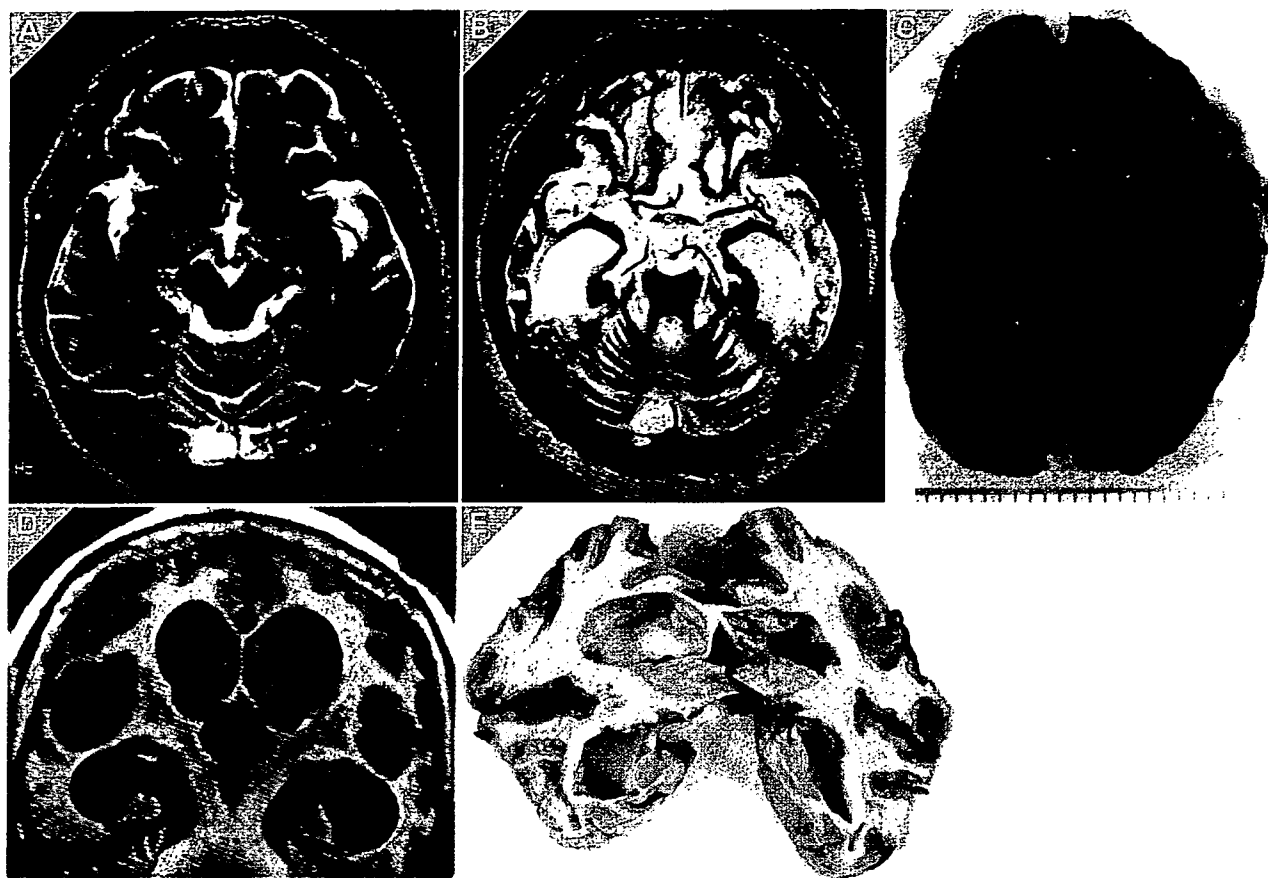


図2 70代女性。亜急性に進行する認知、運行機能障害。家族歴、海外渡航歴、輸血、手術歴(一)。

- A: 発症1ヵ月でのT2強調画像, 視診上で明らかな萎縮を指摘するのは困難である。
 B: 20ヵ月後のMRI, T2強調画像では, 脳萎縮が高度に進捗, 皮質の菲薄, 白質のボリューム低下も著しい。
 C: 20ヵ月の経過で, 脳はクルミ状と形容されるほどに, 脳溝拡大が著しく高度萎縮を示している。脳重量は, 620gと正常者の半分に満たない。
 D, E: 冠状断T1強調画像と, 冠状断のマクロ像を対比させた。MRI, T1強調画像で低信号を示す皮質の萎縮は著しく, 病理像では白質に比較して茶色を示す菲薄化した皮質に対応する。第3脳室, 側脳室, 脳溝拡大も著明である。



図3 A, B: 80代男性. 進行する認知症, 発症からおよそ半年後の拡散強調画像とT2強調画像

拡散強調画像では, 皮質に沿った高信号強度が左右ともに広範囲に認められ, 矢印で示したように, 両側尾状核頭部, 右被殻にも高信号強度が捉えられる。繰り返しの撮像が試みられているが, 体動制御困難の状況があり, T2強調画像での皮質評価は難しい。かろうじて右尾状核, 被殻の淡い高信号は指摘できるだろう(⇨)。

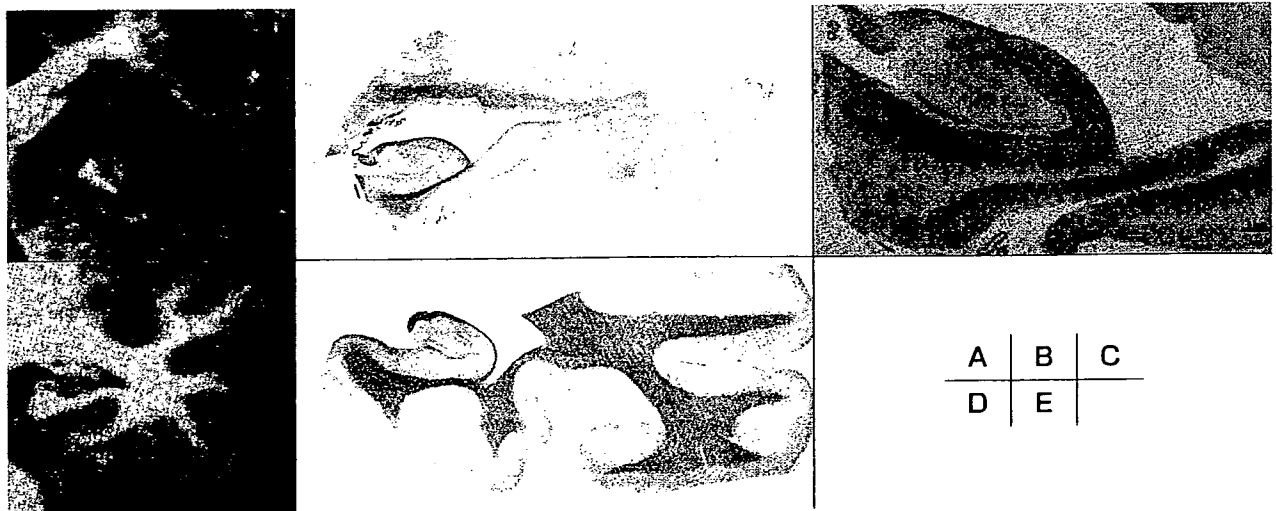


図4 経過2年のクロイツフェルト・ヤコブ病, 70代女性の海馬と, 同年代の正常コントロールを呈示

A, B, C: 70代女性, 経過2年のクロイツフェルト・ヤコブ病.

AはMRI T1強調画像ですすでに側頭葉は高度萎縮を示しているが, 海馬のボリュームは比較的保たれている。

Bは同領域の髄鞘染色である。正常コントロールEに比べ, 側頭葉の皮質の高度萎縮, 本来青く染色される髄質の髄鞘染色性も著しい低下を認める。一方, Cは抗プリオン抗体染色で, 広範囲に茶色く染まる抗プリオン抗体陽性が認められる。海馬領域にも抗プリオン抗体は陽性だが, 他領域に比しボリューム低下は軽微にとどまる。

D, E: 正常コントロールである。

〔画像で診る感染症：中枢神経系〕④
高齢者の中枢神経感染症

東京都老人医療センター 放射線科

徳丸 阿耶

東京都老人医療センター 剖検病理科,
東京都老人総合研究所 神経病理

齊藤 佑子

東京都老人総合研究所 神経病理

村山 繁雄

東京都老人医療センター 神経内科

金丸 和富

アステラス製薬「感染症」VOL.37 NO. 3 (2007. 5) 通巻 第215号 掲載

高齢者の中枢神経感染症

徳丸阿耶¹⁾・齊藤佑子²⁾・村山繁雄³⁾・金丸和富⁴⁾

緒言

中枢神経系の感染症においても、発熱、感染を示唆する血液データ、脳脊髄液所見などが診断には必須である。画像の役割は、ヘルペス脳炎は海馬を侵すなど病原体によって親和性の高い局在がある場合には診断に直結するし、また髄膜脳炎においては合併する膿瘍形成の有無、硬膜下膿瘍などの診断が重要である。さらに、髄膜の炎症、修復過程等の評価が可能である。これまでの経験では、脳炎あるいは髄膜炎疑いとして検査が選択されていたが、高齢者専門病院の当院では、「脳炎あるいは髄膜炎疑い」として検査にいたる場合はむしろ少ない印象がある。「昨夜なんとなく元気がなかったが、今朝になって意識不明」といった経過で脳内病変のルールアウトのためにMRI検査など施行してはじめて、脳炎、髄膜炎が示唆されるケースも少なくない。おそらく、このような経験は高齢者の感染症の特徴の一端に基づくものと思われる。画像所見と病理の対応、さらには臨床経過のフィードバックによって、高齢者の中枢神経感染症における留意点を明確にしたい。

I. 高齢者感染症の一般的特徴

1. 臨床症状が捉えがたい¹⁾

中枢神経系に限らず、高齢者感染症では、自覚症状に乏しく、また他覚的にも発熱や白血球増加などの炎症所見に乏しい場合も多く、留意が必要である。なんとなく元気がないといった非特異的所見のまま経過し、受診時には重症化している状況も経験する。

2. 基礎疾患が複合的に影響する¹⁾

高齢者では、糖尿病、高血圧、高脂血症、呼吸器疾患(肺気腫)、認知症などさまざまな基礎疾患を有している場合が多い。糖尿病のように感染症を増悪させる高い危険因子のほかに、肺気腫等においても、いったん気道感染症が引き起こされた場合には、容易に病態も重症化する。認知症においては、臨床症状の把握がさらに困難な場合も少なくない。意識障害で発症するような場合、上述のごとく炎症所見が非典型的であ

1) Aya M. TOKUMARU 東京都老人医療センター 放射線科

2) Yuko SAITO 東京都老人医療センター 剖検病理科, 東京都老人総合研究所 神経病理

3) Shigeo MURAYAMA 東京都老人総合研究所 神経病理

4) Kazutomi KANEMARU 東京都老人医療センター 神経内科

れば脳血管障害を強く疑われて検査にいたる場合も稀なことではない。閉塞性動脈硬化症、糖尿病、褥創などが皮膚潰瘍を気づかぬ間に形成し、感染源となる場合も多々見られる。

3. 免疫能の低下

皮膚乾燥、唾液分泌量の低下などもっとも外表の免疫能の低下は、日常の我々の眼にも明らかである。胸腺も著しく萎縮を示し、T細胞系の免疫能低下などが臨床的、また実験的に知られており、高齢者の免疫能低下は感染症における大きな問題点である¹⁻⁵⁾。易感染性、また日和見感染の増加、結核に代表される過去の感染の再燃などが認められる⁷⁾。

細菌性髄膜炎では、肺炎球菌やインフルエンザ桿菌などの頻度の高い起炎菌に加え、乳児、免疫不全患者に多いリステリア菌による急性細菌性髄膜炎が高齢者で頻度が高くなり、重症化することが報告されている⁸⁾。院内発症についてはさらに常在菌、MRSAなどについても留意が必要となる。また、思いがけない低栄養の状態が高齢者に見られることがあり、感染症のひきがね、重症化の要因となりうる^{1,6)}。

II. 高齢者の中枢神経系感染症—画像病理対応の一例を中心に

これまで述べた高齢者の問題点を踏まえ、意識障害で来院された細菌性髄膜炎の画像病理対応例を示す。

症例は80代女性、主訴は意識障害である。前日の夕方まで元気にしていたが、夜嘔吐があった。翌日家庭医の往診を受け、翌日精密検査の予定が組まれたが、同日中に反応が鈍くなり救急搬送されている。既往に特記事項は認められない。来院時、意識レベル200、体温35.8度、血圧80/50、四肢冷感が見られた。心房細動(脈拍150/分)は見られたが、心電図上急性心筋梗塞の所見は得られなかった。救急搬送とほぼ同時に緊急MRIが施行された。撮像項目は限定されている。拡散強調画像で両側にわたり、脳表近くに小さいが明瞭な高信号強度が複数認められる(カラー頁図1-A, B, C)。FLAIR画像では、基底核、深部白質に高信号強度を示す斑状病巣が散見され、小虚血梗塞が疑われる(カラー頁図1-D, E, F)。これらは陳旧性病巣の可能性が高い。拡散強調画像での信号異常に相当する所見は確認しがたいが、一部、髄膜に沿って、またくも膜下腔に沿って高信号強度が生じている(カラー頁図1-D, E, F)。体動制御困難も加わり、検査は単純検査の二つのシーケンスのみで終了している。この時点では、拡散強調画像でみられた脳表の小さい高信号から、小塞栓が多発している状況も鑑別に挙げられる。心房細動も基礎に疑われ、多発塞栓の可能性も考慮されるのだが、FLAIRでのくも膜下腔の信号異常は虚血梗塞では説明ができない。緊急検査、意識障害に伴う体動制御困難によって造影検査は得られていないが、髄膜に沿った異常、その結果としての実質病変の可能性を考慮する必要があった。画像検査後に得られた血液データでは、白血球3,270と増多はないが、CRPが30を超える高度上昇を示し、炎症が存在する可能性が強く示唆された。その後状態の軽快を認めず、3日の経過で亡くなられた。

硬膜をはずした脳表は黄緑色の膿で広く覆われ(図1-G, H)、重度の細菌性髄膜炎

の所見であった。左前頭葉のヘマトキシリン・エオジン染色では、髄膜に無数の紫色で示されている炎症細胞浸潤が広範囲に厚く認められる(図1-I)。矢印で示す部位では脳表血管外腔に沿って炎症細胞が進展し、血球の漏出を伴い、脳表には虚血性変化が生じていた。肺炎球菌による重度細菌性髄膜炎であった。拡散強調画像、FLAIRで認められたくも膜下腔、脳表の信号上昇は、高度の炎症細胞浸潤を反映し、脳表実質の結節状信号上昇は、血管外腔に沿った炎症浸潤、血球漏出、小梗塞などの複数の病態を反映している可能性がある。

本例は、頭痛などの訴えもなく、当初髄膜炎を考慮する臨床的根拠に乏しい状況であった。白血球上昇も軽度にとどまり、救急来院時には熱発も確認できなかった。さらには、心房細動もあり、画像的にも塞栓が多発している状況も考慮される状況にあった。この経過は、高齢者の感染症の一側面を如実に反映している。訴えが少なく、感染症としての経過が捉えがたいこと、当初軽症とも思われる状況で急速に重症化、あるいは既に重症化していることを十分に勘案する必要があることを示している。緊急検査かつ体動制御困難によって画像データは不十分ながら、振り返って検討すると、髄膜炎を疑う契機になりうる情報が内含されている。髄膜炎における画像の役割は、膿瘍形成などの合併症の有無の評価、脳圧亢進の状況判断などに重きがあるが、MRIでは造影検査を付加することによって髄膜の詳細評価が可能にもなっており、造影検査は必須である。本例のように臨床的に髄膜炎が疑われていない場合、造影検査による情報を得ることができない場合もあり、くも膜下腔の信号変化などの微細情報まで留意すること、高齢者の意識障害では中枢神経系感染症も鑑別に挙げるべきことなどが教訓となろう。

高齢者専門の本院では、剖検によって中枢神経系にサイトメガロウイルス感染が証明されることも経験する。データに明らかな免疫不全が指摘されない場合も多いわけだが、日和見感染や過去の感染の再燃、結核、ヘルペス脳炎などの報告も散見され、高齢者においては、防御機構が脆弱化している可能性があることを把握し、まず疑いを持つことが重要である。エビデンスに基づいた医療が求められる昨今だが、高齢者医療における新たな「エビデンス」が積み重ねられる必要があるのは間違いないだろう。

文 献

- 1) Gavazzi G, Krauze KH : Ageing and infection. *Lancet Infect Dis* 2002 ; 2(11) : 659~666.
- 2) Thurlow KL : Infections in the elderly : Part 3. *Emerg MEdServ* 2002 ; 31(5) : 34.
- 3) Pawelec G, Koch S, Gouttefangeas C, Wilkby A : Immunorejuvenation in the elderly. *Rejuvenation Res* 2006 ; 9(1) : 11~16.
- 4) Jurivich DA, Choo M, Welk J, et al. : Human aging alters the first phase of the molecular response to stress in T-cells. *Exp Gerontol* 2005 ; 40(12) : 948~958.
- 5) Fulop T, Larbi A, Wikby A, et al. : Dysregulation of T-cell function in the elderly: scientific basis and clinical implications. *Drugs Aging* 2005 ; 22(7) : 589~603.
- 6) Harris CL, Fraser C : Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy Wound Manage* 2004 ; 50(10) : 54~63.
- 7) Jouanny P, Vespignani H, Gerard A, et al. : Herpetic meningoencephalitis in the elderly. Apropos of 13 cases. *Rev Med Interne* 1994 ; 15(8) : 504~509.
- 8) Nakajima T, Kodaira M, Matsuda Y, et al. : Five cases of listeriosis in the elderly. *Kansenshougaku Zasshi* 1990 ; 64 : 1468~1473.

☆あとがき

▷新緑に鯉鱗が舞い小鳥たちが楽しそうに囀る光景、そして顔を吹き抜ける皐月の爽やかな風は、心のゆとりを失いかけているわが身を、一時的ではあるにせよ別の世界へと導いてくれます。

▷本号の総説では「腸内細菌叢」の話を取り上げました。人の腸内には多種の細菌が無数に存在し、多様な共同生活を営んでいるものと推測されますが、その実態については未だ不明の部分が多く残されています。本稿では、分子生物学的分類手法の導入により腸内細菌叢の解明が飛躍的に進歩しつつある現在、何がどこまで明らかにされ、今後どのような研究課題が必要となるのか論じていただきました。

▷解説としては、抗MRSA薬、ノロウイルス、QFTに関する3題を取り上げました。

MRSA感染症は依然として重要で、その治療法が問題となりますが、この度本邦でもMRSA感染症に対して新たにLZDの使用が承認されたことから、抗MRSA薬の適正使用の見直しについて解説をしていただきました。

ノロウイルスは感染性が強く集団発生が多く見られ、新聞の社会面を大いに賑わしました。今回は院内感染に的を絞ってその対策が紹介されています。

結核の診断法として、いまQFTが注目されています。本稿では、院内感染対策として本法がどこまで利用できるのか論じていただきました。

▷セミナーでは「画像で診る感染症：中枢神経系」シリーズの③④として、クロイツフェルト・ヤコブ病(CFJ病)と高齢者に見られる中枢神経感染症の2つを取り上げました。CFJ病は牛海綿状脳症(BSE)に関連した変異型CFJ病の出現で一躍有名になりました。しかし、その診断は難しいとされており、画像診断が比較的有用であると言われていています。本稿では画像と病理所見が対比されながら呈示されており、興味深いものとなっています。

▷本号によって読者の皆様がりフレッシュされることを期待しています。(K.Y.)

●次号のおしらせ

(通巻 第216号)

感染症[®] VOL. 37 No. 4 2007. 7

総説	エンテロウイルス感染症／清水博之
解説〔Ⅰ〕 カラー	狂犬病／森本金次郎
解説〔Ⅱ〕	夏のウイルス感染症とその対策 ／佐藤吉壮
解説〔Ⅲ〕 カラー	話題の白癬症： <i>Trichohyton tonsurans</i> 感染症 ／望月 隆
Seminar カラー	〔画像で診る感染症：中枢神経系〕⑤ 頭頸部あるいは頭頸部から脳へと 進展する感染症／豊田圭子

感染症[®] VOL. 37 No. 3

The Infection 通巻 第215号

2007年5月15日 印刷

2007年5月20日 発行

編集兼発行 アステラス製薬株式会社
制作 株式会社 協和 企画
印刷 株式会社 恒陽社

発行所 アステラス製薬株式会社
〒103-8411 東京都中央区日本橋本町2-3-11

®：登録商標

〔画像で診る感染症・中枢神経系〕④

高齢者の中枢神経感染症

徳丸 阿耶¹⁾・齊藤 佑子²⁾・村山 繁雄³⁾・金丸 和富⁴⁾

・名前の肩ツキ数字は17ページ参照

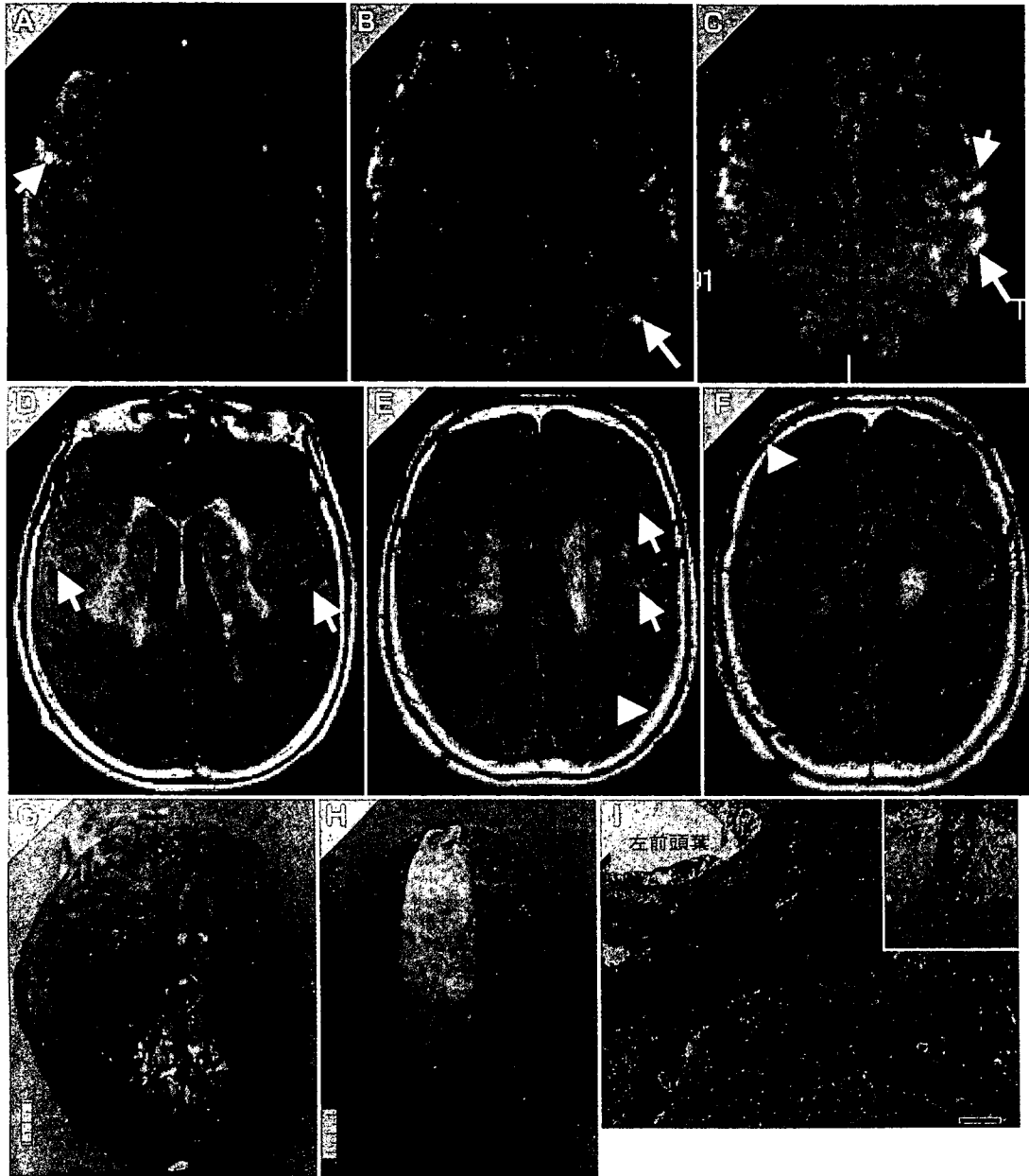


図1 症例：80代女性，細菌性髄膜炎の画像病理対応例

A, B, C：意識障害，救急搬送時のMRI拡散強調画像

矢印で示すように脳表近くに複数の高信号強度が認められる。この時点では塞栓などによる急性期虚血も鑑別に挙がる。

D, E, F：同時に施行されたMRI FLAIR画像

子細に観察すると，硬膜下に不正の線状構造（鏃印），またくも膜下腔に高信号（矢印）が捉えられる。

G, H, I：第3脳室病日で亡くなり，剖検をいただいた。脳表は黄緑色の膿で広く覆われて，重度の細菌性髄膜炎所見であった。Iで認められるように，髄膜には炎症細胞浸潤が著明で，拡散強調画像ではくも膜下腔高信号に相当する所見と思われる。右上に脳実質表層の拡大を示したが，脳表血管に沿って炎症細胞が進展，血球の血管外漏出，周囲の虚血性変化が捉えられ，拡散強調画像での脳表高信号に相当する所見と思われる。

5 パーキンソン病

【要約】 パーキンソン病臨床における PET の役割は、レビー小体型認知症やその他のパーキンソン関連疾患との鑑別が主たる目的となるであろう。パーキンソン病の FDG-PET 画像所見は健常者と大きな相違はないが、レビー小体型認知症病やパーキンソン病関連変性疾患はそれぞれ特徴的な皮質代謝低下パターンを呈するので、FDG-PET は鑑別診断に有用である。また、ドパミン節前・節後機能評価はパーキンソン病やパーキンソン症候群における病態評価に有用である。

1 はじめに

パーキンソン病 (Parkinson's disease ; PD) は 1817 年にイギリス人医師 James Parkinson によって初めて記載された疾患で、安静時振戦、寡動、固縮、姿勢反射障害を主徴候として中高年に発症する。65 歳以上での有病率は 1/100 人以上といわれ、アルツハイマー病に次いで多い神経変性疾患である¹⁾。中脳黒質から線条体に投射するドパミンニューロンの作動不足によって症状が生じるという、神経化学的病態の理解が早くから確立された疾患であり、機能画像による病態研究も多い。さらに、最近ではリン酸化 α シヌクレインという異常タンパク質が蓄積し、その結果として従来から病理学的に知られていたレビー小体が形成されることも明らかとなってきた²⁾。この異常タンパク蓄積は、従来パーキンソン病において記載されていた黒質や青斑核などの脳幹部に限らず、中枢神経系内では辺縁系や新皮質、また末梢のカテコラミン神経系にも生じ、その結果認知機能障害や自律神経障害をも引き起こすという疾患

の全体像が次第に明らかになってきた。リン酸化 α シヌクレインという異常タンパク質の蓄積を病態の中核とする疾患は、その分布によって、臨床的にはパーキンソン病、レビー小体型認知症、純粋自律神経失調症の病型を連続的なスペクトラムとして有するレビー小体病として理解することができる³⁾。

パーキンソン病における PET 検査の役割は、鑑別診断、病態の理解、さらに投薬によって変性の進行を遅らせることができるかどうかを検証するためのツールとして用いられている。本稿ではすでに本邦で広く普及している FDG-PET の所見と、ドパミン神経伝達機能評価について述べる。

2 パーキンソン病における PET 所見

2.1 ブドウ糖代謝

認知症を伴わないパーキンソン病患者では、個々の症例の FDG-PET 画像を視覚的に観察しても健常者との明らかな違いが認められないことが多い。しかし、統計画像法を用いて多数の症例に



図1 パーキンソン病における FDG-PET 画像の特徴 (口絵 79 参照)

上段に健常者 (51 例)、下段にパーキンソン病患者 (10 例) の平均画像を示す。パーキンソン病では小脳歯状核、線条体、一次運動野、補足運動野の代謝が相対的に高い一方、後頭側頭葉外側皮質の代謝が相対的に低い。

ついて正常群と比較すると、一定の傾向があることがわかる (図1)。パーキンソン病では小脳歯状核、線条体、一次運動感覚野、補足運動野の代謝が相対的に亢進している。一方、側頭葉外側下面の代謝が相対的に低下している⁴⁾。線条体の代謝亢進は、黒質線条体ドパミンニューロンは主として抑制的に働くので、その作動不足により、線条体が脱抑制となって生じると考えられている。小脳や補足運動野の代謝亢進は、運動障害に対する機能的代償を表していると考えられる。

レビー小体型認知症では、側頭葉、頭頂葉、後頭葉の代謝が広範に低下していることが知られている⁵⁾。前述のように、この疾患はパーキンソン病と連続したスペクトラムに属し、画像所見も病態の分布を反映して、パーキンソン病との境界が

連続的なものであるが、詳細は第8章6節に譲る。

2.2 ドパミン節前・節後機能

黒質線条体ドパミン神経系の節前マーカーとしては、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)、シナプス小胞へのドパミン取り込み部位 (小胞性モノアミントランスポーター) を標識する ¹¹C-DTBZ などが用いられている (図2)。FD はドパミン産生の機能的指標であるが、パーキンソン病においては細胞あたりのドパミン産生は代償的に亢進しているため、変性のマーカーとしては構造を反映する CFT や DTBZ の方がより鋭敏である⁶⁾ (図3)。一方、節後マーカーとしては、D₂/D₃ 受容体を標識

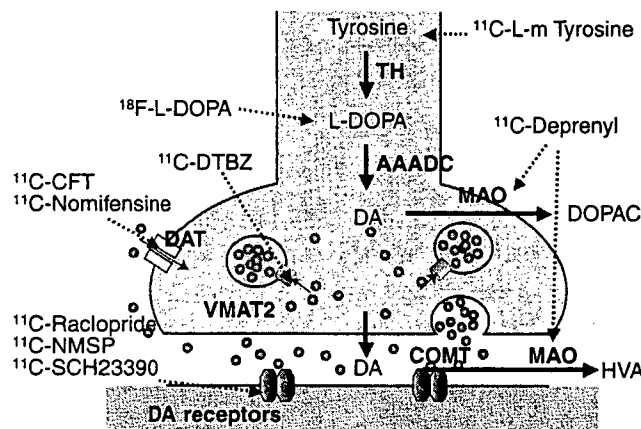


図2 ドパミンシナプスにおけるドパミン代謝と PET リガンド

節前ニューロンにおけるドパミン合成 (TH、AAADC)、シナプス小胞への取り込み (VMAT2)、放出、分解 (MAO)、再取り込み (DAT) を標的としたトレーサーと、節後ニューロンにおけるドパミン受容体を標的としたトレーサーが多数提案されており、PET によりドパミンシナプス機能の詳細を画像化することができる。

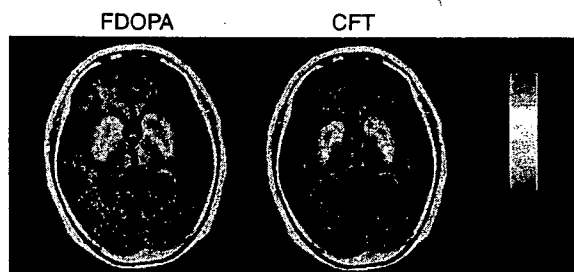


図3 パーキンソン病患者におけるドパミン合成能とトランスポーター密度 (口絵 80 参照)

同一患者で測定。 ¹⁸F-DOPA によるドパミン合成能は代償的に亢進しているため、構造的マーカーである ¹¹C-CFT によるトランスポーター密度に比べると低下の程度は軽い。

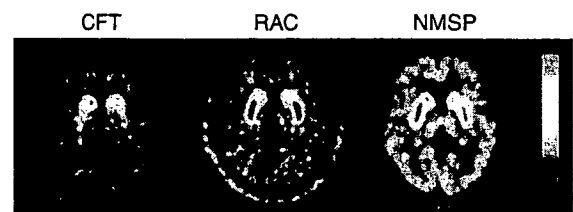


図4 パーキンソン病における2種のドパミン D₂ 受容体リガンドの違い (口絵 81 参照)

同一患者で測定したドパミントランスポーター密度 (CFT)、¹¹C-raclopride による D₂ 受容体密度 (RAC)、¹¹C-NMSP による D₂ 受容体密度 (NMSP) を示す。線条体の集積が RAC で NMSP よりも高くみえるのは、競合する内因性ドパミンが枯渇した部位で、相対的に集積が高くなったためである。

する¹¹C-ラクロプライド (RA) や¹¹C-N メチルスピペロン (NS)、D₁受容体を標識する¹¹C-SCH23390などが用いられる(図2)。RAはドパミン受容体に対する選択性が高いが結合は弱く、内因性ドパミンと競合するため、節前線維が変性してドパミンが枯渇した領域ではみかけ上結合が増加する。これに対し、NSは選択性がやや悪いが結合が強いため、節前機能変化の影響をあまり受けず節後神経変性の比較的忠実なマーカーとなる(図4)。トレーサー選択はそれぞれの特徴を理解したうえで、目的に応じた使い分けが必要である⁷⁾。

パーキンソン病では線条体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より高度である。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)がよ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よく反映する^{8,9)}(図5)。LDOPAとドパミンアゴニスト治療によるパーキンソン病進行への影響(神経保護作用)を節前機能画像により評価する治験が最近いくつか進行中であるが、臨床症状の改善と節前機能画像の所見との解離がみられ、治療薬の影響で節前機能がdown-regulationを受ける可能性が示唆されている^{10,11)}。

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¹²⁾(図6)。

2.3 その他の神経伝達機能

パーキンソン病の主徴候のうち振戦はドパミン機能との明らかな相関はみられず、セロトニンやモノアミン系機能との関連が報告されている。また、淡蒼球破壊術や深部脳刺激法によって症状が改善しても、ドパミン系機能が改善するわけではない。さらにコリン遮断薬が昔からパーキンソン病の症状改善に用いられており、ドパミン系とコリン系の拮抗によって作用が説明されている。以上のことは、パーキンソン病における運動障害は黒質線条体ドパミン機能のみが規定しているのではないことを示している。近年アデノシンA_{2A}受容体が線条体においてドパミンD₂受容体と機能的に拮抗していることがわかり、パーキンソン病治療の新しいターゲットとして注目を集めている。アデノシン受容体を標識するPET薬剤も開発されており、こうした伝達系の病態への関与が今後明らかにされるであろう。

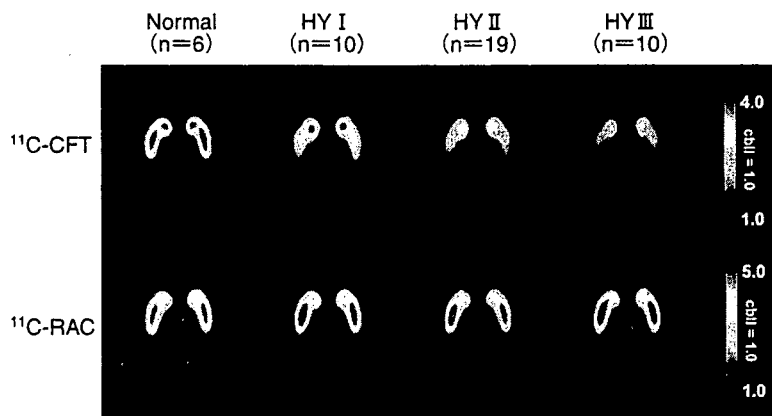


図5 パーキンソン病の運動障害と節前マーカーの相関(口絵82参照)

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。

3 パーキンソン病関連疾患

パーキンソン病関連疾患におけるFDG-PETおよびドパミン系PET所見の特徴について述べる(図6)。

3.1 レビー小体型認知症

(dementia with Lewy bodies ; DLB)

前述したように、神経系におけるリン酸化 α シヌクレイン蓄積とレビー小体形成という、パーキンソン病と共通病理を有する疾患スペクトラムに属するが、第8章6節で詳述されているので参照されたい。

3.2 多系統萎縮症

(multiple system atrophy ; MSA)

小脳性運動失調、パーキンソニズム、自律神経症状などの多系統の障害が様々な組み合わせで生じる神経変性疾患であるが、オリゴデンドログリア細胞内にglial cytoplasmic inclusionと呼ばれる封入体が生じる共通病理を持つ疾患単位である。このうち、パーキンソニズムを主とする一群(MSA-P)は、線条体黒質変性症(striato-nigral degeneration ; SND)と従来呼ばれていたものであるが、臨床的にパーキンソン病との鑑別が問題となる。FDG-PETでは線条体の代謝低下、ド

パミン系PETでは、節前・節後機能がよく相関した形で共に低下するので、PETではパーキンソン病と明瞭に区別される。我々の経験では、MSA-Pと臨床診断されていたが、PETでパーキンソン病と判明した症例が少なくない。正しい臨床診断に基づく治療への動機づけを行うことができることが、PETによるパーキンソン病診断の重要な意義の1つである。

3.3 進行性核上性麻痺

(progressive supranuclear palsy ; PSP)

パーキンソン病類似症状、特に立位バランス障害に加え、垂直眼球運動障害、仮性球麻痺などと共に認知症を呈する疾患であるが、臨床症状は多彩である。FDG-PETでは前帯状回や前頭弁蓋部の代謝低下が特徴であるほか、中脳の代謝低下が早期からみられることが特徴である¹³⁾。ドパミン系PETでは、節前・節後機能共に障害が認められる。しかし、節前機能が高度に障害される一方、節後機能障害は軽いことが多く、特に初期はパーキンソン病と区別がつかないことがある。

3.4 皮質基底核変性症

(corticobasal degeneration ; CBD)

左右差の比較的はっきりした運動障害、特に

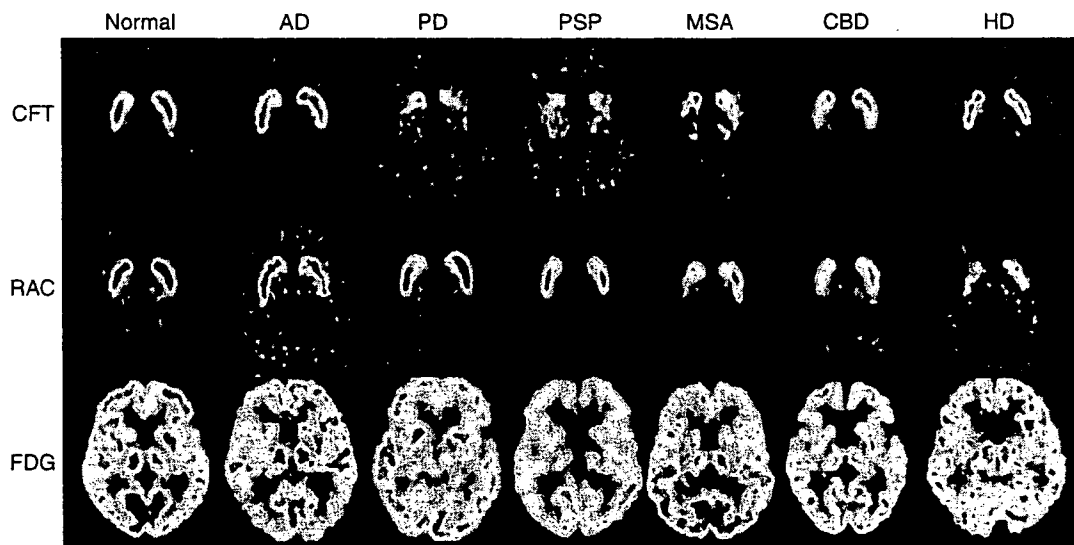


図6 パーキンソン病関連疾患のPET画像による鑑別(口絵83参照)

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

上段(CFT) : ^{11}C -CFTによるドパミントランスポーター密度(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。

alien handと呼ばれるようなジストニア肢位または運動を特徴とするが、皮質の巣症状で発症することもある。FDG-PETの所見は、皮質の一部と線条体、視床の代謝低下が一側に強く認められることである。特に中心前回に強い萎縮と代謝低下が認められることが多い。ドパミン系PETでは症状の強い部位の対側で、節前・節後機能が共に障害される。画像の左右差は初期に強く、進行と共に目立たなくなる。

3.5 ハンチントン病

(Huntington's disease ; HD)

本邦では欧米に比べ有病率が少ないが、常染色体優性遺伝疾患である。中年時に精神症状・認知機能障害で発症しそれに伴い舞踏病様の不随意運動がみられるが、筋剛直を呈する場合もある。FDG-PETでは尾状核を含めた線条体の高度な代謝低下と前頭葉の代謝低下を認める。ドパミン系PETでは、節前・節後両機能が障害されるが、節後機能の障害が優位であり、パーキンソン病と対照的である。

4 おわりに

パーキンソン病におけるPET検査の意義について、FDG-PETとドパミン系PETを中心に述べた。

文献

- 1) de Rijk MC, et al: *Neurology* **54**: 601-608, 2000
- 2) Ross OA, et al: *Biochem Soc Trans* **33**: 586-590, 2005
- 3) 村山繁雄ほか：内科 **93**:724-6, 2004
- 4) Eberling JL, et al: *J Cereb Blood Flow Metab* **14**: 783-8001, 1994
- 5) Albin RL et al: *Neurology* **47**: 462-466, 1996
- 6) Rinne OJ, et al: *Synapse* **40**: 193-200, 2001
- 7) Au WL, et al: *Molecular Brain Research* **134**: 24-33, 2005
- 8) Vingerhoets FJG, et al: *Ann Neurol* **36**: 759-764, 1994
- 9) Guttman M, et al: *Neurology* **48**: 1578-1583, 1997
- 10) Parkinson Study Group: *JAMA* **287**: 1653-1661, 2002
- 11) Whone AL, et al: *Ann Neurol* **54**: 93-101, 2003
- 12) Eckert T, et al: *NeuroImage* **26**: 912-921, 2005
- 13) Mishina M, et al: *Acta Neurol Scand* **110**: 128-135, 2004

(石井賢二)

脳PET, SPECT

キーワード：PET, SPECT, 脳血流, 脳酸素代謝, 脳ブドウ糖代謝, ドパミン

A 原理・目的

ポジトロン放射断層撮影法 positron emission tomography (PET) とシングルフォトン放射型コンピュータ断層撮影法 single photon emission computed tomography (SPECT) は、いずれも放射性同位元素で標識した薬剤を体内に投与し、その分布をカメラで経時的に断層画像に撮影することにより、臓器の機能情報を三次元的に評価する検査法である。測定できる機能は標識薬剤の種類に応じてきわめて多種にわたるが、本項では自律神経機能に関連した重要な項目として、脳循環代謝測定法と神経伝達機能（特にドパミン神経機能）測定法について述べる。

PETとSPECTの違いの詳細についてはここでは触れないので、他書を参照されたい¹⁾。PETは生体を構成する元素を標識に用いることができるので、標識薬剤の設計開発の自由度が大きい。また、陽電子（ポジトロン）が消滅する際、放出される1対（2本）の γ 線を用いて撮像することと関連して、定量性、空間分解能に優れている。一方、SPECTの利点は普及性、簡便性である。

SPECTでは脳循環の指標となる血流量を測定でき、PETでは血流量に加え、血液量やエネルギー消費の指標となる酸素消費量、ブドウ糖消費量を測定することができる。自律神経機能検査としての脳血流測定の目的は、①脳血流自体の自律調節機能を調べる、②局所脳血流の変動を神経活動変化の指標として用い、心拍、呼吸、摂食、排泄、睡眠など自律機能の中枢性調節機序を調べる、③自律神経機能異常をもたらす脳疾患を診断する目的で、局所血流（または代謝）の低下パターンを調べる、などが考えられる。前2者の目的で測定する場合は、基底状態と負荷状態でそれぞれ脳血流を測定し比較する方法がとられる。基礎疾患の診断目的で測定する場合

には、正常画像と視覚的あるいは定量的に対比することが必要となる。

種々の神経伝達機能をPETやSPECTで測定するための薬剤（トレーサ）が提案されているが、自律神経機能に関連して有用性が高いものは、脳内ドパミン神経伝達機能検査であろう。ドパミン神経節前機能と節後機能を別々に評価することができるので、パーキンソン病と、多系統萎縮症をはじめとするパーキンソン病関連疾患を鑑別するのに有用である。疾患の進行度の客観的指標として、また、薬物治療による神経保護作用の評価の指標として、これらの検査が用いられている。

B 方法

PETおよびSPECTで用いられる代表的脳機能検査用薬剤を表1に掲げた。ここでは、血流測定とドパミン神経伝達機能測定について述べる。酸素消費²⁾、ブドウ糖消費³⁾の測定に関しては、紙面の都合で詳細は割愛するので参考文献を参照されたい。

1. 局所脳血流測定法

脳血流を測定するために用いる放射性トレーサには、血流に応じて分布し、その場に留まる性質を持つ「捕捉型トレーサ」と、血流に応じて分布するが引き続き血流で洗い出される「拡散型トレーサ」がある。いずれも動態モデルに基づいて血流を測定するが、定量測定を行うには脳への入力を推定するための動脈採血が必要である。SPECTで血流測定に用いる3薬剤は、理想的ではないものの捕捉型の性質を有するトレーサである。一方、PETで脳血流測定に用いる $H_2^{15}O$ や $C^{15}O_2$ は拡散型トレーサである。

SPECT用血流測定薬剤のうちHMPAOとECDは、投与直後の脳血流をほぼ反映した分布が固定されるので、ある生理学的条件下でトレーサを投与

表1 脳PET/SPECT検査に用いられる主な薬剤と測定できる機能

名称	記号	測定法	測定できる項目
IMP	^{123}I -IMP	SPECT	血流
HMPAO	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO	SPECT	血流
ECD	$^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD	SPECT	血流
水	H_2^{15}O	PET	血流
炭酸ガス	C^{15}O_2	PET	血流
一酸化炭素	C^{15}O	PET	血液量
酸素	$^{15}\text{O}_2$	PET	酸素代謝
フルオロデオキシグルコース	^{18}F -FDG	PET	ブドウ糖代謝
フルオロドーパ	^{18}F -FDOPA	PET	ドパミン合成貯留
CFT	^{11}C -CFT	PET	ドパミントランスポータ密度
β CIT	^{123}I - β CIT	SPECT	ドパミントランスポータ密度
ラクロプライド	^{11}C -raclopride	PET	ドパミンD ₂ 受容体密度
N-メチルスピペロン	^{11}C -NMSF	PET	ドパミンD ₂ 受容体密度
IBZM	^{123}I -IBZM	SPECT	ドパミンD ₂ 受容体密度

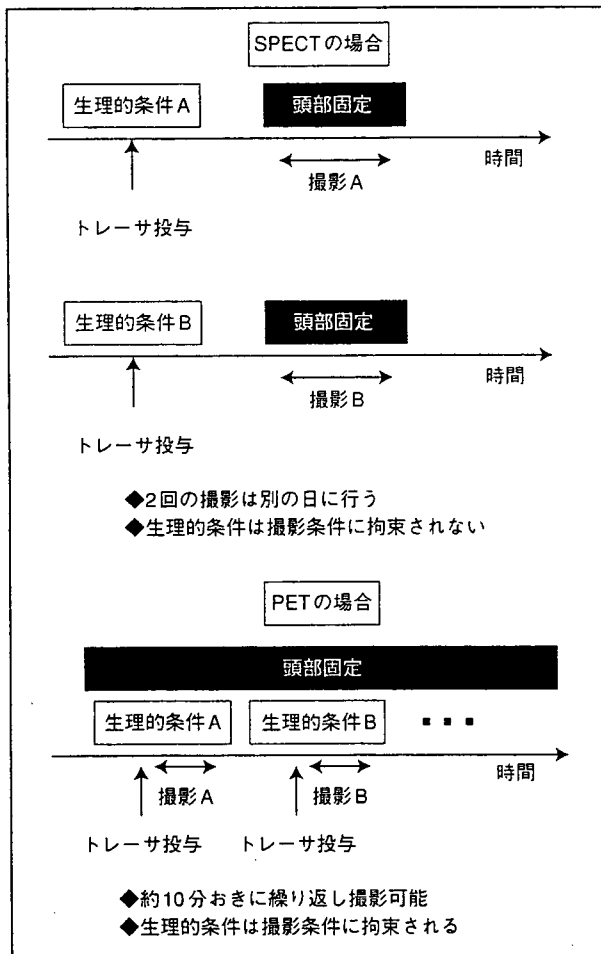


図1 SPECTとPETによる生理的負荷脳血流測定法（生理的負荷脳血流測定法の概念図）

し、その時点の分布を後からカメラで撮影することができる。この特徴を利用することにより、撮影時の姿勢に制約されないさまざまな生理学的条件下における脳血流を観測することができる。てんかん発作時の脳血流をSPECTにより撮影できるのはこの性質を利用している。また、起立歩行時や排尿時の脳血流を測定することも可能である。放射能が減衰するまで次の撮影はできないので、計測は原則として1日1回に限られるが、1回目の撮影直後にトレーサを再投与し、2回目の撮影を引き続き行い、1回目の画像を差し引くことで、2回目の生理条件に相当する画像を計算で求める方法も考案されている。

これに対し、拡散型トレーサは撮影時の脳血流を測定することになるので、撮影時の体位で許容される範囲の生理学的条件下でしか測定はできない。しかし、PETでは半減期がわずか2分の酸素-15で標識した水 (H_2^{15}O) を血流測定に用いることができるので、6~10分の間隔で5~10回繰り返し脳血流を定量測定できるという利点がある⁴⁾。図1に、PETとSPECTによる生理的負荷脳血流測定法の概念図を示す。

2. 脳ドパミン神経伝達機能の測定

PETやSPECTではさまざまな神経伝達機能を測定することのできる放射性薬剤が提案されてい

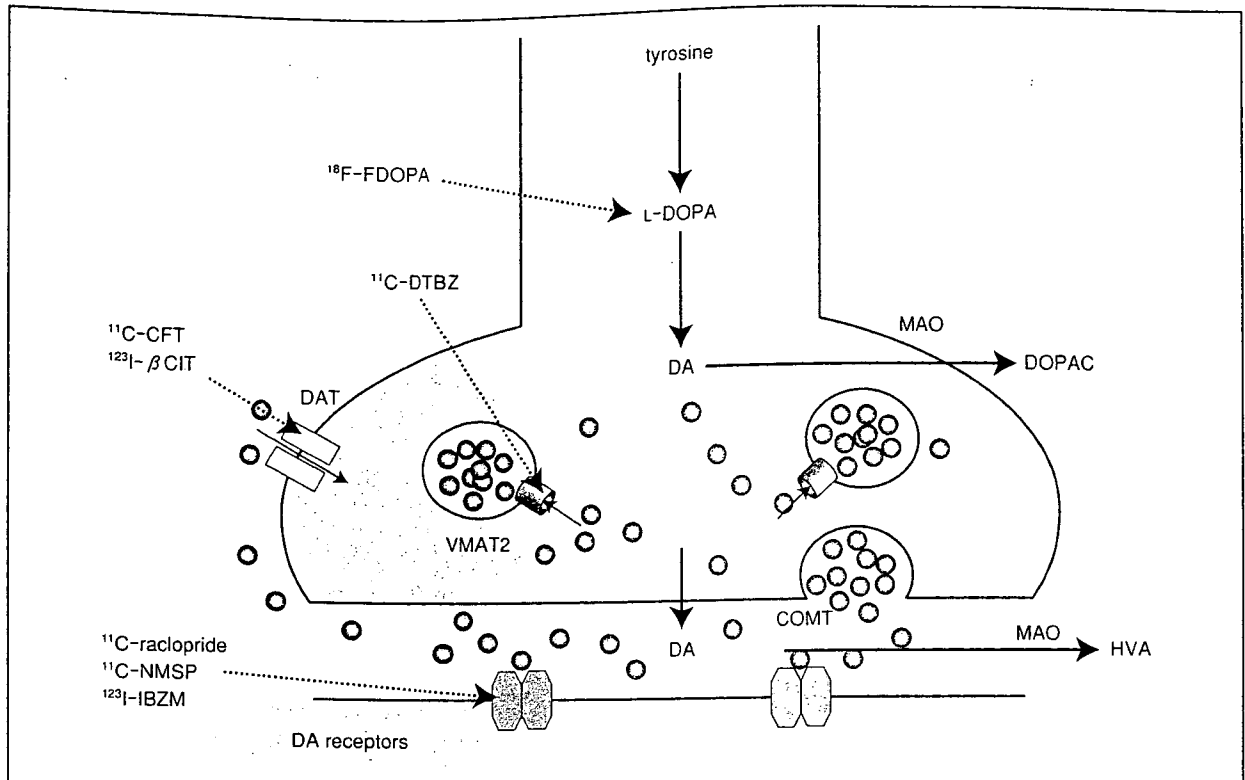


図2 ドパミン神経末端におけるドパミンの動態と機能別トレーサ

る。ターゲットとなる機能は神経伝達物質の合成・貯留能、トランスポータ密度、受容体密度、分解酵素活性などである。ここでは自律神経機能に関連の深いドパミン神経伝達について解説するが、アセチルコリン、セロトニン、GABA、ヒスタミン等の神経伝達に関連した機能の測定も行われている。

a. ドパミン節前機能の評価

ドパミン節前機能を測定する代表的なトレーサとしては、ドパミンの合成・貯留能を測定する ¹⁸F-FDOPA、ドパミンのシナプス小胞への取り込みに関与する2型小胞性モノアミントランスポータ (VMAT2) 密度を測定する ¹¹C-DTBZ、ドパミントランスポータ密度を測定する ¹¹C-CFT、¹²³I-βCIT などがある (図2)。脳に取り込まれて代謝を受ける FDOPA と、特異的な結合部位に集積する他のトレーサでは扱い方が別であるが、ここでは特異的結合部位に集積するトレーサによる計測について概説する。

血液中に投与した放射性薬剤は、脳血流に応じて脳に到達し、血液脳関門を通過して脳組織へ移行

し、特異的な結合部位があるとそこに結合する。その動態は薬理的なモデルとして記述することができる。一方、血液中と脳におけるトレーサ濃度の経時的な変化を採血と PET/SPECT カメラで測定し、モデルに当てはめることで、トレーサの分布容積 distribution volume (DV) や受容体の結合能 binding potential (BP) を求めることができる⁵⁾(図3)。これを動態解析と呼ぶ。この方法を厳密に行うためには、経時的動脈血採血と60~90分の連続撮影が必要であるが、現実には困難な場合も少なくない。そこで、採血を省略し、短時間で結合能を反映したパラメータを求めることのできる簡便な測定法も考案されている。小脳にはドパミンシナプスが存在しないことが知られているので、トレーサ投与一定時間後における小脳への集積を非特異的な集積とみなし、線条体への集積がその何倍あるかで評価する指標 (対小脳比) がよく用いられる。

b. ドパミン節後機能の評価

ドパミン D₁ 受容体を測定する ¹¹C-SCH23390、ドパミン D₂/D₃ 受容体を測定する ¹¹C-raclopride、

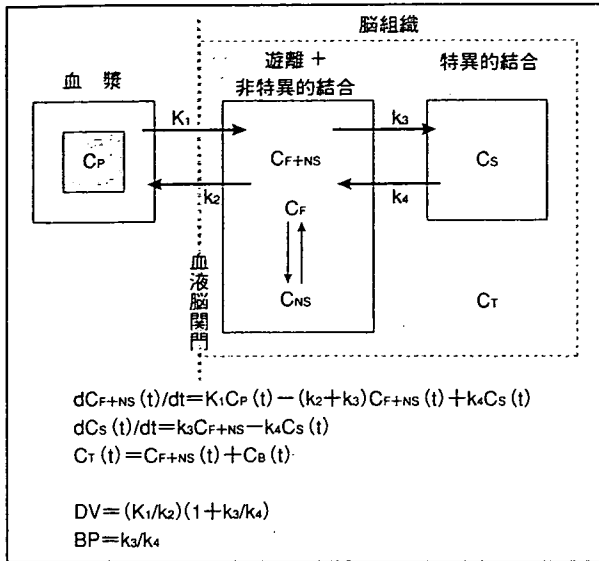


図3 受容体トレーサの動態モデル (2 tissue 4 k model)

それぞれの分画におけるトレーサの経時的濃度変化は、4つの速度定数を用いて微分方程式で記述できる。動脈血中の濃度 (C_P) と脳内における総濃度 (C_T) は採血と撮影により実測できるので、実測値から速度定数を推定し、分布容積 (DV) や結合能 (BP) を求める。 C_F : 未結合 (フリー) トレーサ濃度, C_S : 特異結合トレーサ濃度, C_{NS} : 非特異結合トレーサ濃度。

^{11}C -N-methylspiperone, ^{123}I -IBZMなどが用いられている。定量的な受容体密度の測定はトランスポータ密度の測定と全く同様である。小脳を参照部位とした簡便法もよく用いられる。

c. ドパミン放出量の評価

神経伝達物質の放出量を非侵襲的に直接測定する方法はないが、受容体に結合するトレーサを用いて、間接的に観測することが可能である。受容体への結合の強さが比較的弱いトレーサ (raclopride など) は、ドパミン放出量が増えると、放出されたドパミンとの競合により受容体に集積しにくくなる (図4)。そこで、基底状態と負荷状態で2回ドパミン受容体密度計測を行い、測定された受容体結合能に変化があれば、ドパミン放出量に変化があったことを間接的に知ることができる。この方法はあまり感度の良い方法ではないが、現在のところ、ある特定の神経伝達系の機能変化を非侵襲的に観察できる唯一の方法である。既にドパミン系において数多くの報告が出されているが、他の神経伝達系においてもこの方法の応用が期待される。

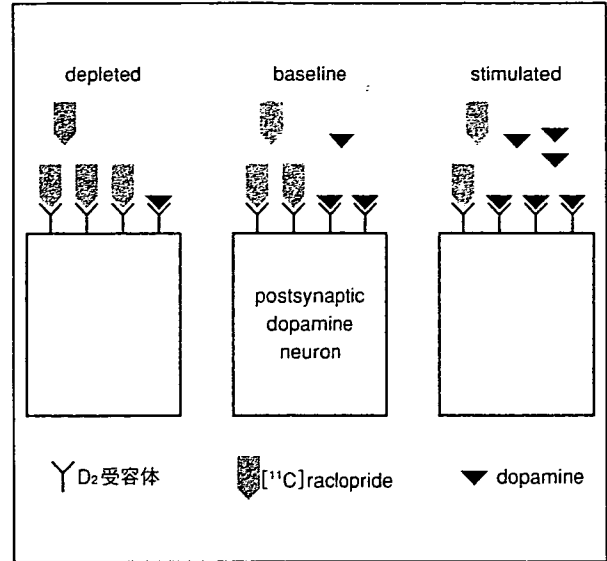


図4 受容体リガンドによるドパミン放出の観測

ドパミン受容体リガンド ^{11}C -raclopride は内因性ドパミンと競合して受容体に結合するので、ドパミン放出量が増加すれば結合が減少し、ドパミン放出量が減少すると結合が増加する。この変化をとらえることにより、ドパミン放出量の変化を間接的に観測できる。

C 基準値・判定

PETやSPECTによる機能測定は、撮影装置、測定法や解析するモデルなどにより基準値が異なる。したがって、厳密には正常値は施設ごとに設定されるべきもので、統一的な正常値は存在しない。ここでは、大まかな目安となる数値と、基本的な考え方について述べる。表2に、筆者らの施設における基準値を示した⁶⁾。

PETやSPECTの画像の解析法としては、画像として視覚的に読影する定性的判定法もあるが、核医学画像は画素ごとに生理学的な意味のあるパラメータを持っているので、定量的取扱いが可能である。ある解剖学的部位に関心領域 (ROI) を設定し、その領域の画素値を計測する方法 (関心領域法) が従来用いられている。これに加え、画像を標準的なテンプレートに当てはめることで、画素単位の統計処理を全脳を対象にして一気に行うことのできる方法が開発された。これを統計画像法と呼び、SPMや3DSSPと呼ばれるソフトがよく用いられている。統計画像法の登場で、さまざまな生理学的負荷

表2 健常成人における局所脳循環代謝基礎量基準値 (東京都老人総合研究所)

脳部位	血流量 (ml/min/100 ml)	血液量 (%)	酸素摂取率 (%)	酸素消費量 (μ mol/min/100 ml)	ブドウ糖消費量 (μ mol/min/100 ml)
小 脳	45.2 \pm 3.18	3.65 \pm 1.15	43.4 \pm 6.81	147 \pm 21.7	38.8 \pm 10.4
側頭葉	39.1 \pm 3.41	3.77 \pm 1.24	44.6 \pm 4.11	131 \pm 14.4	45.8 \pm 9.9
前頭葉	38.4 \pm 4.15	2.96 \pm 1.12	43.3 \pm 4.71	124 \pm 14.3	47.0 \pm 11.4
後頭葉	41.7 \pm 4.13	5.34 \pm 1.61	44.3 \pm 6.16	138 \pm 20.7	49.7 \pm 11.1
頭頂葉	38.1 \pm 4.28	3.03 \pm 1.16	45.4 \pm 5.40	130 \pm 20.9	48.1 \pm 11.5
一次運動感覚野	37.0 \pm 2.24	2.93 \pm 1.24	43.8 \pm 4.65	121 \pm 12.2	46.3 \pm 11.6

血流量, 血液量, 酸素摂取率, 酸素消費量は¹⁵Oガス吸入法により, ブドウ糖消費量は¹⁸F-FDGダイナミック法により測定.

に対する脳機能の変化を, 感度よく検出することができるようになった.

D 適応と禁忌

PETとSPECTによる脳機能測定の適応範囲は広く, 脳血管障害, てんかん, 変性疾患の診断や外科的治療適応判定に用いられている. また, 自律神経機能障害の病態研究のツールとしても応用範囲が広い. 30分程度の安静臥位保持ができれば測定可能で, 安全性の高い検査である. 検査による放射線被曝は1回の測定で1~5 mSv程度, 上部消化管透視1回程度に相当すると覚えておけばよい. 生理的負荷検査の場合, 負荷に耐えられることが条件になるが, 測定自体に特に禁忌はない.

E その他

PETとSPECTは, 新たなトレーサの開発や測定法の工夫により新しい機能評価が可能であり, 自律神経機能評価法として今後の発展が期待される.

文 献

- 1) 西村恒彦 (編) : 最新 脳SPECT/PETの臨床 脳機能の検査法, 改訂版, メジカルビュー社, 東京, 2002
- 2) Frackowiak RSJ, Lenzi GL, Jones T, Heather JD : Quantitative measurement of regional cerebral blood flow and oxygen metabolism in man using ¹⁵O and positron emission tomography. Theory, procedure and normal values. J Comput Assist Tomogr 4 : 727-736, 1980
- 3) Phelps ME, Huang SC, Hoffman EJ, Selin C, Sokoloff L, Kuhl DE : Tomographic measurement of local cerebral glucose metabolic rate in human with [¹⁸F] 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose : validation of method. Ann Neurol 6 : 371-388, 1979
- 4) Herscovitch P, Markham J, Raichle ME : Brain blood flow measured with intravenous H₂¹⁵O. I. Theory and error analysis. J Nucl Med 24 : 65-69, 1985
- 5) Won DF, Kuhar MJ : In vivo PET and SPECT receptor imaging : new technology and tactics for receptor measurement. Adv Exp Med Biol 236 : 181-193, 1988
- 6) Sano M, Ishii K, Momose Y, Uchigata M, Senda M : Cerebral metabolism of oxygen and glucose in a patient with MELAS syndrome. Acta Neurol Scand 92 : 497-502, 1995

(石井賢二)

高齢者医療における PET の役割

石井 賢二

日本老年医学会雑誌 第44巻 第2号 別刷

総 説

高齢者医療における PET の役割

石井 賢二

要 約 陽電子放出断層画像診断法 (Positron emission tomography: PET) はここ数年で, がんの画像診断法として保険適用も認められ, 急速に普及した. 高齢者医療の日常診療の中でも現実的な選択肢の一つとして用いられるようになってきている. 本稿では高齢者医療における PET の意義, その現状と展望について, 特に腫瘍診断と認知症診断に重点を置いて概説した. PET は非侵襲的に全身を 1 度に検索することができ, 高齢者に優しい検査法である. 腫瘍診断に PET を用いることで, 正確な staging が可能となり, 医療経済効果が期待できる. がん検診にも PET が用いられており, 発見率の高さは注目される. PET ががん検診の有効性をサポートするエビデンスの蓄積は今後の課題である. 認知症診断についてはわが国では PET の保険適用が認められていないが, 最も正診率の高い検査法として注目されている. アルツハイマー病で脳に蓄積するベータアミロイドを PET により画像化する技術も実用化され, アルツハイマー病の早期特異診断が可能となった. アミロイドワクチンやセクレターゼ阻害剤などの根本的治療法の開発が進む中で, PET による認知症診断が急速に普及することが予想される. PET はその応用範囲のきわめて広範な診断技術であり, 老化・老年病研究, 薬剤開発などへの利用が可能である. これらの展望についても概説した.

Key words: PET, 高齢者, 腫瘍, 認知症, アミロイドイメージング

(日老医誌 2007; 44: 143-153)

はじめに

PET は十数年前まではごく限られた施設で, 主として研究目的に行われていた検査法であったが, 近年腫瘍診断を中心とする臨床利用の有用性が広く認識されるようになり, 一部の疾患ではあるが保険適用が認められたことも追い風となり急速に普及した. PET は侵襲性の少ない優れた検査法であり, 老年者の診療においても現実的な選択肢の一つとなっている. また, 急速に進行する高齢化社会において最大の課題の一つである認知症の早期診断への有用性も知られている. 認知症に関しては現在わが国では保険適用が認められていないが, 後述するアミロイドイメージングなどの新たな展開もあり, 今後の普及が予想される. 本稿では, 高齢者医療における PET の役割について概説するとともに, 老化・老年病研究における PET の位置づけについても展望したい.

PET の概要

ポジトロン CT (positron emission tomography:

Role of positron emission tomography in geriatric medicine

Kenji Ishii: 東京都老人総合研究所 附属診療所

PET) は, 核医学診断技術の一つで, 陽電子放出核種 (positron) で標識した薬剤を体内に投与し, その分布を経時的に断層画像に撮影することにより, さまざまな生理学的機能を計測することができる. 標識に用いる放射性同位元素には ^{11}C , ^{13}N , ^{15}O , ^{18}F 等があり (表 1), 生体を構成する基本分子を容易に標識することができるので, 標識薬剤の開発の自由度がきわめて大きいことが第一の特徴である. Positron から放出された陽電子は, 近傍に存在する電子と衝突し, 一対の γ 線を放出して消滅する. ポジトロン断層撮影装置はこの 2 本の γ 線を同時計数という方法により検出するメカニズムを用いているので, SPECT 装置と比べ, 定量性・均一性に優れた断層画像を撮影することができる. これが第二の特徴である. 現在分子イメージングというキーワードで, 生体における分子レベルのメカニズムを画像としてとらえる

表 1 PET 用薬剤の標識に用いられる放射性同位元素

記号	名称	半減期
^{11}C	炭素-11	20 分
^{13}N	窒素-13	13 分
^{15}O	酸素-15	2 分
^{18}F	フッ素-18	110 分