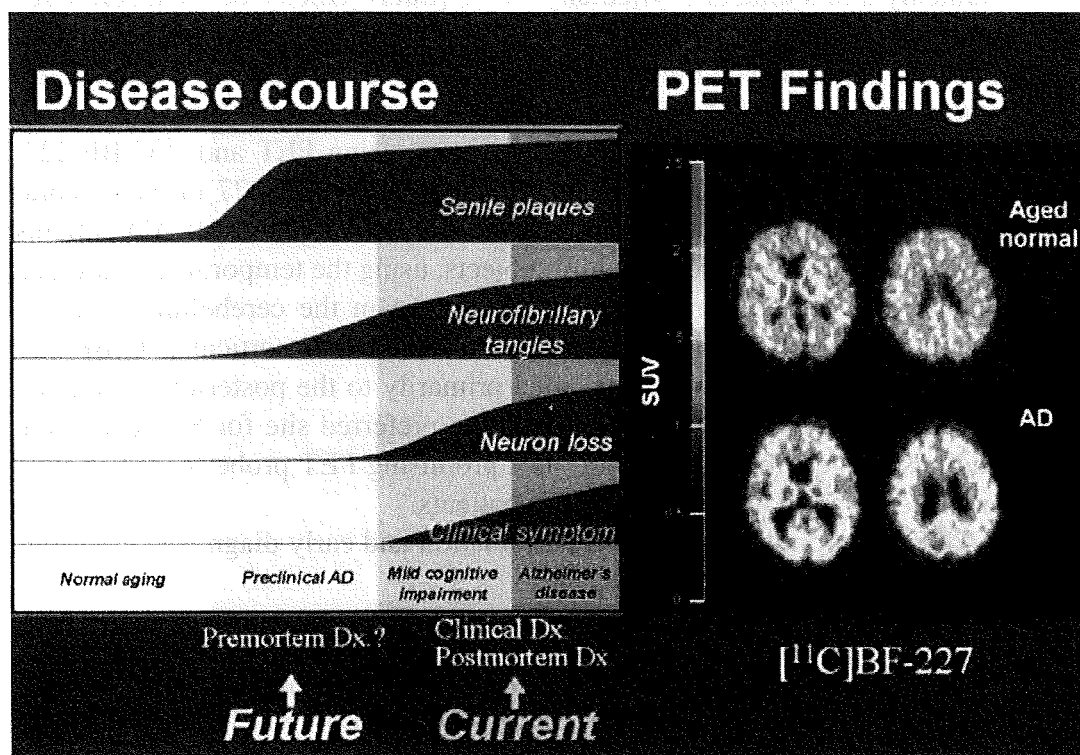


**Fig. 4.** Binding potential ratio (BPR) images of [<sup>11</sup>C]doxepin anatomically-normalized for the standard brain space. BPR of [<sup>11</sup>C]doxepin reflects permeability of the blood-brain barrier (BBB) and histamine H1 receptor occupancy. A mildly-sedative antihistamine tends to manifest high BPR, low receptor occupancy and low BBB permeability. A sedative antihistamine tends to manifest low BPR, high receptor occupancy and high BBB permeability.



**Fig. 5.** Diagram showing the disease course of Alzheimer's disease (AD) and PET findings of [<sup>11</sup>C]BF-227 in an aged normal subject and an AD patient. The aim of the amyloid imaging project is to establish a system to predict a possible converter from mild cognitive impairment to AD. Dx., diagnosis

## Imaging for Pathophysiological Evaluation and Early Diagnosis of Alzheimer's Disease (AD)

In recent years, the number of patients with dementia has been increasing. The deposition of senile plaques (SPs) in the brain has been demonstrated to represent the neuropathological characteristics of AD [13]. The progressive accumulation of SPs has been considered to be fundamental to the initial development of AD. The deposition of SPs in the brain is present even in very mild AD and precedes the initiation of cognitive impairment at the clinical level [43, 44]. That is why noninvasive imaging of SP deposition would be useful for the early detection of AD. In addition, several anti-amyloid drugs are already under development for the treatment and prevention of AD [45]. This could be another good motivation for the promotion of the noninvasive imaging of SP deposition. Though several imaging techniques have been developed for this purpose, PET has been the most advanced and practical method for the *in vivo* evaluation of SP deposition. At present, 2-(4'-methylaminophenyl)benzothiazole (6OH-BTA-1) or Pittsburgh Compound B (PIB) is the most successful PET agent for *in vivo* amyloid imaging and it has been proven to be useful for the early diagnosis of AD [46–48].

We have demonstrated a novel series of benzoxazole derivatives as promising candidates for *in vivo* imaging probes of SPs [49, 50]. These derivatives have shown comparatively high blood-brain barrier (BBB) permeability, high binding affinity for A $\beta$  aggregates, and high specificity for fibrillar A $\beta$  deposits. These characteristics have been suggested to be potential advantages for the early detection of AD-related pathological changes. We have introduced a new derivative, 2-(2-[2-dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole (BF-227), as a new candidate for a PET probe for the *in vivo* detection of dense amyloid deposits in AD patients. The binding property of BF-227 to SP was evaluated by neuropathological staining of AD brain sections, and by *in vivo* measurement in 11 normal healthy subjects and in 10 AD patients, using PET and [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227. The clinical PET study demonstrated the retention of [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 in the cerebral cortices of AD patients but not in those of the normal subjects. All AD patients were clearly distinguishable from healthy subjects, using the temporal standardized uptake value (SUV) ratio normalized by the uptake in the cerebellum (Fig. 5). Voxel-by-voxel analysis of the PET images revealed that cortical [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 retention in the AD patients was distributed primarily to the posterior association area of the brain and corresponded well with the preferred site for SP deposition. These findings suggest that [ $^{11}\text{C}$ ]BF-227 is a promising PET probe for the *in vivo* detection of dense amyloid deposits in AD patients.

Thus, PET is a promising tool for the evaluation and early diagnosis of various neurological disorders.

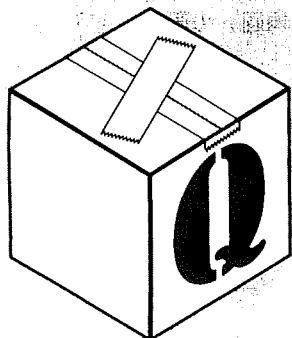
**Acknowledgments** The authors thank all the staff of the Cyclotron and Radioisotope Center, Tohoku University, for their support during the study. The molecular imaging course and some of the studies outlined here were partly supported by a Japan Science and Technology Agency (JST) Grant for Research and Education in Molecular Imaging.

## References

1. Fukuda H, Matsuzawa T, Abe Y et al (1982) Experimental study for cancer diagnosis with positron-labeled fluorinated glucose analogs: [18F]-2-fluoro-2-deoxy-D-mannose: a new tracer for cancer detection. *Eur J Nucl Med* 7: 294–297
2. Kubota K, Ito M, Fukuda H et al (1983) Cancer diagnosis with positron computed tomography and carbon-11-labelled L-methionine. *Lancet* 2: 1192
3. Fukuda H, Matsuzawa T, Tada M et al (1986) 2-Deoxy-2-[18F]fluoro-D-galactose: a new tracer for the measurement of galactose metabolism in the liver by positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 11: 444–448
4. Suzuki M, Yamaguchi K, Honda G et al (2005) An experimental study on O-[18F]fluoro-methyl-L-tyrosine for differentiation between tumor and inflammatory tissues. *Ann Nucl Med* 19: 589–595
5. Kaneta T, Takai Y, Iwata R et al (2007) Initial evaluation of dynamic human imaging using 18F-FRP170 as a new PET tracer for imaging hypoxia. *Ann Nucl Med* 21: 101–107
6. Nagasawa H, Kogure K, Ido T (1993) Simultaneous demonstration of neurotransmitter and receptor systems of the rat brain using in vivo double autoradiography. *Tohoku J Exp Med* 169: 87–89
7. Meguro K, Yamaguchi S, Itoh M et al (1997) Striatal dopamine metabolism correlated with frontotemporal glucose utilization in Alzheimer's disease: a double-tracer PET study. *Neurology* 49: 941–945
8. Nakajima T, Nimura T, Yamaguchi K et al (2003) The impact of stereotactic pallidal surgery on the dopamine D2 receptor in Parkinson disease: a positron emission tomography study. *J Neurosurg* 98: 57–63
9. Ono S, Kawashima R, Ito H et al (1996) Regional distribution of the muscarinic cholinergic receptor in the human brain studied with 11C-benzotropine and PET using an anatomical standardization technique (in Japanese). *Kaku Igaku (The Japanese Journal of Nuclear Medicine)* 33: 721–727
10. Yanai K, Watanabe T, Yokoyama H et al (1992) Histamine H1 receptors in human brain visualized in vivo by [11C]doxepin and positron emission tomography. *Neurosci Lett* 137: 145–148
11. Tashiro M, Ota H, Fujimoto T et al (1998) Functional analysis of runner's brain by 18F-FDG and PET during field running. In: Nose H, Nadel E, Morimoto T (eds) *The 1997 Nagano Symposium on Sports Sciences*, Cooper Publishing, Carmel, USA, pp 178–184
12. Jeong M, Tashiro M, Singh LN et al (2006) Functional brain mapping of actual car-driving using [18F]FDG-PET. *Ann Nucl Med* 20: 623–628
13. Kudo Y, Okamura N, Furumoto S et al (2007) 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* 48: 553–561
14. Okamura N, Funaki Y, Tashiro M et al In vivo visualization of donepezil binding in the brain of patients with Alzheimer's disease. *Br J Clin Pharmacol* (in press)
15. Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T et al (2008) Application of positron emission tomography to neuroimaging in sports sciences. *Methods* 45: 300–306
16. Fujimoto T, Itoh M, Kumano H et al (1996) Whole-body metabolic map with positron emission tomography of a man after running. *Lancet* 348: 266
17. Iemitsu M, Itoh M, Fujimoto T et al (2001) Regional cardiac glucose metabolism during running measured by 3D positron emission tomography in humans. *Advances in Exercise and Sports Physiology* 7: 53–58
18. Reivich M, Sokoloff L, Shapiro H et al (1974) Validation of an autoradiographic method for the determination of the rates of local cerebral glucose utilization. *Trans Am Neurol Assoc* 99: 238–240
19. Schwartzman RJ, Greenberg J, Reivich M et al (1981) Functional metabolic mapping of a conditioned motor task in primates utilizing 2-[14C]deoxyglucose. *Exp Neurol* 72: 153–163

20. Sharp FR (1976) Relative cerebral glucose uptake of neuronal perikarya and neuropil determined with 2-deoxyglucose in resting and swimming rat. *Brain Res* 110: 127–139
21. Herholz K, Buskies W, Rist M et al (1987) Regional cerebral blood flow in man at rest and during exercise. *J Neurol* 234: 9–13
22. Fink GR, Adams L, Watson JD et al (1995) Hyperpnoea during and immediately after exercise in man: evidence of motor cortical involvement. *J Physiol* 489: 663–675
23. Mishina M, Senda M, Ishii K et al (1999) Cerebellar activation during ataxic gait in olivopontocerebellar atrophy: a PET study. *Acta Neurol Scand* 100: 369–376
24. Tashiro M, Itoh M, Fujimoto T et al (2001) 18F-FDG PET mapping of regional brain activity in runners. *J Sports Med Phys Fitness* 41: 11–17
25. Kemppainen J, Aalto S, Fujimoto T et al (2005) High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans. *J Physiol* 568: 323–332
26. Baxter LR (1990) Brain imaging as a tool in establishing a theory of brain pathology in obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 51 (Suppl):22–5; discussion 26
27. Perani D, Colombo C, Bressi S et al (1995) [18F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 166: 244–250
28. Boecker H, Sprenger T, Spilker ME et al (2008) The runner's high: opioidergic mechanisms in the human brain. *Cereb Cortex* 18: 2523–2531
29. Dietrich A, Sparling PB (2004) Endurance exercise selectively impairs prefrontal-dependent cognition. *Brain Cogn* 55: 516–524
30. Dietrich A (2006) Transient hypofrontality as a mechanism for the psychological effects of exercise. *Psychiatry Res* 145: 79–83
31. Tashiro M, Kubota K, Itoh M et al (1999) Hypometabolism in the limbic system of cancer patients observed by positron emission tomography. *Psychooncology* 8: 283–286
32. Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ et al (2000) Reproducibility of PET brain mapping of cancer patients. *Psychooncology* 9: 157–163
33. Tashiro M, Juengling FD, Reinhardt MJ et al (2001) Depressive state and regional cerebral activity in cancer patients—a preliminary study. *Med Sci Monit* 7: 687–695
34. Matsuda T, Takayama T, Tashiro M et al (2005) Mild cognitive impairment after adjuvant chemotherapy in breast cancer patients—evaluation of appropriate research design and methodology to measure symptoms. *Breast Cancer* 12: 279–287
35. Yanai K, Tashiro M (2007) The physiological and pathophysiological roles of neuronal histamine: an insight from human positron emission tomography studies. *Pharmacol Ther* 113: 1–15
36. Iwabuchi K, Ito C, Tashiro M et al (2005) Histamine H1 receptors in schizophrenic patients measured by positron emission tomography. *Eur Neuropsychopharmacol* 15: 185–191
37. Kano M, Fukudo S, Tashiro A et al (2004) Decreased histamine H1 receptor binding in the brain of depressed patients. *Eur J Neurosci* 20: 803–810
38. Yoshizawa M, Tashiro M, Fukudo S et al (2008) Increased brain histamine H1 receptor binding in patients with anorexia nervosa. *Biol Psychiatry*
39. Higuchi M, Yanai K, Okamura N et al (2000) Histamine H(1) receptors in patients with Alzheimer's disease assessed by positron emission tomography. *Neuroscience* 99: 721–729
40. Tashiro M, Duan X, Kato M et al (2008) Brain histamine H1 receptor occupancy of orally administered antihistamines, bepotastine and diphenhydramine, measured by PET with 11C-doxepin. *Br J Clin Pharmacol* 65: 811–821
41. Tashiro M, Sakurada Y, Iwabuchi K et al (2004) Central effects of fexofenadine and cetirizine: measurement of psychomotor performance, subjective sleepiness, and brain histamine H1-receptor occupancy using 11C-doxepin positron emission tomography. *J Clin Pharmacol* 44: 890–900
42. Tashiro M, Sakurada Y, Mochizuki H et al (2008) Effects of a sedative antihistamine, D-chlorpheniramine, on regional cerebral perfusion and performance during simulated car driving. *Hum Psychopharmacol* 23: 139–150
43. Goldman WP, Price JL, Storandt M et al (2001) Absence of cognitive impairment or decline in preclinical Alzheimer's disease. *Neurology* 56: 361–367

44. Price JL, Morris JC (1999) Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* 45: 358–368.
45. Aisen PS (2005) The development of anti-amyloid therapy for Alzheimer's disease: from secretase modulators to polymerisation inhibitors. *CNS Drugs* 19: 989–996
46. Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al (2004) Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55: 306–319
47. Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ et al (2005) Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* 25: 1528–1547
48. Lopresti BJ, Klunk WE, Mathis CA et al (2005) Simplified quantification of Pittsburgh Compound B amyloid imaging PET studies: a comparative analysis. *J Nucl Med* 46: 1959–1972
49. Okamura N, Suemoto T, Shimadzu H et al. (2004) Styrylbenzoxazole derivatives for in vivo imaging of amyloid plaques in the brain. *J Neurosci* 24: 2535–2541
50. Okamura N, Suemoto T, Shiomitsu T et al (2004) A novel imaging probe for in vivo detection of neuritic and diffuse amyloid plaques in the brain. *J Mol Neurosci* 24: 247–255

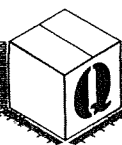


## 17 認知症の新しい画像診断法とその意義を教えてください。

東京都健康長寿医療センター研究所附属診療所  
石井 賢二

関連キーワード

MRI SPECT PET アミロイドβ



### 知っておきたい基本知識

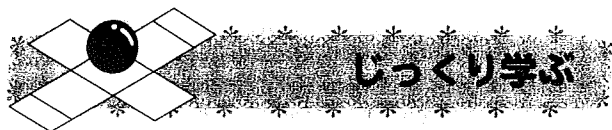
変性型認知症の診断は、慢性進行性の臨床症状と認知機能の評価に基づいて行われ、長期の経過観察でより確実となり、最終的には病理所見によって確定するというのが従来の考え方であった。しかし近年、薬物療法や行動学的手法などの治療法の進歩により、早期診断・早期介入の必要性が認識されるようになり、画像診断は認知症早期診断において欠かせないものとなっている。アルツハイマー病 (AD) をはじめとする変性型認知症疾患の早期診断に有用な画像解析ソフトも開発され普及している。認知症診療に関わる医師は、保険適用のできる X 線 CT, MRI, 脳血流 SPECT は日常臨床のツールとして使いこなせるように理解しておきたい。また、 $^{18}\text{F}$ -FDG PET, アミロイド PET,  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチなどは現在注目され、臨床知見が蓄積されている診断技術であり、その概要を解説する。



### 少し詳しく

認知症の画像診断として広く行われているのは、X 線 CT, MRI, 脳血流 SPECT である。認知症の診断プロセスにおいて、さまざまな脳の器質性疾患を鑑別してゆく必要があるため、X 線 CT

または MRI はスクリーニングとしても必須であるが、正確な診断には MRI を撮影することが推奨される。脳血流 SPECT は MRI だけではわかりにくい脳機能 (神経活動) や脳循環に関する情報を得ることができるので、脳動脈閉塞などの血管性病態を疑う場合や、AD, 前頭側頭型認知症 (FTD), レビー小体型認知症 (DLB) などの変性型の認知症を疑う場合には、鑑別に有用である。脳の萎縮や脳血流の低下を正常データベースと比較してわかりやすく表示する診断補助ソフト (MRI では VSRAD<sup>®</sup>, SPECT では 3DSSP や eZIS<sup>®</sup> など) も普及しており、これらの検査方法が日常診断ですでによく使われている。また、保険適用がまだないため普及していないが、将来有望な検査として PET による脳代謝測定 ( $^{18}\text{F}$ -FDG) とアミロイドイメージングがある。 $^{18}\text{F}$ -FDG PET は脳の神経活動を反映した画像が得られるので、脳血流 SPECT と同様の意味があるが、診断精度は  $^{18}\text{F}$ -FDG PET のほうが優れており、保険適用と普及が望まれる。アミロイドイメージングは、AD の原因とされるアミロイド  $\beta$  ( $\text{A}\beta$ ) の脳内蓄積を画像化することのできる技術である。AD の早期診断に役立つと期待されているだけでなく、現在進められている根本治療薬の開発や、将来の発症予防に欠かせない技術として注目されている。認知症診断の中で適応は限定されるが、AD と DLB の鑑別診断には  $^{123}\text{I}$ -MIBG 心筋シンチも有用であり、保険適用に向けた準備が進められている。



## ■ MRI

認知症の背景病態診断を進めるうえで、MRIは脳血管障害や外傷、腫瘍などの器質的病態を除外することができるので、スクリーニング的な意義を有するが、最近では皮質と灰白質のコントラストが良好な3次元画像を短時間で収集できるようになり、精度の高い局所的萎縮評価が可能になった。これにより疾患に特徴的な萎縮の分布をとらえることで変性疾患の診断にも重要性を増している。ADでは嗅内野皮質がもっとも早期に障害されることが病理学的に知られているが、この部位の近傍の萎縮が形態画像としてのMRIで検出できることが報告されている。老年者の脳形態には個人差が大きく、病早期の軽微な灰白質萎縮を視覚的読影のみで正確に判定することは難しい。また、海馬や側脳室などの形態をトレースしてそれぞれの構造の体積を実測する方法も開発されているが、解剖学的知識を持った熟練したオペレータが時間をかけて画像処理する必要があるため、日常の診断には適さない。近年、MRI画像から灰白質密度を反映する画像を抽出し、血流代謝画像と同様に扱うことのできるソフトが開発された(voxel-based morphometry: VBM)。このエンジンを用いて、患者の灰白質マップを健常者データベースと比較することにより、自動的に萎縮評価を行う補助診断ツール(VSRAD<sup>®</sup>)<sup>1)</sup>も広く普及している。VSRAD<sup>®</sup>は海馬傍回の萎縮の程度をZスコアという数値として表示してくれるので、認知症画像診断の専門家でなくてもわかりやすい結果が得られる。このようなソフトは日常診療の補助として有用性が高いが、ADの初期、特に若年発症例では海馬傍回の萎縮が目立たない症例もある一方、非AD型変性疾患でもこの部位の強い萎縮をとともなう場合もあるので、過信は禁物である。臨床症状や他のモダリティの検査所見との整合性を確認したうえで、あくまで診断の参考とすべきである。

## ■ 脳血流 SPECT

X線CTやMRIによる脳形態画像に反映されない機能変化を直接とらえることができるのが脳血流SPECTであり、脳循環動態の評価ならびに変性型認知症の早期診断、鑑別診断に有用である。<sup>123</sup>I-IMP、<sup>99m</sup>Tc-ECD、<sup>99m</sup>Tc-HMPAOの3剤がわが国では用いられている。初期ADに特徴的な後部帯状回や下部頭頂葉の血流低下や、DLBに特徴的な後頭葉の血流低下、前頭側頭型認知症に特徴的な前方優位の血流低下がとらえられれば、診断に有用である。実用的な画像診断の中で、脳統計画像がもっとも早く持ち込まれたのが脳血流SPECTであり、three-dimensional stereotactic surface projections (3DSSP)<sup>2)</sup>やeasy Z-score imaging system (eZIS<sup>®</sup>)が広く用いられている。統計画像は読影者に依存しがちの視覚的読影に一定の方向を示唆することや、軽微な所見の見落としを少なくすることにより、診断のバラツキを少なくし、感度を向上させるというメリットがある。しかし、統計処理の結果はデータベースに依存しており、必ずしも病的ではない形態的な特徴(個性)を反映することもある。統計画像の結果はあくまで補助診断法として原画像および形態画像と比較して吟味すべきである。

## ■ <sup>18</sup>F-FDG PET

<sup>18</sup>F-FDGはブドウ糖の類似化合物で、血中に投与した<sup>18</sup>F-FDGの脳内分布は局所の脳ブドウ糖消費を反映する。脳はブドウ糖をエネルギー基質として専ら用いるので、脳へのFDG集積の分布は、局所神経活動とよく相関する。現在わが国では脳血流SPECTは認知症診断への保険適用が認められているのに対し、<sup>18</sup>F-FDG PETは適用が認められていない。<sup>18</sup>F-FDG PETの診断的な意義は脳血流SPECTとほぼ同様であるが、脳神経活動を血流よりも直接的に反映するブドウ糖代謝を測定していることと、PETのほうがSPECTよりも計測の分解能などの画質に優れていることなどの理由で、AD診断精度は特に初期の場合<sup>18</sup>F-FDG PETのほうが優れていると言わ



れる<sup>3)</sup>。<sup>18</sup>F-FDG PET は現在全国で 260 を越える PET 施設で実施が可能であり、保険適用が認められれば以下のアミロイドイメージングと合わせ認知症診断の標準的検査となる可能性がある。

AD でもっとも早期に観察されるのは、後部帯状回や楔前部の大脳半球内側後部領域の代謝低下である。病態の進展とともに代謝低下は側頭頭頂葉の外側部皮質、さらには前頭葉皮質に及ぶが、一次運動感覚野や一次視覚野の代謝は進行しても比較的保たれる。DLB では側頭頭頂葉皮質に加え後頭葉特に一次視覚野の代謝低下が特徴的に認められ、後頭葉の代謝がよく保たれる AD と区別される。FTD では前頭葉側頭葉に強い代謝低下があり、AD と対照的であるが、進行すると後方皮質の代謝低下も見られるようになる。FTD で見られる変化は正常加齢とオーバーラップするため、ごく早期の診断は必ずしも容易ではない。<sup>18</sup>F-FDG PET の診断にも脳血流 SPECT と同様に統計画像による補助的情報が有用である。

## ■ アミロイドイメージング

アミロイドイメージングは AD において脳に蓄積する A $\beta$  の存在を非侵襲的に画像化する検査法である。この検査に用いる診断薬の開発は、従来から病理診断でアミロイド組織染色に用いられていたコンゴレッドやチオフラビン T を親化合物として、A $\beta$  に対する特異的結合性を有し、かつ血液脳関門を容易に通過する性質を持つ類似化合物をスクリーニングする方法で行われた。すでにいくつかの薬剤が提案され臨床使用されている。これらのうち、Pittsburgh 大学で開発された [<sup>11</sup>C]PiB<sup>4)</sup> が集積感度の高さと選択性でもっとも優れた性質を示し、事実上の世界標準となっている。これまでに世界の 40 以上の施設で臨床研究が実施され、3000 例以上の症例が蓄積されたと言われている。わが国では東北大学を中心に [<sup>11</sup>C]BF-227 の臨床研究が進められている。 [<sup>11</sup>C]PiB は半減期 20 分の放射性薬剤であるため、サイクロトロンと合成装置を備えた PET 施設で自家製造・管理による検査を行う必要があり、実施できる施設は限られてしまう。そのため、今後

の根本治療薬導入もにらみ、より半減期の長い [<sup>18</sup>F] で標識した製剤の市販に向けた製品化開発が進められている。アミロイドイメージングの意義は生きた組織染色と理解するのがよい。すなわち、イメージの標的とする A $\beta$  の蓄積は AD の病態のもっとも上流にあるとされるが、AD に必ずしも特異的なものではなく、DLB やアミロイドアンギオパチーでも集積が見られる。正常加齢にともなうアミロイド蓄積をどの程度画像が反映しているかもまだわかっていない。軽度認知障害でアミロイド蓄積が見られる頻度はどの施設の報告でも概ね 60% 前後であるが、陽性所見を呈した症例は AD に移行する頻度が高いといわれている。また、アミロイド蓄積が観察されなければ AD である可能性は非常に低いことも経験的に知られている。現時点では研究段階の検査技術であり、日常の診断特に健常者の検診に用いることは時期尚早であり、倫理的にも問題がある。

## ■ <sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチ

<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチは心臓交感神経の節前機能を評価することのできる検査法であり、虚血性心疾患などを標的として開発された。しかし近年、パーキンソン病 (PD) やレビー小体型認知症 (DLB) で、心筋への集積低下が報告されており、これらの疾患の補助診断法としての意義が注目されている。認知症診断においては、AD と DLB の鑑別に有用であることが報告されている<sup>5)</sup>。AD では心臓交感神経系に異常を認めないが、DLB では早期より比較的高率に集積低下が見られるので、鑑別の参考となる。<sup>123</sup>I-MIBG 心筋シンチは、広義のレビー小体病で低下する特異性が高いが、初期 PD では感度は必ずしも高くはないので、その点を留意して解釈する必要がある。

## ■ ADNI 研究と認知症画像診断の今後

AD の根本治療薬の開発を進めるにあたり、早期に AD の病態進展を客観的に表現できるサロゲートマーカが必要とされるようになった。北米



で開始された Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究は、AD の自然経過を従来の認知機能検査のほか、MRI、FDG-PET、PiB-PET の画像診断および髄液バイオマーカーなどの使用により明らかにするとする多施設共同研究であり、世界各地でこれに呼応する研究が進められている。わが国でも J-ADNI 研究として 38 の臨床施設が参加して症例の登録と追跡が精力的に行われている<sup>6)</sup>。ADNI 研究は AD に特化したプロジェクトではあるが、AD のより正確な画像診断と病態理解を進めることにより、他の認知症の画像診断の精度を高めることにもつながる。特にアミロイドイメージングの実用的な意義がこの研究を通して明らかにされることが期待される。

#### 文 献

1) Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al : Voxel-based

morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neurosci Lett* 382 : 269-274, 2005

- 2) Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* 36 : 1238-1248, 1995
- 3) Silverman DH : Brain <sup>18</sup>F-FDG PET in the diagnosis of neurodegenerative dementias : comparison with perfusion SPECT and with clinical evaluations lacking nuclear imaging. *J Nucl Med* 45 : 594-607, 2004
- 4) Klunk WE, Engler H, Nordberg A, et al : Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* 55 : 306-319, 2004
- 5) Yoshita M, Taki J, Yamada M : A clinical role for [<sup>123</sup>I] MIBG myocardial scintigraphy in the distinction between dementia of the Alzheimer's-type and dementia with Lewy bodies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 71 : 583-588, 2001
- 6) Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative : <http://www.loni.ucla.edu/ADNI>, <http://www.j-adni.org>

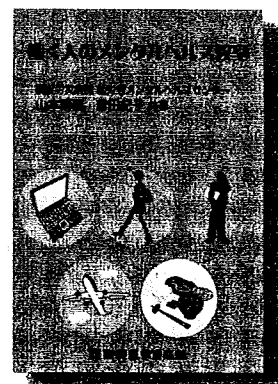
# 働く人のメンタルヘルス教室

山本 晴義・曾田 紀子(横浜労災病院勤労者メンタルヘルスセンター)：著

本書ではうつ、自殺、過労死など、仕事や職場といった社会生活のなかで誰にでも起こりえる、人間関係のさまざまな心の病を徹底解説。毎日の生活のなかでいかにストレスをためずに、心も体も健康に生きていくにはどのようにしたらよいか、その対処法や過ごし方を解説。併せて女性や海外赴任者とその家族が陥りやすいメンタルトラブルを解説。ストレス社会での生活のなかですぐに役立つ書となった。

## 主要目次

第1章 何のために働いていますか? / 第2章 ストレス社会といわれて / 第3章 メンタルヘルスに役立つ考え方~仕事編~ / 第4章 メンタルヘルスに役立つこと~日常生活編~ / 第5章 女性のためのメンタルヘルス / 第6章 海外赴任者とその家族のメンタルヘルス



A5判 82頁  
定価1,260円  
(本体1,200円+税5%)  
ISBN978-4-88002-801-9



株式会社 新興医学出版社  
〒113-0033 東京都文京区本郷6-26-8

TEL. 03-3816-2853 FAX. 03-3816-2895  
<http://www.shinkoh-igaku.jp>  
e-mail: [shinkoh@viola.ocn.ne.jp](mailto:shinkoh@viola.ocn.ne.jp)

## 特集／認知症診断の最前線

PETによるアミロイドイメージングを用いたAD診断  
Diagnosis of Alzheimer's Disease Using Amyloid Imaging with PET石井 賢二\*  
Kenji ISHII

## 要 旨

アミロイドイメージングは生体におけるアミロイドβ (Aβ) の脳内沈着を画像化できる診断技術であり、アルツハイマー病 (AD) 研究におけるブレイクスルーである。この技術の登場により、これまで死後脳の病理学的検索によってしか知ることのできなかったAβ沈着とADの関係を、再検証することが可能となった。2004年に[C-11]PiBが標準的アミロイドイメージング法として登場してからわずか5年の間に、世界で40箇所以上の施設で、3000例以上の症例が積み重ねられてきた。この技術は、ADの病態理解を進める上でいわば座標軸であり、根本治療薬の開発も含め、今後のAD克服の戦略に欠かせないものである。PETという学際的領域の診断技術を実用化するためにはさまざまな課題を克服してゆく必要がある。本稿では、[C-11]PiBによる最新の知見を中心に紹介するとともに、工学的課題や今後の展望について述べる。

キーワード：アミロイドイメージング、PET、PiB、アルツハイマー病、アミロイドβ

Amyloid imaging is a break-through technique that enable us to visualize the amyloid-beta (Aβ) accumulation in the living brain of Alzheimer's disease (AD) patients. Since the first clinical results of [C-11] labeled Pittsburgh compound-B (PiB) has been published in 2004, more than 3000 cases has been accumulated in a short period of 5 years at more than 40 PET centers in the world. This imaging technique is essential, as a sort of coordinate axis of the disease, not only for understanding the pathophysiological mechanisms of AD, but also for the development of disease modifying drugs. In order to develop amyloid imaging with PET for a practical diagnostic tool, intensive interdisciplinary research is required. In this article, recent findings of AD diagnosis with PiB-PET are reviewed and related medical and technological topics are discussed.

**Key words:** Amyloid imaging, PET, PiB, Alzheimer's disease, Amyloid-beta

Med Imag Tech 28(1): 26-30, 2010

## 1. はじめに

わが国では急速な高齢化に伴い、認知症患者数も加速度的に増加している。アルツハイマー病 (AD) は認知症の原因の過半数を占めると推定され、ADの克服が認知症制圧の最重要課題である。こうしたなか、ここ数十年のADの病態に関する分子生物学的研究の進歩はめざましく、アミロイドβ (Aβ) の沈着がADの最上流に位置する病因であると考えられるアミロイド仮説が支持されるようになった。この仮説に基づいた根本治療薬が開発されつつあり、ADの克服が現実の

目標として見えるようになってきたことは朗報である。

Aβの沈着はAD発症の20年以上前に始まっていると考えられ、このプロセスを探知し、制御することがAD治療の目標となる。アミロイドイメージングは、Aβの沈着を検出することにより、病態の進展を客観的に示すとともに、Aβ制御薬の治療効果を判定するマーカーとして、実用化が望まれていた技術である。

## 2. アミロイドプローブの開発状況

非侵襲的生体アミロイドイメージングの最初の試みは、Aβに対する抗体を[Tc-99m]で標識したSPECT用製剤をFriedlandらが開発したことに始まる[1]。このトレーサは、抗体が血液脳関門を通過しないため実用的なイメージを得るには

\* 東京都健康長寿医療センター研究所 [〒173-0022 東京都板橋区仲町1-1] : Tokyo Metropolitan Institute of Gerontology.

e-mail: ishii@pet.tmig.or.jp

論文受付：2010年1月12日

最終稿受付：2010年1月13日

至らなかった。その後、アミロイドの組織染色に用いられている色素であるコンゴレッドやチオフラビン T の類似化合物に開発の焦点が移った。抗体に比べるとより低分子量で、血液脳関門を通過しA $\beta$ に結合性を有する物質をスクリーニングする方法で開発がなされた。Shoghi-Jadidらは [F-18]FDDNP と PET を用いて AD 患者において, *in vivo* で A $\beta$  沈着を描出したとする最初の画像を発表した [2]。このプローブは A $\beta$  だけでなく、タウやプリオンアミロイドにも集積することが報告されており、A $\beta$  プローベとしての特異性には問題がある。その後、A $\beta$  に選択性の高い [C-11]PiB がピッツバーグ大学の Klunk と Mathis により開発された [3]。わが国では東北大学を中心に [C-11]BF227 による臨床研究が進められている [4]。現在臨床利用されている主なアミロイドプローブを Fig. 1 に示す。

これらのうち [C-11]PiB は、神経原線維変化やレビー小体にはほとんど集積しないことと、ベースラインからの信号強度増加が 50~100% ときわめて感度が高い優れた特性を持ち、アミロイドイメージングのゴールドスタンダードと

しての位置を確立した。とくに単一のコホートだけでなく、Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) 研究や、それに呼応した日本 (J-ADNI)、EU、オーストラリアの大規模臨床研究でも採用され、追跡データが蓄積されていることは特筆に値する。

[C-11]PiB は半減期 20 分の [C-11] で標識されているため、この検査を実施するためにはサイクロトロンと [C-11] 標識薬剤合成装置を備えていなければならない。現在わが国では 260 以上の PET 施設があるが、[C-11]PiB 検査が可能な施設は 10 施設余りにすぎない。腫瘍診断に広く用いられている [F-18]FDG のように半減期 110 分の [F-18] で標識したプローブが開発されれば、製薬会社による供給が可能となり、一気に普及の道が開ける。現在 [F-18] 標識の PiB である AH110690, [F-18]BAY94-9172 [5], [F-18]AV-45 が治験第 III 相に入っており、わが国も含めて数年以内の市販を目指している。これらの [F-18] 標識アミロイドプローベはいずれも [C-11]PiB と比較するとやや脂溶性が高く、白質への非特異的集積量が多く、皮質白質のコントラストがや

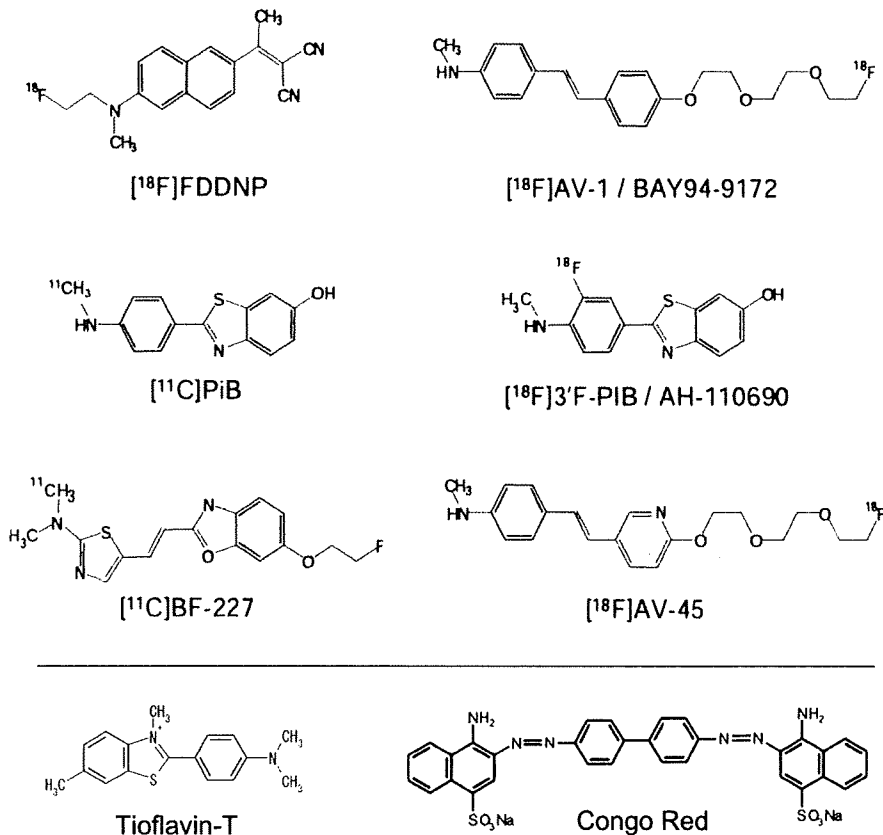


Fig. 1 Structure of representative PET amyloid probes for clinical use. Shown with Congo-Red and tioflavin-T.

や悪い。このため、高度の集積のある症例の診断には差し支えないが、わずかな集積やその変化を検出する感度はやや劣るかも知れない。その意味で、[C-11]PiB は依然としてもっとも優れた感度と集積特異性を持つ診断薬である。また、[C-11] の半減期の短さは、同日に [F-18]FDG と組み合わせた 2 検査を実施できるメリットともなる。したがって、[F-18] 標識のアミロイドイメージング診断薬が普及しても、研究目的での [C-11]PiB の利用価値が減じるものではない。

### 3. アミロイドイメージングに関する工学的課題

#### 1) 検出法とプローブ設計

上述のように、PET によるアミロイドイメージングはほぼ実用化が達成されたといってよい状況であるが、よりコストが低く普及性の高いモダリティ、すなわち MRI や SPECT, optical imaging などを利用した検出方法の開発も行われている。また、神経変性疾患の多くはタンパク蓄積病としての病態理解が進んでいる。リン酸化タウ、アルファシヌクレイン、TDP43 などが神経系に蓄積して変性を引き起こす異常タンパクとして同定され、種々の疾患との関連が明らかになっている。これらを標的とした画像診断技術の開発も待たれるところである。

#### 2) 計測法

アミロイドイメージングは、 $A\beta$  に特異的結合能を有するプローブを使用しており、神経受容体結合能を測定するのと同様の解析方法を用いる。その前提となるのがプローブの分布を経時的に測定するダイナミック収集である。現在臨床使用されている各社の撮影装置は、ほとんどが 3D モードでダイナミック収集が可能であるが、その定量性や画質は多くの課題を残している。3D 収集では、2D 収集で使用するセプタがないため、視野外に存在する放射能に起因するカウントをソフト的に補正しなければならない。この補正方法は技術的にまだ完成されておらず、定量性のよい画像を得るためには、遮蔽装置を使用するなど姑息的な対策が必要である。とくに PiB の場合は FDG と比べて脳への集積が相対的に少なく、視野外に存在する放射能の影響を強く受ける。このような状況で幅広いダイナミックレンジにおける定量性を確保する

には、さらに技術的な発展が求められている。

従来、少数例を対象とした研究目的の PET の定量計測は house-made の技術でもよかったのだが、診断や治療効果判定に広く用いるためには、どこの施設で検査を受けても同じ結果が得られなければならない。このことを担保するためには、単に薬剤合成や撮影プロトコルを統一するだけでなく、施設間差、装置間差を補正する方法の開発が必要となる。将来的には、装置の仕様に関しても、メーカーの協力を得てより現実の撮影に即した標準化が必要となろう。

#### 3) 解析法

前述のように、アミロイドイメージングの解析には神経受容体結合能測定モデルが使用されているが [6, 7], プローブの結合する  $A\beta$  は、きわめて複雑なコンフォメーションをとるとともに、脳内で化学的修飾も受けていると考えられている。そのため、プローブの結合部位はさまざまな結合能を有する物質の複合体であり、PET 画像に反映される動態はそれらを統合的に反映したものとなる。その結合特性が、受容体結合能を評価するモデルでどこまで正確に推定できるかは、まだ明らかにされていない。PET 画像で観察されたプローブの集積、モデルから推定されたパラメータが何を意味しているのか、その臨床的意義も含め、経時的観察や剖検脳との比較によって明らかにしてゆく必要がある。

また、現在使用されている PET アミロイドプローブは、いずれも代謝が比較的早く、個人差がある。とくに極性のある水溶性代謝物が徐々に増加してくる傾向があり、一部は脳内に再入するとともに、血液内に留まる放射能活性は、後期画像で血液量の多い部位に影響を及ぼしてくる。このような現象は病初期における少量の  $A\beta$  沈着を検出しようとする際に、問題となると推測される。このため精度のよい解析方法の開発が求められている。パラメータ推定後も統計画像法の利用や、関心領域設定法、萎縮補正など多くの課題がある。

### 4. アミロイドイメージングの臨床的意義

#### 1) アルツハイマー病の診断

AD におけるアミロイドイメージング所見は、予想どおり、ほとんどの症例で陽性となる [3]。臨床診断基準を真とした場合の AD 診断感度は

ほとんどの研究で 90% 以上と報告されている。100%に満たない部分はむしろ臨床診断基準による偽陽性（誤診）を検出していると考えられている。このことを裏返すと、アミロイドイメージング陰性所見により AD を否定できる特異性が高く、アミロイドの存在を否定することにより、非 AD 疾患あるいは非 A $\beta$  疾患を AD から正確に鑑別することができるのは、アミロイドイメージングのもう一つの利点である。

AD における [C-11]PiB の脳内集積は、前頭葉、楔前部および後部帯状回でとくに高く、側頭頭頂葉の外側部、線条体がこれに次ぎ、後頭葉や一次運動感覚野では相対的に低い [8, 9]。この分布は剖検脳の病理学的検索で認められる A $\beta$  の脳内集積の分布 [10] とおおむね一致しているといわれている。一方、AD 患者の画像で観察される萎縮や血流代謝低下の分布とは必ずしも一致しない。

[C-11]PiB が AD 脳でなぜこのような分布を取るのか、またこの分布と神経障害の分布がなぜ一致しないかについてはまだよくわかっていない。脳の部位による synaptic reserve の違い、局所脳活動や遺伝子発現の違い、soluble A $\beta$  と fibrillar plaque の分布の違い、老人斑と神経原線維変化の分布の違いなどに基づいた仮説の構築が試みられている。

## 2) アルツハイマー病の早期診断

AD の早期治療を実現するための対象として、AD の診断基準は満たさず、物忘れ（近時記憶障害）があるものの、日常生活には支障のない、軽度認知障害（MCI）と呼ばれる一群が注目されて

いる。このなかには健常者から AD に移行しつつある人々が含まれていると考えられている。一定の操作的定義で MCI を抽出すると、1 年で 10~15%、最終的に 60~70% が AD に移行するといわれている。この MCI を対象とした [C-11]PiB 検査は多数報告されているが、多くが 60~70% 程度の陽性率を認めると報告しており、AD への移行を示唆する所見として注目されている [9, 11]。多数例による検証が必要であるが、アミロイドイメージングは MCI における AD 発症予測に有用である可能性が高く、さらに、将来のアミロイドを標的とした根本治療薬の対象者を抽出する目的に用いることができると考えられる。

## 3) 健常者における発症前診断の可能性

健常老年者の剖検脳病理学的検索では、30%前後で A $\beta$  沈着が認められるという報告がある [12]。病理症例ではその後の変化は推測するしかないが、アミロイドイメージングの登場によって、その転帰を実際に見届けることができるようになった。[C-11]PiB-PET でも病理と同様、健常者において 10~30% の陽性者が存在することが報告されている [3, 13, 14]。健常者における [C-11]PiB 集積量とその分布は、陰性者から AD レベルの集積に至る連続的な分布を示している。アミロイドイメージングにおける健常者所見と、脳病理組織で老年健常者において観察される A $\beta$  沈着の分布が同等の意義を持っているのかは、さらに検討が必要である。

健常者で AD と区別がつかない高度な [C-11]PiB 集積を認める症例が存在することは、A $\beta$  沈着

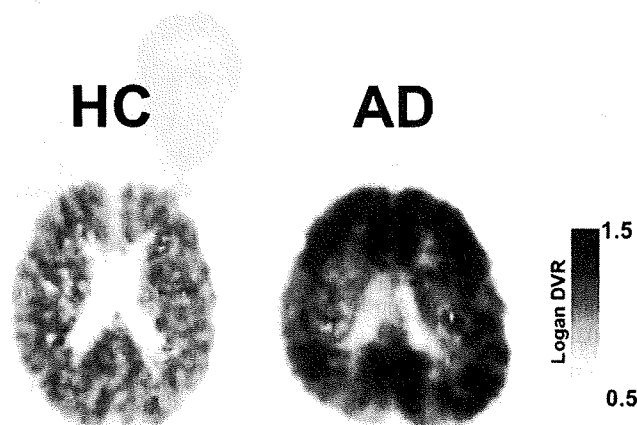


Fig. 2 Amyloid accumulation visualized with [C-11]Pittsburgh compound-B (PiB) and PET. Parametric images of distribution volume ratio (in reference to cerebellar cortex) by Logan graphical analysis in healthy control (HC) and Alzheimer's disease (AD). Marked accumulation of PiB was observed in the neocortices of AD brain.

とAD発症の因果関係について、また、アミロイドイメージングの診断的意義について重要な示唆を与えている。すなわち、陽性所見であることが、ただちにアルツハイマー病の臨床診断には結びつかないということである。現在までの横断的研究では、健常者におけるアミロイドイメージ陽性所見がどの程度ADの発症を示唆するのか、まだコンセンサスは得られていない。根本治療薬が実用化し、発症予防の対象を選択するという正当化がなされない限り、この検査法によって健常者の「健診」を実施することは時期尚早であると考えられる。いずれにせよ、老年者の脳におけるA $\beta$ 沈着とAD発症との時系列的因果関係が、アミロイドイメージングを用いた縦断的研究によって明らかにされてゆくと考えられる。このような意味で、各国のADNI研究の結果が注目される。

## 5. おわりに

アミロイドイメージングの概要とその工学的課題、臨床的意義についてアルツハイマー病診断を中心に述べた。A $\beta$ 沈着を修飾する治療薬の治験成績はこれまでのところ必ずしも芳しくなく、A $\beta$ 沈着後の神経原線維変化形成や免疫機序のコントロールへと治療薬開発のターゲットの関心が再び移りつつある。しかしアミロイドイメージングは、ADの進展を表す座標軸として、病態解明と根本治療開発に今後も欠かせないものである。また、今後さまざまな疾患において、分子イメージングを軸とした病態理解、治療薬開発のモデルとなるであろう。PETという学際的技術がADという一大疾患の克服に寄与できる貴重な機会であり、医用工学領域からの力強いサポートによる研究の進展が望まれている。

## 文 献

- [1] Friedland RP, Kalaria R, Berridge M et al: Neuroimaging of vessel amyloid in Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* **826**: 242-247, 1997
- [2] Shoghi-Jadid K, Small GW, Agdeppa ED et al: Localization of neurofibrillary tangles and beta-amyloid plaques in the brains of living patients with Alzheimer disease. *Am J Geriatr Psychiatry* **10**: 24-35, 2002
- [3] Klunk WE, Engler H, Nordberg A et al: Imaging brain amyloid in Alzheimer's disease with Pittsburgh Compound-B. *Ann Neurol* **55**: 306-319, 2004
- [4] Kudo Y, Okamura N, Furumoto S et al: 2-(2-[2-Dimethylaminothiazol-5-yl]ethenyl)-6-(2-[fluoro]ethoxy)benzoxazole: a novel PET agent for in vivo detection of dense amyloid plaques in Alzheimer's disease patients. *J Nucl Med* **48**: 553-561, 2007
- [5] Rowe CC, Ackerman U, Browne W et al: Imaging of amyloid beta in Alzheimer's disease with 18F-BAY94-9172, a novel PET tracer: proof of mechanism. *Lancet Neurol* **7**: 129-135, 2008
- [6] Price JC, Klunk WE, Lopresti BJ et al: Kinetic modeling of amyloid binding in humans using PET imaging and Pittsburgh Compound-B. *J Cereb Blood Flow Metab* **25**: 1528-1547, 2005
- [7] Yaqub M, Tolboom N, Boellaard R et al: Simplified parametric methods for [11C]PIB studies. *Neuroimage* **42**: 76-86, 2008
- [8] Klunk WE, Lopresti BJ, Ikonovic MD et al: Binding of the positron emission tomography tracer Pittsburgh compound-B reflects the amount of amyloid-beta in Alzheimer's disease brain but not in transgenic mouse brain. *J Neurosci* **25**: 10598-10606, 2005
- [9] Rowe CC, Ng S, Ackermann U et al: Imaging beta-amyloid burden in aging and dementia. *Neurology* **68**: 1718-1725, 2007
- [10] Braak H, Braak E: Neuropathological staging of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol* **82**: 239-259, 1991
- [11] Forsberg A, Engler H, Almkvist O et al: PET imaging of amyloid deposition in patients with mild cognitive impairment. *Neurobiol Aging* **29**: 1456-1465, 2008
- [12] Price JL, Morris JC: Tangles and plaques in nondemented aging and "preclinical" Alzheimer's disease. *Ann Neurol* **45**: 358-368, 1999
- [13] Mintun MA, Larossa GN, Sheline YI et al: [11C]PIB in a nondemented population: potential antecedent marker of Alzheimer disease. *Neurology* **67**: 446-452, 2006
- [14] Pike KE, Savage G, Villemagne VL et al: Beta-amyloid imaging and memory in non-demented individuals: evidence for preclinical Alzheimer's disease. *Brain* **130**: 2837-2844, 2007



石井賢二 (いしい けんじ)

1985年京都大学医学部卒業。京都大学医学部附属病院、東京都老人医療センターを経て、1990年より東京都老人総合研究所ボジトロン医学研究施設勤務。1997~1999年米国立衛生研究所客員科学者。2004年より東京都老人総合研究所附属診療所長、研究副部長。2009年改組により現職。PETの脳神経領域への臨床応用を主なテーマとし、最近では認知症早期診断法の開発に取り組んでいる。日本神経学会、日本核医学会、Society for Neuroscience 会員。

「電子ジャーナルでは Fig. 2 をカラーでご覧いただけます URL:<http://www.jamit.jp>」

\* \* \*

## 講座

## 医療用 PET 薬剤

[<sup>11</sup>C]フルマゼニルによる GABA<sub>A</sub> 受容体 PET イメージング

石井賢二

地方独立行政法人 東京都健康長寿医療センター研究所 附属診療所  
173-0022 東京都板橋区仲町 1-1

[<sup>11</sup>C]フルマゼニルは中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合能を測定することのできる PET 用放射性薬剤であり、GABA<sub>A</sub> 受容体の分布を視覚化することができる。放射性薬剤として優れた動態特性を持ち、さまざまな定量解析法が提案されている。局在性部分てんかんの焦点診断、脳虚血時の組織障害の評価と予後予測、変性疾患や精神疾患の病態解析、受容体占拠率にもとづく治療薬の用量設定など、広範な臨床応用がなされている。

Key Words : flumazenil, PET, GABA<sub>A</sub> receptor, central benzodiazepine receptor

## 1. はじめに

フルマゼニル (Flumazenil, 化学名 Ethyl 8-fluoro-5,6-dihydro-5-methyl-6-oxo-4H-imidazo[1,5-a][1,4]benzodiazepine-3-carboxylate) は、イミダゾベンゾジアゼピン構造を有するベンゾジアゼピン受容体の選択的拮抗薬であり、ベンゾジアゼピン系薬剤による鎮静の解除及び呼吸抑制の改善を目的とした治療薬として市販されている。[<sup>11</sup>C]フルマゼニルはフルマゼニルを [<sup>11</sup>C]により標識した PET 用診断薬であり、1985年にヒトにおける臨床応用が報告されて以来<sup>1)</sup>、中枢性ベンゾジアゼピン受容体結合能を評価するための薬剤として最も広く用いられている。過去5年間でもこの薬剤を用いた臨床研究の原著論文報告が60件以上あり、臨床的有用性も広く認められている薬剤である。

[<sup>11</sup>C]フルマゼニルの開発当初は中枢性ベンゾジアゼピン受容体と GABA<sub>A</sub> 受容体\*<sup>1</sup>との関係についてまだ明確な知見が確立していなかったが、近年の研究で受容体の構造が解明され、その診断的意義もよりはっきりしたものとなった<sup>2)</sup>。GABA<sub>A</sub> 受容体は五つのサブユニットから構成され、Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルを形成している。GABA<sub>A</sub> 受容体刺激による Cl<sup>-</sup>イオンの

細胞内流入は細胞膜電位の過分極を引き起こし、その結果、興奮性入力に対する脱分極を抑制する。GABA<sub>A</sub> 受容体はベンゾジアゼピン及びバルビツレートに対する結合部位を有している。ベンゾジアゼピンとバルビツレートはこの結合部位を介して GABA<sub>A</sub> 受容体が形成する Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルに対しアロステリック\*<sup>2</sup>な効果を発揮することにより、GABA による過分極を増強し、その結果として抗不安作用、抗けいれん作用、睡眠導入作用を発揮する。したがって中枢性ベンゾジアゼピン受容体は、GABA<sub>A</sub> 受容体の作用修飾部位であり、独立した神経受

\*<sup>1</sup>GABA<sub>A</sub> 受容体は、γ-アミノ酪酸 (GABA) を伝達物質とする神経受容体のサブタイプの一つで、このほかに、GABA<sub>B</sub> 受容体、GABA<sub>C</sub> 受容体が知られている。

\*<sup>2</sup>アロステリック効果とは、蛋白質の機能が基質以外の化合物 (エフェクター) によって調節されることをいい、主に酵素反応に対して用いられる用語だが、受容体の作動効率が神経伝達物質以外の物質により調整される場合にも用いられる。GABA<sub>A</sub> 受容体の場合、中枢性ベンゾジアゼピン作動薬がエフェクターであり、その結合部位が中枢性ベンゾジアゼピン受容体である。エフェクターの結合により GABA<sub>A</sub> 受容体の立体構造が変化し、Cl<sup>-</sup>イオンチャンネルとしての効率が変化する。



### Plasma and tissue time-activity curve of [<sup>11</sup>C]flumazenil

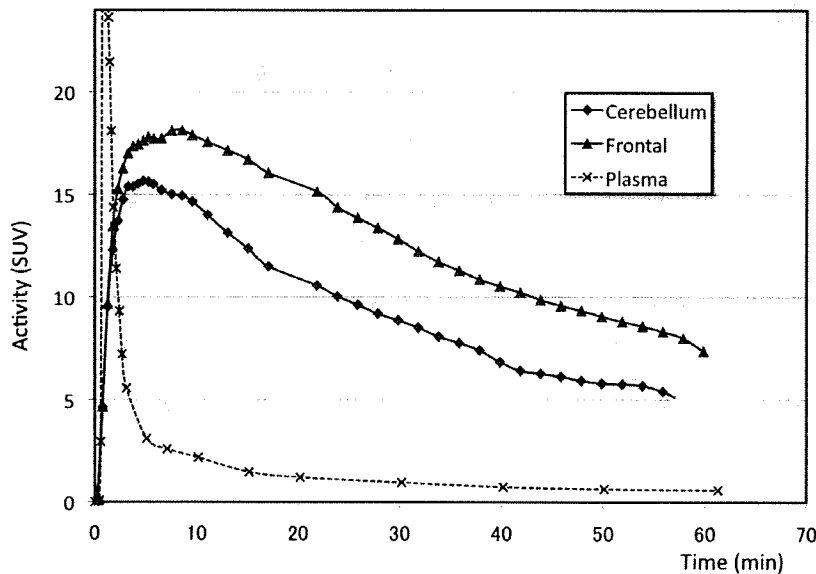


図1 健康成人(23歳男性)における[<sup>11</sup>C]フルマゼニルの血漿中及び脳内動態。561 MBqの[<sup>11</sup>C]フルマゼニルを静脈内投与した後、60分間のダイナミックスキャンと経時的動脈採血、代謝分析を行った。小脳(Cerebellum)、前頭葉(Frontal)における脳組織時間-放射能曲線と、血漿中未代謝薬剤の時間-放射能曲線を示す。脳組織へは速やかに取り込まれ、投与後5～10分でピークとなり、その後速やかに洗い出される。

容体ではない。中枢性ベンゾジアゼピン受容体とは通常GABA<sub>A</sub>受容体のことを指していると考えて良い。GABA<sub>A</sub>受容体は中枢神経系の神経細胞に広く多量に分布している。

#### 1.1 合成法及び品質管理

デスメチルフルマゼニルを原料とし、これに[<sup>11</sup>C]ヨウ化メチル又は[<sup>11</sup>C]メチルトリフレートと反応させて標識する合成方法が用いられている。合成法及び品質管理に関する詳細は、成熟薬剤の基準(2009年改定)<sup>3)</sup>を参照されたい。

#### 1.2 撮影法及び解析法

定量的解析目的には通常370～740 MBq程度の[<sup>11</sup>C]フルマゼニルを静脈内投与し、60～90分のダイナミックスキャンを実施する。同時に動脈血採血、代謝分析を実施し、コンパートメントモデルに従って受容体結合能(B<sub>p</sub>)か、分布容積(DV)を推定する方法が基本となる。静脈内投与された[<sup>11</sup>C]フルマゼニルの

脳内動態は、投与直後から速やかに脳内に取り込まれ、5～10分後にピークとなり、比較的速やかに洗い出される(図1)。また、血液中の未代謝物の割合は、10分後で約50%、30分後で約30%であり、比較的代謝が早く、かつ個人差も大きいため、厳密な定量評価を行う上では動脈採血と代謝物分析を行う方が望ましい。しかし、より侵襲性の少ない無採血定量測定法や、特定の時間ウィンドウの加算画像による簡略化した検査法が提案されている。

[<sup>11</sup>C]フルマゼニルの受容体に対する結合は可逆的であり、Koeppelらは動脈採血を伴う動態解析を行い<sup>4),5)</sup>、one-tissue two-compartment(1T2C) modelで記述できることを示した<sup>4)</sup>。臨床応用としては、Logan graphical analysis(LGA)<sup>6)</sup>やspectral analysis(SA)<sup>7)</sup>を用いた解析による結果が報告されている<sup>8)-10)</sup>。Miedererらは健康者を対象として定量解析法の比較検討を行い、無採血のmultilinear reference tissue model(MRTM2)<sup>11)</sup>や、LGAとSAは採血の

有無によらず 1T2C モデルで解析した distribution volume ratios (DVRs) とよく相関した解析結果を得ることができ、採血を省略しても十分実用的であると結論している。Mishina らは、1T2C モデルで得られた分布容積 (DV) 画像と投与後 20 ~ 40 分の加算画像がきわめて良い相関にあることを示し、非侵襲的かつ実用的なプロトコルとして、投与後 20 ~ 40 分の撮影を提案している<sup>12)</sup>。一方、Hammers らは、側頭葉てんかん症例における焦点診断精度を、動脈採血有りの SA、無採血解析法の simplified reference tissue model (SRTM)<sup>13)</sup>、及び投与後一定時間の加算画像における放射能分布の異なった解析法で作成した画像にもとづいて比較し、採血の有無によらず定量解析法の方が、放射能分布画像よりも診断精度は優れていると結論した<sup>14)</sup>。実用的な検査としては、上記のような撮影解析方法の違いを考慮した上で、対象とする被検者や施設側の条件、目的とする診断精度に応じた使い分けが必要となる。

健常人の脳における  $^{[11C]}$ フルマゼニルの集積は、神経細胞すなわち灰白質の密度に概ね一致した分布を示すが、小脳皮質は大脳皮質に比べやや低く、線条体と視床への集積は更に少ない (図 2)。

### 1.3 臨床応用

過去の  $^{[11C]}$ フルマゼニルの臨床研究に関する論文を PubMed で検索すると、てんかんの病態研究や焦点診断に関する論文が圧倒的に多く、虚血の病態研究・予後評価や、アルツハイマー病などの変性疾患、気分障害をはじめとする精神科領域の疾患の病態研究にも応用されている。GABA<sub>A</sub> 受容体を介する抑制機能を修飾するベンゾジアゼピン系薬剤やバルビツレート系薬剤は、経験的にてんかん、不安神経症、睡眠障害などの治療に広く用いられており、GABA<sub>A</sub> 受容体をターゲットとした臨床研究のツールとして使われてきたいきさつがある。また、GABA<sub>A</sub> 受容体は中枢神経系に最も広範に

存在する抑制系神経受容体であり、神経細胞体と樹状突起に多量に存在する。そのため、神経細胞密度を反映する構造的マーカーとみなすこともできる。脳虚血における組織破壊を早期に診断する目的や、cell loss を伴う機能低下と遠隔効果による機能低下を鑑別する目的などにも用いることができる。以下、これらの臨床応用について具体的に述べる。

## 2. てんかん焦点診断

$^{[18F]}$ FDG PET によるてんかん焦点診断は、MRI が普及する以前から行われてきた<sup>15)</sup>。現在我が国では局在性部分てんかんにおける術前焦点診断を目的とした  $^{[18F]}$ FDG PET 検査と  $^{[123I]}$ iomazenil SPECT 検査の保険適用が認められている。 $^{[123I]}$ iomazenil は  $^{[11C]}$ フルマゼニルの類似化合物であり、同等の診断的意義があると見なされている。てんかん焦点診断における核医学検査の使い分けを以下に述べる。 $^{[18F]}$ FDG PET はてんかん焦点の検出感度は高いが、代謝低下領域として検出されるのは一般にてんかん源性を持った皮質領域よりも広範であることが知られている<sup>16)</sup>。そのため、焦点領域の選択的切除を行う場合には、頭蓋内電極による絞り込みを更に必要とすることが少なくない。 $^{[11C]}$ フルマゼニルはてんかん焦点領域における集積が低下していることが古くから知られているが<sup>17)</sup>、 $^{[18F]}$ FDG の集積低下領域よりも更に限局している<sup>18)</sup>。Ohta らは、内側型側頭葉てんかんに対し側頭葉前方切除術を実施して良好な治療効果の得られた症例において、術前の PET 検査結果と切除組織標本で同定された焦点との関係を後方視的に検討し、 $^{[18F]}$ FDG と  $^{[11C]}$ フルマゼニルの診断精度を比較した。その結果、 $^{[18F]}$ FDG は、焦点側を検出する感度は高いが、焦点領域を描出する特異性は低かった。一方、 $^{[11C]}$ フルマゼニルは焦点側を検出する感度は低いが、集積低下が検出された症例では、焦点領域とよく一致しており、焦点検出の特異性が高かったと報告している<sup>19)</sup>。図 3

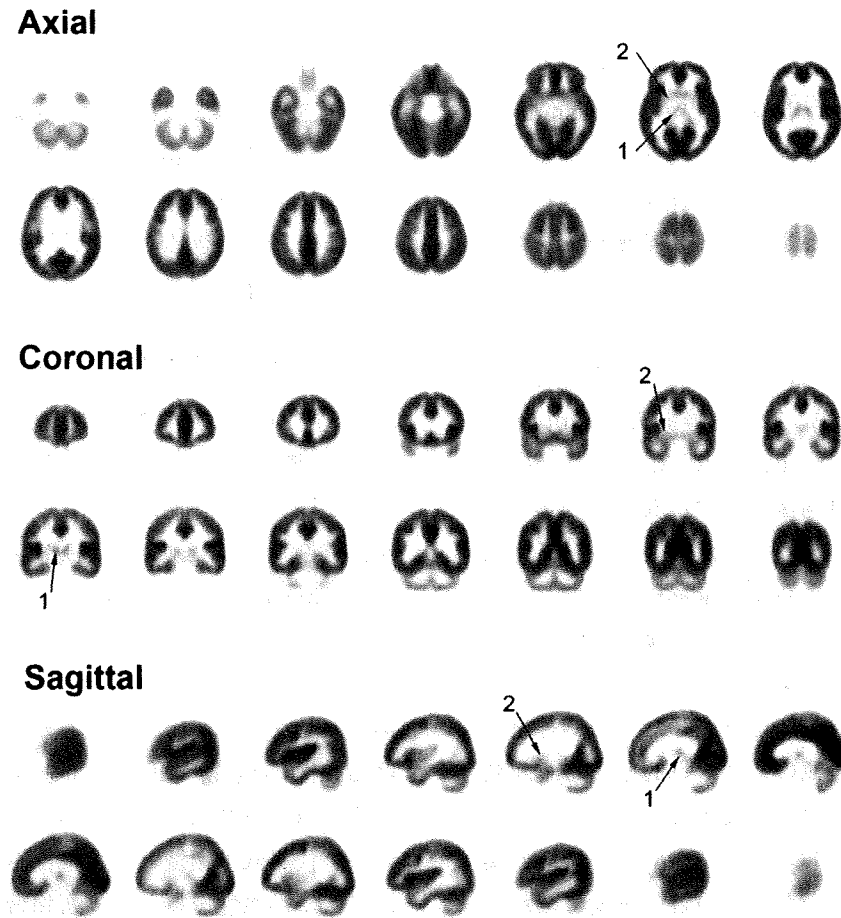


図2 健康成人における  $[^{11}\text{C}]$ フルマゼニルの脳内分布。

健康成人 30 名の  $[^{11}\text{C}]$ フルマゼニル投与後 20 ~ 40 分に撮影した画像を、SPM (Statistical parametric mapping) を用いて解剖学的標準化をした後、加算平均して作成した。定量計測した分布容積と正相関のある分布であり、健康者の平均的な画像と考えて良い。概ね神経細胞密度に対応した分布を示し、脳内の灰白質にまんべんなく分布するが、視床 (矢印 1)、線条体 (矢印 2) への集積は相対的に少ない。

に側頭葉てんかんの自験例を示す。

てんかん焦点領域で  $[^{11}\text{C}]$ フルマゼニルの集積が低下するメカニズムは必ずしも明らかではない。海馬硬化や萎縮、神経線維腫や血管腫など器質的病変が存在すれば、単位容積あたりの神経細胞数が減少し、その反映としての受容体密度減少が検出されていることになる。一方、皮質異形成などによる組織の質的な変化<sup>20)</sup>、発作に関連した機能的変化をも反映しており発作間隔に依存した低下が見られるとの報告もある<sup>21)</sup>。Koeppeらは側頭葉てんかんの症例では

MRIにもとづく萎縮補正を行っても補正しきれない  $[^{11}\text{C}]$ フルマゼニル集積低下があり、神経細胞密度の変化だけでなく、機能的変化も反映していると結論している<sup>22)</sup>。萎縮補正を行う方法が種々提案されているが、萎縮補正を行うことで、seizure onset zoneに特異的な機能変化をより確実に検出できる可能性がある。一方、焦点には多かれ少なかれ cell lossや萎縮が存在することが多いので、萎縮補正により焦点検出の感度の低下を招く可能性もあり、今後の検討が必要である。画像解析法としては、SPM<sup>\*3</sup>

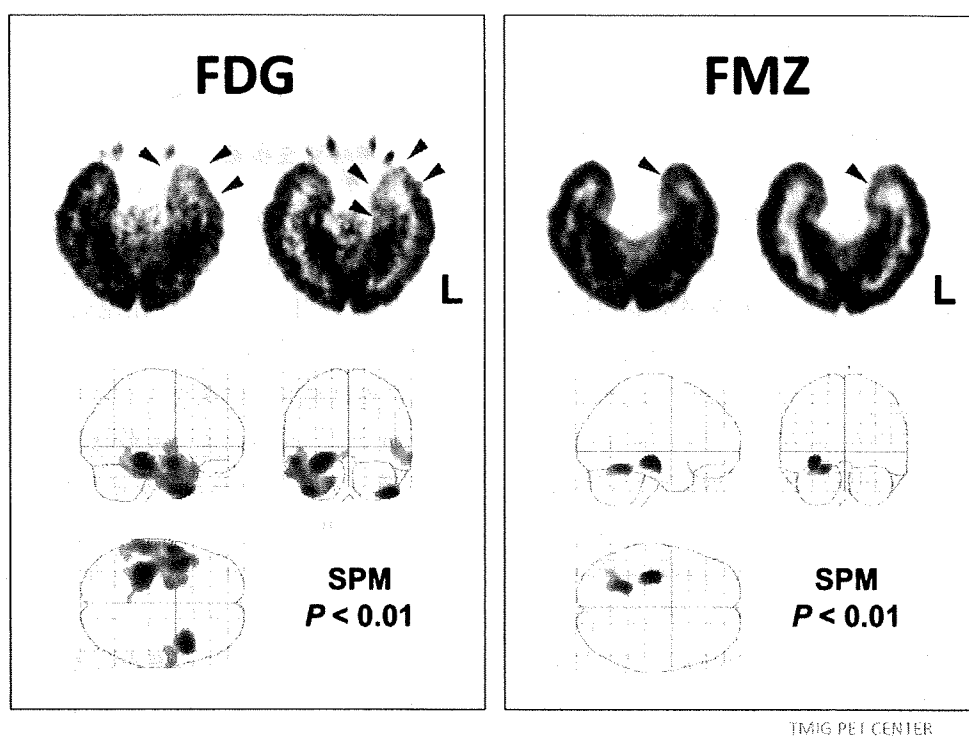


図3  $^{11}\text{C}$ フルマゼニルPETによる側頭葉てんかんの焦点診断例。

症例は40歳女性、複雑部分発作を繰り返し、薬物治療に対し難治性であるため外科的治療を計画している。 $^{18}\text{F}$ FDG(左)と $^{11}\text{C}$ フルマゼニル(右)を用いたPET検査の結果を示す。それぞれ上段は側頭葉長軸に平行に切り直したPET画像、下段はSPMを用いて正常データベースと比較して検出された有意( $P < 0.01$ )な集積低下部位を示す。 $^{11}\text{C}$ フルマゼニルの集積低下は左側頭葉内側に限局しているが、 $^{18}\text{F}$ FDGの集積低下は側頭葉内側に留まらず、側頭極から外側皮質に及んでいる。

などの統計画像法による評価を行うと、集積低下部位の検出感度を向上させることができる(図3参照)。またPET画像を被検者自身のMRIに重ね合わせて表示すれば、器質病変や萎縮部位と集積低下領域の関係を詳細に吟味で

きる。このような多面的な画像解析を行うことにより診断精度の向上をはかる工夫がなされている。

### 3. 虚血予後評価と cell loss 評価

脳虚血の急性期に血流代謝量が高度に低下していても、組織破壊の閾値に至らない領域は、早期の再灌流により梗塞を免れる可能性がある。このような領域を ischemic penumbra (虚血半陰影) と呼ぶ。ischemic penumbra の検出は、早期治療のターゲットであると共に、予後推定の目安ともなる。Heissらは神経組織障害をみる構造的マーカーとして $^{11}\text{C}$ フルマゼニルPET検査を利用し、動物モデルと臨床例の一連の検討により、虚血急性期に最も早期に予後推定可能な指標として有用であると報告してい

\* $^3$ SPM (statistical parametric mapping) はロンドン大学神経学研究所の Karl Friston らによって開発された脳機能画像統計解析パッケージソフトである。各被検者の画像を標準脳に合わせて変形することにより、群間比較や相関解析などの統計処理を、画素ごとに自動的に行うことができる。患者画像を正常データベースと比較することにより、集積低下部位を自動検出させ、診断の補助として用いることもできる。同様のソフトに Minoshima らが開発した three-dimensional stereotactic surface projection (3DSSP) がある。

る<sup>23),24)</sup>。また、循環代謝量測定との組み合わせで虚血性組織障害の閾値の推定<sup>25)</sup>や、MRIによる拡散強調画像 (DWI) との予後診断精度の比較を行っている<sup>26)</sup>。

[<sup>11</sup>C]フルマゼニル集積を神経細胞密度の指標として用いて、さまざまな病態研究が行われている。Kurodaらは、内頸動脈閉塞症例において、acetazolamide 負荷脳血流 SPECT と [<sup>15</sup>O]ガス PET 及び [<sup>11</sup>C]フルマゼニル PET を行い、血流代謝が高度に低下しているにもかかわらず血流反応性が保たれた領域はすでに組織障害が生じていることを示した<sup>27)</sup>。Yamauchiらは内頸動脈閉塞症例における境界領域梗塞では、梗塞領域を越えた [<sup>11</sup>C]フルマゼニル結合能の低下を見いだしている。Iharaらは、MRI画像で leukoaraiosis<sup>\*4</sup>の所見を呈している患者では、大脳皮質における [<sup>11</sup>C]フルマゼニル集積の低下は認知機能低下と関連していることを示した<sup>28)</sup>。Ohnoらは、左視床梗塞後に書字障害をきたした症例の病態解析にこの検査を用い、書字障害の責任病巣と考えられる左中前頭回の代謝低下部位において、 [<sup>11</sup>C]フルマゼニル集積低下が見られなかったことより、視床梗塞に伴う遠隔機能低下によるメカニズムを推定した<sup>29)</sup>。Suzukiらは、視放線障害による同名半盲の症例に、発症1か月後に [<sup>11</sup>C]フルマゼニルによる PET 検査を実施し、発症1年後の回復との相関について検討を行い、長期予後予測に使えるかどうかを検討した<sup>30)</sup>。欠損視野に対応する同側の一次視覚野における [<sup>11</sup>C]フル

マゼニル集積が、対側の85%以上保たれている症例では長期予後が良好であった。

#### 4. 神経変性疾患

Ohyamaらはアルツハイマー病患者において、 [<sup>15</sup>O]水 PET による脳血流測定と [<sup>11</sup>C]フルマゼニル PET を行い、血流低下の認められる側頭頭頂葉皮質において、 [<sup>11</sup>C]フルマゼニル結合能は相対的に保たれており、アルツハイマー病では cell loss よりも機能障害が先行すると考察した<sup>31)</sup>。Fosterらは進行性核上性麻痺 (PSP) の患者で [<sup>11</sup>C]フルマゼニル PET を実施し、 [<sup>11</sup>C]フルマゼニル結合能が全脳で13%、前帯状回で20%減少していると報告した<sup>32)</sup>。Kunigらはハンチントン舞蹈病患者の大脳皮質において [<sup>11</sup>C]フルマゼニル結合能の増加を見いだしており、upregulation<sup>\*5</sup>によるものと考察している<sup>33)</sup>。Mielkeらは小脳失調症における受容体結合能の低下を報告している<sup>34)</sup>。これらの所見は、病態理解に有益な情報を与えてくれるが、疾患に特異的な所見はなく、変性疾患の診断目的では [<sup>18</sup>F]FDG PET に勝るものではない。

#### 5. 精神疾患

ベンゾジアゼピン系薬剤は抗不安薬や睡眠薬として広く用いられており、中枢性ベンゾジアゼピン受容体を標識する [<sup>11</sup>C]フルマゼニルは、さまざまな精神疾患の病態研究にも応用されている。Lingford-Hughesらはアルコール依存症における睡眠障害について検討した。アルコール依存症患者では、 [<sup>11</sup>C]フルマゼニル結合能は対照群と有意差がないにもかかわらず、ベンゾジアゼピン系睡眠薬である midazolam に対

\*4leukoaraiosisとは、脳画像で大脳白質 (leuko) が希薄化 (araiosis) していることを示す所見の呼び名として Htcinski が提唱した用語で、X線CTにおける periventricular low density (PVL) や MRI T2強調画像における periventricular hyper intensity (PVH) という所見に対応する。動脈硬化を背景とした白質の虚血を反映し、治療や予防の上で意味のある所見と考えられていたが、脳ドックなどでは無症候性の leukoaraiosis も数多く見いだされるようになり、必ずしも全てが病的なものではないと考えられている。

\*5upregulationとは、生理的代償機能の一つで、神経伝達においては、何らかの理由で受容体への入力低下した場合、受容体の発現量を増加させることにより、出力を維持しようとする反応をいう。PET検査では受容体結合能の増加としてとらえられる。