

特集 最新検査法の小児頭部画像診断への応用

5. 核医学(SPECT, PET)

松田博史, 大西 隆

国立精神・神経センター武蔵病院 放射線診療部

Application of PET and SPECT to Child Neurology

Hiroshi Matsuda, Takashi Ohnishi

*Department of Radiology, National Center Hospital for Mental, Nervous,
and Muscular Disorders, National Center of Neurology and Psychiatry*

Abstract

Noninvasive functional neuroimaging with PET and SPECT is widely used even in child neurology because of easy implementation in routine clinical studies. Recent advances in instruments have made it possible to acquire images with better spatial resolution after administration of a lower dose of radioisotope. It is important to comprehend the normal appearance of brain PET/SPECT images in children because it changes according to brain maturation and differs from that in adults, e.g. lower blood flow in cerebellum than in cerebrum. New methods of image fusion of PET/SPECT and MRI such as subtraction ictal SPECT co-registered to MRI (SISCOM) and statistical parametric mapping after spatial normalization of PET/SPECT images to standard brain have been developed and applied to functional disorders, e.g. epilepsy. Furthermore, neurotransmission imaging using PET/SPECT becomes possible in terms of benzodiazepine and dopamine systems and early insurance application is expected.

Keywords : PET, SPECT, Child neurology

はじめに

近年の脳高次機能の解明に大いに威力を発揮しているのが、ポジトロン放出断層撮像法 (Positron Emission Tomography ; PET) や単光子放出コンピュータ断層撮像法 (Single Photon Emission Computed Tomography ; SPECT) による非侵襲的核医学的脳画像機能診断法である。主に形態的診断法であるX線CTやMRIでは解明困難な生理的、生化学的脳機能異常を精神・神経疾患においてヒト脳で生きたまま鋭敏に捉えることができるようになってきた。PETでは2分から110分程度の極めて短半減期の核

種を院内サイクロトロンで製造し、薬剤合成を行う必要がある。PET検査を実施するためには多くの費用と人手を要するために、脳領域においては研究目的に使用されることが多かった。しかし、 ^{15}O ガスを用いた脳血流・脳酸素代謝の一連の検査が保険適用となり、 ^{18}F -FDGによる脳グルコース代謝の検査が多くのPET施設で高度先進医療に認められてから一般臨床にも多く用いられるようになってきた。

一方、SPECTでは、従来から臨床で用いられてきたガンマカメラと同様に、投与した放射性薬品から出される γ 線を検出してその位置を決定する。SPECTでの放射性医薬品は、ほと

んどが ^{99m}Tc または ^{123}I で標識される。それらの半減期はそれぞれ6時間および13時間であり、医薬品メーカーから供給される。PETに比べ、SPECTではまだ感度と画像分解能が低くその定量性にも様々な難点がある。しかし、最新の装置は、技術の進展により7~8mmの分解能(PETの分解能は3~4mm)と定量性にも信頼性の高いものが開発されてきている。サイクロトロンなどの装置は必要がなく、簡便で安価なSPECT装置は、本邦では1,300台以上が臨床の場で使用されている。

核医学ではラジオアイソトープを用いるため放射線被曝の問題がある。しかし、用いられる放射線量は少なく、アイソトープの半減期も短い。さらに、目的臓器以外からは急速に体外に排泄されるので、全身に換算した放射線被曝はSPECTにおいて、自然界から受ける年間放射線量の多くても4倍程度である。PETでは、最近、スライス間の隔壁を取り除き3次元的にデータを収集する方法が実用化されたため、従来の2次元収集法に比べ、4~7倍程度の感度向上が得られるようになった。この結果、著しく投与量を減らすことが可能となり、全身に換算した放射線被曝は自然界から受ける年間放射線量程度となった。このため、小児でも安全に使用することができる。本稿では、脳血流SPECTおよびPETの小児神経領域への応用について述べる。

SPECT/PETの小児神経領域への応用

1. 正常の脳血流/代謝分布

脳血流/代謝は神経細胞の豊富な大脳および小脳皮質、また中心灰白質で多く、白質では少ない。この血流/代謝量に比例してトレーサの分布が決定される。安静時における正常の脳血流/代謝像では、ほぼ左右対称の分布を示す。閉眼では後頭葉皮質の視覚領の放射能が開眼時よりも低く、前頭葉皮質の放射能は、開眼では後頭葉皮質のそれと同程度、閉眼ではそれよりも高い。側頭葉下部において、海馬傍回などの内側側頭葉皮質は外側側頭葉皮質に比べ集積が

低い。さらに、淡蒼球は白質成分が多いため被殻に比べ集積が低い。橋底部は白質成分が多いため橋被蓋に比べ集積が低いなどの特徴を有する。

また、脳血流SPECT像においては、用いる脳血流トレーサにより若干の差異がみられる。現在、よく用いられているSPECT用脳血流トレーサには、N-isopropyl- ^{123}I -p-iodoamphetamine (^{123}I -IMP), ^{99m}Tc -hexamethylpropylene amine oxime (^{99m}Tc -HMPAO), ^{99m}Tc -ethyl cysteinyl dimer (^{99m}Tc -ECD)がある。 ^{99m}Tc -HMPAOの分布は他のトレーサに比べ、小脳皮質および大脳基底核で高い。また、 ^{99m}Tc -ECDの分布は他のトレーサに比べ後頭葉内側皮質で高く、内側側頭部では低い¹⁾。

脳血流/代謝像は年齢との関連が強い。小児では、小脳皮質の放射能は大脳皮質の放射能に比べて相対的に低く、加齢とともに差がなくなり、老齢になると逆転する。新生児から幼児にかけては、脳の発達に応じて脳血流/代謝分布が変化する。生後まもなくは中心溝周囲の感覚・運動野皮質、視床、脳幹、小脳虫部で血流・代謝が高い。次に頭頂葉、側頭葉、後頭葉皮質や基底核、小脳皮質で高くなる。その後、生後6ヵ月以降、前頭葉皮質の血流・代謝が高くなり、生後2年で大脳皮質はほぼ均一な分布を示すようになる²⁾。

2. 脳血管障害への応用

脳循環不全を脳血流SPECT/PETは非侵襲的に容易に検出するため、小児においてWillis動脈輪閉塞症(もやもや病)や脳血管奇形などの脳血管障害における血行動態の診断に広く用いられている。しかも、形態学的検査法では全く捉えることのできない、臨床症状に合致した脳虚血病巣をSPECT/PETは発症直後から描出することができる。また、脳血管造影が脳実質外の比較的太い血管情報を提供するのに対し、SPECT/PETは機能的血管として重要な50ミクロン以下の脳実質内における微小循環の情報を提供しうる。

前述のごとく小児では脳の発達に伴い脳血流分布が変化していくので脳血流/代謝の評価に

は注意を払わなければならない。小児の低酸素性虚血性脳症を例に挙げると、脳の髄鞘化が完成する2歳ごろまでは、レンズ核、視床、中心溝周囲の大脳皮質に障害が強く、その部位の脳血流が低下する。一方、2歳以降では、基底核に比べ視床は障害を受けにくく、また、中心溝周囲の大脳皮質は他の皮質部位に比べ血流が保たれる傾向にある。

3. てんかん

SPECT/PETは、てんかんにおいて焦点部位の決定やその広がり、および病態を知る上において極めて有用な検査法となりつつある。SPECT/PETでは脳の三次元の情報を得ることができるため、従来の頭皮上脳波では観察しえない脳深部のてんかん焦点を同定することが可能となった。

部分てんかんを有する患者の脳代謝や脳血流は発作時に焦点およびその周囲の血流・代謝の増加、また発作間欠期には逆に焦点の血流/代謝の低下が一般に報告されている³⁾。これらの脳血流/代謝低下または増加部位と、脳波から決定されたてんかん焦点部位の一致率をみると、発作時には高い一致率がみられるが、発作間欠期には60～80%台の報告が多い。発作間欠期の局所脳血流/代謝低下部位の大きさは病理学的な形態異常の範囲よりもかなり広く、電気生理学的異常がこれまで推測されてきたよりも広範囲にわたっている可能性がある。

発作間欠期に比べ、てんかん発作時のSPECT/PET所見の報告は少ない。これは、短いてんかん発作中の脳血流状態をとらえるにはSPECT/PET検査の時間分解能に限界があったためと考えられる。しかし、^{99m}Tc-HMPAOや^{99m}Tc-ECDはその脳内分布が静注後2分以内で決定し、以後長時間保たれるため、てんかん発作中に静注さえ可能であれば、発作後に撮像したとしても発作時の脳血流を画像化することができる。この発作時のSPECT検査が可能になったことにより、てんかん焦点の局在を正確かつ鋭敏に捉えることが可能となった。現在では、発作時脳血流SPECTは、てんかん手術に

は必須の検査となりつつある。また、発作直後においては、焦点周囲から血流低下がみられ、その後焦点も血流低下を示すようになる。このため、発作時を捉えられなくても発作後のSPECTは焦点決定に発作間欠期よりも有用である。

小児のてんかんにおいては胎生期の神経細胞移動の障害が原因となることがしばしばある。SPECT/PETは、てんかん発作間欠期および発作時に脳血流/代謝をみることにより、この脳形成障害がてんかん原性を持つか否かを正常灰白質と比べることにより判定することができる。SPECT/PETの最大の欠点はMRIに比べて空間解像力に乏しいことであるが、SPECT/PETによる機能画像とMRIによる形態画像の融合化が日常的に行われるようになってきており(Fig.1,2)、この欠点は克服されつつある。

従来は、てんかん発作時と発作間欠期の画像を視覚的に比較して、焦点における血流増加部位を推定していたが、最近の画像処理技術の進歩により、両方の画像の減算を行い、さらに統計学的に有意な血流増加部位のみをMRI上に表示するSubtraction Ictal SPECT CO-registered to MRI (SISCOM)⁴⁾も実用化されつつある(Fig.3)。

4. その他の小児神経疾患

自閉症は認知、言語障害、対人関係の障害を特徴とする症候群であり、その病因論には、脳幹—中脳—ドパミン障害説などがあるが、未だ明らかにされていない。MRI上は小脳の低形成や脳幹の容積の低下などが報告されており、聴性脳幹反応などの生理学的研究では脳幹の機能的異常が指摘されている。PETやSPECTでは、対照コントロール群と脳グルコース代謝や脳血流に差がないとする報告や、前頭葉、側頭葉、頭頂葉皮質に血流低下がみられるという報告もあり、一定していない。最近のPET研究では、「心の理論」に関連する課題における左内側前頭前野の賦活に異常がみられるとの報告がある⁵⁾。

学習障害の機序に関しても、機能的画像診断は有力な情報を与えうる可能性が示唆されてい

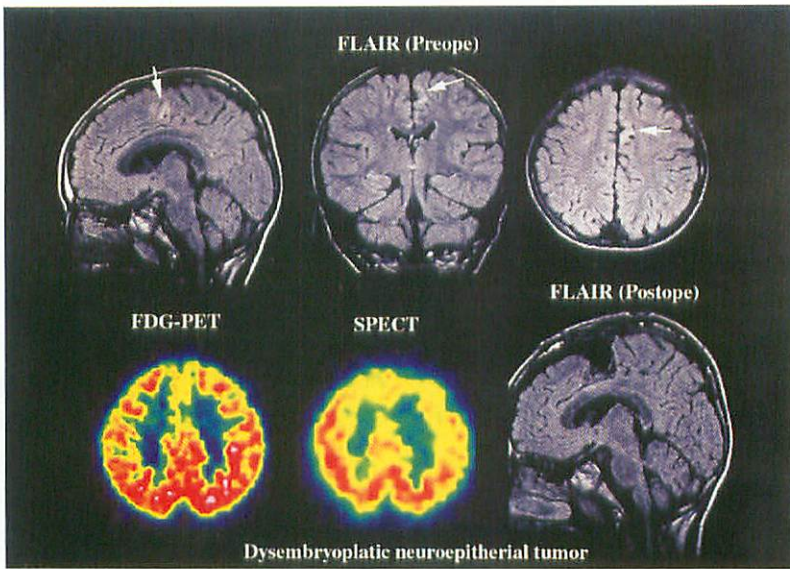


Fig.1

MRI and PET/SPECT images of a 7-year-old boy with frontal lobe epilepsy. MRI with FLAIR sequences showed small-sized cystic areas with adjacent high intensity areas in the left supplementary motor area. Postoperative histological examination revealed dysembryoplastic neuroepithelial tumor. Note much better spatial resolution of PET images than SPECT.

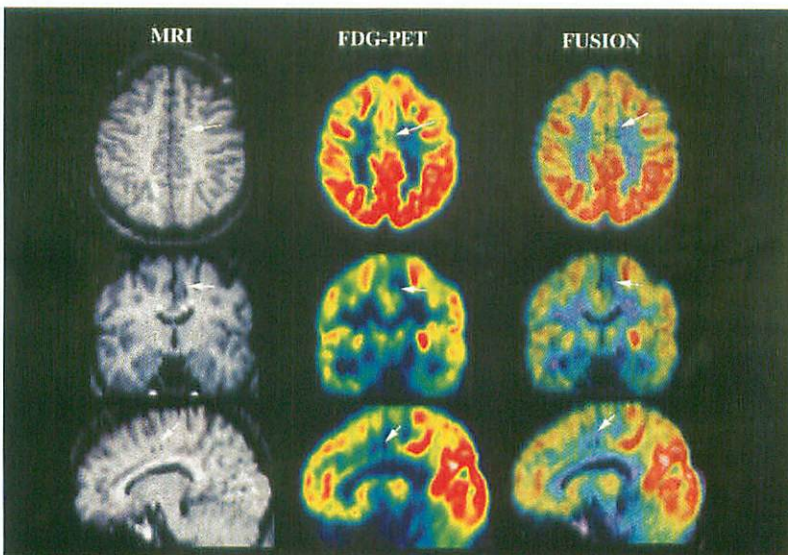


Fig.2

Fusion technique of PET and MRI images in the same case as in Fig.1 made focal decreased glucose metabolism clear in the left supplementary motor area (arrow).

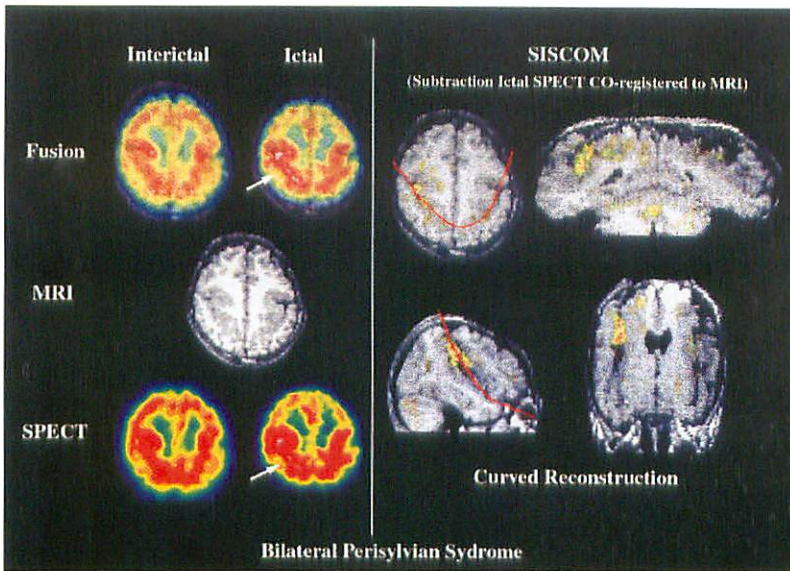


Fig.3

Fusion images of interictal and ictal SPECT images and MRI in a 12-year old girl patient with bilateral perisylvian syndrome. Focal ictal increase of blood flow was observed in the polymicrogyria on the right perisylvian area. Difference images between ictal and interictal SPECT (subtraction ictal SPECT co-registered to MRI ; SISCOM) and those curved reconstruction images revealed clear-cut ictal focal increase on the right perisylvian area.

る。宇野らは漢字書字障害児において、成人での漢字書字障害における責任病巣である側頭葉後下部を中心に機能障害が存在する可能性があるという^{6,7)}、形態学的変化がないためにMRIでは検出できない機能異常をSPECT/PETは検出しうると考えられる。これらの核医学検査は今後、学習障害児の教育、リハビリテーションに貢献できるかもしれない。

データ解析法

従来の脳核医学画像診断は、頭部CTやMRIなどと同様に主として視察と関心領域の解析によって行われてきた。しかし、定量的な様々なパラメータの表現が可能な核医学画像の潜在性を十分に活かし切っているとは言い難い。

最近、Statistical Parametric Mapping (SPM)^{8,9)}が画像解析に多く用いられるようになってきた。SPMは、形態の異なる各個人の脳機能情報を、Talairachの標準脳に合うよう

に変形することによって脳形態の個人差をなくし、さらに8~20mmのフィルタをかけることでノイズと脳機能局在の個人差を吸収する。これらの操作により、脳画像のボクセル単位での統計検定が可能となった。脳局所の各ボクセル毎のt検定を行うことにより、賦活によって有意に血流が変化した部位(Fig.4)やグループ間で血流に有意の差がみられる部位などを検出する。さらに、局所脳血流と年齢や症状評価スケールなどの相関を求めることも可能である。得られたt値は標準正規分布に従うZ値に変換後、3次元脳上の投影図として表示される。この方法は、局在診断の精度を飛躍的に向上させ、世界的な標準手法となりつつある。

SPMでは、各人の脳の定量値そのものを扱うことが望ましいが、例えば、脳血流は様々な要因によって個人間および個人内変動が大きい。そのため、その全脳血流量を50 ml/100 g/minに正規化することによって、微細な局所脳血流量の変

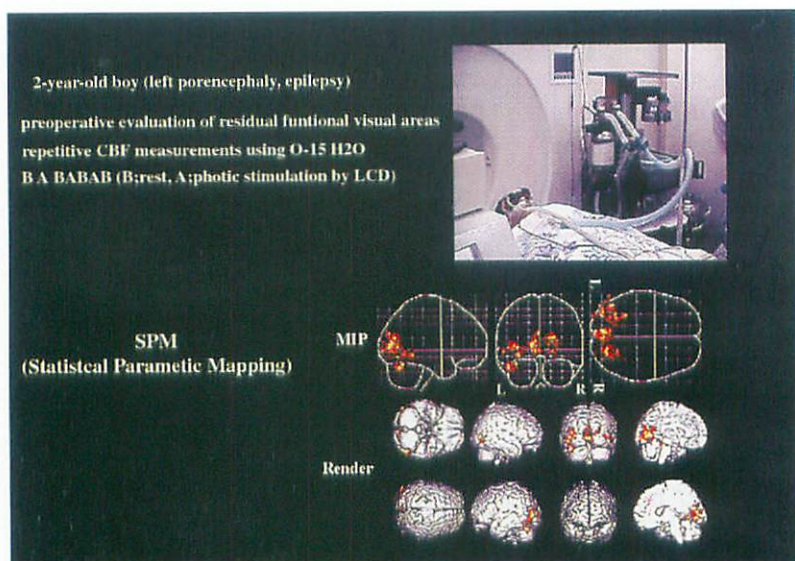


Fig.4

Visual photic stimulation of a 2-year-old boy with porencephaly on the left side activated the bilateral occipital lobes under general anesthesia. Preoperative PET flow studies using $H_2^{15}O$ were undertaken to evaluate residual functional visual areas and analyzed by statistical parametric mapping (SPM).

動や差違、相対的な脳血流分布としても解析することができる。

PET/SPECTによる神経伝達物質・受容体のイメージング

神経伝達物質・受容体のイメージングは、主にPETにより行われてきたが、近年は一般臨床での利用をめざしてSPECT製剤の開発およびその臨床応用に関する研究が盛んになってきている。

1. 中枢性ベンゾジアゼピン受容体

本邦で既に臨床治験が終了し、近々に保険適用が期待される神経伝達機能イメージングとして ^{123}I -Iomazenilによる中枢性ベンゾジアゼピンイメージングが挙げられる¹⁰⁾。ベンゾジアゼピン受容体は中枢性と末梢性のサブタイプがあり、脳において中枢性ベンゾジアゼピン受容体は主に神経細胞に、末梢性ベンゾジアゼピン受容体は主にグリア細胞に存在する。この中枢性ベンゾジアゼピン受容体に対するイメージング用剤として、本邦で既に臨床治験が終了して

いる ^{123}I -Iomazenilが挙げられる。 ^{123}I -Iomazenilは中枢性ベンゾジアゼピン受容体のantagonistまたはpartial inverse agonistとしての薬理的性質を有する。その中枢性ベンゾジアゼピン受容体に対する親和性、特異的結合はPETで用いられる ^{11}C -flumazenilよりも高く、投与2~3時間後には特異的結合部位を反映した画像となる。すなわち、大脳皮質、小脳皮質の集積は高いが、基底核や脳幹部の集積は低く、白質の集積は極めて低い。神経疾患への臨床応用としては、てんかん焦点の検出が挙げられる。ベンゾジアゼピン受容体はGABA_A受容体と共役し、またシナプス抑制に関与するGABA-ベンゾジアゼピン複合体のマーカであるため、てんかん焦点でこの受容体数の減少が検出される。中枢性ベンゾジアゼピンイメージングで検出される集積低下部位は、 ^{18}F -FDGによる糖代謝でみられる発作間欠期の集積低下部位より狭く限局しており、焦点の局在をより明瞭化する。

2. ドーパミンD₂受容体

ドーパミンD₂受容体に対しては、¹²³I-BZMおよび、それよりも親和性が4倍ほど高い¹²³I-ヨードベンゾフラン(IBF)が開発された¹¹⁾。¹²³I-IBFはD₂レセプタに加えD₃レセプタにも同様な親和性を有するとされている。このリガンドを用いて、パーキンソン病と線条体黒質変性症などの症候性パーキンソニズムとを鑑別することが可能である。パーキンソン病では線条体への集積が保たれているが、症候性パーキンソニズムでは低下する。

3. ドーパミントランスポータ

ココインの結合部位でもあるドーパミントランスポータは神経終末に存在し、シナプス間隙に放出されたドーパミンを神経終末に再取り込みして神経伝達を終了させる働きを持つ。近年、このトランスポータのイメージング用剤が開発され、ドーパミン神経細胞のマーカーとして研究が進んでいる。¹²³I-β-カルボキシヨードフェニルトロパン(¹²³I-β-CIT)はセロトニン(5HT)とドーパミンの両方のトランスポータイメージング用剤である¹²⁾。前者は投与後1~3時間の早期の画像から得られ、後者は投与1日後の後期の画像から得られる。神経疾患への臨床応用としては、ドーパミントランスポータイメージングによるパーキンソン病の早期診断と重症度診断が可能であり、特に被殻で強い集積低下がみられる。

おわりに

核医学の最大の特徴は、目的に応じたトレーサの使用により、種々の情報を区別して表現できることにある。今後、脳の核医学の主力は脳血流/代謝から神経伝達機能イメージングに移行していくものと期待される。これらの核医学的機能情報をMRIなどで得られた情報と相補的に用いることにより種々の小児神経疾患の治療に直結した情報を得ることが可能となると思われる。

稿を終えるにあたり、貴重な症例の御教示をいただきました当センター武蔵病院、小児神経科および脳神経外科の諸先生に深謝いたします。

●文献

- 1) 松田博史：脳、シンチグラムアトラス—正常像とピットフォール—、久保敦司編、東京、金原出版 1997：p15-30.
- 2) Chugani HT, Phelps ME：Maturational changes in cerebral function in infants determined by 18FDG positron emission tomography. *Science*；231：840-843.
- 3) Duncan JS：Imaging and epilepsy. *Brain* 1997；120：339-377.
- 4) O'Brien TJ, So EL, Mullan BP, et al：Subtraction SPECT co-registered to MRI improves postictal SPECT localization of seizure foci. *Neurology* 1999；52：137-146.
- 5) Happe F, Ehlers S, Fletcher P, et al：'Theory of mind' in the brain. Evidence from a PET scan study of Asperger syndrome. *Neuroreport* 1996；8：197-201.
- 6) 宇野 彰, 加我牧子, 稲垣真澄：漢字書字に特異的な障害を示した学習障害の1例。脳と発達 1996；27：395-400.
- 7) Kaneko M, Uno A, Kaga M, et al：Cognitive neuropsychological and regional cerebral blood flow study of a developmentally dyslexic Japanese child. *J Child Neurol* 1998；13：457-461.
- 8) Friston KJ：Analyzing brain images：principles and overview. *Human Brain Function*. Ed by Frackowiak RSJ, Friston KJ, Frith CD, Dolan RJ, Mazziotta JC. San Diego, Academic Press, 1997：p25-41.
- 9) 福山秀直：SPM (statistical parametric mapping)の概要とその応用。映像情報(M) 1998；30：1095-1101.
- 10) Beer HF, Blauenstein PA, Hasler PH, et al：In vitro and in vivo evaluation of iodine-123-Ro 16-0154：a new imaging agent for SPECT investigations of benzodiazepine receptors. *J Nucl Med* 1990；31：1007-1014.
- 11) Kung MP, Kung HF, Billings J, et al：The characterization of IBF as a new selective dopamine D-2 receptor imaging agent. *J Nucl Med* 1990；31：648-654.
- 12) Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, et al：N-w-Fluoroalkyl analogues of (1R)-2 β-carbomethoxy-3 β-(4-iodophenyl)tropane (β-CIT)：radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. *J Med Chem* 1994；37：1558-1561.