

平成25年度 日本放射線技術学会中国・
四国部会 核医学研究会
(第31回 核医学夢工房)

日時：平成26年1月25日(土)

場所：岡山市勤労者福祉センター大会議室
当番世話人 県立広島病院 見田 秀次
済生会山口総合病院 檀村 紳也

1. ドパミントランスポーターシンチグラフィダットスキャン®静注について
日本メジフィジックス株式会社 中
四国支店 岡山営業所 大門 憲弘

2. 心筋 SPECT 収集における補正効果の検討
JA 広島総合病院 高畑 明 先生

3. 特別講演
13N標識アンモニアを用いた心筋血流 PETを始めて
医療法人聖比留会 セントヒル病院 放
射線部 玉井 義隆 先生

1、ドパミントランスポーターシンチグラフィダットスキャン®静注について
日本メジフィジックス株式会社
中四国支店 岡山営業所 大門 憲弘

<はじめに>脳内ドパミントランスポーターのイメージング製剤である「ダットスキャン®静注」が本年1月末に発売された。本剤は黒質線条体ドパミン神経の脱落を直接可視化することができ、パーキンソニズムを呈する神経変性疾患の早期診断能の向上が期待されている。

<薬剤>ダットスキャン®静注(以下、本剤)は、1バイアル(2.25mL)中に有効成分のイオフルパン(¹²³I)を検定日時において167MBq含有する注射剤である。効能又は効果は、「パーキンソン症候群(以下、PS)お

よびレビー小体型認知症(以下、DLB)の診断におけるドパミントランスポーター(以下、DAT)シンチグラフィ」である。また、用法及び用量は「通常、成人には本剤1バイアル(111~185MBq)を静脈内投与し、投与後3~6時間に頭部のシンチグラムを得る」となっている。本剤を用いたSPECT検査によりDATの分布を画像化し、黒質線条体ドパミン神経の脱落(以下、SDD)の有無を確認することができる。

<臨床的有効性>1. PS

PSは、パーキンソン病(以下、「PD」)の4大徴候である安静時振戦、固縮、無動、姿勢反射障害のうち2つ以上を呈する疾患の総称である。パーキンソン症状やそれに類似する症状を呈する運動障害疾患はSDDを伴うものと伴わないものに大別され、SDDを伴う疾患(PD、進行性核上性麻痺(以下、「PSP」)、多系統萎縮症(以下、「MSA」))は、基本的に抗PD薬による治療の対象となる。PDの臨床診断基準として、本邦では1996年の厚生労働省特定疾患調査研究班(神経変性疾患に関する調査研究班)の診断基準が用いられており、当該診断基準における主要な診断指標は、臨床症状(PDの4大徴候の出現)及び治療所見(抗PD薬による症状改善)である。しかしながら、PDの病初期ではパーキンソン症状が非定型であるか又は軽度に出現し緩徐に進行するため、診断に時間を要する。PS確定例を対象とした国内外の臨床試験の結果から、本剤を用いたSPECT検査により、既存の検査方法では得ることが困難なSDDの有無に関する情報が得られ、PSの診断精度が向上することが示されている。具体的には、PDの4大徴候のうち1つは確認されるが別の主症状

の有無を判断することが困難な患者、4 大徴候のうち 2 つが確認されるが抗 PD 薬の反応性があまり見られないか又は判断が困難な患者等が想定される。

本剤の上市とともに今後想定されるPSの初発診断の流れとして、パーキンソン症状を呈する又は類似の症状を呈する患者は主に神経内科を受診し、薬剤性パーキンソニズム、典型的な本態性振戦（以下、「ET」）、血管性パーキンソニズム等が除外された患者に対して、本剤を用いたSPECT検査が実施されると想定される。また、PSと診断された患者においては、病態進行、病態生理の評価のため、必要に応じて本剤によるフォローアップ検査が実施されると推定される。近年、複数の臨床研究において、PDの治療では抗PD薬による早期の治療開始によって予後が改善されることが示されており、早期治療開始が主流になっている。しかしながら、SDDを伴わない運動障害疾患の場合、外科的手術、抗PD薬以外の薬物療法等を第一選択とするため、SDDの有無を早期に確認することのできる方法が求められている。

そのため、発症の早期から疾患の特徴に合わせた治療及びケアを行うために、抗 PD 薬の治療対象となる疾患を正確に鑑別することは非常に重要である。また、臨床症状等から PS の診断が確定した患者に対しても、本剤を用いた SPECT 検査によって病態進行の程度を客観的に示すことにより、抗 PD 薬の効果が通常の用量では見られない場合における抗 PD 薬増量の判断等、病態生理に基づいた適切な患者管理や、患者自身が病識を持つことによる治療への積極的な参加等が可能になると考えられる。

2. DLB

DLBには特徴的な臨床症状が複数あり、初期には認知機能障害が目立たないことも多く、パーキンソン症状が初発症状である症例も多い。DLB 患者で初診時に見られる中核症状のとして、動揺性の認知機能、幻視、パーキンソン症状が報告されている。また、示唆症状であるレム睡眠行動障害は中核症状に先行して出現することが多いとされる。既存の臨床診断のみでは誤ってADと診断してしまう可能性のある症例に対して、本剤を用いたSPECT 検査を実施することにより、診断精度が向上し、適切な治療法の選択に有用な情報を提供できることが期待される。また、中核症状が見られなくてもレム睡眠行動障害が明確に見られる症例において、DATシンチグラフィによってSDD が確認できれば、DLB を強く疑う症例として治療方針の決定（抗精神病薬の使用及び転倒への注意等）に有用な情報となることが期待される。

認知症の診断において、アルツハイマー型認知症（以下、AD）との臨床症状及び病態の重なりを考えた場合、DLB 特有の臨床症状の責任病巣に関する客観的な情報を提供する技術は、剖検診断に近い情報を与えることから、DLB をより正確に診断することができる検査方法として本剤は有用と考える。DLB では主要な臨床症状（認知症症状及びパーキンソン症状）の責任病巣にレビー小体（以下、「LB」）が必発するため、LBの出現は発症機序に重要に関わっているとされる。しかしながら、脳内に出現したLB を生前に非侵襲的に検出する技術はない。したがって、LBの好発部位であり、かつ高い頻度でDLB の臨床症状の責任病巣となる部位に関する情報を得ることがDLB

のより正確な診断に繋がる。このような条件に合致する部位の一つが黒質であり、日本人DLB 患者の病理診断学的研究においても、臨床診断上でDLB と診断される22症例のうち20 例 (91%) で黒質の神経脱落が確認されている。以上を踏まえると、本剤による画像検査でSDD の有無を検出することは、DLB をより正確に診断するための検査方法として期待できる。

<本剤の使用に際して>本剤の使用にあたり、欧州核医学会及び米国核医学会がそれぞれ2009 年及び2011 年に公開したガイドライン等を活用し、本剤を用いたSPECT検査における画像収集条件、画像再構成条件、読影上の注意点及び定量的指標の算出方法等を情報提供する予定である。その内容の一例として、頭の傾きが適切に補正されていることを確認する必要があり、左右に傾きがある場合、線条体への集積の対称性について判定を誤る恐れがあるとの画像読影上の注意点が盛り込まれている。

米国のガイドライン及びDATイメージングに関する報告では、読影上の注意点として、本剤の線条体への集積は正常例においても加齢と共に5~7%/10年で低下すること、正常例においても線条体への集積に軽度な非対称性があり、加齢により被殻の一部の集積が低下すること、ETにおいて線条体のDATの発現低下がある程度示されていること、及びADにおいては、通常は正常、又は軽度に集積が低下していることが記載されている。

また、一般的にPDでは線条体への本剤の集積に左右差が生じることや、被殻での集積低下が尾状核に比べてより顕著であることが知られており、集積低下の視覚的評価

が容易な場合が多い。一方、DLBでは左右の対称性及び集積の形状（三日月型又はカンマ型）が保たれたまま線条体全体の集積が低下するパターンがあることが報告されている。

<定量的評価>本剤による SPECT 画像の視覚的判定は、読影者の経験に大きく依存するため、読影者間で判定にばらつきが見られることがある。より客観的に判定を行う方法として、視覚的な判定に定量的な指標を加味することが推奨されている。特に視覚的評価のみでは判定に迷うような症例においては、SBR (Specific Binding Ratio : 線条体/背景組織比) のような定量的指標を加味した判定を行うことにより、診断精度が向上することが報告されている。今後、これらの定量値を計測する定量解析ソフトウェアを開発し提供していきたいと考えている。

<まとめ>今後、弊社では本剤の適正使用を図るとともに、本剤が臨床現場で真に価値のある検査であることを証明していきたい。幸い、日本では欧米と異なり従来からヨード製剤を用いた「脳 SPECT 検査」に対する経験が豊富であり、診断に適した画像の作り方や定量値の算出など、日本の先生方が有する診療技術を最大限に活かしてDAT シンチグラフィの価値を高めていくことをお手伝いしたいと考えている。それによって、本剤を用いた SPECT 検査の実施可能施設にとっては、SPECT を保有しない近隣の施設からの DAT シンチグラフィ検査依頼を受ける事により、病院の高い専門性を活かした経営上の優位性をお示しできるのではないかと考えている。

2、心筋 SPECT 収集における補正効果の検討

ひろしま核医学技術検討会
高畑 明

ひろしま核医学技術検討会では広島県内の核医学施設を対象に心筋 SPECT 画像について、過去に様々な調査検討を行ってきた。近年、各装置メーカーから CT 補正、分解能補正などを組み込んだ装置が発売され、その補正方法を組み合わせることで、心筋 SPECT 画像はひと昔前と比較し、装置、施設間の画像の違いがより顕著となったと考えられる。

広島県内には H24 年 7 月の時点で、広島大学病院：Bright View X(HITACHI)、広島鉄道病院：Infinia Hawkeye 4 (GE)、広島赤十字原爆病院 Symbia T16(SIEMENS)、福山循環器病院：Discovery NM530c (GE)、県立広島病院：Symbia T16(SIEMENS)の 5 施設 4 機種が稼働しており、これらの機種を対象に施設間の画像の違いについて検討した。評価に用いた被写体は心臓肝臓ファントムとし、封入核種は多数の補正方法を選択できる ^{99m}Tc を用いた。

実験方法

- ① 心臓肝臓ファントムの左心筋容器部に臨床の取り込み量(11.1MBq)の ^{99m}Tc を封入し、臨床はメーカー推奨の収集条件にて、臨床条件と散乱、減弱、分解能補正を組み合わせた全ての再構成条件にて画像出力し、サーカムフィレンシアルプロファイルカーブにて心筋の均一性の評価した。
- ② 同一のファントムデータを用い、ショートアキシアル断面の側壁部のプロファイルカーブから心筋厚を評価した。

※①②実験には LEHR コリメータを用い収集範囲 360 度、60view、25sec/view にて収集し、FBP にて再構成した画像を比較条件とした。

- ③ 心臓肝臓ファントムの心筋容器をファントムから取り除き、縦隔部に ^{99m}Tc を封入し、縦隔部の平坦度をアキシアル断面で評価した。
- ④ 心臓縦隔部内容内面に円柱線源 (50mm ϕ 5cm) の線源を前壁、側壁、下壁、縦隔壁に相当する箇所に貼付し、線源の強度をその最大カウントにて評価した。

結果考察

各施設の補正付き臨床条件と基準条件にて 360 度収集した正常心筋シンチ画像のサーカムフィレンシアルプロファイルカーブを比較した場合、補正の無い FBP 処理に見られる下壁のカウント低下は補正をすることで改善したが、施設間のカウント分布は FBP と比較し違いがみられた。

心筋の厚さを心筋側壁部の FWHM で評価した場合、施設条件に分解能補正を用いている広島赤十字病院の心筋厚が基準条件と比較し 27%薄くなった。

縦隔部に満たした線源のアキシアル断面の平坦度について垂直方向のプロファイルカーブで評価をした結果は、infinia では FBP で再構成したものと、補正付きの OSEM で大きな差はなかった。symbia ではファントム中心のカウントが前面(前壁)より高くなり、過補正となった。また BrightView では線源を封入した縦隔部の辺縁にカウントが中心部と比較し 10~20%高くなった。

SI 積を変化させ縦隔の 4 か所に配置した円柱線源のカウントを評価した場合、infinia は SI 積が 10 以上で 4 か所の線源

とも一定のカウントに収束したが、Symbiad はSI 積を大きくすることでカウントが大きく変化し、SI 積が 70 付近で反転する結果となった。また、brightView ではSI 積 40 以上でほぼ収束したが、前壁部と側壁部に相当する位置に配置した線源カウントはSI 積の増加に伴い低下した。

心筋 SPECT における減弱、散乱、分解能補正はその組み合わせにより、正常心筋の区域ごとの均一性を変化させる可能性があり、施設間で正常心筋を比較した場合、施設間の違いは多くなると考えられる。心筋 SPECT における減弱、散乱、分解能補正は、心筋のカウント分布容易に変化させることを理解し、慎重に利用する必要があると考えられる。

3、 ^{13}N 標識アンモニアを用いた心筋血流 PET を始めて

医療法人 聖比留会 セントヒル病院
玉井義隆

平成 24 年 9 月に JFE 社のアンモニア合成装置 Lab-CUBE NH_3 が当院に導入され、平成 25 年 3 月に SIEMENS 社製の PET-CT 装置である Biograph mCT とアンモニア心筋血流 PET 定量解析ソフト syngo.MBF、cedarsMBF が導入された。それに伴って、保険適応となったアンモニア心筋血流 PET の検査を始めましたので、 $^{13}\text{NH}_3$ の合成から検査、臨床例とまとめましたので、報告する。

アンモニア合成

アンモニア製造法としては、エタノール添加による直接法（イオン交換法）が用いられている。この方法では、原料（ターゲット）である蒸留水に少量のエタノールなどの有機性ラジカルスカベンジャを加え、

陽子を照射して $^{16}\text{O}(\text{p}, \alpha)^{13}\text{N}$ 反応によってターゲット内で直接アンモニアを製造する。その後、ターゲット水を陽イオン交換樹脂でトラップして洗浄・溶離を行う事で ^{13}N アンモニア溶液の合成完了となる。

医療機器として定められている品質検定は、 ^{18}F -FDG とほぼ同様だが、ホルムアルデヒドの測定が追加となっている。

^{13}N は半減期が短いので、検査の都度にサイクロトロン照射・アンモニア合成の作業を行う。

アンモニア心筋血流 PET

^{13}N アンモニア注射剤は、静脈投与早期に心筋組織に高い摂取率で取り込まれ、グルタミン合成酵素によりグルタミンに代謝されて、心筋組織に保持される。血液中の ^{13}N アンモニアはすみやかに消失することから、投与後早期に優れた心筋血流イメージが得られる。

$^{13}\text{NH}_3$ の初回循環における心筋抽出率は、安静時血流量で 80~90% と高く、負荷時血流量でも 60% 程度である。心筋血流量に対する $^{13}\text{NH}_3$ の血流追従性は、 ^{15}O - H_2O と比較すると高血流領域で劣るが、その他の心筋血流製剤 (^{201}Tl 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI、TF、 ^{82}Rb) より良い。

当院の検査方法は投与直後から心筋血流定量解析の為の Dynamic 収集と心電図同期 Gated 収集と Static 収集を List mode で行う。それを安静時と薬剤負荷時（アデノシン）の二回撮影を行う。安静と負荷の投与間隔は 50 分以上開ける。投与量は 370~555MBq、投与方法は ^{13}N アンモニア溶液 6 cc を 30 秒間注入 (0.2ml/sec) 後、生理食塩水 12 cc を同じ投与速度で後押し投与する。

アデノシン負荷は $120 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ で6分間シリンジポンプにて持続投与する。6分間持続投与中の3分経過時に ^{13}N アンモニア溶液を投与して撮影を開始する。ここで、アンモニア検査開始時の空間線量率を簡単に測定してみると、PET-CTガントリ近接のアンモニア投与装置やシリンジポンプ周辺は $50\sim 100 \mu\text{Sv}/\text{h}$ と高線量率となっているので、不要な被曝をしないように気を付ける。

使用装置はBiograph mCTで、再構成条件はTOF+OSEM (subset21、iteration2)、gaussian filter 6mm、Matrix 128×128 でzoom2.5 (pixel size 2.55mm)で行っている。撮像時間は20分間のList mode収集で、Dynamic収集のframeは、 $10\text{sec}\times 12\text{frame}$ 、 $20\text{sec}\times 3\text{frame}$ 、 $30\text{sec}\times 6\text{frame}$ 、 $180\text{sec}\times 1\text{frame}$ で行っている。

心筋血流定量解析ソフトは、syngo.MBFとcedars MBF (cedars2012)を用い、安静時と負荷時の血流量MBF (myocardial blood flow)と血流量の比(アデノシン負荷時のMBF/安静時のMBF)である心筋血流予備能MFR (myocardial flow reserve)を算出する。求めたMBFとMFRをそれぞれpolar map上に分布表示させて、視覚的・数値的に心筋虚血を評価する事が出来る。

その他、Syngo.MBFは体動補正と残留放射能補正の機能がある。体動補正はDynamic frame毎に心筋領域を微調整して、体動を補正する機能で、患者によっては大きく定量値の変化があるので注意が必要である。残留放射能補正については、当院での検査状況では、安静と負荷との投与間隔が1時間以上空くため、残留放射能はほとんどなく定量値への影響はなかった。

次に画像再構成法の違いによる定量値の変動を検討してみた。FBP法とTOF+OSEM法の定量値を比較すると、傾きは1.01、 $R^2=0.9882$ と非常に高い相関となった。また、gaussian filterによる定量値の変動は、gaussian filterを緩くする事で、定量値は低くなる傾向となった。

syngo.MBFとcedars MBFのMFRを比較すると、相関は高いが、cedars MBFの方が高値を示す結果となり、それぞれのソフトの定量値の傾向を把握して、解析結果、読影を出すことが望まれる。

その他の解析結果としては、cedars2012にて、心筋SPECTと同様なQGS解析、位相解析が得られる。

臨床例

アンモニア心筋血流PET検査を実施後、局所虚血が疑われる症例をCAGでfollow upした例を紹介した。SPECT装置と比較して、感度・分解能が高く、減弱補正の効果により、 ^{201}Tl 心筋SPECT検査で起こる下壁のカウント低下が少なく、視覚的にも虚血を評価しやすい。また、アンモニア検査では、血流量(MBF)・心筋血流予備能(MFR)を数値として表示できるので、三枝病変や全体的な心機能・心筋血流の低下の評価を行う事が出来る。当院では透析患者が多いので、相対的な心筋血流検査では分かりにくい心筋予備能の評価に役立っている。

アンモニア心筋検査PET検査は全国的にはまだ始まったばかりですので、画質の向上、最適化、安定した検査とする為に検討すべき点多々あると思いますが、今後もさらなる検討を重ねて、より良い検査に出来ればと思う。

以上