

リレー講座

診療に役立つ核医学の基本—専門医試験も見すえ—
「脳神経核医学 基礎編」

百瀬 敏光 MOMOSE Toshimitsu

《はじめに》

脳神経系は非常に複雑な構造と機能を有している。脳神経系核医学の修得においては、解剖学、生理学、生化学など臓器自体の基礎知識を十分に理解しておくことが必要である。さらに疾患の病態を十分に理解し、病態を探るのに最適な放射性トレーサと撮像法、画像解析法を選択して検査を施行することが重要である。本稿では(1)脳機能解剖学と生理学、(2)放射性薬剤の種類と特徴、(3)定量法と統計画像解析を中心に概説する。

《脳機能解剖学について》

脳機能は精緻に構築された脳構造に立脚している。従って、脳形態、脳解剖学の三次元的な広がりや位置関係に関する知識を十分に理解しておく必要がある。最新のPET装置では、脳回、脳溝がきれいに描出されているものもあるが、大部分のSPECT、PET装置は、小さな脳構造(皮質厚2-3mm)に比して、装置分解能が十分でないため、大脳皮質が、一本の厚い帯状の構造として描出されることが多い。そのため、撮像断面から部位を同定することは必ずしも容易ではない。任意の横断面でどのような構造が描出されるか、CT、MRIのアトラスなどを活用し十分に習熟しておく必要がある。

PET・SPECT用に脳形態解剖学・機能解剖学を学習するための手元に置いておきたい参考書物として以下のものがある。

- ・ 松井孝嘉 平野朝雄 CT scan 診断のための脳解剖図譜 医学書院
横断断面のみだが、OM平面からの角度変化に対応した解剖図譜
- ・ 脳の機能解剖と画像診断
Klinische Neuroanatomie und kraniale

Bilddiagnostik Hans-Joachim Kretschmann, Wolfgang Weinrich (真柳佳昭 訳) 医学書院
矢状断、前額断、軸位断の3方向の図譜が記載されていること、神経機能系の解剖学が各断面における位置とともに記載されていること、化学的な神経解剖学も加えられている。

- ・ Jean Talairach and Pierre Tournoux. Co-Planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain, Thieme

多くの脳統計画像解析において標準脳座標フレームとなっている脳アトラス。

《脳生理学・生化学について》

脳生理学、生化学はまだ全容が十分に解明されたわけではないが、脳核医学を理解するために必要な知識として、(1)脳機能と血流、代謝との関係、(2)脳血流、代謝の変動要因、(3)疾患によってこれらがどう変化するかを理解しておく必要がある。

全脳の血流量と酸素消費量

N₂O法で求めたヒトの脳血流量は、ほぼ50ml/100g/minである。脳重量を約1,500gとすると全脳血流量は750ml/minとなり、安静時心拍出量の約15%にあたる。脳酸素消費量は、約3ml/100g/minで、全脳では45ml/minとなり、安静時全身で消費される酸素のほぼ20%にあたる。正常脳組織においては、局所脳血流量と局所酸素消費量は概ね相関している。

脳血流量とCO₂分圧

脳組織のCO₂分圧の上昇は脳血管を拡張し、CO₂分圧の低下は収縮を引き起こす。PaCO₂増加のほう、低下のほうより顕著な反応を引き起こす。20mmHgから40mmHg(正常)までは約2-3%/mmHg、40mmHgから80mmHgの範囲では、約

東京大学大学院 医学系研究科 生体物理医学専攻 放射線医学講座 核医学分野

〒113-0033 東京都文京区本郷7-3-1

TEL.03-3815-5411 FAX. 03-5800-8678 E-mail: tmomo-tky@umin.ac.jp

Division of Nuclear Medicine, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

4.5%/mmHg 程度の変化が起こる。動脈血酸素分圧の変化は、炭酸ガス分圧の変化に比しはるかに小さい。

脳血流の自動調節

脳血流量は、脳の動静脈圧較差、脳血管抵抗、血液の粘性によって影響をうけると考えられるが、健康な状態では、脳血流量や脳酸素消費量は、あまり変動しないよう一定の自動調節能が備わっている。PaCO₂がほぼ正常なレベルにあるとき、血圧低下が生じても脳血流量はほとんど変動をきたさない。平均動脈圧が60mmHgから150mmHgの範囲で変動しても脳血流量はほぼ一定となるよう組織炭酸ガス濃度や血管抵抗などを介して調節されている。

脳機能とグルコース代謝

脳は必要とするエネルギーの大部分をグルコースに依存している。脳局所の活動性の増加は、局所脳糖代謝の増加を伴う。脳におけるグルコース消費は神経細胞自体よりはシナプスでの活動に伴う消費の方が大きく、脳における糖代謝の亢進は、主にシナプス活動の増加を反映していると考えられている。一方、グルコースの脳内貯蔵量は少ないため、短時間の低血糖でも脳に重大な障害を与えうる。血液脳関門を構成している脳微小血管には血液から脳へのグルコース輸送を担当するGLUT1(膜12回貫通型の糖タンパクで促進拡散型のグルコーストランスポーター)が高レベルで発現しており、脳へのグルコース輸送の主たる担い手となっている。このGLUT1によるグルコース輸送はインスリン非依存性である。

問題 ヒトの脳血流について正しいのはどれか。(第1回各論 問6)

- 全脳の血流量は約 50 ml/min/100 g である
- 脳血流量が一定に保たれる血圧の下限は正常な血圧の人より高血圧の人の方が低い
- 炭素ガスを吸入させると局所脳血流は低下する
- 局所脳血流量と局所脳ブドウ糖代謝量には相関がない
- 血液粘度は脳血流量に影響を与えない

正解：a

脳血流の自動調節能の血圧低下の下限は、健康人では60mmHg程度とされているが、高血圧の人では、より高い血圧レベルにシフトしている。

問題 誤っているのはどれか。(第5回各論 問1)

- 正常脳での安静時脳血流量は約 50 ml/100 g/min であり acetazolamide 負荷試験での血流増加率は 30% 以上である
- 正常脳では脳酸素摂取率は全脳の部位で

も約 0.4 とほぼ一定である

- 貧困灌流(misery perfusion)の領域では脳血流量および脳血液量が低下し、酸素摂取率が増加し、酸素代謝率は保たれている
- 正常脳では動脈血酸素分圧が 10 mmHg 増加すると脳血流量は約 10% 低下する
- 正常脳では一定範囲の血圧変化では脳血流量を一定に保つ自動調節能(Autoregulation)が存在しておりその下限は約60 mmHg(平均血圧)、上限は約150 mmHg(平均血圧)であるが、高血圧者では自動調節能の下限が上昇する

正解：(3),(4)

アセタゾラミド(商品名 Diamox)は、carbonic anhydrase(炭酸脱水酵素)の阻害剤であり、主に赤血球中の炭酸脱水酵素の働きを阻害することにより、二酸化炭素が水と反応して水素イオンと重炭酸イオンに変わるのを阻害する。そのため脳組織からの二酸化炭素の洗い出しが減少し、脳組織中に二酸化炭素が蓄積することにより、血管拡張がおこり、脳血流を増加させると考えられている。アセタゾラミドの成人での投与量は通常 1 g であり、正常での脳血流増加率は30%以上である。閉塞性脳血管障害における循環予備能の評価に用いられる。

脳酸素摂取率(rOEF)については、 $rCMRO_2$ (局所脳酸素消費量) $=rCBF$ (局所脳血流量) $\times rOEF \times$ 動脈血酸素含量の関係式が成り立つ。正常脳では全脳の部位もおおよそ0.4とほぼ一定である。

貧困灌流(misery perfusion)では、組織の酸素代謝要求に比し、血流が十分に供給できない状態にある。脳梗塞急性期や、慢性内頸動脈閉塞で側副路の発達が十分でない場合にみられる。一方、贅沢灌流(luxury perfusion)は、組織の酸素代謝の需要以上に、血流が供給されている状態をさす。脳梗塞亜急性期によく見られる現象である。

問題 正しいのはどれか。2つ選べ。(第7回各論 問9)

- 正常脳において、脳局所の血流量はその部位のエネルギー代謝量と密接に相関しており、エネルギー代謝要求量が増加すれば脳血流も増加する
- 正常脳における脳酸素摂取率(OEF)は部位により異なっており、前頭葉で高い
- 贅沢灌流(luxury perfusion)の領域において、脳代謝は脳血流と同程度に増加している
- 貧困灌流(misery perfusion)の領域では酸素摂取率(OEF)が低下している
- 脳血流量測定では動脈血ガス分圧(中でもPaCO₂)を測定し評価することが必要である

正解：a, e

第5回各論 問1 とほぼ同様の内容である。脳血流量絶対値の測定により病態を評価する場合は、動脈血炭酸ガス分圧の変動がないことが前提となる。

問題 脳のブドウ糖代謝についての記述のうち正しいものを選び。(第4回各論 問4)

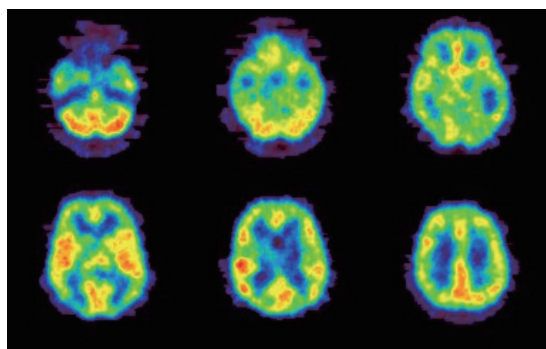
- (1) 動脈血中ブドウ糖の初回循環摂取率は酸素のそれと比較して低い
- (2) 脳の主なグルコーストランスポータはインスリン依存性である
- (3) 健常成人脳では小脳皮質のブドウ糖代謝が脳内で一番高い
- (4) 健常成人脳では側頭葉内側面のグルコース代謝は外側面と等しい
- (5) 神経細胞体の活動よりもシナプス活動のほうがブドウ糖消費が多い

正解：(1),(5)

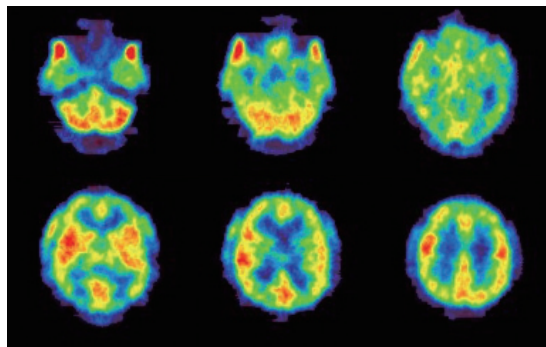
問題 22歳男性の安静時(上段)、負荷時(下段)の定量脳血流画像である。負荷として用いたものは何か。(第3回各論 問20)

- a. 視覚刺激
- b. 聴覚刺激
- c. 指運動
- d. 過呼吸
- e. 咀嚼運動

安静時



負荷時



正解：e

上段は、 $^{15}\text{O}\text{-H}_2\text{O}$ -PET による安静時脳血流像であり、正常像である。

下段は、全体の脳血流量自体はほとんど変化していないが、両側弁蓋部からRoland 領中下部に局所的な血流増加域を認める。また、脳実質外の側頭筋付近にも両側性に血流増加域を認め、顎運動に伴う、筋血流の増加を反映していると考えられる。咀嚼運動は顎運動を中心に複数の筋肉の関与する統合的な運動であり、通常両側性の運動で、大脳半球も両側性に賦活される。また中心溝周辺領域(ローランド領)のうち、上肢支配域より尾側で、弁蓋部におよぶ比較的広汎な対応支配域をもつとされる。

視覚刺激では、後頭葉(特に内側)の血流増加を認める。聴覚刺激では、側頭葉の側頭葉平面(Heschl 回)に両側性の血流増加を認める。指運動では、運動側と反対側の高位中心溝周辺領域(ローランド領)に血流増加を認める。また、一般に運動刺激では、反対側の補足運動野(前頭葉内側面で運動野の前方)と同側小脳の血流増加が観察されることが多い。過換気では、胸壁の運動を伴うが、全脳血流量の低下を認める。

上記と類似した問題が第1回に出題されている。図は省略するが、安静時と比較し、刺激時の脳血流量が広汎に低下していることがポイントである。脳全体に血流量を低下させる可能性のある負荷として過呼吸と鎮静剤の投与が挙げられる。

問題 図は脳神経系には異常のないことが確認されている50歳女性の脳血流の定量画像を示す。上段は安静時、下段は刺激負荷の状態での脳血流量である。下段の刺激負荷として可能性のあるのはどれか。(第1回各論 問17)

- (1) 手指の運動
- (2) 炭酸ガス吸入
- (3) アセタゾラミド静注
- (4) 過呼吸
- (5) ジアゼパム筋注

正解：(4),(5)

《放射性薬剤の種類と特徴》

現在、脳血流測定用として(1) ^{123}I -IMP、(2) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO、(3) $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD、の3種類の放射性医薬品がSPECT 検査で用いられている。いずれも脂溶性化合物で、初回循環時に高い抽出率で脳組織へ移行しトラップされるが、集積機序は各々異なる。これらの3つの薬剤の体内動態の時間推移、脳集積と脳血流との直線性、正常脳内集積分布が重要である。これらの特徴を理解し、疾患に応じた薬剤の選択と撮像法を決定する必要がある。

問題 脳血流検査について誤っているのはどれか。
2つ選べ。(第7回総論 問21)

- ^{123}I -IMP は静注数分後以降、脳内分布の経時的变化はほとんどみられない
- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD は静注数分後以降、脳内分布の経時的变化はほとんどみられない
- ^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD のうち、 ^{123}I -IMP は脳への集積と脳血流量との直線性が最もよいので、アゼタゾラミド負荷脳血流検査に適している
- 脳循環予備能が低下している症例では、アゼタゾラミド負荷脳血流検査での脳血流量の上昇反応は正常に保たれている
- アゼタゾラミドの脳血管拡張作用の程度は、アゼタゾラミド静注直後から経時的に変化する

正解：a, d

^{123}I -IMP は、肺に一時的にトラップされるため、脳へは20-30分程度かけて徐々に蓄積していく。また、脳血流に応じた脳組織からの洗い出しもおこる。そのため経時的な変化があることが特徴である。一方、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD では、投与数分後に脳内分布は決定され、それ以降の経時的变化は非常に少ない。したがって、「snapshot 的トレーサ」とも表現される。バルーン閉塞試験やてんかん発作時の検査に有効である。

トレーサと脳集積の直線性に関しては、一般に脳血流が高い領域ではトレーサの集積性は低下する。3つのSPECTトレーサのうち、高血流域での直線性がもっとも高いのは ^{123}I -IMPである。従って、脳血流を増加させるアゼタゾラミド負荷脳血流検査に適している。

アゼタゾラミドの脳血管拡張作用の程度は、アゼタゾラミド静注直後から経時的に変化し、10-20分後がもっとも大きい。従って、アゼタゾラミド投与10分から15分後に ^{123}I -IMPの投与することが望ましい。

問題 脳血流 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD-SPECT 正常例の脳内集積分布の記述で正しいのはどれか。(第6回総論 問23)

- 側頭葉内側(海馬)は、後頭葉より高い
- 後頭葉内側の皮質は、前頭葉皮質に比し低い
- 白質は基底核より高い
- 前頭葉皮質の集積は加齢とともに増加する
- 小児では成人に比して、小脳は大脳皮質より相対的に低い

正解：e

ECDでは、後頭葉内側皮質の集積が高く、側頭葉内側(海馬)の集積が低い。

HMPAOでは、IMP, ECDに比し、小脳の相対

的集積が高い傾向にある。

問題 脳血流検査について誤っているのはどれか。
(第4回総論 問19)

- 検査環境(明るさ、雑音、温度など)を一定にする
- 脳血流量を定量的に評価する場合は、動脈血中二酸化炭素分圧を考慮する
- てんかん誘発脳血流検査には $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD 製剤が適している
- 緊急検査には ^{123}I -IMP 製剤が適している
- ^{15}O - H_2O は繰り返し測定に適している

正解：d

脳血流検査において検査環境を十分に考慮することは重要である。光刺激や音刺激、会話などは、特定の脳部位を賦活し、血流変化を生じる。安静時の検査としては、できるだけ刺激の少ない静かな環境下での検査が望ましい。

てんかんの検査として用いる可能性のあるトレーサとして ^{123}I -IMP, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD, ^{123}I -IMZ, ^{18}F -FDGがある。てんかん発作は通常、短時間で終了するため、脳への入力時間が短くかつ取り込まれたあと、長時間とどまり、分布が変化しないものが望ましい。また、発作開始までの待機時間が不明で、発作開始直後にトレーサが投与できるよう準備しておく必要がある。上記5つのトレーサのうち、これらの条件をみたすものはECDのみである。IMP, FDGは投与後20~30分程度かけて脳へゆっくり蓄積するため、発作時のみでなく、発作直後や非発作時の状態も反映された画像情報となってしまう場合が多く、解釈がむずかしい。また、HMPAOは標識後時間とともに水溶性成分が増加していくため標識後30分以内に使用しなくてはならず、発作を待つことが困難。また、発作が始まってからの標識では注射まで時間がかかりすぎる。IMZはBZRの結合能を見る検査で通常、非発作時の検査である。発作時検査の意義は確立していない。

^{123}I -IMP 製剤は通常、前日までの発注である。緊急時に対応できるのはテクネシウム製剤で、キットでの標識が可能なものとなる。もっとも迅速に標識可能なのは $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAOである。

^{15}O 標識水は、 ^{15}O の半減期2分であるため、約20分間隔で、繰り返し脳血流測定が可能のため、賦活検査や薬剤負荷検査に適している。

問題 脳血流定量に関して誤っているのはどれか。
(第2回各論 問11)

- $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ECD によるパトバックプロット法で右上肢静脈からボラス注射した
- ^{123}I -IMP によるパトバックプロット法では入力関数を得るためROIを動脈弓にとる

- (3) ^{99m}Tc -HMPAO によるパトラックプロット法では入力関数を得るため肺に ROI をとる
- (4) ^{123}I -IMP ARG 法は標準入力関数を使用する
- (5) ^{123}I -IMP ARG 法は 1 点動脈採血が必要である

正解：(2), (3)

現在、比較的多くおこなわれている SPECT による脳血流量定量法に関する問題である。

脳血流量を定量するためには、脳組織への入力関数を知る必要がある。一般的には動脈血の時間放射能曲線が用いられる。 ^{99m}Tc 製剤は、パトラックプロット法による非採血法で定量可能だが、 ^{123}I -IMP では 1 回動脈採血による ARG 法が標準的である。

問題 脳神経受容体測定について正しいのはどれか。(第3回各論 問13)

- (1) ^{11}C -raclopride は大脳皮質における dopamine D_2 レセプタへの結合能 (binding potential) を測定するのに用いられる
- (2) ハロペリドールなどの抗精神病薬は dopamine D_2 レセプタを占有する
- (3) ^{123}I - β -CIT は dopamine トランスポータへの結合能を測定するのに用いられる
- (4) ^{123}I -iomazenil は末梢性ベンゾジアゼピンレセプタへの結合能を測定するのに用いられる
- (5) 中枢性ベンゾジアゼピンレセプタは脳内活性化ミクログリアに発現する

正解：(2), (3)

^{11}C -raclopride は線条体における dopamine D_2 受容体に対する高い親和性を有するが、大脳皮質への特異的結合はほとんどみられない。ハロペリドールなどの抗精神病薬は主に線条体における dopamine D_2 レセプタを占有する。

^{123}I - β -CIT はコカインの類似構造をもち、dopamine トランスポータへの高い親和性を有する。パーキンソン病では線条体における低下を認める。

^{123}I -iomazenil は中枢性ベンゾジアゼピンレセプタへの結合能を評価する放射性薬剤である。てんかんの焦点診断に用いられている。静注 3 時間後の画像が、受容体結合能を反映するとされる。一方、末梢性ベンゾジアゼピンレセプタへの結合能を評価する放射性トレーサとして ^{11}C -PK11195 があり、脳内活性化ミクログリアの評価に利用されている。

《脳統計画像解析について》

現在、脳血流 SPECT の解析に eZIS や iSSP などの統計画像解析手法が用いられ、広く臨床に浸

透してきている。この解析手順は、解剖学的標準化という個人個人形態の異なった脳を標準脳形態へ変換することから始まる。この解剖学的標準化は、もともと健常人を対象としたもので、脳萎縮や脳室拡大、脳溝拡大、脳梗塞、脳腫瘍など病的形態変化を伴う場合はうまく脳形態を合わせることができないことに留意すべきである。次に、標準脳座標系での正常データベースとのボクセルごとの統計処理を行う。正常データベースとしては、絶対値画像そのものを用いることも可能だが、多くの場合、全脳平均で正規化した画像を用いる。iSSP では小脳や視床を基準にした画像も同時に解析される。病変の検出力は、正常データベースの平均と標準偏差に影響される。 Z 値 = (個人の画素値 - 正常データベースの平均値) / 正常データベースの標準偏差 によって算出される Z 値を指標に異常部位を検出する。

ここでは、画像読影の基本は、あくまで「生(元)画像の視覚的評価」であることを強調しておきたい。統計画像解析法では、上述したように多くのプロセスを経るためにアーチファクトが増幅されたり、有意な微小変化が見過ごされたりする場合がある。

過去の専門医試験では、こうした点を踏まえ、統計画像解析における注意点について問われている。

問題 脳統計画像解析に関する記述のうち誤っているのはどれか。(第5回総論 問11)

- a. Z -score は平均値に対する変動を標準偏差で表したものである
- b. Z -score の変動は脳血流量絶対値の変動と同じと考えてよい
- c. 萎縮や脳室拡大の影響を考慮して統計画像を評価する
- d. 正常データベースは年齢や性を考慮して作成する
- e. 解剖学的標準化が正しく行われているかをチェックする

正解：b

問題 ある被験者の脳血流 SPECT を統計学的手法で解析を行う際の注意点について正しいのはどれか。(第2回各論 問6)

- (1) 撮像画像はすべて標準脳に変換してから解析を行うため、撮影中に頭の位置が動いても構わない
- (2) 別の日に行った同一被験者の画像を比較する場合は、カメラ視野内に脳が完全に入っていれば、撮影時の頭の位置・傾きはまったく同一でなくても構わない
- (3) 同一日に行った脳 MRI 画像がなくても解析可能である
- (4) 統計画像で異常所見が出ている場合は、た

とえ通常の断層画像上でその所見がはっきりしなくても、その部位に血流異常をきたしていると判断して構わない

- (5) SPECT 製剤はどの薬剤を用いても得られる結果はほぼ同一なので、 ^{123}I -IMP データを用いて作成された対照データベースを用いて ECD 画像の解析を行っても構わない

正解：(2), (3)

正常データベースは、同一の放射性薬剤を用いたもので、できるだけ同一の装置・撮像法で統一されたものを用いる。年齢や性別も考慮して作成する必要がある。

《おわりに》

脳神経核医学の基礎を過去に出題された日本核医学会 核医学専門医試験問題を中心に概説した。重要なことは、できるだけ多くの検査に立ち会うこと、依頼があった時点から、検査薬剤、検査法の決定、放射性医薬品の準備、検査の実施、検査前、検査中、検査後の患者様の注意深い観察をおこなうこと、できるだけ多くの臨床情報を収集し、核医学以外の画像情報も入手して、読影し、診断や治療方針に有用な情報を発信できるよう修練をつむことである。次回は1年後に臨床編をお届けする予定である。



molecular imaging の扉を開きませんか？

Biograph mCT -The world's first molecular CT-

www.siemens.co.jp/healthcare/

Answers for life.

SIEMENS

認証番号：221ADBZX00015000

クラス分類：管理医療機器（クラスⅡ）
特定保守管理医療機器：該当
設置管理医療機器：該当

TOSHIBA
Leading Innovation >>>

機能美を追求したデザインがさらに進化する。

核医学検査におけるワークフローを突き詰めて生まれたのが Symbia E のデザインです。細部にまでわたる改良が、さらなる“安心”“安全”に徹底的にこだわった新しい核医学検査を提案します。

●高画質を支える東芝オリジナルコリメータ
●国内のニーズに応える東芝製ワークステーション「GMS-7700A」

東芝メディカルシステムズ株式会社

DIGITAL GAMMACAMERA
Symbia E

<http://www.toshiba-medical.co.jp>
デジタルガンマカメラ Symbia E 認証番号:220ADBZX00100000