

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

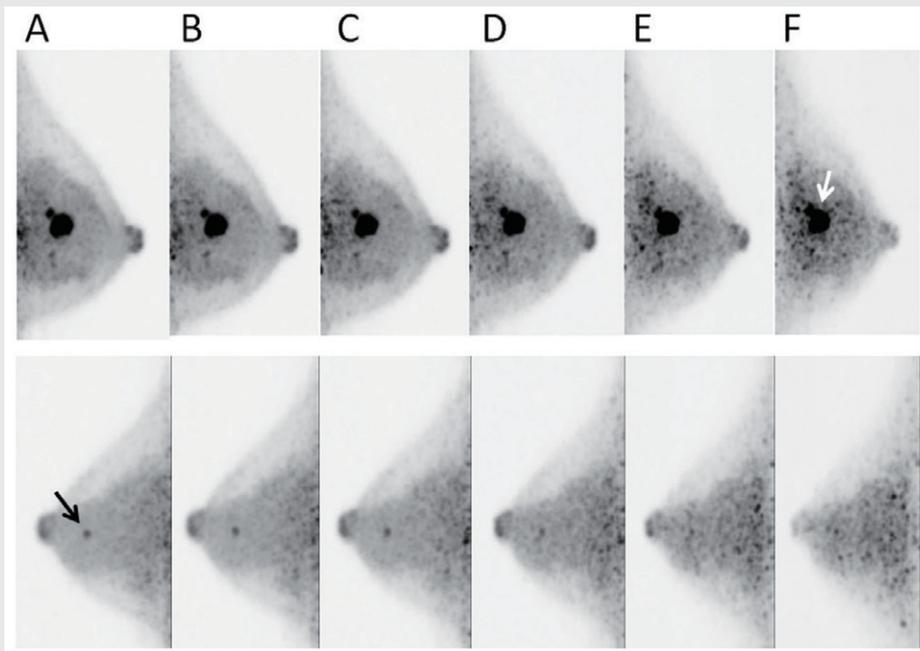
2020

Vol. 53 No. 5

9月号 65~80頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算257号(奇数月刊行)

<http://www.meteo-intergate.com>(本誌論文検索用)*See Page 71*ホームページ・Online版 www.rinshokaku.com

-
- [教育講座] ^{13}N -ammonia PETによる心筋血流評価と臨床活用 66
百瀬 満
- [総 説] 乳房専用PETの現状と課題 71
佐藤 葉子
- [研究報告] アルツハイマー型認知症治療におけるアリセプト内服効果の判定
—内服前後におけるMMSEの変化と脳血流上昇部位の評価を用いて— 76
宮沢 伸彦
-

教育講座

¹³N-ammonia PETによる心筋血流評価と臨床活用

Assessment of myocardial blood flow by ¹³N-ammonia PET and its clinical use

百瀬 満^{1) 2)} MOMOSE Mitsuru 長尾 充展¹⁾ NAGAO Michinobu

Key Words : 心臓PET, 心筋血流予備能, 心筋血流量, ammonia PET

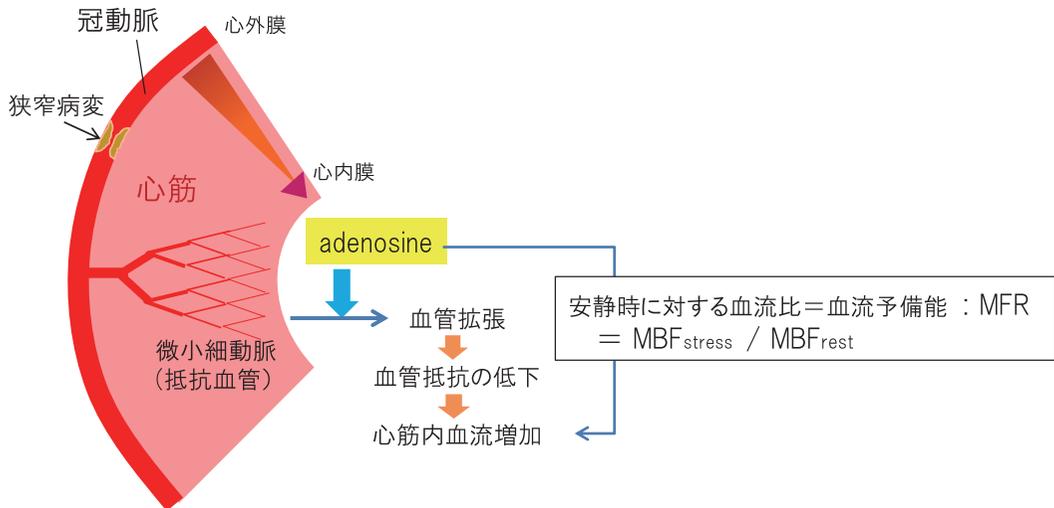
《はじめに》

SPECTによる心筋血流画像は相対的画像であるのに対し、PETでは血流の定量が可能であり、さらに高感度検出器、精度の高い吸収・散乱補正により、画質が良く、アーチファクトが少ない。アデノシン負荷・安静時イメージングを行うことで負荷、安静の局所心筋血流量(MBF)の測定、負荷/安静血流比=心筋血流予備能(MFR)を算出することができる。MFRを算出することは冠動脈の狭窄に伴う虚血現象だけでなく、心筋内微小循環を評価することであり、個々の患者の新たな病態を把握することで興味深い(図1)。本稿では2012年に保険適用となった¹³N-ammonia PET (ammonia PET)検査を取り上げ、その集積機序や臨床応用につき解説する。

《1. ammonia PETの心筋集積機序とトレーサ動態》

¹³N-ammonia (¹³NH₃)は静脈内投与後、冠動脈を通過し、心筋内微小血管内に速やかに拡散移行し、細胞内に直ちに取り込まれる。細胞内では¹³N-NH₃は、NH₃ + H⁺ ⇌ NH₄⁺の形で平衡状態になる。細胞内では、¹³N-NH₃はグルタミン合成酵素の働きによりグルタミン酸と結合し、グルタミン分子中に取り込まれる。その結果、¹³Nは細胞内に一時的に固定され細胞外への流出が止まり、最終的に細胞内外で大きな濃度差が生まれる(= metabolic trapping)¹⁾。この機序をもとに2-コンパートメントモデルで図式化したのが図2Aである。

このモデルからKを求めるための微分方程式を



MBF, 心筋血流(mL/g/min) ; stress,負荷; rest, 安静
MFR, 心筋血流予備能

図1 冠動脈、心筋内微小血管と心筋血流、心筋血流予備能の関係

1) 東京女子医科大学 画像診断学・核医学講座 〒162-8666 新宿区河田町8-1
TEL : 03-3353-8111 FAX : 03-5269-7531 E-mail : momose.mitsuru@twmu.ac.jp
Dept. of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Tokyo Women's Medical University
2) 百瀬医院 内科・循環器内科

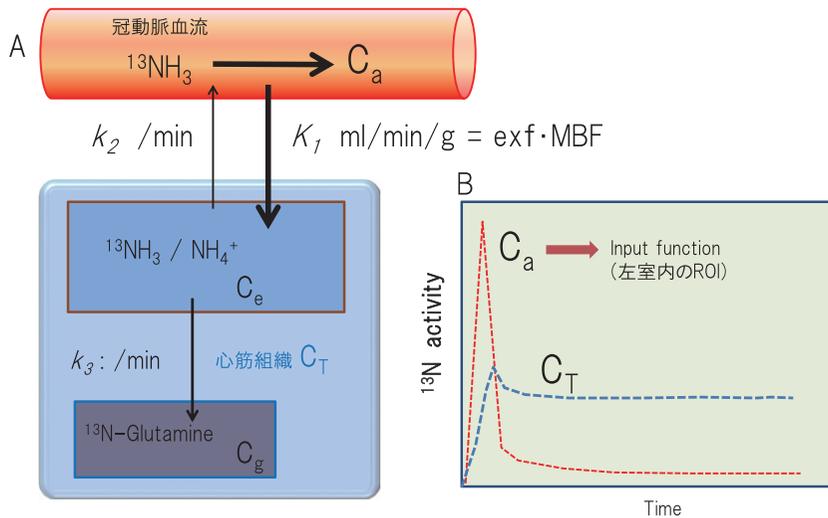


図2 ^{13}N -ammoniaの心筋内トレーサ動態モデル(A)とDynamic 収集による心筋血流の解析(B)
exf, extraction fraction(%)

立てると以下のようなになる。

$$\frac{dC_T(t)}{dt} = K_1 * C_a(t) - k_2 * C_e(t) \quad (1)$$

$$\frac{dC_g(t)}{dt} = k_3 * C_e(t), \quad (2)$$

C_T , 心筋全組織内 RI 放射能濃度; C_a , 動脈内 RI 放射能濃度; C_g , 動脈内 RI 放射能濃度; C_e , 心筋細胞内 RI 放射能濃度

ここで血流速度 K_1 を求めることが目標であるが, K_1 のおおよその計算法を理解するために K_1 に比べてかなり小さなコンスタント k_2, k_3 を無視して ($k_2 = k_3 = 0$), 上記の (1) 式を解いてみると (1-コンパートメントモデル解析),

$$K_1 \approx \frac{C_T(t)}{\int_0^t C_a(t) dt}$$

つまり, 血流速度 K_1 はおおよそ静脈内投与後の時間 t における心筋組織内トレーサ濃度を, 投与直後から時間 t までの動脈血中濃度の積分値で除した値に等しい。ここで分母に当たる積分値は入力関数 (input function) と呼ばれている。これを算出するためには投与後より連続的に左室心筋全体を撮像するダイナミックスキャンを行い, 動脈血が流れる左室内に ROI をとればよい (図 2B)。そして, 描かれた 2 つのカーブを解析することにより K_1 を得ることが出来る。しかし, ^{13}N は高血流になるほど心筋抽出率 (ExF) が低下すること

が知られており²⁾, $K_1 = \text{ExF} * \text{MBF}$ の関係が成り立つ。ここで ExF は

$$\text{ExF} = 1 - a * e^{-\beta / \text{MBF}} \quad (a=0.096, \beta = 1.033)$$

(文献 2 より)

で表され, MBF を算出する場合にはこの ExF が用いられる。

《2. 心筋血流量と心筋血流予備能の臨床的意義》

心筋血流 (myocardial blood flow = MBF) とは上述した心筋 g 当たり注がれる血流量を意味する。アデノシンで負荷をかけると心筋内微小血管が拡張して血流量は増加し, その程度は正常例では安静時の 2.5-4 倍にまで増加するがその血流比を心筋血流予備能 (myocardial flow reserve = MFR) という。一般に心筋虚血や高度な動脈硬化で心筋全体の MFR は低下するとされているが, 著者らが 75 例の虚血性心疾患患者を対象に ammonia PET を行い, MFR を規定する因子を調べたところ, 局所心筋虚血 (+), 年齢 (\uparrow), CKD (+), 安静時 RPP (心拍数 \times 収縮期血圧) (\uparrow) で MFR は低下していた。冠動脈狭窄に伴う心筋虚血が最も MFR 低下に寄与していたが, その他の因子で関与が高いと思われたのが安静時 RPP である。実は安静時 MBF は安静時 RPP に正相関することが知られている。これに対して負荷時 MBF は RPP に影響を受けない。従って, 降圧薬

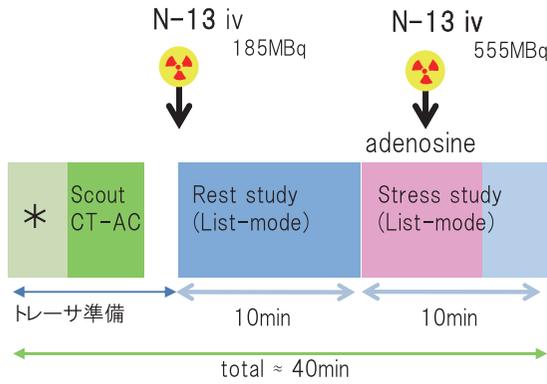


図3 ammonia PET 検査プロトコール
N-13, ¹³N-ammonia; CT-AC, 吸収補正CTの撮像
*血管確保、心電図など準備

などのRPPを変動させる投薬を受けているとMBFが変化し、MFRも変動する。安静時RPPが高くなる病態として貧血や心不全状態が挙げられる。いずれも体循環を保とうとして高心拍、高血流になる。従って安静時MBFは高い方が病的な状態であることが多い。

《3. ammonia PET 検査のプロトコール》

半減期10分と短いトレーサのため、安静と負荷検査の間隔を短くできるメリットがある。東京女子医大では、安静先行で安静¹³NH₃ 185MBq投与し、10分間撮像し、間隔をあけずにアデノシン負荷を開始。3分後に555MBqを投与する方法を採用している。ポイントは安静と負荷検査時の投与量に差を付けることで、安静撮像後のトレーサの残存を目立たなくすることができる。血管確保や吸収補正用CT撮像を含めても40分程度で検査は終了する(図3)。

《4. ammonia PETによる虚血評価》

図4に血流とPET画像上の集積の関係を示した。¹³NH₃は上述したように抽出率(ExF)が100%ではないので高血流域で集積率が低下する曲線を描くが、虚血患者が示す血流域(B)の範囲を見ると、抽出率100%であるH₂O¹⁵トレーサに近い曲線を示している。ammonia PETの優位性はSPECT製剤である^{99m}Tc血流製剤と比べて抽出率が高いことである。血流追従性が高いことで安静と負荷の血流の差が広がり、画像上、虚血を際立たせることになる。症例を示す。症例1では(図5)、^{99m}Tc製剤によるSPECT画像では前壁の虚血が見られなかったが、PET検査で再検査すると、

アデノシン負荷で前壁から心尖部にかけて軽度の集積低下が見られ、安静でfill inが見られる。冠動脈造影を行うと前下行枝#7 90%, 回旋枝#13 75%の有意病変が認められた。一方、症例2(図6)ではSPECTでもPETでも相対画像では虚血所見が見られていない。SPECTのみでは異常なしの診断であるが、負荷心電図上では有意にST変化が見られ、虚血の可能性が示唆された。PETの定量評価を行うとびまん性にMFRが低下していた(MFR1.5-1.6)。本例は3枝ともに同等のびまん性虚血と思われる相対画像では表現できない虚血が存在していると考えられる。ammonia PET検査ではこのように相対画像における高い局所虚血描出力とバランス虚血を定量評価でカバーすることが可能であり³⁾、特にリスクの高い虚血患者の評価に適していると思われる。

《5. ammonia PET 検査のエビデンスと検査適》

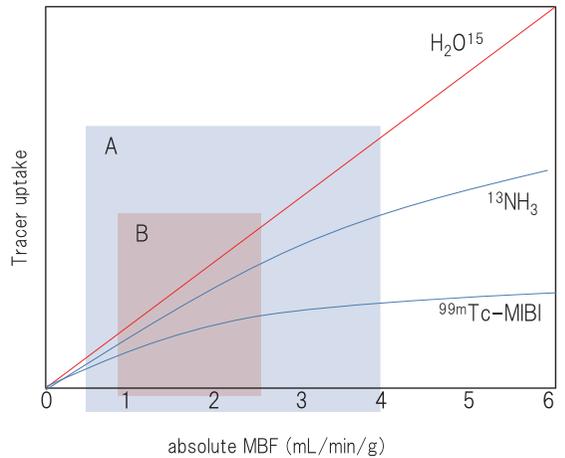


図4 各核種の心筋血流量と心筋抽出率の関係
領域A, 人が示す血流範囲; 領域B, 虚血患者が主に示す血流領域

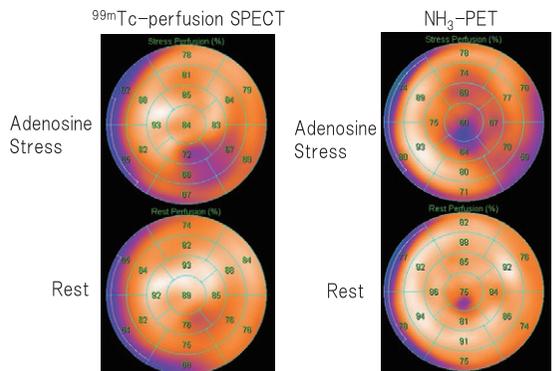


図5 症例1. 60歳台男性、狭心症例の^{99m}Tc血流負荷SPECTと同時期の負荷アンモニアPET画像

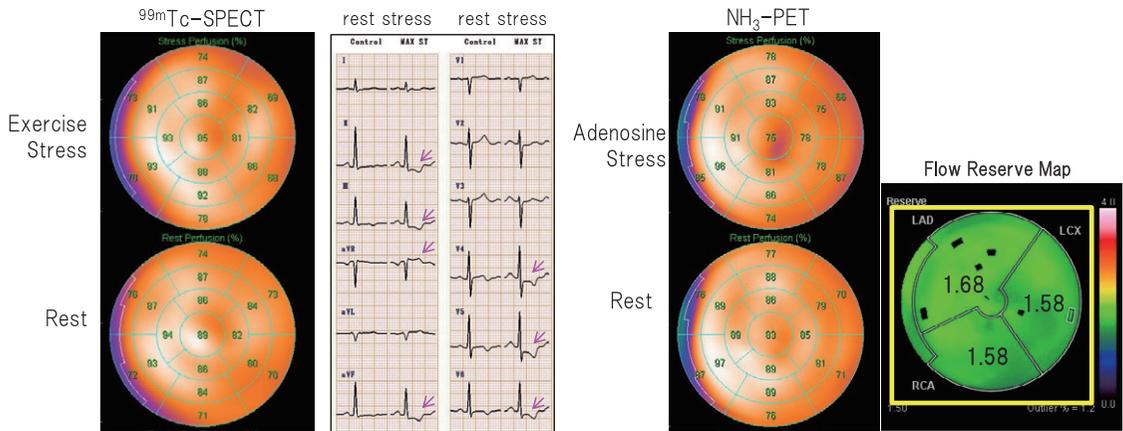


図6 症例2. 60歳女性、無症候性心筋虚血の ^{99m}Tc 血流運動負荷SPECTと負荷心電図、同時期の負荷アンモニアPET画像と血流予備能マップ。

応について》

ammonia PETが研究使用で開始されてから30年が経過しているため様々なデータが蓄積しているが、注目されるのは予後に対するエビデンスである。Herzogらは256例のammonia PET検査患者の予後を調査し、CFR(=MFR)<2.0を異常なCFR値としたときに相対的な虚血評価に加え予後の独立した因子となりうることを示した⁴⁾。 ^{82}Rb を用いた血流PETの研究でも低いMFRが予後不良のサインを示すことが示されている⁵⁾。上述したようにMFRは冠動脈狭窄を伴わない例でも低下することが多く、そのような例が予後不良を示すことは、新たな病変の進行や隠れた不安定プラークを予想している可能性がある。従って、例え1枝病変の虚血であっても全体のMFRが低下している例ではその後の嚴重なfollowを要するなど治療方針の一助になるかもしれない。

ammonia PET検査は虚血が疑われている患者さんに対して保険適用が認められている。しかし、検査可能な施設は限られており、1Hの $^{13}\text{NH}_3$ の生成量にも限界があるため、一般的には負荷心筋SPECTや冠動脈CTが優先される。その中で本PET検査がふさわしいと思われる症例は、ステント挿入例で多枝病変、冠動脈CTで多数の石灰化が認められていて狭窄病変が不明瞭な例、透析患者(びまん性高度石灰化)、多枝病変を疑わせる高い危険因子を持つ例などである。

《6. カテーテルによるFFR値とMFRの関係について》

心臓カテーテル検査による冠動脈狭窄度の機能的指標としてFFR(fractional flow reserve)が広く用いられるようになった。FFRは最大血流充血反応時の狭窄血管前後の灌流圧比であることから、安静時の冠血流は考慮されていない。それに対し、MFRは負荷血流/安静血流比であることから似て非なる指標である。敢えてFFRをPETによる指標で表現するなら負荷時の狭窄領域と正常領域のMBF比に相当し、単純に負荷PET画像上の%uptakeと同義である。実際、この指標とFFRは良く相関する⁶⁾。

《7. ammoniaPET検査の問題点と課題》

$^{13}\text{NH}_3$ は短半減期でサイクロトロンによる生成が必要であることや、短時間内で検査準備をする必要があり、マンパワーが必要であることから実施可能な施設が限られる。PET機器側も心臓PET検査が可能なオプション(ハード、ソフト)が必要である。現在、半減期110分の ^{18}F 製剤による心筋血流製剤が治験に入っており、保険適用となれば心臓血流PET検査の実施施設はもう少し拡大するであろう。

技術的な問題として心臓手術後例で左室側壁部分に吸収補正エラー(偽血流低下像)が起こることがある。これは術後心臓で大きくスウィングすることが原因である。定量が命のPET検査でもあり、心電図同期や呼吸同期などをうまく駆使して改善されることを望む。

《謝 辞》

症例を提供頂いた東京女子医大循環器内科の中尾梨紗子先生に深謝いたします。

《参考文献》

- 1) 鷲野 弘明. PET用心筋血流診断剤：¹³N-アンモニア.
http://www.rada.or.jp/database/home_4/normal/ht-docs/member/synopsis/030270.html 2005.
- 2) Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. J Nucl Cardiol 2010;17:555-70.
- 3) Fiechter M, Ghadri JR, Gebhard C, et al. Diagnostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion PET: added value of myocardial flow reserve. J Nucl Med 2012;53:1230-4.
- 4) Herzog BA, Husmann L, Valenta I, et al. Long-term prognostic value of ¹³N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. J Am Coll Cardiol 2009;54:150-6.
- 5) Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. J Am Coll Cardiol 2011;58:740-8.
- 6) Marques KM, Knaapen P, Boellaard R, et al. Microvascular function in viable myocardium after chronic infarction does not influence fractional flow reserve measurements. J Nucl Med 2007;48:1987-92.

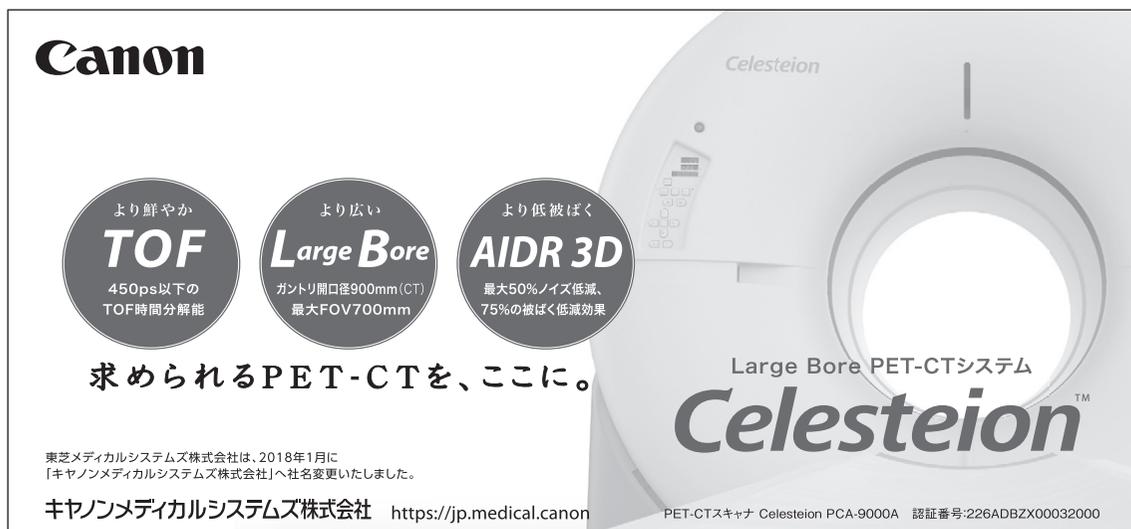


SIEMENS Healthineers

Biograph Horizon
More within reach.

www.siemens.co.jp/healthineers

X線CT組合わせ型PET-CT装置 バイオグラフ ホライズン 認証番号:227ADBZX00164000



Canon

Celesteion

より鮮やか
TOF
450ps以下の
TOF時間分解能

より広い
Large Bore
ガントリ開口径900mm(CT)
最大FOV700mm

より低被ばく
AIDR 3D
最大50%ノイズ低減、
75%の被ばく低減効果

求められるPET-CTを、ここに。

Large Bore PET-CTシステム
CelesteionTM

東芝メディカルシステムズ株式会社は、2018年1月に「キヤノンメディカルシステムズ株式会社」へ社名変更いたしました。

キヤノンメディカルシステムズ株式会社 <https://jp.medical.canon>

PET-CTスキャナ Celesteion PCA-9000A 認証番号:226ADBZX00032000

総 説

乳房専用PETの現状と課題

High-resolution breast PET: current status and future challenges

佐藤 葉子 SATOH Yoko

《はじめに》

乳癌におけるPETについて「小さな乳癌はPETで見えない」「乳癌診療ガイドライン¹⁾は早期乳癌の術前診断にPETを推奨していない」としてマイナスの印象を持つ乳腺科医も少なくない。乳房は体表にある臓器で、乳癌は自己触診で気付くことが出来る疾患であることや、マンモグラフィ・エコー・MRIなど局所評価のための複数のモダリティによる検診体制や画像診断法がおおむね確立されているなどにより、これまで全身PETが乳癌の局所評価に用いられることは少なかった。実際、乳癌のPET検査数には施設間に大きな偏りがある。FDG PETの乳癌診断に対する有用性は数多く報告されているが、このような状況では本当に必要とされる患者さんに必要なPET検査が行われていないことが危惧される。

このような中、乳房に特化した高分解能乳房専用PET装置が開発された。本邦では2011年に自由診療として、2013年7月には保険収載(全身のFDG PET検査と併用することが条件)され日常診療に導入された。保険診療が始まってから約7年あまり、複数の基礎的・臨床的研究がなされ、本装置の有用性と課題が明らかになってきた。本

稿では、乳房専用PETの基礎知識と臨床的有用性、また課題と将来展望について概説する。

《1. 乳房専用PET装置》

現在、2つの形状の乳房専用PET装置がある(図1)。2つの板状の検出器で乳房をはさんで撮像する対向型(Positron emission mammography; PEM)と、円筒状の検出器内に乳房を下ろさせて撮像するリング型(dedicated breast PET; dbPET)である。装置の詳細は異なるが、どちらのタイプの装置も検出器を乳房に近くに配置し、乳房を固定することで呼吸性移動による集積のブレを抑え、全身用PET装置より高感度・高分解能(対向型が約2mm, リング型が約1.5mm)により良好な画像が得られる²⁾³⁾。

《2. 造影MRIとの比較》

乳房専用PETと造影乳房MRIと乳癌の検出能の比較では、感度は同等で特異度はやや乳房専用PETが優れていた⁴⁾。これは、造影乳房MRIでは若年者の背景乳腺には非特異的造影効果(background parenchymal enhancement; BPE)が見られることが多いのに対し、乳房専用PETでは正常乳腺への生理的集積はあるものの病変と正常構造との集積のコントラストが良好であることによる⁴⁾⁵⁾(図2)。喘息や腎機能低下のため造影剤が使用出来ない、閉所恐怖症や体内金属のためMRI装置に入れない、などにより造影MRIが施行できない場合は乳房専用PETのよい適応である。ただしどちらの装置も、胸壁に近い部分にブラインドエリアが存在し、この部位の病変が撮像範囲外になることがある(図3)。特にやせ型・若齢女性に見られやすい。ブラインドエリアに入りやすいのはC~C', 次いでA区域であるが、

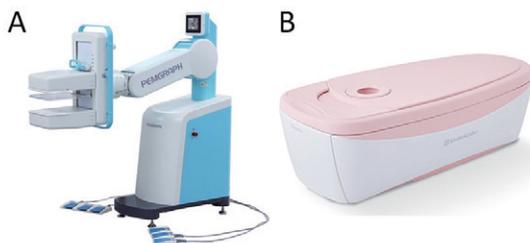


図1 2つのタイプの乳房専用PET。
対向型(A. PEMGRAPH: 古河シンテック株式会社ホームページより)は座位で、リング型(B. Elmammo: 島津製作所ホームページより)はうつ伏せで撮像する。

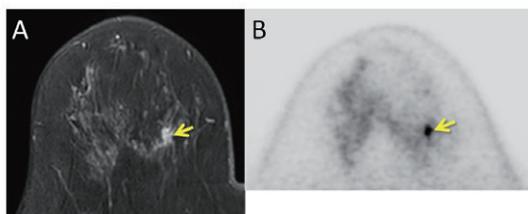


図2 造影MRIと乳房専用PETの比較。68歳女性、右乳房DCIS(←)。造影MRI(A)では背景乳腺の非特異的造影効果が目立つ。dbPET(B)では乳腺の生理的集積は見られるが、病変とのコントラストが良好である。

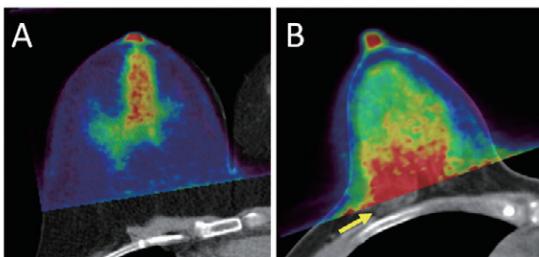


図3 乳房専用PETのブラインドエリア。うつ伏せCTとdbPETのfusion画像。Aでは乳腺全体が撮像範囲に含まれているが、Bでは胸壁近くの乳腺の一部(→)が撮像範囲外(ブラインドエリア)にある。

これらは乳癌の好発部位であり、撮像時のポジショニングの工夫と読影時の注意が必要である。

《3. 乳房専用PETの臨床》

A. 乳癌スクリーニング

乳癌診療ガイドライン2018年版には、「乳房専用PETを高濃度乳房に対する乳がんマンモグラフィ検診の補助的モダリティとして選択することは否定されない」と掲載された¹⁾。これは、マンモグラフィで小病変の検出が難しいとされる高濃度乳房においても、乳房専用PETでは病変と背景乳腺の集積のコントラストが高く、病変検出能が高いためである(図4)。当院を含め、これまでに報告された乳癌スクリーニングの成績は、要精検率は7-8%、陽性的中率は30%前後で乳癌の治療前・後の患者ではこれより高い傾向にあった⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾(表)。近年、乳癌発症のハイリスクグループに対する乳癌スクリーニングとして造影MRIが勧められているが⁹⁾¹⁰⁾、乳房専用PETも有用

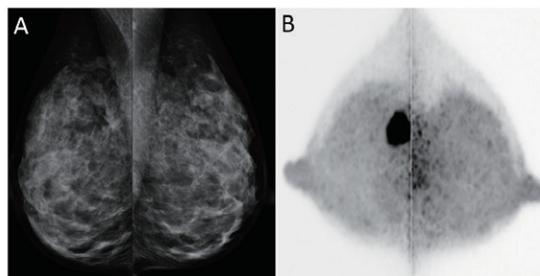


図4 マンモグラフィと乳房専用PETの比較。44歳女性、右浸潤性乳癌。マンモグラフィでは乳腺濃度は不均一高濃度で病変の指摘が難しいが(A)、dbPETでは病変と背景乳腺とのコントラストが良好で病変が明瞭に描出されている(B)。

と考える。課題として、MRIで初めて指摘され、他モダリティでは指摘できない病変(MRI-detected lesion)同様、乳房専用PETのみで見られる集積病変(Breast PET-detected lesion)に対するマネジメントが挙げられる。このために、診断基準の整備(後述)が求められている。

B. 質的診断と予後予測

乳癌の術前化学療法で病理学的完全寛解(pCR)が得られた場合、特に悪性度の高いサブタイプにおいて非完全寛解(non-pCR)に比べて予後がよいとされる¹¹⁾。乳房専用PETでは全身PETに比べて術前化学療法後の残存腫瘍(特に乳管内病変)を正確に描出できたと報告されている¹²⁾。一方、乳房専用PETは従来のモダリティに比べ、ごく小さな病変を拾い上げることが出来ると同時に、過剰診断や過剰治療を促進することが懸念される。これに対し、Grana-Lopezらは、dbPETの集積でDCISのグレードを鑑別でき、不要な治療を回避できる可能性があるとしている¹³⁾。このことから、乳癌の治療効果判定や予後予測に対する乳房専用PETの有用性が期待される。

《4. 課題と展望》

A. 被ばく低減

2020年9月現在、乳房専用PETの保険適用には、全身PETと併用することが条件である。しかし

表 乳房専用PETによる乳癌スクリーニング成績

装置	dbPET ⁶⁾				PEM	
	検診	乳癌患者		検診 ⁵⁾	乳癌患者(治療前)	
		治療前(対側)	治療後(対側)		同側 ⁷⁾	対側 ⁸⁾
要精検率	7.6%	9%	7.1%	8.3%	40.2%	7.9%
陽性的中率	32.5%	50%	42.9%	27.3%	66%	21%

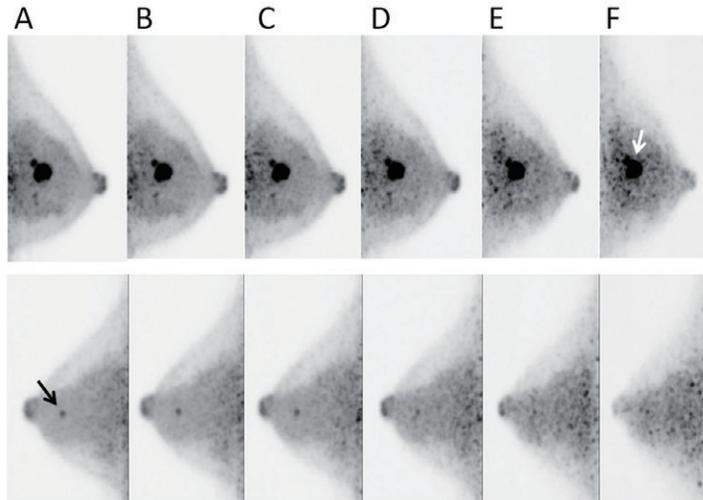


図5 乳房専用PET画像におけるDose reductionの検討¹⁴⁾。44歳女性、両側乳癌。通常投与量(100%)画像(A)のデータから作成した、仮想低投与量画像(B:75%, C:50%, D:25%, E:12.5% F:6.25%)。径13mmの左乳癌は6.25% dose でも十分評価出来るが(上段)、径6mmの右乳癌は12.5% dose 以下では不明瞭である(下段)。また、低投与量では胸壁近くのノイズが目立つため、小病変の描出には25% dose 程度は必要である。

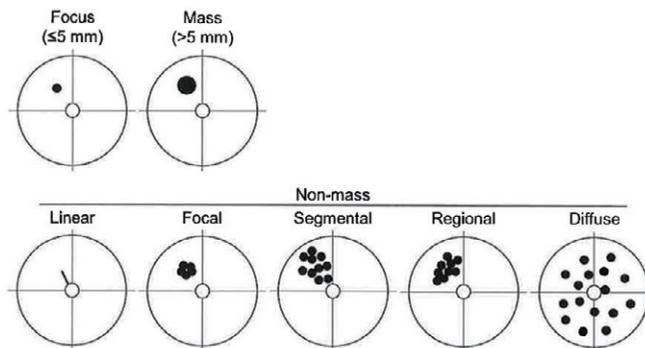


図6 乳房専用PETの集積パターン分類¹⁵⁾。Focusは約5mm未満の微小集積、massは5mm以上の限局性集積、その他をnon-mass uptakeとし、non-massは分布(linear, focal, segmental, regional, diffuse)も参考にする。

breast PET-detected lesionの経過観察や、ハイリスクグループに対する定期的な乳癌スクリーニングでは、毎回の全身PET撮像は必ずしも必要ではない。PET/CT検査による被ばくの約半分はCTによるものであり、乳房専用PETを単独で使用することで被ばく量を半減させることができる(なお、乳房専用PET装置そのものからの被ばくはなく、追加のFDG投与も必要ない)。また乳房専用PETは全身PETに比べ高感度で、乳房を長時間撮像できるため、さらに投与量を減らせる可能性がある。そこで当院で、どこまで投与FDG量を減らせるかを検討した。まず、実際にさまざまな低濃度で作成して撮像したファントム

画像と、100%濃度の撮像データを元に作成した仮想の低投与量画像を比較し、視覚的・定量的に差がないことを確認した。同様に、通常量投与の臨床画像から仮想低投与画像を作成し、視覚的・定量的評価を行った。その結果、定量的には通常の1/4(25%)、病変の拾い上げに限れば1/8(12.5%)まで投与量を減らせることを示した¹⁴⁾(図5)。この量であれば定期的なスクリーニングにも対応できると考えられる。

B. 診断基準の整備

造影MRIの所見用語を参考にした乳房専用PETの異常集積のパターン¹⁵⁾(図6)が、良悪性

Category	Assessment	Probability	Management
0	Incomplete, Need additional image		
1	Negative		
2	Benign		Follow-up
3	Probably benign	<2%	Follow-up (after 6 months)
4	Suspicious	2-95%	Follow-up (within few months) - Biopsy considered
		4A 2-10%	
		4B 10-50%	
		4C 50-95%	
5	Highly suggestive	95% \leq	Biopsy recommended
6	Malignancy (proven)		

図7 乳房専用PETカテゴリ分類案。乳房専用PETの所見を悪性である確率でカテゴリ分けし、カテゴリごとに推奨マネジメント(6ヶ月後に再検査, 生検を勧める, など)が示されている。

の鑑別に有用であることが示されている⁶⁾¹⁶⁾。この結果から作成した、BI-RADS (Breast Imaging Data and Reporting System)に準じたカテゴリ分類案を示す(図7)。カテゴリの数字が大きいかほど悪性の確率が高くなっており、これを整備することで、乳房専用PETによるスクリーニングで見られた異常所見に対するマネジメント(精査や治療, 経過観察など)の標準化が可能になる。

C. 画質の標準化

本邦では、全身FDG PET/CTの標準化のためのファントム試験手順が示されている¹⁷⁾¹⁸⁾。さまざまなメーカーのPET/CT装置も、この試験により同等の画質が得られる。しかし、乳房専用PETには対向型とリング型と大きく形状の異なる2つのタイプがあり、同一形状のファントム試験による標準化が難しい。特に治療効果判定や予後予測に有用であるPETの定量性を装置間どのように整合性を図るかが今後の課題である。

《6. おわりに》

乳癌は若い女性に罹患のピークがあり、molecular subtypeや遺伝学的因子が予後に影響するといった特徴がある。PETに携わる私たち画像診断医は、乳癌の病理とPET装置を理解し、PETに何が求められていて、どうすればそれを提供できるのかを考えて診断することが大切である。そして私たちの診断がどのようなインパクトを与えたのかをフィードバックさせて、より乳癌

診療に貢献したいと考えている。

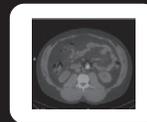
《参考文献》

- 1) 日本乳癌学会. 乳癌診療ガイドライン2018年版.
- 2) Yanai A, Itoh M, Hirakawa H, et al. Newly-developed positron emission mammography (PEM) device for the detection of small breast cancer. *Tohoku J Exp Med* 2018; 245: 13-19.
- 3) Satoh Y, Motosugi U, Imai M, et al. Comparison of dedicated breast positron emission tomography and whole-body positron emission tomography/computed tomography images: a common phantom study. *Ann Nucl Med* 2020; 34: 119-127.
- 4) Berg WA, Madsen KS, Schilling K, et al. Breast cancer: comparative effectiveness of positron emission mammography and MR imaging in presurgical planning for the ipsilateral breast. *Radiology* 2011; 258: 59-72.
- 5) Yamamoto Y, Tasaki Y, Kuwada Y, et al. A preliminary report of breast cancer screening by positron emission mammography. *Ann Nucl Med* 2016; 30: 130-137.
- 6) Satoh Y, Motosugi U, Omiya Y, et al. Unexpected Abnormal Uptake in the Breasts at Dedicated Breast PET: Incidentally Detected Small Cancers or Nonmalignant Features? *AJR Am J Roentgenol* 2019; 212: 443-449.

- 7) Kalinyak JE, Berg WA, Schilling, K, et al. Breast cancer detection using high-resolution breast PET compared to whole-body PET or PET/CT. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014; 41: 260-75.
- 8) Berg WA, Madsen KS, Schilling K, et al. Comparative effectiveness of positron emission mammography and MRI in the contralateral breast of women with newly diagnosed breast cancer. *AJR Am J Roentgenol* 2012; 198: 219-232.
- 9) Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast Cancer Screening and Diagnosis, Version 3.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2018; 16: 1362-1389.
- 10) 日本乳癌検診学会. 2013年3月. 乳がん発症ハイリスクグループに対する乳房MRIスクリーニングに関するガイドライン.
- 11) Keam B, Im SA, Lim Y, et al. Clinical usefulness of AJCC response criteria for neoadjuvant chemotherapy in breast cancer. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2242-2249.
- 12) Koyasu H, Goshima S, Noda, Y, et al. The feasibility of dedicated breast PET for the assessment of residual tumor after neoadjuvant chemotherapy. *Jpn J Radiol* 2019; 37: 81-87.
- 13) Grana-Lopez L, Herranz M, Dominguez-Prado I, et al. Can dedicated breast PET help to reduce overdiagnosis and overtreatment by differentiating between indolent and potentially aggressive ductal carcinoma in situ? *Eur Radiol Eur Radiol* 2020; 30: 514-522.
- 14) Satoh Y, Sekine T, Omiya Y, et al. Reduction of the fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose dose for clinically dedicated breast positron emission tomography. *EJNMMI Phys* 2019; 6: 21.
- 15) Sasada S, Masumoto N, Kimura Y, et al. Classification of abnormal findings on ring-type dedicated breast PET for the detection of breast cancer. *Anticancer Res* 2020; 40: 3491-3497.
- 16) Narayanan D, Madsen KS, Kalinyak JE, et al. Interpretation of positron emission mammography: feature analysis and rates of malignancy. *AJR Am J Roentgenol* 2011; 196: 956-970.
- 17) Fukukita H, Suzuki K, Matsumoto K, et al. Japanese guideline for the oncology FDG-PET/CT data acquisition protocol: synopsis of Version 2.0. *Ann Nucl Med* 2014; 28: 693-705.
- 18) The standard PET imaging protocols and phantom test procedures and criteria. . Japanese Society of Nuclear Medicine 2017/2/1.

GE Healthcare

From
Late
Disease
to
Early
Health



GEはEarly Health実現に向けてMolecular Imagingを使って世界の医療における変革を推進し、疾患が進行してからの医療(Late Disease)から早期診断・早期治療(Early Health)の確立を目指します。



GE imagination at work

販売名称：X線CT組合せ型PET/CT装置 Optima PET/CT500, Discovery PET/CT 600
 業事認証番号：221ACB2K00029000
 販売名称：核医学診断用装置 Discovery NM/CT 670
 業事認証番号：222ACB2K00088000
 販売名称：放射性医薬品合成設備 FASTlab
 業事承認番号：22300B2K00445000

DOC1215724

研究報告

アルツハイマー型認知症治療におけるアリセプト内服効果の判定 —内服前後におけるMMSEの変化と脳血流上昇部位の評価を用いて—

Evaluation of efficacy of donepezile by analysis of increased region on cerebral blood flow SPECT and changes in mini-mental state examination after administration.

宮沢 伸彦 MIYAZAWA Nobuhiko 小澤 彩子 OZAWA Saiko 窪田 海渡 KUBOTA Kaito
佐藤 祐一 SATOH Yuichi 杉谷 茂 SUGIYA Shigeru 篠原 豊明 SHINOHARA Toyooki

Key Words : Alzheimer's disease, IMP SPECT, donepezile, MMSE

《はじめに》

ドネペジルは抗アルツハイマー病薬として最初に承認され、初期はアルツハイマー型認知症の軽度・中等度に対して適応があったが、最近では重度にも適応があり、すべての抗アルツハイマー病薬の中でアルツハイマー型認知症すべてのステージで使用できるのはドネペジルのみである。軽度・中等症に対してはガランタミン、リバスチグミンを抑えて現在でも最頻で使用されている。したがってその効果についても文献上多くの報告はあり、脳血流SPECTを用いているものも比較的よくみられる。^{1), 2), 3), 4), 5)}一方でSPECTの改善部位と神経心理テストなどの相関まで詳細に検討している研究は少ない。^{4), 5)}当報告では当院で約1年間にアルツハイマー型認知症と診断し、アリセプトを内服してMMSE, IMP-SPECTをほぼ同時期に内服前後で2回以上施行できた症例を対象に、統計学的手法を用いて有意に脳血流が上昇した部位を抽出、また、MMSEのtotalおよびsubscaleの改善の有無を確認し、それらの相関関係を解析し、ドネペジルの作用部位、有用性について検討した報告する。

《対象と方法》

2018年4月から2019年3月の間にアルツハイマー型認知症と診断し、MMSE, IMP-SPECTをアリセプト内服前後で施行できた13例を対象とした。SPECT検査施行に当たっては文書による同意書を全員から取得した。

MMSEは言語療法士が行い、total score 30点、subscaleとして遅延再生：3点満点、見当識：10点満点、注意・計算：5点満点、言語：8点満点、構成行為：1点満点で評価記録した。SPECTはGCA9300Rを用いて安静閉眼下にIMPを静注し、約30分間の収集を行った。通常画像とNEUROSTAT最新版を使用した統計画像を作成、SPECTでの上昇部位はNEUROSTATにあるSEE:Level 3の領域に関心領域^{6), 7)}を設定し、実際のカウント数を全脳で補正して内服前後での差を計算し、paired-t-testにて有意な上昇部位を評価し、MMSE変化との相関はPearson's correlation coefficientにて検討し、いずれも $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。⁸⁾

《結果》

解析対象の13例の内女性9例、男性4例であり、年齢は56-88歳(平均、標準偏差: 76.9 ± 7.9)、2回目のMMSE, SPECT施行までは5-12ヶ月(8.6 ± 2.6)であり、ドネペジルの2回目の検査時での投与量は5-10mg(6.92 ± 2.4)で8例が5mg投与であり、少量の傾向であった。ドネペジル投与前のMMSE totalは17-27(21.1 ± 2.9)、投与後は18-28(22.0 ± 3.7)で有意な改善を示していた。 $(p=0.0483)$ また、MMSEのsubscaleでは言語が平均で7.54が7.77と有意に改善した。 $(p=0.0410)$ さらに、見当識、構成が有意ではないが改善傾向をしめした。 $(p=0.078, 0.083)$ しかし、遅延再生、注意は有意な改善を認めなかった。 $(p=0.193,$

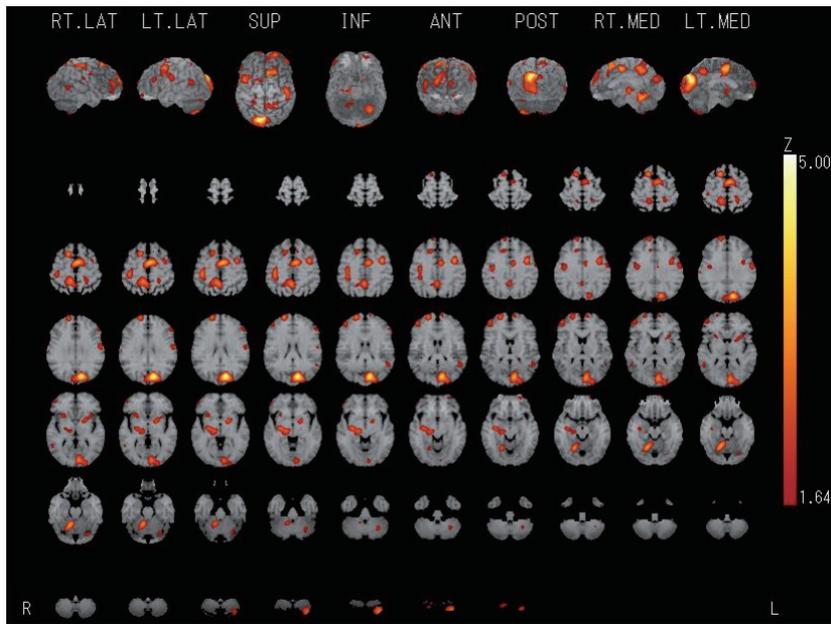


図1 アリセプト投与による血流上昇部位(n=13)上昇部位を色のスケールを用いて表示

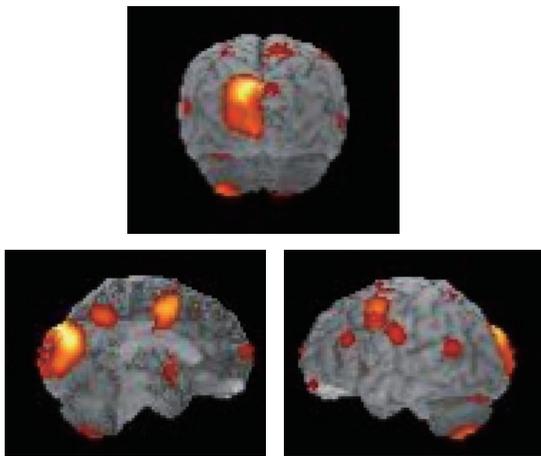


図2 MMSEの言語の改善と相関した血流上昇部位(後頭葉)
(上;後方からのview,下左;左脳の内側view,下右;左
脳の外側view)

0.414)

ドネペジル投与により有意に血流が上昇した部位は左後頭葉($p=0.0049$), 左楔状回($p=0.0032$), 左舌状回($p=0.0140$)であり, 右角回($p=0.0502$), 左上後頭回($p=0.0644$)は上昇傾向にあった。(図1)

有意に改善した言語と左後頭葉の有意な上昇は Pearson's correlation coefficientにて有意な相関を示した。 $(p=0.0224)$, 一方有意な改善が認められたMMSE totalと有意に相関する部位はなかった。(図2)

《考察》

今までの報告にも donepezile 投与後の脳血流評価はあるが,^{2), 3)} 上昇部位の検討ではなく, 血流が保たれる部位の検討にとどまっていた。2006年 Shimizuらは51例のアルツハイマー患者を対象に donepezile 投与前後で脳血流を測定し, IMP-3 D-SSP法でz-scoreを測定し検討, 投与にて有意に上昇する部位は前頭葉としている。¹⁾ 2015年 Shimizuらはアルツハイマー患者に donepezile, rivastigumine, galantamineを投与し, 前後で脳血流を測定し, 血流上昇部位を報告しているが, donepezileにより left (superior temporal gyrus, lateral globus pallidus, precentral gyrus), right (middle occipital gyrus, lentiform nucleus)が上昇したと報告している。また, 2017年には Shirayamaらは donepezile または galantamineを投与した25例で脳血流測定を行い, 18ヶ月後に IMP SPECT 3D-SSPにて検討して ADAS-J-Cogの total score, subscaleとの有意な相関が認められたのは right (rectal, paracentral) lobe, bilateral anterior cingulate lobeと報告している。⁵⁾

上記2報告とも今回の検討とは症例数, 観察期間, 投与量, 検討方法が異なっており, 一概に比較することは困難であった。著者らの検討では右後頭葉の血流上昇が言語機能改善と有意な相関を示していたが, 上記報告とは異なっていた。

Shimizuらの報告のように後頭葉が血流上昇する点は一致していたにすぎない。

今後は投与量、観察期間を統一し、検討したい。

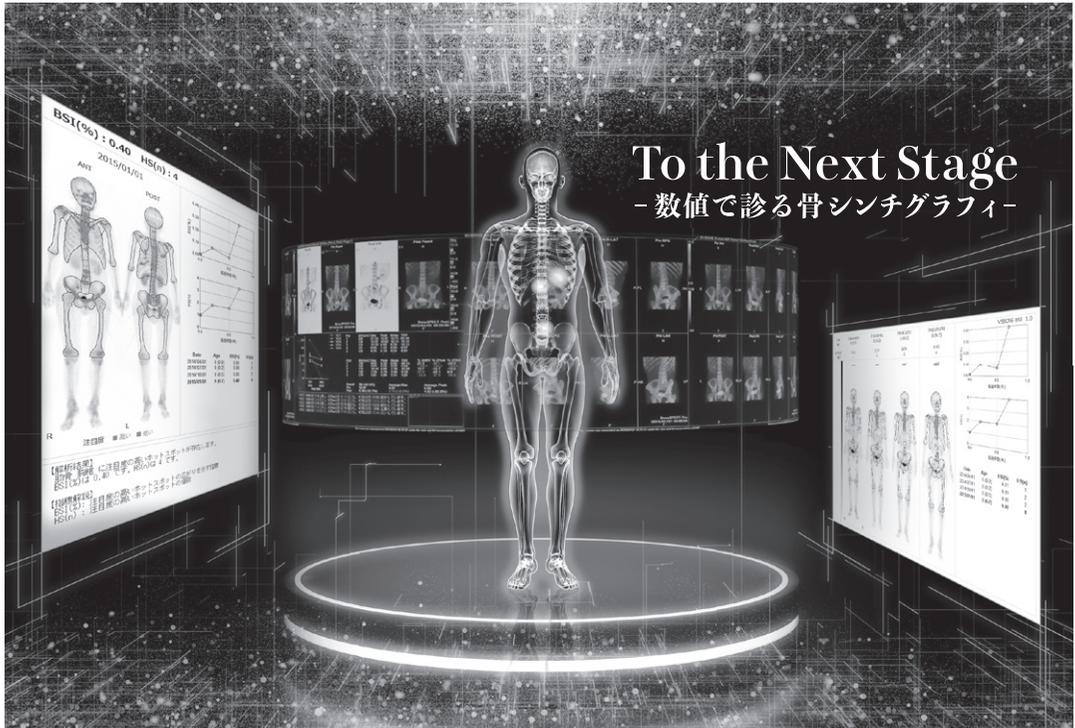
《参考文献》

- 1) Shimizu S, Hanyu H, Iwamoto T, et al. SPECT follow-up study of cerebral blood flow changes during donepezil therapy in patients with Alzheimer's disease. J Neuroimaging 2006; 16:16-23.
- 2) Nakano S, Asada T, Matsuda H, et al. Donepezil hydrochloride preserves regional cerebral blood flow in patients with Alzheimer's disease. J Nucl Med 2001; 42:1441-1445.
- 3) Nobili F, Vitali P, Canfora M, et al. Effects of long-term donepezil therapy on rCBF of Alzheimer's patients. Clin Neurophysiol 2002; 113:1241-1248.
- 4) Shimizu S, Kanetaka H, Hirose D, et al. Differential effects of acetylcholine inhibitors on clinical responses and cerebral blood flow changes in patients with Alzheimer's disease: a 12 month, randomized, and open-label trial. Dement Geriatr Cogn Disord Extra 2015; 5:135-146.
- 5) Shirayama Y, Takahashi M, Oda Y, et al. rCBF and cognitive impairment changes assessed by SPECT and ADAS-cog in late-onset Alzheimer's disease after 18 months of treatment with cholinesterase inhibitors donepezil and galantamine. Brain imaging and Behavior. 2017 published online: 15 December.
- 6) Mizumura S, Kumita S, Cho K, et al. Development of quantitative analysis method for stereotactic brain image: assessment of reduced accumulation in extent and severity using anatomical segmentation. Ann Nucl Med 2003; 17:289-295.
- 7) Miyazawa N. Creutzfeldt-Jacob disease mimicking Alzheimer disease and dementia with Lewy bodies: findings of FDG-PET with 3-dimensional stereotactic surface projection. Clin Nucl Med 2017; 42:247-248.
- 8) 宮沢 伸彦, 佐野 憲仁, 安藤 真二, 他。アルツハイマー病患者に於けるメマンチン内服によるMMSE改善と脳血流上昇部位の検討。臨床核医学 2019; 52:66-69.

編集 後記

コロナ禍で多くのイベントや集会在中止を余儀なくされているが、医療関連の学会や研究会も例外ではない。6月ころより漸くWEB会議やWEB講習会が開催されるようになり、8月には会場への参加とWEB講演とのハイブリットの形で会が再開される学会も増えてきた。WEB講演会はコロナ以前から行われており、講演者からの一方通行の感が否めないという難点はあるが、教育講演のようなあまり議論を要しない講演会には向いている。しかし、私が所属する日本循環器学会のWEB学会に参加してみたが、一般演題でも発表者間で白熱した議論が行われ、それなりにちょっとしたミニシンポ的な印象を受けた。学会会場に向いて興味を持った演題の会場に足を踏み入れるという従来の学会を越えて、WEB開催は新たな可能性が広がる。例えば、各地域で行われていた地方会レベルの会議が他の地方でも参加できるようになるかもしれない。特に地方に住んでいて研究会があまり行われていない地域でも都内の様々な専門的な講演を聴講することも可能だ。コロナ収束後の会議についても海外で活躍する講演者の講義を来日しなくても自国からWEB出演してもらうことも難しくないのであろう。実際、先日の学会では座長や特別講演に海外の演者が多く参加していた。従来の常識にとらわれず、会議や講演の形態がコロナをきっかけに改良され、多くの人々が参加しやすい会になればよいと思う。

(編集委員長)



処方箋医薬品[※]

放射性医薬品・骨疾患診断薬

薬価基準収載

クリアボーン[®]注

放射性医薬品基準ヒドロキシメチレンジホスホン酸
テクネチウム (^{99m}Tc) 注射液

【禁忌】(次の患者には投与しないこと)*
本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

効能又は効果

骨シンチグラムによる骨疾患の診断

用法及び用量

通常、成人には555~740MBqを肘静脈内に注射し、1~2時間の経過を待って被検部の骨シンチグラムをとる。年齢、体重により適宜増減する。

使用上の注意

1. 重要な基本的注意

診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最少限度にとどめること。

2. 副作用

臨床試験及び使用成績調査(全12401例)において副作用が認められた例はなかった(再審査終了時)。

(1) 重大な副作用*

ショック、アナフィラキシー(頻度不明): ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、呼吸困難、血圧低下、発疹等の異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

	頻度不明*
過敏症	発疹、そう痒感、顔面潮紅、発赤
消化器	嘔吐、悪心、食思不振
循環器	チアノーゼ、血圧低下、徐脈、動悸
精神神経系	てんかん様発作、耳閉感、頭痛、めまい、ふらつき
その他	発熱、気分不良、冷汗、四肢しびれ

※自発報告につき頻度不明

3. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているため、患者の状態十分に観察しながら慎重に投与すること。

4. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠している可能性のある婦人及び授乳中の婦人には、原則として投与しないことが望ましいが、診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

5. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(現在までのところ、十分な臨床成績が得られていない)。

6. 適用上の注意

骨盤部読影の妨害となる膀胱の描出を避けるため及び膀胱部の被曝を軽減させるため、撮像前後できるだけ排尿させること。

7. その他の注意

(1) (社)日本アイソトープ協会医学・薬学部放射性医薬品安全性専門委員会の「放射性医薬品副作用事例調査報告」において、まれにアレルギー反応(発赤)、その他(悪心、発汗など)があらわれることがあると報告されている。

(2) 本剤は、医療法その他の放射線防護に関する法令、関連する告示及び通知等を遵守し、適正に使用すること。

*2015年6月改訂(第9版)添付文書に基づく

包装

555MBq、740MBq

詳しくは添付文書をご参照ください。

®: 登録商標

注) 注意-医師等の処方箋により使用すること



資料請求先

日本メジフィジクス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号

製品に関するお問い合わせ先 ☎ 0120-07-6941

弊社ホームページの「医療関係者専用情報」サイトでSPECT検査について紹介しています。

<https://www.nmp.co.jp>

2019年11月作成

FUJIFILM

Value from Innovation



放射性医薬品/神経内分泌腫瘍診断薬

処方箋医薬品[※]

薬価基準収載

オクトレオスキャン[®] 静注用セット

Octreoscan[®] Injection

インジウムペンテトレオチド (¹¹¹In) 注射液 調製用

[※]注意－医師等の処方箋により使用すること。

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

【効能又は効果】

神経内分泌腫瘍の診断におけるソマトスタチン受容体シンチグラフィ

【効能又は効果に関連する使用上の注意】

神経内分泌腫瘍(NET)であってもソマトスタチン受容体(SSTR)を発現していない場合は検出できないことに留意すること。また、インスリノーマについてはSSTRの発現が他のNETに比べて少ないため、本剤により検出できない場合があることに留意すること。

【用法及び用量】

1. インジウムペンテトレオチド(¹¹¹In)注射液の調製

バイアルAの全量をバイアルBに加えて振り混ぜた後、常温で30分間放置する。

2. ソマトスタチン受容体シンチグラフィ

通常、成人には本品111MBqを静脈内投与し、4時間後及び24時間後にガンマカメラを用いてシンチグラムを得る。必要に応じて、48時間後にもシンチグラムを得る。投与量は、患者の状態により適宜増減する。

必要に応じて、断層像を追加する。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

腎機能障害を有する患者[本剤は主に尿中に排泄されるため、被曝線量が増加する可能性がある。]

2. 重要な基本的注意

(1) 診断上の有益性が被曝による不利益を上回ると判断される場合にのみ投与することとし、投与量は最小限度にとどめること。

(2) オクトレオチド酢酸塩等のソマトスタチンアナログによる治療が行われている患者においては、本剤の腫瘍への集積が抑制され、診断能に影響を及ぼす可能性が考えられるため、オクトレオチド酢酸塩等の休薬を検討することが望ましい。なお、休薬することにより離脱症状が発現する可能性があるため、休薬の要否及び休薬期間は、患者の状態及び使用製剤を考慮して決めること。休薬する場合は、患者の症状の変化に十分注意すること。

3. 副作用

承認前の臨床試験における安全性評価対象症例(国内第Ⅲ相試験+国内追加第Ⅲ相試験)63例中、副作用は7例(11.1%)8件に認められ、主な副作用は、潮紅2件(3.2%)、ほてり2件(3.2%)であった。

また、海外で行われた臨床試験における安全性評価対象症例365例中、副作用は1例(0.3%)に潮紅、頭痛、各1件が認められた。

その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	0.1～5%
精神・神経系	頭痛
血管障害	潮紅、ほてり
その他	熱感、ALT増加、AST増加

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

※その他の使用上の注意等は添付文書をご参照ください。

製造販売元

富士フイルム 富山化学株式会社

資料請求先：〒104-0031 東京都中央区京橋 2-14-1 兼松ビル

TEL 03(5250)2620

ホームページ：http://fite.fujifilm.co.jp

輸入先：Mallinckrodt Medical B.V.(オランダ)

2018年10月作成

放射線診療研究会会長

橋本 順

〒259-1193 神奈川県伊勢原市下糟屋143 東海大学医学部専門診療学系画像診断学

臨床核医学編集委員長

百瀬 満 (発行者)

〒162-0033 杉並区清水2-5-5 百瀬医院 内科・循環器内科

TEL. 03-5311-3456 FAX. 03-5311-3457 E-mail: momose.mitsuru@twmu.ac.jp

臨床核医学編集委員

井上優介、内山眞幸、波田伸一郎、高橋美和子、橋本 順、丸野廣大、

南本亮吾、百瀬敏光

2020年9月23日発行