

NUCLEAR MEDICINE IN CLINIC

臨床核医学

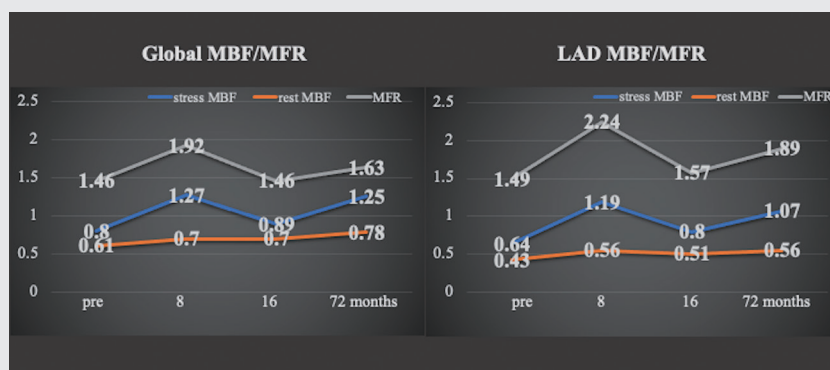
2025

Vol. 58 No. 4

7月号 49~64頁

放射線診療研究会

1968年創刊通算286号(奇数月刊行)

<http://www.meteo-intergate.com>(本誌論文検索用)

	Stationary (reference)	Non-gated	Device-gating	Phase-gating	Auto-gating
SUVmax	4.97	1.44	2.59	2.46	4.68
RMSE	—	20.8	13.8	14.6	5.10
Axial					
Coronal					

See Page 50, 54

ホームページ・Online版 www.rinshokaku.com

[症例報告] 虚血性心筋症に対するハートシート移植後6年間のアンモニアPET評価…… 50

長尾 充展

[研究報告] Cartesion Prime における

デバイスレス呼吸同期撮像Auto-gatingの使用経験 …………… 54

石橋 愛

[リレー講座] 神経内分泌腫瘍の核医学診断…………… 58

子安 翔

[総 説] ADHD併存痛覚変調性疼痛と脳血流SPECT …………… 62

高橋 美和子 (Web版限定掲載)

症例報告

虚血性心筋症に対するハートシート移植後6年間の
アンモニアPET評価

Six-Year Follow-Up with Ammonia PET After Cell Sheet Transplantation for Ischemic Cardiomyopathy: A Case Report

長尾 充展¹⁾ NAGAO Michinobu 山本 篤志¹⁾ YAMAMOTO Atsushi 中澤 まゆい²⁾ NAKAZAWA Mayui
服部 英敏²⁾ HATTORI Hidetoshi 河窪 正照⁴⁾ KAWAKUBO Masateru 市原 有起³⁾ ICHIHARA Yuki

Key Words: myocardial PET; ischemic cardiomyopathy; regeneration therapy

治療抵抗性・末期心不全は、世界的に6400万人存在しており補助人工心臓や心臓移植以外で予後を改善することが難しい。東京女子医科大学で開発された骨格筋由来細胞シート(ハートシート)は、心臓移植に代わる重症心不全の根本的治療として世界で初めて保険償還された心筋再生医療である¹⁾。虚血性心筋症を対象に多施設で治験が実施され、経時的に心機能改善、症状の改善、運動耐用量向上が報告され、2015年に再生医療等製品として条件付承認を得た。しかし2024年厚生労働省の使用成績調査により、心疾患関連死、左室駆出率改善において、ハートシート群が対照群より優越性を示されなかった。これによりハートシートの条件付き承認は取り消され、ハートシートの新規製造・販売は行われなくなった。

心筋再生医療の有効性は、細胞移植部位の血流と運動機能の改善を証明する必要がある。ただし心臓エコーでは観察者の技量に依存し、心筋SPECTでは心筋血流を定量化できないなど客観性や再現性に乏しかった。心臓MRIは収縮能を客観的に評価する手法であるが、心筋再生医療の対象となる重症心不全患者では、Implantable Cardioverter Defibrillator(ICD植込み型除細動器)やCardiac Resynchronization Therapy(CRT心臓再同期療法)など植込み型心臓電気デバイスの患者が多く存在している。これら患者に対するMRIではデバイスによる偽像や歪みが心臓に重なり評価できないことが多い。¹³N-アンモニア

は、本邦で唯一の保険収載される心筋血流PET用製剤である。我々は、2012年からアンモニアPETを開始しており、2016年以降短時間撮影法を考案し、現在年間250件を実施し、2020年から半導体PET装置を導入している。本稿では、重症虚血性心筋症に対してハートシート移植後6年間にわたり、アンモニアPETによる心筋血流評価を定期的に行い、血流変化と臨床経過を追跡することができた症例を提示し、心筋再生医療におけるPETの有用性について考察する。

《症 例》

60歳代女性。X年に急性心筋梗塞を発症し、緊急冠動脈カテーテル検査にて左前下行枝に責任病変を認め、薬剤溶出性ステントの留置を施行された。X+1年には、NYHA分類Ⅲ度の心不全増悪により入院し、薬物治療抵抗性のため、CRT-Dが植え込まれた。既往歴として、2型糖尿病および慢性腎疾患(ステージ4)を有していた。X+2年に、重症虚血性心筋症に対する再生医療の臨床試験に参加した。開胸下にて心膜を切開し、左室前壁～心尖部に骨格筋由来細胞シート(ハートシート®)5枚を配置し、ペリプラス塗布にて固定し移植された。移植前の血液学的検査Hb 9.5 g/dL, HbA1c 7.1%, Creatinine 1.61 mg/dL, eGFR 26 mL/min/1.73m², BNP 1150 pg/mL。

1) 東京女子医科大学 画像診断学・核医学科 〒162-8666 東京都新宿区河田町8-1
TEL: 03-3353-8111, FAX: 03-5269-7617 E-mail: nagao.michinobu@twmu.ac.jp
Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine

2) 循環器内科

3) 心臓血管外科

4) 九州大学医学研究院保健学部門

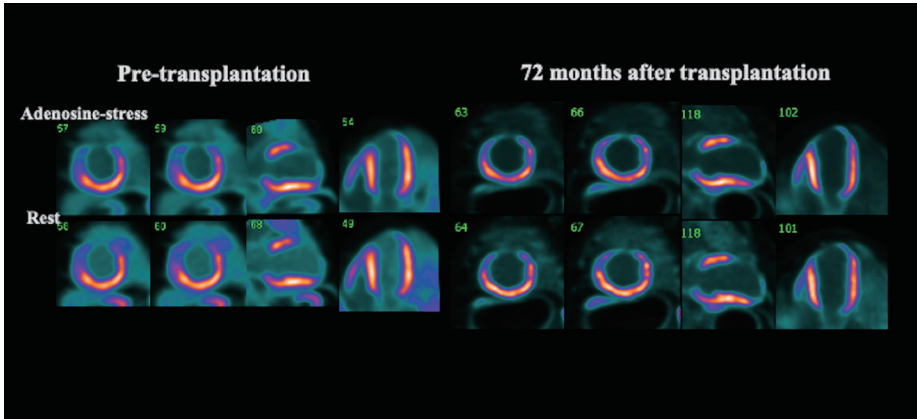


図1 ハートシート移植前と移植後72ヶ月のアンモニアPET MPI。前壁中隔～心尖部に恒久性集積低下～欠損あり，LAD領域の広範囲梗塞の所見である。移植前後で梗塞範囲に変化は認めない。

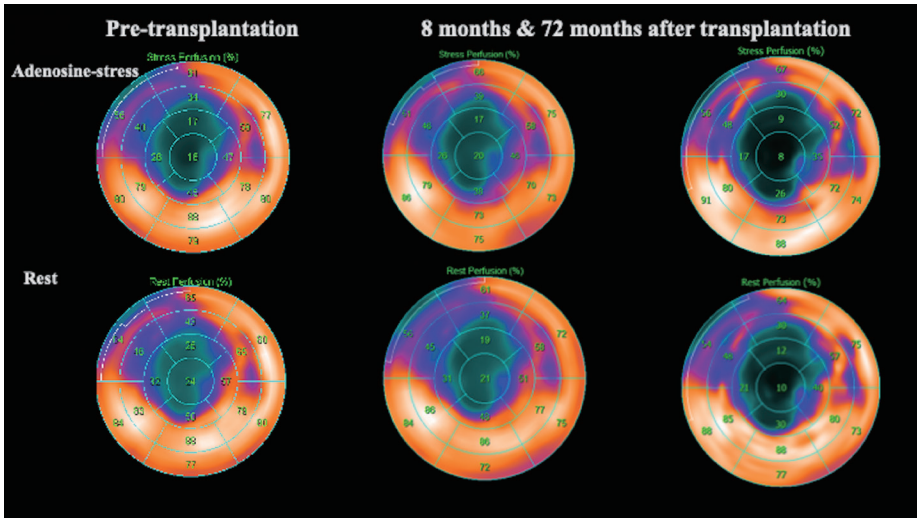


図2 ハートシート移植前と移植後8ヶ月と72ヶ月のアンモニアPET polarマップ。LAD領域の梗塞範囲に移植前後で変化は見られない。心尖部全周性にuptake 30%未満でviabilityに乏しく、72ヶ月後では20%未満に低下している。その他の領域に虚血性変化は認めない。

《¹³N-アンモニア PET》

撮影は、三次元PETシステム (Biograph mCT or Vision ; Siemens Healthcare) を用いて行った。185 MBq の¹³N-アンモニアを静脈投与した直後から、1心拍あたり16フレームの心電図同期撮像をパラレルリストモードで10分間実施した。最初の2分間のデータからmyocardial blood flow (MBF, ml/g/min) 画像を、次の8分間のデータからmyocardial perfusion image (MPI) 画像を再構成した。安静時撮像後、アデノシン負荷試験 (0.12 mg/kg/分 × 6分間) を施行した。アデノシン投与開始から3分後に約555 MBq の¹³N-アンモニアを注入し、負荷データを収集した。心筋および左

室内腔の平均タイムアクティビティカーブの自動抽出，および MBF と myocardial flow reserve (MFR) のボーラーマップの作成は，Syngo MI Cardiology, Siemens Healthcare を用いて実施した。MBF の算出には，最初の 2 分間に取得したリストモード画像を用い，左心室入力関数および心筋取り込みに基づく 3 コンパートメントモデルにより算出した²⁾。MFR は，負荷時 MBF を安静時 MBF で除した値とした。移植前と移植後 8, 16, 72 ヶ月のアンモニア PET を提示する。

《ハートシート移植前後のアンモニアPETの推移》

アンモニア PET MPIではLAD領域に広範囲

の梗塞が認められる。移植前から移植後6年を通じて梗塞範囲に変化はない。心尖部は観察期間を通してuptake 30%未満でviabilityは乏しい。移植後に新規虚血は認められない(図1, 2)。左室機能は、移植後すべてのLVEDV 350ml以上、LVEF 25%未満で左室拡大と高度の収縮能低下が継続している(表1)。左室リモデリングや収縮能の改善は認められなかった。

MBF, MFRについては、移植前 global, LAD 領域ともにstress MBFは低下し、MFRは1.5程度と低値である。しかし、移植8ヶ月後に global, LAD 領域ともにstress MBFは増加し、MFRは2.0前後と正常域に回復していた。その後移植16ヶ月

表1 ハートシート移植前後の左室機能

Follow up (months)	LVEDVI (ml)	LVEF (%)
Pre	345	27
8	359	21
16	391	23
72	366	18

後にstress MBF, MFRは一時的に低下したが、移植6年後に再度上昇し最終的に global MFRは移植前1.46→1.63, LAD MFRは移植前1.49→1.89に改善した。一方rest MBFは、globalとLAD領域ともに漸増性であった(図3)。Inter-frame

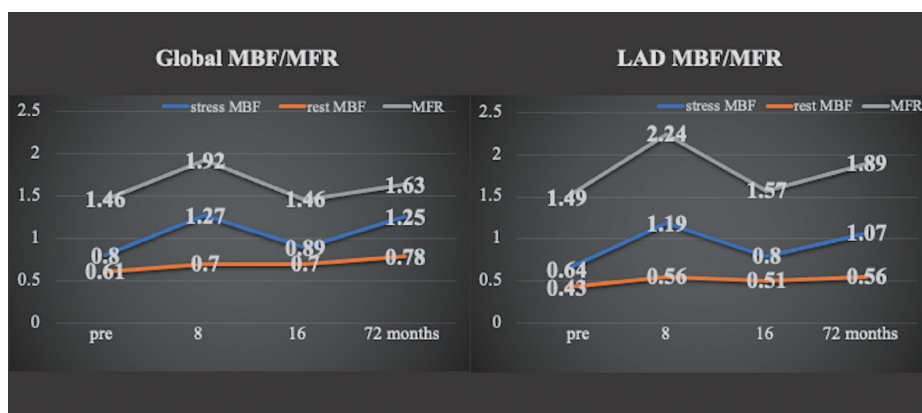


図3 ハートシート移植前と移植後8, 16, 72ヶ月のMBFとMFRの推移

移植前 global, LAD 領域ともにstress MBFの低下があり、MFRは1.5程度に低下している。移植8ヶ月後に global, LAD 領域ともにstress MBFの増加あり、MFRは2.0前後に回復している。移植16ヶ月後にstress MBFの低下とともにMFRは1.5前後に低下するも、移植72ヶ月後で global MFR 1.63とLAD MFR 1.89と再度改善が見られた。MBF (ml/g/min)

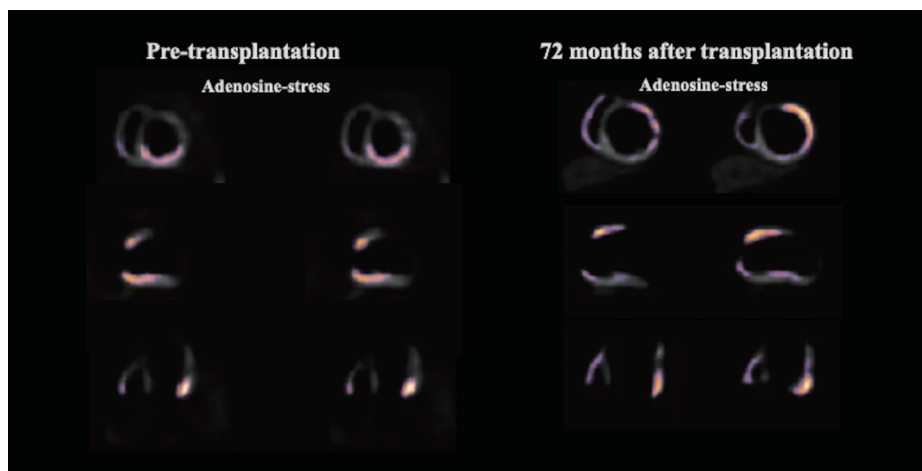


図4 Inter-frame gradientによる収縮能評価。心電図同期灌流画像の心基部から心尖までの短軸断面の時間フレームにおいて、拡張期を基準として他のフレームのピクセル値の差の絶対値を計算し、フレーム間勾配としてカラー表示している。カラー部分は収縮時に壁厚増加が良好な領域となる。移植前は基部～中部下壁に収縮時壁厚増加がみられる。一方移植後72ヶ月では左室前壁～側壁の収縮時壁厚増加が顕著となっている。

gradientによる局所収縮能は、移植前は基部～中部下壁に収縮時壁厚増加がみられる。一方移植後72ヶ月では左室前壁～側壁の収縮時壁厚増加が顕著となっている(図4)。

《考 察》

LAD領域の広範囲梗塞が移植前から存在し、移植6年後まで顕著な変化は認められなかった。特に心尖部では一貫してアンモニア取り込みが30%未満と低く、viabilityは乏しい状態が継続していた。また、新たな虚血領域の出現はみられず、移植に伴う新規虚血誘発の可能性は低い。左室機能に関しては、構造的・収縮能的なリバースリモデリングは生じず、心機能の明確な改善は認められなかった。

一方で、MBFおよびMFRの経時的変化は注目に値する。移植8ヶ月後にはstress MBF/MFRが一時的に改善し、MFRは正常域(2.0前後)まで回復し、短期的な効果と考えられる³⁾。またrest MBFが経時的に漸増している点から、微小循環レベルでの持続的改善が示唆される。さらに、Inter-frame gradientによる収縮能では、移植後72ヶ月には前壁～側壁にかけての壁厚増加が顕著となっていた。これは、移植部位における局所的な運動機能の回復、あるいは心筋のメカニカルサポート効果を反映している可能性がある。

本症例は、移植前にCRT-Dが植え込まれてい

たため心臓MRIによる評価は困難であったが、心臓デバイスによる影響を受けないアンモニアPETを用いることで、全観察期間にわたり鮮明な心筋イメージを取得し、安定かつ信頼性の高いMBFの定量解析を行うことが可能であった。再生医療介入後の長期的な心筋機能評価において、PETは有用なモダリティである。

《文 献》

- 1) Miyagawa S, Domae K, Yoshikawa Y, et al. Phase I clinical trial of autologous stem cell-sheet transplantation therapy for treating cardiomyopathy. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e003918.
- 2) Nishijima S, Nagao M, Yamamoto A, et al. Coronary artery bypass grafting transiently improves myocardial flow reserve in patients with impaired left ventricular function. *Int J Cardiol* 2023; 390: 131231.
- 3) Yamamoto A, Nagao M, Ichihara Y, et al. The utility of ^{13}N -ammonia positron emission tomography to visualize the therapeutic effect: a case with anteroseptal myocardial infarction and implanted autologous skeletal stem cell-sheet. *Circ Cardiovasc Imaging* 2022; 15: e014315.

nihon
medi+physics

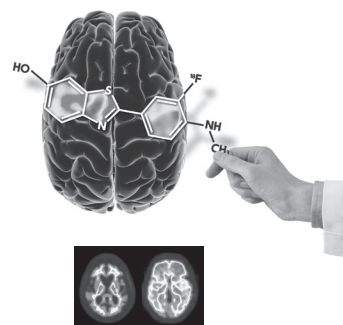
放射性医薬品・脳疾患診断薬 薬価基準収載

処方箋医薬品^{注)}

ビザミル[®] 静注

放射性医薬品基準フルテメタモル(^{18}F)注射液

注) 注意・医師等の処方箋により使用すること



●効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等については電子化された添付文書を参照ください。

®:登録商標



製造販売元

日本メジフィジックス株式会社

〒136-0075 東京都江東区新砂3丁目4番10号

文献請求先及び問い合わせ先 ☎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PET検査について紹介しています。
<https://www.nmp.co.jp>

2025年6月作成

研究報告

Cartesion Prime におけるデバイスレス呼吸同期撮像 Auto-gating の使用経験

Clinical experience of Device-Less Respiratory Gating Image “Auto-gating” with Digital PET/CT

石橋 愛 ISHIBASHI Mana

Key Words: PET/CT, AiCE, Auto-Gating

《はじめに》

当院は2022年3月にキヤノンメディカルシステムズのPET/CT装置「Cartesion Prime」を導入した。本装置は検出器にsilicon photo multiplier (SiPM)を搭載した半導体PET/CT装置であり、装置の特長として人工知能を応用した画像再構成技術である「Advanced intelligent Clear-IQ Engine (AiCE)」に加えて、不規則な呼吸体動にも対応可能なデバイスレスPET呼吸同期撮像「Auto-gating」が挙げられる。本稿ではCartesion Primeの特長、特にAiCEによる再構成技術およびAuto-gatingの使用経験について述べる。

《Cartesion Primeの装置概要》

本装置の検出器部には、シンチレータには発光減衰時間が短く空間分解能にも優れているLYSO ($4.1 \times 4.1 \times 20\text{mm}$)、光検出器には半導体(SiPM)が採用されている。LYSOシンチレータとSiPMが1対1対応で結合しているため、画像の歪み補正や位置演算が不要で、効率的な γ 線検出が可能となった。これらの構造により、シンチレータで発生した可視光はSiPMで効率良く電気信号に変換されるため、Time-of-flight(TOF)における γ 線発生位置同定精度が向上し、光電子増倍管を用いた従来のPET/CT装置と比較して、高画質および短時間収集が可能となった。

また、リング検出器の体軸方向の幅(1ベッド)が27cmと広く、従来のPET装置と比較すると大きなサイズの検出器が搭載されている。頭部から大腿上部の100cm程度の収集を6ベッドで終了できるため、検査時間の短縮による患者負担軽減と

検査の効率化を実現可能とする。

《AiCE》

AiCEは人工知能技術を応用した画像再構成技術であり、キヤノンメディカルシステムズのCTやMRIにも搭載されている。AiCEを用いることでコントラストを維持しつつ、ノイズを低減した画像の取得が可能となった。AiCEは長時間収集した高品質な画像データを教師データとし、統計ノイズが含まれた低品質な画像データを高品質な画像に変換するようにトレーニングされたニューラルネットワークを構築している。実際の装置で収集された画像をこのニューラルネットワークで処理することで、統計ノイズを低減した高品質なPET画像を取得することが可能となり、ノイズ低減、画質改善、小病変の描出向上が図られ、放射性医薬品の投与量低減や短時間収集での画質維持が期待される。なお、AiCEはニューラルネットワークのトレーニング過程で人工知能技術を用いており、PET装置の再構成システムは自己学習機能を有していない。

当院ではPET検査にデリバリーFDGを使用しているため、体格に応じて投与量を調整することは難しく、高体重患者では相対的に低投与量となり、画質劣化をきたすことがある。高体重症例の肝信号雑音比(liver signal-to-noise ratio: SNR)について、収集時間を変化させて再構成したPETデータにおいて従来のPET/CT装置と比較した。いずれの再構成時間においても、従来のPET/CT装置と比較し、Cartesion Primeの画像はノイズが少なく、また肝SNRは高値を示し、100秒/ベッ

広島大学 原爆放射線医科学研究所 放射線災害・医科学研究機構 〒734-0037 広島市南区霞1-2-3

TEL: 082-257-5257 FAX: 082-257-5259 E-mail: manat1539@gmail.com

Center for Radiation Disaster Medical Science, Research Institute for Radiation Biology and Medicine, Hiroshima University

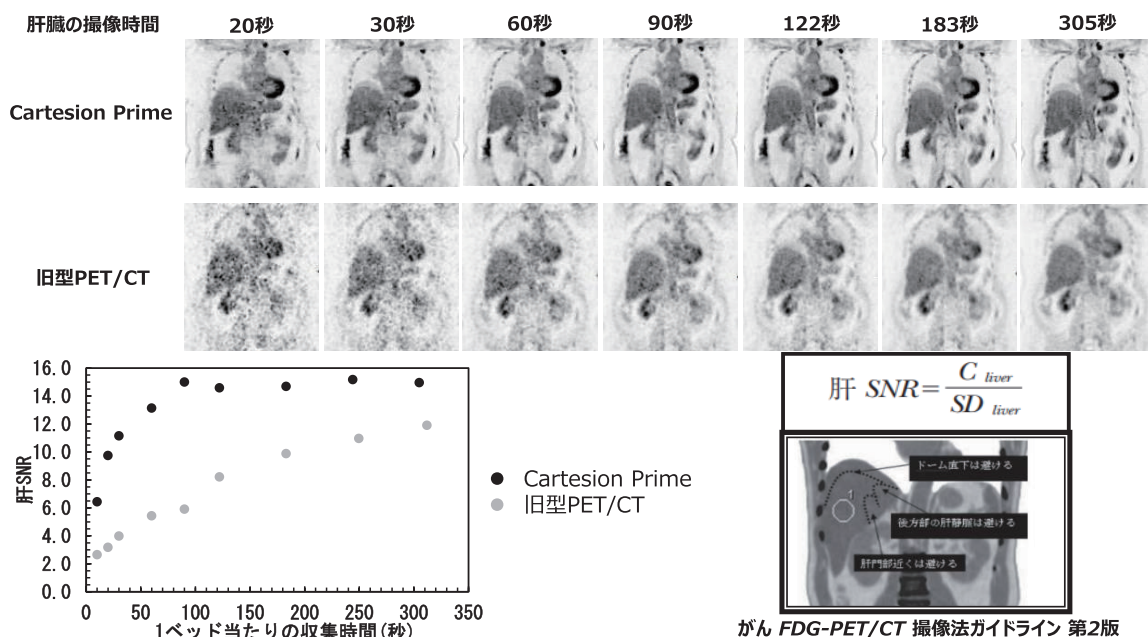


図1 Cartesion Primeと旧型PET/CT装置の比較
Cartesion Primeは旧型PET/CT装置と比較し、短時間収集であってもノイズが少ない画像が得られている。
SNR : signal-to-noise ratio

ド以降は一定の肝SNRを示した(図1)。

現時点でのAiCEの適応は、PET製剤はFDGのみ、範囲は体幹部と限定されているが、アミロイドPETやアミノ酸PETなども普及しつつあるため、FDG以外のPET製剤および頭部へのAiCEの応用に期待が高まる。

《呼吸同期PET》

PET検査のデータ収集は数分間を要し、自由呼吸下でデータ収集を行うことが多いため、呼吸性移動による影響を生じる。一方で、CTの撮影時間は数秒であり、自由呼吸下あるいは短時間の息止め下で撮影を行う。このため、PET/CTでは集積の過小評価やPETとCTの位置ずれによる部位の違いや不正確な減弱補正・散乱補正などが起こり、定量精度の低下につながる。PETとCTの位置ずれを小さくすることはPET画像の信頼性を担保する上で非常に重要であり、呼吸性移動の影響を低減させる手法として、深吸気息止めPET撮像や呼吸同期PET撮像などが開発されてきた。

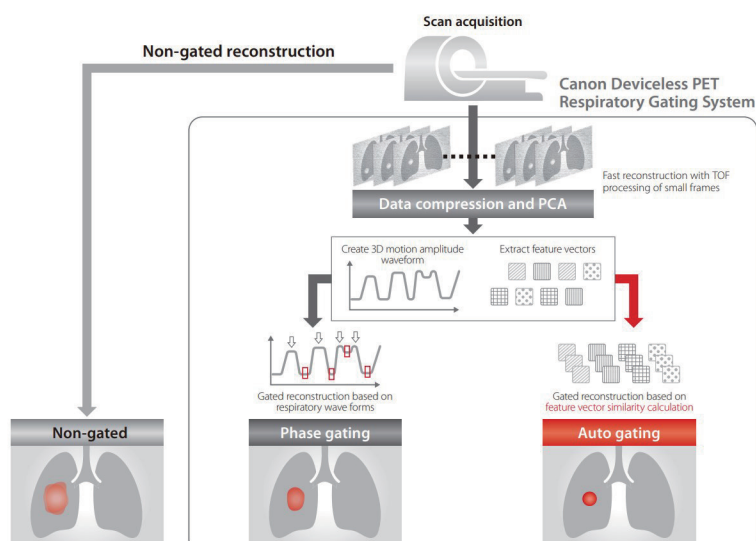
呼吸同期PET撮像は患者の呼吸波形位相を取得し、PET画像の呼吸性移動の影響を抑制する技術である。赤外線マーカーなど呼吸をモニタリングする外部デバイスを用いて呼吸位相を取得することが可能であるが、外部デバイスの装着などの手

順が煩雑であり、PET/CTの検査時間が延長するという問題点がある。近年は外部デバイスを使用しないデータ駆動型呼吸同期技術(data-driven gating: DDG)が臨床導入されている。DDGを含む呼吸同期PETでは、一般的にPhase gating PET(位相同期PET)が用いられ、呼吸位相データをいくつかの位相に分割し、同じ位相データを加算して画像を作成する。呼吸が安定している症例では有効な手法であるが、呼吸状態が良くないなど呼吸変動が一定ではない症例では、データ不足による画質劣化、ひいては定量精度や診断精度に影響を及ぼす可能性がある。

《デバイスレス呼吸同期PET “Auto-gating”》

キヤノンメディカルシステムズが開発したデバイスレス呼吸同期PET撮像技術である“Auto-gating”は、呼吸波形に依らずに自動的に安定した呼吸位相を同定することで、PETデータの呼吸性変動の影響を抑制する。

処理フロー(図2)としては、(1)非同期で収集されたPETデータを非常に短い時間に分割し、高速で簡易的なTOF再構成を実施、(2)簡易再構成された再構成画像を独自の技術で圧縮したうえで、呼吸特徴量を抽出、(3)抽出された呼吸特徴量について主成分分析を実行して呼吸波形を生成、と



Provided by Canon Medical Systems, Inc.

図2 Auto-gatingの概念図

Phase-gatingでは呼吸波形を位相ごとに分割し、呼吸性変動が少ない部分のデータを加算して画像化する。一方、Auto-gatingは短時間ごとに再構成した画像の類似度を評価し、呼吸性変動が少ない部分を自動的に抽出して加算することで安定した呼吸同期画像を得ることができる。

	Stationary (reference)	Non-gated	Device-gating	Phase-gating	Auto-gating
SUVmax	4.97	1.44	2.59	2.46	4.68
RMSE	—	20.8	13.8	14.6	5.10
Axial					
Coronal					

図3 呼吸同期ファントム実験の結果

Auto-gatingが呼吸同期プラットフォームを静止状態で収集したReferenceに最も近い数値を示した。

なる。生データではなく、画像再構成データを使用することにより、デジタルTOFによる高画質データを生かし、より高精度な呼吸波形生成を行うことができている。Phase-gatingと比較し、どのような呼吸波形の症例でも良好なPET画像を得ることが可能となった。

FDGを封入したNEMA Bodyファントムを呼吸同期プラットフォームに載せて、人体の呼吸運動を模したファントム実験を行った(図3)。不規則な呼吸運動を再現するため、収集時間5分のうち、振幅15mmを3分、振幅10mmを1分、振幅5mmを1分と異なる振幅を組み合わせたプログラムとした。呼吸同期プラットフォームを静止した状態で収集

した“Reference”を参照として、非呼吸同期(Non-gated)、外部デバイスを用いた呼吸同期(Device-gating)、デバイスレス位相呼吸同期(Phase-gating)、およびAuto-gatingで得られた画像を、10mm球を対象としてSUVmaxおよび二乗平均平方根誤差(root mean squared error: RMSE)による比較評価を行った。SUVmax、RMSEともAuto-gatingがReferenceに最も近い値を示した。

また、実臨床の症例においてはFDG集積を有する肝腫瘍14症例48病変(転移性肝腫瘍12例、肝細胞癌1例、悪性リンパ腫1例)を対象に、非呼吸同期(Non-gated)、Phase-gating、Auto-gatingの再構成を行い、SUVmaxおよび冠状断での集積

	Non-gated	Phase-gating	Auto-gating
SUVmax	6.22(3.76 - 10.26)	6.44 (3.79 -11.29)	7.13 (4.10 - 11.77)
diameter (mm)	14.8 (12.16 -19.03)	12.68 (10.57 -16.91)	10.57 (8.46 - 16.91)

Median (interquartile range)

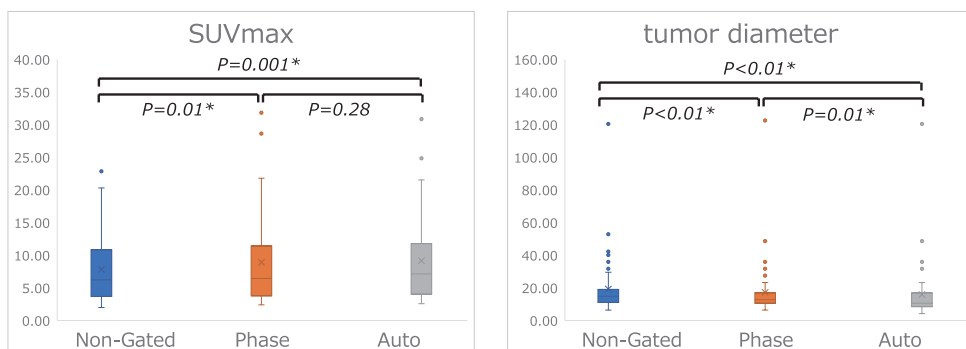


図4 臨床研究の結果

Auto-gatingはNon-gated(非呼吸同期)やPhase-gating(デバイスレス呼吸同期)と比較し、SUVmax高値、集積径低値を示し、呼吸性変動による集積の移動が改善されていることが示唆された。

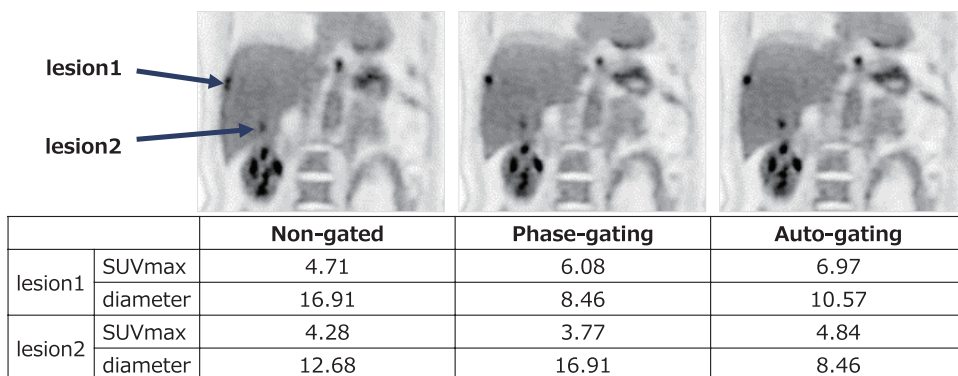


図5 肝細胞癌の症例

非呼吸同期では2病変とも集積が頭尾方向に細長い形状となり、SUVmaxも低く、集積が過小評価されているが、Auto-gatingでは本来の腫瘍の形状に近い球形の集積となっている。

径の計測による検討を行った(図4)。SUVmaxは非呼吸同期と比較し、Phase-gatingおよびAuto-gatingは優位に高値を示し、特にAuto-gatingが最も高値となった。また集積径はAuto-gatingが、非呼吸同期およびPhase-gatingに比し優位に低値を示し、呼吸性変動による集積の移動が改善されていることを示す結果となった。代表的な症例を図5に示す。

《おわりに》

当院で導入したキヤノンメディカルシステムズ社製のデジタルPET/CT装置Cartesion Primeについて、AiCEによる画像再構成技術およびデバイスレス呼吸同期技術について述べた。特にAuto-gatingは従来の呼吸同期PET/CTよりも高

精度であり、臨床的有用性が高いと考える。

《文 献》

- 1) 須山淳平, 白川佑也. 【半導体PET・SPECT装置の最近の話題】 デジタルPET/CT装置 Cartesion Prime. 臨床放射線 2021; 66: 855-865.
- 2) 高階慶人. 【核医学検査の実践】 デジタルTOF PET-CT 装置「Cartesion Prime/Luminous Edition」の最新技術. 映像情報Medical 2023; 55: 53-57.
- 3) 阿部俊憲, 福倉良彦. 【Precision Medicine時代のAbdominal Imaging 2024 後編…CT/XA/DR, 核医学】腹部領域における「Cartesion Prime/Luminous Edition」の使用経験. INNERVISION 2024;39:43-45.

リレー講座

神経内分泌腫瘍の核医学診断

Nuclear Medicine Imaging for Neuroendocrine Neoplasms

子安 翔 KOYASU Sho

Key Words: neuroendocrine neoplasms, Krenning score, somatostatin receptors

《はじめに》

神経内分泌腫瘍 (Neuroendocrine Neoplasms: NEN) は、消化管や膵臓、肺など多彩な臓器に発生する。頻度は2-5/100,000人程度と報告され比較的まれな疾患ではあるが、臨床経過や悪性度も多様な腫瘍群である¹⁾。NENは高分化型神経内分泌腫瘍 (NET) と低分化型神経内分泌癌 (NEC) に大別され、NETは核分裂像数やKi-67指数によりG1～G3に分類される。これらの腫瘍の多くは細胞膜上にソマトスタチン受容体 (SSTR) を発現しており、この特性を利用した核医学診断が治療戦略の決定において極めて重要な役割を果たしている。近年、技術の進歩により通常の画像診断検査においても検出率は向上しているが、核医学診断は単に腫瘍の存在を検出するだけでなく、受容体発現の評価を通じてペプチド受容体放射性核種療法 (PRRT) の適応決定にも不可欠となっている。従来の形態画像 (CTやMRI) では小病変や散在性病変の検出に限界があったが、SSTRを標的とした核医学画像診断の進歩により、腫瘍の全身分布や治療適応の判定がより精緻に行えるようになった。本稿では、NENの核医学診断の現状と最新知見について、SSTR-SPECT、SSTR-PET、Krenning Score、PRRT適応基準などを中心に解説する。

《神経内分泌腫瘍における画像診断》

NENの診断・治療においては、腫瘍の局在や転移範囲の正確な把握が極めて重要である。形態画像診断としてはCTやMRIが広く用いられ、特に肝転移やリンパ節転移の評価に有用であり、肝転移検出能はMRI (感度95%) が最も高いとされている。

一方SSTRイメージングは、腫瘍細胞表面のソ

マトスタチン受容体の発現を標的とし、従来の画像診断では検出困難な病変の描出を可能にし、神経内分泌腫瘍の診断において中核的な検査法としてすでに確立されているといえる。SSTRイメージングには、SPECT (主に¹¹¹In-pentetreotide: オクトレオスキャン, SRS) とPET (⁶⁸Ga標識DOTATATE/DOTATOCなど) がある。SSTRイメージングは、腫瘍の検出に加えてSSTR発現を可視化し、治療薬 (ソマトスタチンアナログやPRRT) の適応判定や予後予測にも活用される。

また、FDG-PET/CTは悪性度の高いNECや増殖能の高い腫瘍の評価に有用であり、SSTRイメージングと相補的な役割を担う。高分化NETではSSTRイメージング陽性・FDG陰性、低分化NETやNECではSSTRイメージング陰性・FDG陽性となる傾向があることは“flip-flop”としてよく知られる現象である。

《SSTR-SPECT(SRS)》

日本においては、¹¹¹In-pentetreotide (オクトレオスキャン) を用いたSRSが2016年1月から保険診療として利用が可能となり、神経内分泌腫瘍の初期診断、転移検索、経過観察、ソマトスタチン受容体発現の確認に広く用いられている。SRSの感度は52～67%、特異度は93%とされ、特に高分化型NETで陽性率が高い一方で、分化度が低い場合や小病変では集積が低く、偽陰性となることがあることはすでに上述の通りである。

SRSは治療前の病巣分布評価やPRRT適応判定に現状必須であり、骨転移の検出にも有用とされるが、撮像までの時間が長く、腸管排泄による集積の影響や空間分解能の限界が課題である。

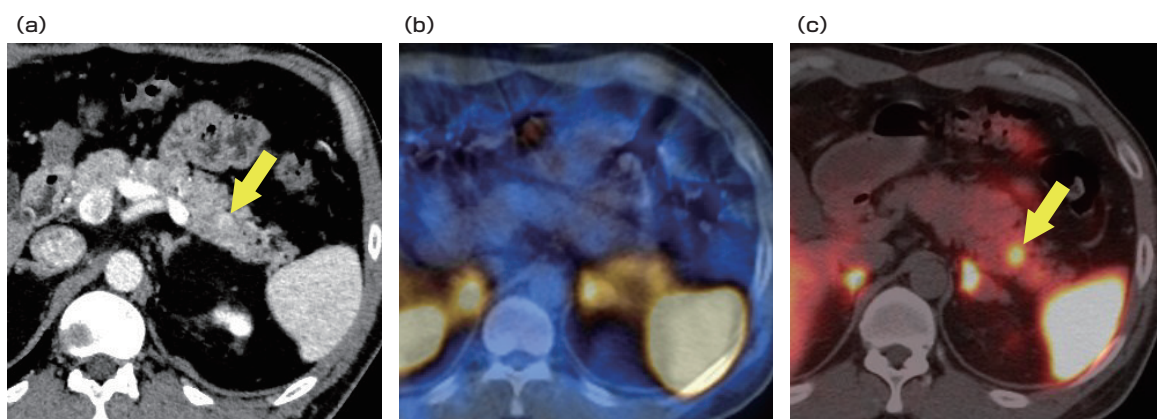


図1 SRS(SPECT/CT)とSSTR-PET(DOTATOC PET/CT)での小病変描出の差

症例は40歳男性。

(a)ダイナミックCT早期相で膵尾部に小サイズの淡い濃染結節がある。

(b)SRS(SPECT/CT)では、脾臓の集積も相まって(a)で認められた早期濃染域に一致する集積とは判断できない。

(c)SSTR-PET(DOTATOC PET/CT)では、(a)と一致する部位に同サイズの強い結節状集積として認識でき、説得力がある。MEN1型に伴う非機能性膵神経内分泌腫瘍と考えられている。

《SSTR-PET》

SSTR-PETは、 ^{68}Ga で標識したDOTATATEやDOTATOCなどのペプチドを用いるPET/CT検査であり、欧米では標準的な診断法となっている。SPECTに比べて空間分解能・感度ともに優れ、特に小病変や骨転移の検出に優れる。SSTR-PETの感度は93～97%，特異度は91～100%と高く、従来のSRSを大きく上回る診断成績が報告されている。

SSTR-PETは投与から撮像までの時間が短く、1回の通院で検査が完了するため、患者負担も少ない。DOTATOCとDOTATATEは各々SSTR2と5、SSTR2に高い親和性を持つとされ多少の受容体サブタイプへの親和性の分布差が予想はされるものの、臨床的な差はほぼないとされる。また、SPECTと比較してSUV値による妥当な定量評価が可能であり、治療効果予測や治療計画への応用も進んでいる。診断能についてもSRSと比較し、SSTR-PETは高い感度を示す。NEN患者を対象とした複数のコホート研究による比較では、SSTR-PETの感度は0.96～0.97、SRSは0.60～0.87と報告されており、SSTR-PETの優位性が明らかとなっている。一方、特異度については両者で大きな差はなく、SSTR-PETが0.93～1.00、SRSが0.89～1.00とされる^{2,5)}。これらの結果から、SSTR-PETは微小病変や転移巣の検出においてSRSを凌駕し、従来法では得られない情報を提供しうると考えられている(図1)。但し費用面では、SSTR-PETは ^{68}Ga ジェネレーターやサイクロトロンといった合成装

置の導入が必要で、現時点では初期投資が大きく、今後の普及によるコスト低減が課題である。海外ではすでにSSTR-PETが標準的な診断法として広く使用されている現状ではあるが、本邦では保険未承認ながら当施設ははじめ一部で自費診療・研究として導入されており、将来的な保険収載が期待されている。今後、保険収載や薬事承認が進めば、SSTR-PETが主流となる可能性が高い。

《Krenning Score評価システムのモダリティにおける違い》

Krenning scoreは、SRSにおける腫瘍のソマトスタチン受容体への ^{111}In の集積強度を評価するスコアリングシステムとして広く用いられている。このスコアリングシステムは、もともとSRSのプランナー画像をもとに開発され、Score 0(集積が全くないもの)、Score 1(正常肝の集積より非常に弱い集積)、Score 2(正常肝の集積よりわずかに弱い集積か同等の集積)、Score 3(正常肝の集積を超えるもの)、Score 4(正常脾の集積を超えるもの)の5段階で評価される(Table 1)。しかし実際のところ、SSTR-PETと ^{111}In -pentetreotideを用いた従

Table 1 Krenningスコア

0	集積なし
1	非常に低い集積
2	肝臓と同等以下の集積
3	肝臓より強い集積
4	脾臓より強い集積

来のプラナー画像およびSPECTの間には、Krenning scoreにおいて顕著な違いが観察される。具体的な研究としてはHopeらの検討結果を紹介する⁶⁾。SSTR-PETでは平均Krenning scoreが 2.71 ± 1.74 であるのに対し、プラナー画像では 0.75 ± 1.37 、SPECTでは 1.23 ± 1.57 と有意に低い値を示している(順序尺度について平均値を評価することの是非はここでは言及しない)。この差異は特に小病変において顕著に現れる。SSTR-PETでKrenning score 3以上を示す患者において、2cm未満の病変に対するプラナー画像とSPECTの検出率は、それぞれ15%と24%にとどまるのに対し、2cm以上の病変では78%と89%まで向上する。一方、5cm以上の大きな病変では、SSTR-PETと¹¹¹In-pentetreotideのKrenning scoreはほぼ同等の値を示している。これらのことから、従来のSPECTベースの適応基準をPETにそのまま適用することには慎重さが求められる。特に小病変や腫瘍体積が少ない症例では、SPECTで偽陰性となるリスクがある。また、PETでは腫瘍サイズによるスコアの変動が少なく、読影者間一致度もSSTR-PETの方が高く(0.79)、プラナー画像(0.67)やSPECT(0.50)を上回っている。これらの結果は、NETTER-1など臨床試験の結果を小病変患者に

直接適用することはできないことを示唆しており、特に¹¹¹In-pentetreotide画像で陰性でSSTR-PETで陽性を示す小病変患者に対するPRRTについては更なる検討が必要であろう。

《PRRT適応基準と選択》

ペプチド受容体放射性核種療法(PRRT)は、SSTR陽性の進行・転移性NETに対する新たな治療法であり、2021年より日本でも保険診療が開始された。PRRTの適応には、SSTR発現の確認が必須であり、Krenning Score 2以上(多くは3以上)が基準とされることが多い。適応患者は、切除不能または転移性の高分化型(G1/G2)NETで、腫瘍のSSTR発現が認めることが条件であるため、核医学画像の果たす役割は大きい。また、治療効果や予後は治療前のSSTR集積の程度や不均一性、FDG-PET/CTでの集積状況とも関連することが示されている。SSTR-PETでのSUVmaxや集積の均一性をパラメータとして今後はより正確な集積評価法や適応基準の標準化が課題である。

《おわりに》

神経内分泌腫瘍の核医学診断は、従来のCTやMRIによる解剖学的画像診断の限界を補う重要な

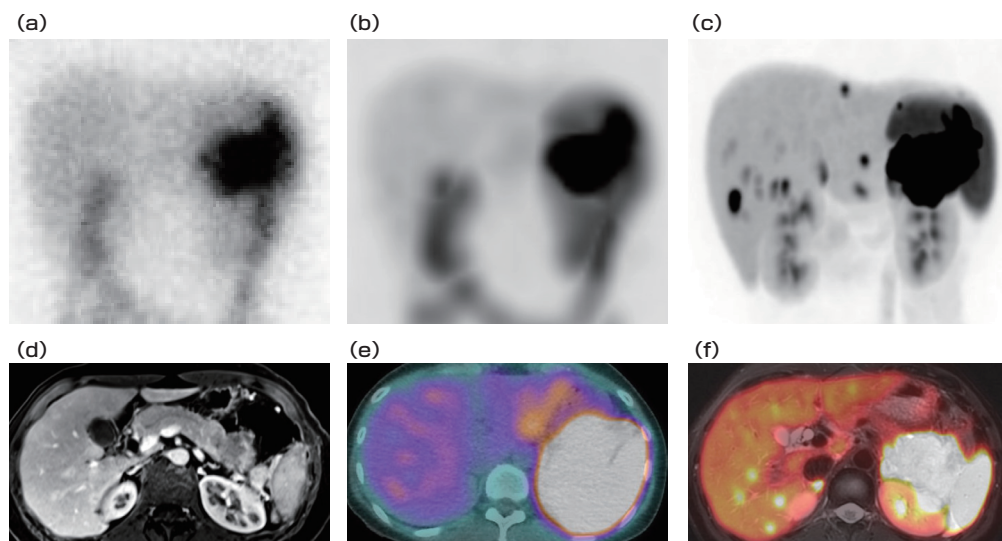


図2 モダリティによるKrenning scoreの違い
症例は30代女性。検診で発見された7cm大の膵尾部腫瘍(組織学的にはNET-G2と判明)。文献7)図3と同一症例。

(a)プラナー像、(b)SPECT MIP像、(c)PET MIP像、(d)dynamic MRI 早期相 横断像
(e)SRS(SPECT/CT) 融合画像 横断像、(f)SSTR-PET(DOTATOC-PET/MRI)横断像。
ある程度のサイズがある膵尾部の原発巣はいずれもKrenning score 4。一方で多発肝転移はプラナー、SPECT MIP画像では認識できない(score 2以下である)が、PET MIP画像では4となる。融合画像横断像では、SPECTでscore 2-3、PETではScore 3-4と判断される。同一病変でも特に小サイズの場合、モダリティや画像間で如何にばらつきが生じるかがよくわかる。

役割を担っている。特に、 ^{68}Ga -DOTATATE ペプチド PET/CT の導入により、診断精度は飛躍的に向上し、現在では神経内分泌腫瘍画像診断のゴールドスタンダードとして確立されている。PRRT は進行した神経内分泌腫瘍に対する革新的な治療法として国際的に確立されており、日本においても2021年10月からの保険診療開始により、ようやく標準治療として利用可能となった。Krenning score による評価システムは、PRRT 適応決定において重要な指標となっているが、PET と SPECT の間には特に小病変において顕著な差異が存在することを理解した上での評価が必要である。核医学診断と PRRT を組み合わせた theranostic approach (診断と治療の統合アプローチ) は、神経内分泌腫瘍患者の予後改善に大きく貢献することが期待されており、さらなる技術革新と治療体制の充実が求められる。

《文 献》

- 1) Masui T, Ito T, Komoto I, et al. Recent epidemiology of patients with gastro-entero-pancreatic neuroendocrine neoplasms (GEP-NEN) in Japan: a population-based study. BMC Cancer. 2020;14:1104
- 2) Etchebehere ECS de C, de Oliveira Santos A, Gumz B, et al. ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT, $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HYNIC-octreotide SPECT/CT, and whole-body MR imaging in detection of neuroendocrine tumors: a prospective trial. J Nucl Med. 2014;55(10):1598-604.
- 3) Pfeifer A, Knigge U, Binderup T, et al. ^{64}Cu -DOTATATE PET for neuroendocrine tumors: A prospective head-to-head comparison with ^{111}In -DTPA-octreotide in 112 patients. J Nucl Med. 2015;56(6):847-54.
- 4) Deppen SA, Liu E, Blume JD, et al. Safety and efficacy of ^{68}Ga -DOTATATE PET/CT for diagnosis, staging, and treatment management of neuroendocrine tumors. J Nucl Med. 2016;57(5):708-14.
- 5) Fani M, Nicolas GP, Wild D. Somatostatin Receptor Antagonists for Imaging and Therapy. J Nucl Med. 2017;58(Suppl 2):61S-66S.
- 6) Hope TA, Calais J, Zhang L, et al. ^{111}In -Pentetreotide Scintigraphy Versus ^{68}Ga -DOTATATE PET: Impact on Krenning Scores and Effect of Tumor Burden. J Nucl Med. 2019 Sep;60(9):1266-1269.
- 7) 子安翔, 中本裕士: ソマトスタチン受容体イメージング (SPECT・PET) での神経内分泌腫瘍の診断. 胆と膵44: 31-37, 2023.

核医学装置QC用線源

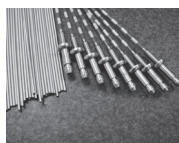
装置のデータ精度に心配ありませんか？

ガンマカメラ検出器
精度管理用線源



^{57}Co 370MBq

PET検出器用校正線源



^{68}Ge

ドーズキャリブレーション用
チェック線源



^{68}Ge 37MBq

お問合せ・ご注文は



公益社団法人
日本アイソトープ協会
Japan Radiolotope Association
放射線源課

〒210-0821

神奈川県川崎市川崎区殿町3-25-20

TEL: 044-589-5002 FAX: 044-589-5006

製品輸入元

株式会社 千代田テクノロ C-TECHNOL

〒113-8681

東京都文京区湯島1-7-12 千代田御茶の水ビル

URL: <https://www.c-technol.co.jp>

e-mail: ctc-master@c-technol.co.jp

総 説

ADHD 併存痛覚変調性疼痛と脳血流 SPECT

Cerebral blood flow distribution as a potential biomarker for ADHD-comorbid nociplastic pain.

高橋 美和子¹⁾ TAKAHASHI Miwako 笠原 諭²⁾ KASAHARA Satoshi 百瀬 敏光^{3) 4)} MOMOSE Toshimitsu

Key Words: nociplastic pain, ADHD, methylphenidate, cerebral blood flow, precuneus

痛み、特に慢性疼痛のうち明らかな組織損傷や神経障害がないにも関わらず痛みを訴える患者は少なくない。このような痛みは総称して“nociplastic pain (痛覚変調性疼痛)”と定義されている。このような痛みを訴える患者に対し、核医学はどうアプローチし得るのかを概説する。

《1. 痛みの定義とゲート・コントロールセオリー》

痛みは、生体への侵害や環境からの脅威に対する警告として重要な防御機能を担い、不快な感覚を伴う感情的な経験で、常に主観的である。しかし、環境中に回避すべき対象がなく、自身の組織障害も不明確な場合、防御機能としての役割はなく、痛みという苦痛のみが存在することになる。痛みは主観的ではあるが、痛み刺激を中枢神経へ伝達する生理学的基盤があり、また、痛みに対する行動や記述される痛みの内容には、患者横断的に共通する点もあり、痛みは科学的に分析され、その分析に基づいた治療が可能であるという考えは妥当であろう。

持続した痛みには侵害受容器の活性化による nociceptive pain と、侵害受容器の信号を脳に伝える神経系の異常によって生じる neuropathic pain があり、痛み症状の多くは、これらと関連づけて記述されることが多い¹⁾。しかし、そのような明らかな組織損傷がなくても痛み経験は存在し、そのような痛みを nociplastic pain (NPP) として 2017 年に国際疼痛学会 (International Association for the Study of Pain : IASP) により定義された^{2,3)}。

日本語では、痛覚変調性疼痛と訳される。現時点で、NPP 診断のための特異所見はなく、また、特徴的な病理所見やバイオマーカーもないため、疾患を定義するというレベルには至っていない⁴⁾。しかし、必ずしも組織・神経障害が無くても痛みが存在しうることを認め、それを生理学的・医学的な何らかのメカニズムの不調によるものであるとする枠組みは、これまで原因不明として取り残された患者を、研究対象・治療対象として位置付けることを意味し、臨床上の意義は大きい。

侵害刺激の脳皮質への入力経路は、組織損傷による侵害受容器の活性化に始まり、その情報が脊髄後角に入力され、上行性線維により視床に到達し、視床から感覚野へ情報が入力され、他の情報と統合され痛みの知覚に至る。20 世紀前半まで、外界からの侵害刺激は脳へ直接的に伝達されるという考えが主流であった。しかし、刺激の大きさと痛み経験の大きさが定量的に観察されるようになると、これらは必ずしも相関せず、直接的なメカニズムでは説明がつかないことが明らかとなった。この問題に対し、1960 年代、Melzack らによりゲート・コントロールセオリーが提案された^{5,6)}。このモデルでは、痛みが末梢から感覚野へ伝えられるかどうかは、脊髄後角にあるゲートが開くかどうかとしてモデル化したもので、それまでのモデルと異なるのは、脊髄後角レベルで侵害性信号のみならず、末梢からの非侵害性信号や脳からの入力、脊髄後角の投射ニューロンに収束し、これらの相互作用によってゲートが開けば、

1) 量子科学技術研究開発機構 (QST) 量子医科学研究所 〒263-8555 千葉県千葉市稲毛区穴川4-9-1

TEL : 043-206-4074 FAX : 043-206-4078 E-mail : takahashi.miwako@qst.go.jp

Institute for Quantum Medical Science, National Institutes for Quantum Science and Technology, Department of Molecular Imaging and Theranostics

2) 東京大学医学部附属病院 麻酔科・痛みセンター

3) 福島県立医科大学医学部 生体機能イメージング講座

4) 東京大学大学院工学系研究科 総合研究機構

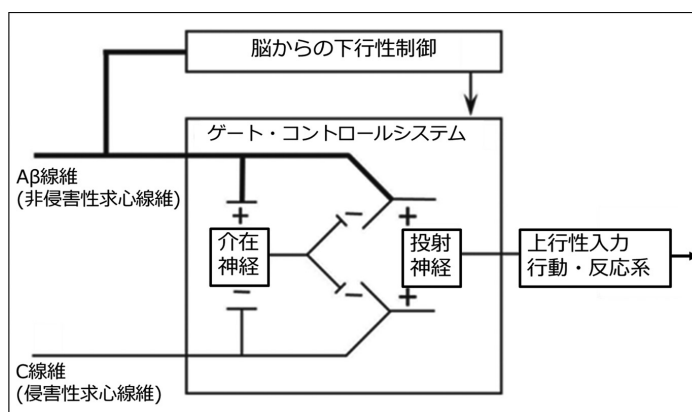


図1 脊髄後角におけるゲート・コントロールセオリーの概要。介在神経は、脊髄後角の膠様質にあって、図中では投射神経へ抑制性に入力される。非侵害性信号（触覚や圧覚）を伝えるAβ線維は伝達速度が速く、抑制性介在神経を介して痛み信号を抑制する（ゲートを閉じる）。侵害性信号を伝えるC線維は伝達速度が遅く、痛み信号を増加させる（ゲートを開く）。侵害性信号のみならず、非侵害性信号、さらに脳からの入力により制御され、ゲートが開くと、投射神経から脊髄前核細胞や脳へ信号が伝わり、痛み反応や知覚が生じる。Katz J, et al., Pain Res Manage 2015;20:285-6 Fig1よりCC BY-NCライセンスのもと改変して引用。

痛みが脊髄前核や脳へ伝達されるとした点である。脳からの介入とは、刺激が起きる前から存在している過去の経験や、刺激が入力された時の環境や神経活動の状態といった個人的な条件が脊髄後角レベルに介入することを意味する。

《2. Nociceptive painの診断》

Nociceptive pain (NPP)は、侵害受容器の活性化による痛み(Nociceptive pain)、神経障害による痛み(Neuropathic pain)に続く第三の痛みとして定義され、NPPは、他の2つのみでは説明できない痛みで、複数の機序が重なりあって生じる表現型であると考えられている⁷⁾。NPP診断のためのバイオマーカーや診断基準は現時点で存在しないが、痛みの訴えや併存する症状、習慣的行動にはある程度の共通点を見出すことができる。具体的には、単一の脊髄神経に支配される皮膚領域(デルマトーム)や筋肉群(マイトーム)に合致しない痛み、環境因子や情動的ストレスなどにより痛みの程度が変動する、疲れや不眠、不安、気分障害、記憶や集中力の低下といった高次脳機能障害など中枢神経関連症状が併存している、環境への過敏性があるなどが挙げられる⁷⁾。こうした多岐にわたる患者の症状・行動特性、さらには小児期・青年期、家庭を含む生活環境を把握し、診断を進めるための問診・面談方法も整備されつつあるが、これらの問診や質問が患者や家族にとって過剰と感じられる場合もあり、それ自体が患者-治療者の関係の悪化につながる恐れもある。このような

診断手法を取らざるを得ないなかで、近年、脳機能イメージングにより、NPPの発症には共通の神経基盤があることが示唆されつつあり、もし、脳機能イメージング法により早期に、そして、重症化する前に診断できれば、その有用性が高い。

《3. Nociceptive painとADHD》

NPPの特徴には、記憶や集中力の低下など中枢神経関連の症状の併存があるが、そのひとつとしてAttention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD, 注意欠如・多動症)が認識されつつある。NPPの代表的疾患である線維筋痛症、慢性腰痛、特発性口腔顔面痛では高い頻度でADHDの併存が報告されており(それぞれ29.5%⁸⁾、72.5%⁹⁾、83.3%¹⁰⁾)、さらに治療に難渋する慢性腰痛、特発性口腔顔面痛に対するADHD治療薬の有効性が報告されている^{9,10)}。

ADHDの中核症状は不注意、多動性、衝動性で、小児期は生活の主体が学校にあり、その中で共通した行動特性として記述されやすい。しかし、ADHDは小児期のみの障害ではなく、その程度は軽減しつつも生涯にわたり続く障害で、約2/3は成人になってもADHDに当てはまることが報告されている^{11,12)}。しかし、自己の特性をうまく社会に適応することで、社会的に問題とならないことも多く、また、一方ではその特性ゆえに社会生活上の適応が困難な場合、気分障害や不安障害といった症状となって現れ、受診行動に繋がる。このため、背景にあるADHDについては気づか

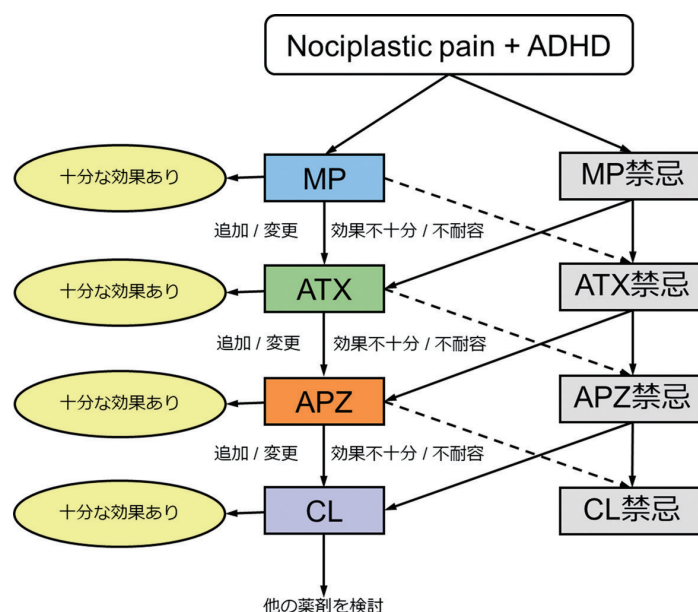


図2 ADHDを合併する痛覚変調性疼痛(Nociplastic pain)に対する治療アルゴリズムの概要。MP, methylphenidate; ATX, atomoxetine; APZ, aripiprazole; CL, clonidine. Kasahara et al., Sci Rep 2023; 13:1,678. よりCC BY 4.0ライセンスのもとと改変して引用。

れにくく、成人ADHDの診断は精神科医にとっても必ずしも容易ではない¹³⁾。さらに痛みが症状の前景に立つ場合は整形外科医や麻酔科を受診するため、その診断はさらに困難となる。ADHDの行動特性は、社会生活において不適応をきたす要因となりやすく、それを契機に不安障害や気分障害などの中枢神経症状を併発しやすい状態に置かれていると考えられる。一方で、ADHDの特性は興味を持った対象へは過剰な集中力と行動に寄与しうするため、それは仕事への熱心さとなって社会的成功へ導いていることも多い。興味深いことに、米国の第35代大統領ジョン・F・ケネディも、その伝記や2001年に公開された医療情報から、ADHD併存NPPであった可能性が示唆されている¹⁴⁾。

《4. ADHD併存NPPの薬物治療》

Kasaharaらは、慢性疼痛を訴える患者のうちADHD併存NPPを診断した場合の治療アルゴリズムを図2のように提案し、痛みに対する治療効果を報告している¹⁰⁾。第一選択薬はメチルフェニデート(methylphenidate, MP)で、ドパミントランスポーター(DAT)、ノルエピネフリントランスポーター(NET)、セロトニントランスポーター(SERT)の阻害剤であり、それぞれのKi値は0.06,

0.10, 132.4で¹⁵⁾、主にDAT、NETを阻害し、シナプス間隙のドパミン、ノルエピネフリン濃度を高める作用がある。アトモキシセチン(atomoxetine, ATX)は、選択的なノルエピネフリントランスポーター(NET)阻害剤で、シナプス間隙のノルエピネフリン濃度を高める作用を持つ。アリピプラゾール(aripiprazole, APZ)は、ドパミンD2受容体の部分アゴニストで、内因性ドパミン放出が多い時は拮抗し、少ない時は受容体刺激薬として作用するため、dopamine system stabilizerといわれている。クロニジン(clonidine, CL)は、非サブタイプ選択的 α_2 -Adrenergic受容体アゴニスト、図2には明記していないが、この薬をプロトタイプとした同系統のADHD治療薬であるグアンファシン(guanfacine)は、選択的な α_{2A} -Adrenergic受容体アゴニストである。

《5. ADHD治療薬効果からみたNPPのメカニズム》

受容体選択性の高い薬物による治療効果は、その作用機序を理解することが病態への理解につながる。生体内のドパミン神経系は黒質から線条体へ投射される系と、腹側被蓋野から側坐核・扁桃体・前頭前野への投射系が主たる経路である。ドパミンのシナプス間隙への放出には、ベースライ

ンにおける持続性活動電位の発生によるドパミン放出(tonic release)と、痛みや報酬といった突然の変化による突発的な放出(phasic release)があって、特に前者の tonic dopamine levelが後者の phasic release の大きさに影響し、この phasic/tonic dopamine levelの比こそが、ドパミン神経が機能するうえで重要であると考えられている。正常なラット試験によると¹⁶⁾、侵害刺激により tonic dopamine levelが低下し、phasic releaseの大きさは、tonic dopamine levelが低いほうが増加する。このことから、tonic dopamine levelが低いと、ドパミン神経系の信号頻度が過剰に高くなることが示唆されている。また、ドパミン受容体リガンド(¹¹C-raclopride)PETによる臨床試験の結果は、ADHD群では tonic dopamine levelが低く、phasic release level高いことを示唆している¹⁷⁾。MPなどDAT阻害薬は tonic dopamine levelをより上昇させることで、ドパミン神経機能の改善に寄与していると考えられることができる。

α_2 -Adrenergic受容体はエピネフリン、ノルエピネフリン(NE)の受容体で、3つのサブタイプが同定されている(α_{2A} , α_{2B} , α_{2C})。 α_{2A} -Adrenergic受容体と α_{2C} -Adrenergic受容体は中枢神経および末梢交感神経において、ノルエピネフリン作動性ニューロンの軸索シナプス前膜にありNEの放出に対し抑制作用がある。特に、ADHDの病態を考えるうえでは α_{2A} -Adrenergic受容体が重要で、

α_{2C} -Adrenergic受容体に比して、高頻度のNE放出に対して抑制効果が高い^{18,19)}。さらに、 α_{2A} -Adrenergic受容体はシナプス後膜にもあり、細胞内セカンドメッセンジャーであるcAMPを減少させ、陽イオンチャネルを閉じることで陽イオンの細胞外流出を抑え、受容体からの信号伝達を強める作用があり、前頭前野におけるワーキングメモリー機能(目的遂行など高次機能を発揮するために必要な情報の一時的な保持とその処理機能)に重要な機構であると考えられている²⁰⁾。脊髄後角の侵害受容神経線維終末においても α_{2A} -Adrenergic受容体が発現しており、オピオイドとの相乗効果により鎮痛効果を発揮することが知られている²¹⁾。これらのことから、シナプス間隙におけるドパミン濃度およびNEと α_{2A} -Adrenergic受容体の作用がADHD併存NPPのメカニズムに関与していると考えられる。

《6. ADHD併存NPPにおける脳機能変化》

KasaharaらはADHD併存NPP患者に、図2の治療アルゴリズムに従って治療を行い、有効であった症例における治療前後の脳血流SPECTを比較した結果、治療前において、前頭葉の血流低下(図3a)、前帯状回、後帯状回～楔前部(図3b)、島回(図3c)の相対的血流増加を特徴所見として報告している²²⁻²⁶⁾。症状の改善を得た61例に対する統計学的比較においても同様の結果で、さらに、中枢神経刺激薬が奏功した症例31例に絞ると、治

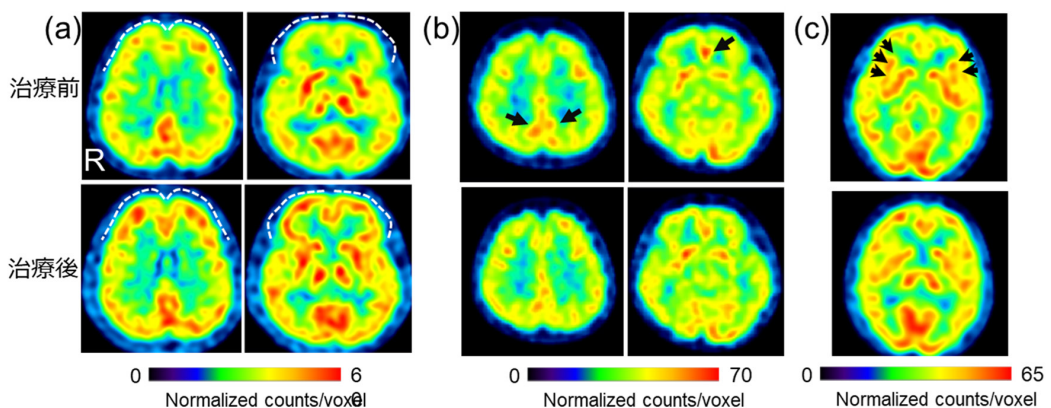


図3 ADHD併存NPPと診断され、ADHD治療薬により痛み症状が改善した症例の代表的なECD脳血流SPECT画像。上段は治療前、下段は治療後。(a) 背部痛を主訴とする50歳代の症例。治療前に認めた前頭葉の低下が、治療後に改善している。(b) 頭痛と口腔痛を主訴とする40歳代の症例。治療前、後帯状回・楔前部、前帯状回(脳梁膝周囲部)が相対的に高いが、治療後は低下している。(c) 両手の痛みを主訴とする50歳代の症例。治療前、島回が相対的に高いが、治療後は改善している。治療前後の画像は位置合わせして表示され、画素値は小脳平均値を50とした線形変化により標準化されている。ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; NPP, Nociceptive pain; R, patients' right side. Takahashi M, et al., Front Pharmacol. 2024; Oct 17;15:1480546. より CC BY 4.0ライセンスのもと改変して引用。

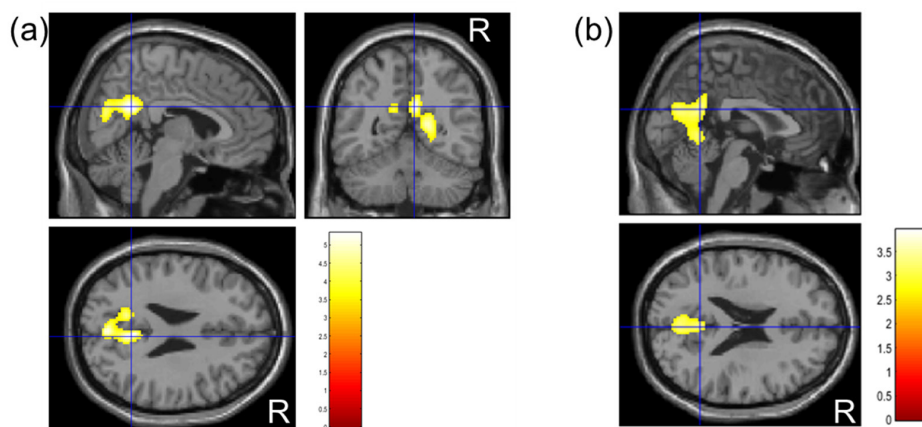


図4 ADHD併存NPPと診断され、メチルフェニデートを含むADHD治療薬により痛み症例が改善した31例において、(a)楔前部は、治療後に比して治療前に有意に高い。(b)重症度指標(CGI-S, Clinical global impression severity)と脳血流に有意な正の相関を楔前部に認めた。統計学的閾値はcluster-extend $p < 0.05$ with family-wise error correction. ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; NPP, Nociceptive pain; R, patients' right side. Takahashi M, et al., Front Pharmacol. 2024; Oct 17;15:1480546.よりCC BY 4.0ライセンスのもと改変して引用。

療後に比して、治療前は後帯状回～楔前部が有意に高く(図4a)、さらに、NPPの重症度指標である Clinical global impression severity (CGI-S; 1 – 7で評価。1がnormal, 7がextremely ill)と楔前部の血流は有意な正の相関関係を認めた(図4b)²⁶⁾。

《7. 痛み知覚に関わる脳機能領域》

急性期の痛みにおいては、視床、運動感覚野、島回、前帯状回が賦活されることがPET研究により示されている²⁷⁻²⁹⁾。慢性疼痛においては、詳細な領域は報告により異なるが、脳血流分布は全体として前頭葉の血流が低いパターン(hypofrontal pattern)であることが多い³⁰⁻³³⁾。では、急性期の痛みが改善する場合と、継続してしまう場合とでは、どのような違いがあるのか？急性期痛に対する治療介入前後に脳血流SPECTを行い、治療反応群と非反応群を比較すると、非反応群では治療後も前帯状回の血流が相対的に高いことが報告されており^{34, 35)}、この領域の過活動は痛みの慢性化と関連している可能性がある。また、Usuiらは、慢性疼痛の代表疾患のひとつである線維筋痛症の患者に対するにおいて、Gabapentin(GABA analogue)による治療が奏功する症例と無効症例があり、特に無効症例群は楔前部が高血流であったと報告しており³⁶⁾、同じ線維筋痛症の中でも異なる病態があり、楔前部の機能が、その違いに関連している可能性がある。

《8. 後帯状回、楔前部とADHD併存NPP》

ゲート・コントロールセオリーにより、痛み経験は単に末梢の刺激が脳皮質(感覚野)に伝えられるだけではなく、高次脳機能が介入することが提案され、その後、痛みに関わる情報処理は、運動感覚野のみならず、複数の脳神経機能が関与することが分かってきた。痛覚刺激によって共同で活性化される脳領域を、pain matrixと総称する考え方がある。その第一次ネットワークは、脊髓視床系(spinothalamic system)と、そこから入力を受ける感覚野から構成される。第二次ネットワークとして、島回と前帯状回、外側前頭前野、後部頭頂葉が含まれる。この領域は侵害刺激によって活性化され、脊髓視床系からの直接入力を受けないが、意識的な痛みへと移行させる重要な領域で、下行性制御にも関わるとされている³⁷⁾。そして、この痛み経験は、個人の内的状態、情動、期待などが関わっており、第一次、第二次ネットワークのみで担えるとは考えづらく、これらを修飾・統合しうる第三次ネットワークが存在すると考えられている³⁸⁾。第三次ネットワークについては明らかとなっていないが、後帯状回・楔前部の安静時過活動はADHD併存NPPの特徴領域かもしれない。

後帯状回、楔前部はどのような機能を担っているのか。Raichleらは、静かな環境で仰臥位における脳血流・酸素代謝をPET計測し、脳全体で脳血流・酸素代謝の均衡、つまり酸素摂取率が脳内

で均一である状態を安静状態とした。そして、酸素摂取率は一定であるが、後帯状回、楔前部、前頭極は脳血流、酸素代謝率が高いことを示した³⁹⁾。また、プロポフォール全身麻酔下における脳血流 PET 研究では、プロポフォールの濃度が高くなるにつれ後帯状回、楔前部の血流が低下する⁴⁰⁾。さらに植物状態の患者では、この領域の脳糖代謝が低下していることから、覚醒や意識の維持に必要な脳領域であると考えられている⁴¹⁾。一方、目的指向課題の遂行時は、課題の内容に関係なく後帯状回、楔前部の血流が低下することから⁴²⁾、目的指向課題の遂行時には後帯状回、楔前部の機能は低下しており、むしろ、安静状態において、外界環境・内的状態における異変を察知する機能として活動していると考えられる。つまり、この領域が過活動であるということは、環境に対する注意・警戒状態が常に高い状態であり、異変に対する防御反応として、不安や恐怖、痛み信号を発生しやすい状況にあると考え、ADHD 併存 NPP の第三次ネットワークの特徴として、後帯状回・楔前部の安静時過活動が共通基盤をなしている可能性が考えられる。しかし、ADHD 治療薬の作用が後帯状回・楔前部の機能にどのように作用しているか、直接的に結びつけるメカニズムは明らかではない。

《9. 核医学の役割》

持続した痛みを持つ患者のうち、ADHD が併存する症例において、ADHD 治療薬が痛みに対しても有効であることが示されてきた。一方で、慢性疼痛を診療する麻酔科医や整形外科医にとって成人 ADHD の診断は容易ではない。脳血流 SPECT を用いた研究で示された所見は、薬物療法の効果と連動した病態形成のメカニズムのコアとなる共通基盤を反映している可能性がある。脳血流 SPECT は、1 人 1 人の安静状態の脳活動の特徴を知ること、その所見が、バイオマーカーとして役立ち、疾患理解と、それに基づいた薬物治療の実践に繋がると考えられ、慢性疼痛患者に対して、この役割を担っていけるだろう。

《文 献》

- 1) Williams ACC, Craig KD. Updating the definition of pain. *Pain*. 2016;157:2420-3. doi:10.1097/j.pain.0000000000000613.
- 2) Kosek E, Cohen M, Baron R, et al. Do we need a third mechanistic descriptor for chronic pain states? *Pain*. 2016;157:1382-6. doi:10.1097/j.pain.0000000000000507.
- 3) Kosek E, Clauw D, Nijs J, et al. Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*. 2021;162:2629-34. doi:10.1097/j.pain.0000000000002324.
- 4) Aydede M, Shriver A. Recently introduced definition of "nociplastic pain" by the International Association for the Study of Pain needs better formulation. *Pain*. 2018;159:1176-7. doi:10.1097/j.pain.0000000000001184.
- 5) Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science*. 1965;150:971-9. doi:10.1126/science.150.3699.971.
- 6) Katz J, Rosenbloom BN. The golden anniversary of Melzack and Wall's gate control theory of pain: Celebrating 50 years of pain research and management. *Pain Res Manag*. 2015;20:285-6. doi:10.1155/2015/865487.
- 7) Fitzcharles MA, Cohen SP, Clauw DJ, et al. Nociplastic pain: towards an understanding of prevalent pain conditions. *Lancet*. 2021;397:2098-110. doi:10.1016/s0140-6736(21)00392-5.
- 8) Yılmaz E, Tamam L. Attention-deficit hyperactivity disorder and impulsivity in female patients with fibromyalgia. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2018;14:1883-9. doi:10.2147/ndt.s159312.
- 9) Kasahara S, Niwa SI, Matsudaira K, et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Pain. *Psychosom Med*. 2020;82:346-7. doi:10.1097/psy.0000000000000789.
- 10) Kasahara S, Takahashi K, Matsudaira K, et al. Diagnosis and treatment of intractable idiopathic orofacial pain with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Sci Rep*. 2023;13:1678. doi:10.1038/s41598-023-28931-3.
- 11) Biederman J, Petty CR, Evans M, et al. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res*. 2010;177:299-304. doi:10.1016/j.psychres.2009.12.010.
- 12) Ebejer JL, Medland SE, van der Werf J, et al. Attention deficit hyperactivity disorder in

- Australian adults: prevalence, persistence, conduct problems and disadvantage. *PLoS One*. 2012;7:e47404. doi:10.1371/journal.pone.0047404.
- 13) Ginsberg Y, Quintero J, Anand E, et al. Underdiagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder in adult patients: a review of the literature. *Prim Care Companion CNS Disord*. 2014;16. doi:10.4088/PCC.13r01600.
- 14) Kasahara S, Matsudaira K, Sato N, et al. Attention-Deficit/hyperactivity disorder and centralized pain: A review of the case of John F. Kennedy. *Clin Case Rep*. 2022;10:e6422. doi:10.1002/ccr3.6422.
- 15) Han DD, Gu HH. Comparison of the monoamine transporters from human and mouse in their sensitivities to psychostimulant drugs. *BMC Pharmacol*. 2006;6:6. doi: 10.1186/1471-2210-6-6.
- 16) Gee TA, Weintraub NC, Lu D, et al. A pain-induced tonic hypodopaminergic state augments phasic dopamine release in the nucleus accumbens. *Pain*. 2020;161:2376-84. doi:10.1097/j.pain.0000000000001925.
- 17) Badgaiyan RD, Sinha S, Sajjad M, et al. Attenuated Tonic and Enhanced Phasic Release of Dopamine in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *PLoS One*. 2015;10:e0137326. doi:10.1371/journal.pone.0137326.
- 18) Hein L, Altman JD, Kobilka BK. Two functionally distinct alpha2-adrenergic receptors regulate sympathetic neurotransmission. *Nature*. 1999;402:181-4. doi:10.1038/46040.
- 19) Bünnemann M, Bücheler MM, Philipp M, et al. Activation and deactivation kinetics of alpha 2A- and alpha 2C-adrenergic receptor-activated G protein-activated inwardly rectifying K⁺ channel currents. *J Biol Chem*. 2001;276:47512-7. doi:10.1074/jbc.M108652200.
- 20) Wang M, Ramos BP, Paspalas CD, et al. Alpha2A-adrenoceptors strengthen working memory networks by inhibiting cAMP-HCN channel signaling in prefrontal cortex. *Cell*. 2007;129:397-410. doi:10.1016/j.cell.2007.03.015.
- 21) Stone LS, MacMillan LB, Kitto KF, et al. The alpha2a adrenergic receptor subtype mediates spinal analgesia evoked by alpha 2 agonists and is necessary for spinal adrenergic-opioid synergy. *J Neurosci*. 1997;17:7157-65. doi:10.1523/jneurosci.17-18-07157.1997.
- 22) Kasahara S, Kato Y, Takahashi M, et al. Case report: Remission of chronic low back pain and oral dysesthesia comorbid with attention deficit/hyperactivity disorder by treatment with atomoxetine and pramipexole. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2023;4:1159134. doi:10.3389/fpain.2023.1159134.
- 23) Kasahara S, Takahashi M, Morita T, et al. Case report: Atomoxetine improves chronic pain with comorbid post-traumatic stress disorder and attention deficit hyperactivity disorder. *Front Psychiatry*. 2023;14:1221694. doi:10.3389/fpsyt.2023.1221694.
- 24) Kasahara S, Kanda S, Takahashi M, et al. Case Report: Guanfacine and methylphenidate improved chronic lower back pain in autosomal dominant polycystic kidney disease with comorbid attention deficit hyperactivity disorder and autism spectrum disorder. *Front Pediatr*. 2023;11:1283823. doi:10.3389/fped.2023.1283823.
- 25) Kasahara S, Takahashi M, Takahashi K, et al. Case Report: Methylphenidate and venlafaxine improved abdominal nociceptive pain in an adult patient with attention deficit hyperactivity disorder, autism spectrum disorder, and comorbid major depression. *Front Pain Res (Lausanne)*. 2024;5:1394131. doi:10.3389/fpain.2024.1394131.
- 26) Takahashi M, Kasahara S, Soma T, et al. Precuneal hyperperfusion in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder-comorbid nociceptive pain. *Front Pharmacol*. 2024;15:1480546. doi:10.3389/fphar.2024.1480546.
- 27) Casey KL, Morrow TJ, Lorenz J, et al. Temporal and spatial dynamics of human forebrain activity during heat pain: analysis by positron emission tomography. *J Neurophysiol*. 2001;85:951-9. doi:10.1152/jn.2001.85.2.951.

- 28) Korotkov A, Ljubisavljevic M, Thunberg J, et al. Changes in human regional cerebral blood flow following hypertonic saline induced experimental muscle pain: a positron emission tomography study. *Neurosci Lett*. 2002;335:119-23. doi:10.1016/s0304-3940(02)01181-3.
- 29) Schreckenberger M, Siessmeier T, Viertmann A, et al. The unpleasantness of tonic pain is encoded by the insular cortex. *Neurology*. 2005;64:1175-83. doi:10.1212/01.wnl.0000156353.17305.52.
- 30) Guedj E, Taieb D, Cammilleri S, et al. 99mTc-ECD brain perfusion SPECT in hyperalgesic fibromyalgia. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007;34:130-4. doi:10.1007/s00259-006-0174-7.
- 31) Guedj E, Cammilleri S, Niboyet J, et al. Clinical correlate of brain SPECT perfusion abnormalities in fibromyalgia. *J Nucl Med*. 2008;49:1798-803. doi:10.2967/jnumed.108.053264.
- 32) Nakamura Y, Nojiri K, Yoshihara H, et al. Significant differences of brain blood flow in patients with chronic low back pain and acute low back pain detected by brain SPECT. *J Orthop Sci*. 2014;19:384-9. doi:10.1007/s00776-014-0534-2.
- 33) Karibe H, Arakawa R, Tateno A, et al. Regional cerebral blood flow in patients with orally localized somatoform pain disorder: a single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2010;64:476-82. doi:10.1111/j.1440-1819.2010.02119.x.
- 34) Nagamachi S, Fujita S, Nishii R, et al. Alteration of regional cerebral blood flow in patients with chronic pain—evaluation before and after epidural spinal cord stimulation. *Ann Nucl Med*. 2006;20:303-10. doi:10.1007/bf02984647.
- 35) Newberg AB, Hersch EV, Levin LM, et al. Double-blind, placebo-controlled, randomized pilot study of cerebral blood flow patterns employing SPECT imaging in dental postsurgical pain patients with and without pain relief. *Clin Ther*. 2011;33:1894-903. doi:10.1016/j.clinthera.2011.10.013.
- 36) Usui C, Hatta K, Doi N, et al. Brain perfusion in fibromyalgia patients and its differences between responders and poor responders to gabapentin. *Arthritis Res Ther*. 2010;12:R64. doi:10.1186/ar2980.
- 37) Bouchatta O, Aby F, Sifeddine W, et al. Pain hypersensitivity in a pharmacological mouse model of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2022;119:e2114094119. doi:10.1073/pnas.2114094119.
- 38) Garcia-Larrea L, Peyron R. Pain matrices and neuropathic pain matrices: a review. *Pain*. 2013;154 Suppl 1:S29-s43. doi:10.1016/j.pain.2013.09.001.
- 39) Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:676-82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- 40) Fiset P, Paus T, Daloze T, et al. Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans: a positron emission tomographic study. *J Neurosci*. 1999;19:5506-13. doi:10.1523/jneurosci.19-13-05506.1999.
- 41) Laureys S, Lemaire C, Maquet P, et al. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999;67:121. doi:10.1136/jnnp.67.1.121.
- 42) Shulman GL, Fiez JA, Corbetta M, et al. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex. *J Cogn Neurosci*. 1997;9:648-63. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648.

編集 後記

今年は伊藤先生の監修でルタテラ関係の特集がされています。最近出席したカンファレンスで、特別措置病室に入院された患者さんが急変された状況を想定した体制構築およびマニュアル作成について、各施設毎の対応および状況が検討をされていました。

どの程度までの緊急性を想定するして体制構築するか？

防護服等の必要物品の整備がどれくらい必要か？

緊急処置行った際の機材へのRIの付着はどうするか？

血液検査をした場合は血中からの放射能はどの程度想定されるか、またそれに対する問い合わせの対応は？

通常から特別措置病室での患者さんの状態観察の方法は？

等が主な懸案点として挙げられます。今後の治療の普及と各施設での経験の蓄積により、対応が標準化されていくものと思われます。同内容についての知見等がありましたら、ご投稿をお待ちしております。

(編集委員長)

**SPECTRUM**
DYNAMICS MEDICAL

D-SPECT Series

CZT 半導体搭載心臓専用ガンマカメラシステム



D-SPECT® CARDIO
D-SPECT® VISTA

販売名称/医療機器認証番号:
D-SPECT カードイック スキャナー システム/225ADBZX00049000
D-SPECT VISTA カードイック スキャナー システム/303ADBZX00054000
フルディジタル半導体全身用ガンマカメラ VERITON/230ADBZX00110000
フルディジタル半導体全身用ガンマカメラ VERITON-CT/301ADBZX00036000

Changing the Shape of Nuclear Medicine

VERITON Series

CZT 半導体搭載360度全身用ガンマカメラシステム



VERITON®
VERITON-CT
SPECT/CT

Spectrum Dynamics Medical Japan 株式会社
〒101-0047 東京都千代田区内神田1丁目5-13 内神田TKビル6階南
TEL: 03-5843-9304 FAX: 03-5843-9305
info@jp.spectrum-dynamics.com
www.spectrum-dynamics.com



放射性医薬品／アミロイドイメージング剤 処方箋医薬品[※] 薬価基準収載

アミヴィッド[®] 静注

AMYViD[®] Injection

放射性医薬品基準フルルベタピル (¹⁸F) 注射液

[※]注意—医師等の処方箋により使用すること。

※効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等の詳細については、
電子添文をご参照ください。



アミヴィッド、AMYViDはAvid Radiopharmaceuticals, Inc. の登録商標です。



製造販売元

PDRファーマ株式会社

文献請求先及び問い合わせ先

TEL 03-3538-3624

〒104-0031 東京都中央区京橋2-14-1 兼松ビルディング

2024年6月改訂

Canon

さらに使いやすく、より高精細に。

未来の医療を見据えた、デジタルTOF PET-CTを今ここに。



Cartesion Prime

Luminous Edition

【一般的名称】X線CT組合せ型ボシトロンCT装置

【販売名】PET-CTスキャナ Cartesion Prime PCD-1000A 【認証番号】301ACBZX00003000

G000110

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

Made For life

放射線診療研究会会長

橋本 順

臨床核医学編集委員長

〒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

須山淳平(発行者) 事務局長：中西章仁 担当：坂倉智紀、安達優子

編集事務局 〒181-8611 杏林大学医学部放射線医学教室

TEL. 0422-47-5511 FAX. 0422-76-0861 E-mail: nmkyorin@hotmail.com

臨床核医学編集委員

井上優介, 内山真幸, 汲田伸一郎, 高橋美和子, 橋本 順, 丸野廣大, 百瀬敏光,

鳥井原彰, 岩渕 雄, 稲木杏史, 伊藤公輝, 山崎香奈

2025年7月20日発行