

学位論文題名

Use of standardized uptake value for parametric in vivo imaging of benzodiazepine receptor distribution on [^{11}C]flumazenil brain PET

(標準化集積量画像を用いた C-11フルマゼニル PET における
脳内ベンゾジアゼピン受容体分布の画像化)

学位論文内容の要旨

背景

フルマゼニル (FMZ) は中枢性ベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を持った薬剤である。その放射性同位体である C-11 FMZ をリガンドに用いたフルマゼニル脳 PET (FMZ PET) により、中枢性ベンゾジアゼピン受容体機能、或いは受容体分布の画像化が可能となった。また、中枢性ベンゾジアゼピン受容体が大脳灰白質の神経細胞に局在分布していることから、神経細胞機能を反映するとされる指標が見出され、てんかんや、脳血管障害症例への応用が進んでいる。フルマゼニルの脳内分布容積 (DV) は受容体密度との高い相関が示され、神経細胞密度を表す指標として重要視されている。しかし、FMZ PET にて DV 像を得るには、1 時間以上の撮像時間、多点反復動脈採血、血中代謝物分析、複雑なデータ処理などが求められ、臨床上的適応を拡大するにはより簡便な撮像方法の開発が求められていた。

目的

撮像がより簡便な定性画像の一つである standardized uptake value (SUV) 像により、機能画像の一つである DV 像を代用する方法を健常被験者を用いて開発し、更に片側性脳血管障害患者群における妥当性を検証すること。

方法

はじめに、10 人の健常被験者に対し FMZ PET を施行した。収集方法は 60 分間のダイナミック三次元収集とし、同時に多点反復動脈採血、血中代謝物分析を行った。14 分、17 分、22.5 分、27.5 分、32.5 分、37.5 分、42.5 分、47.5 分、52.5 分、57.5 分を中心とする 5 分間にて得られる 10 種類の SUV 像、DV 像を各々の健常被験者について算出し、DV 像と SUV 像の相関を pixel by pixel 法により検討し、両者が最大の相関、最小の SEE を示す時相を求め、DV 像と最も近似した SUV 像を決定した。

次に、15人の片側性脳血管障害患者に対し FMZ PET を施行した。収集方法は健常被験者と同様であり、多点反復動脈採血、血中代謝物測定も同様に施行した。DV 像および、先に得られた時相における SUV 像を各々の患者について算出した。病変部における妥当性を検討するため、特に患者群の患側病変部位と健側対照部位に関心領域(ROI)をそれぞれ60対設定し各ROIの平均DV値、SUV値を算出。DV、SUVとも対健常側比を算出した。各ROI対のDV対健常側比とSUV対健常側比の相関を調べ、DV像とSUV像が同様のコントラストを示しているか否かの検討を行った。

結果

トレーサ投与後30から35分に得られたSUV像はDV像と最も相関が高く、SEEの値も小さかった($r=0.957$, $SEE=633$)。トレーサ投与後30から35分に得られたSUV像が最もDV像に近似していた。

片側性脳血管障害患者において行ったROIを用いた検討では、DV対健常側比とSUV対健常側比は高い直線的相関を示した($r=0.945$, $SEE=0.0438$)。DV像とSUV像の健常部位に対する病変部位のコントラストは同等であることが示され、健常被験者のみならず脳血管障害患者においても、トレーサ投与後30から35分に得られたSUV像が最もDV像に近似していることが確認された。

考察

トレーサ投与後30から35分に得られるSUV像は神経細胞密度を反映していると考えられ、脳血管障害患者における組織可塑性の判断に非常に有用と思われる。この新しい方法を用いることにより、より短時間で簡便にDVと同等の機能画像を得ることができ、臨床場面では非常に有益である。

SUV像の早期像は血流の影響が強く関与し、後期像では特異的結合を反映すると考えられ、両方の要素を含んでいるDV像がほぼ中間であるこの時相で得られたのは妥当な結論と思われ、過去の類似した研究とも矛盾しない。3次元収集を行い、pixel by pixel法を用いたことにより、より精度の高い検討が可能となった。臨床応用を想定し、実際の患者群での検討を行ったのは今回が初めての試みであり、有益な結果をもたらした。

SUV値からのDV値推定には及ばなかったこと、病変部位における検討については脳血管障害例のみであり、他の疾患での妥当性は示されていないことが今回の検討の限界にあげられ、今後の更なる検討を要する。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 小 山 司
副 査 教 授 宮 坂 和 男
副 査 教 授 玉 木 長 良

学位論文題名

Use of standardized uptake value for parametric in vivo imaging of benzodiazepine receptor distribution on [¹¹C]flumazenil brain PET

(標準化集積量画像を用いた C-11フルマゼニル PET における
脳内ベンゾジアゼピン受容体分布の画像化)

フルマゼニル (FMZ) はベンゾジアゼピン受容体に高い親和性を持った薬剤である。その放射性同位体である C-11 FMZ をリガンドに用いたフルマゼニル脳 PET (FMZ PET) により、中枢性ベンゾジアゼピン受容体機能、或いは受容体分布の画像化が可能となった。また、中枢性ベンゾジアゼピン受容体が大脳灰白質の神経細胞に局在分布していることから、神経細胞機能を反映するとされる指標が見出され、てんかんや、脳血管障害症例への応用が進んでいる。フルマゼニルの脳内分布容積 (DV) は受容体密度との高い相関が示され、神経細胞密度を表す指標として重要視されている。しかし、FMZ PET にて DV 画像を得るには、1 時間以上の撮像時間、多点反復動脈採血、血中代謝物分析、複雑なデータ処理などが求められ、臨床上の適応を拡大するにはより簡便な撮像方法の開発が求められていた。今回我々はフルマゼニル DV 画像の簡便かつ非侵襲的な撮像方法の開発を試みた。ある特定の時相で得られる定性画像は DV 画像に近似するとの仮説を用い、撮像がより簡便な定性画像の一つである standardized uptake value (SUV) 画像により、機能画像である DV 画像を代用する方法を健常被験者を用いて開発し、更に片側性脳血管障害患者群における妥当性の検証を行った。はじめに、10 人の健常被験者に対し FMZ PET を施行した。収集方法は 60 分間のダイナミック三次元収集とし、同時に多点反復動脈採血、血中代謝物分析を行った。14 分、17 分、22.5 分、27.5 分、32.5 分、37.5 分、42.5 分、47.5 分、52.5 分、57.5 分を中心とする 5 分間にて得られる 10 種類の SUV 画像、DV 画像を各々の健常被験者について算出し、DV 画像と SUV 画像の相関を画素毎の比較により検討し、両者が最大の相関、最小の Standard Error of Estimate (SEE) を示す時相を求めた。その結果、トレーサ投与後 30 から 35 分に得られた SUV 画像は DV 画像と最も相関が高く、SEE の値も小さかった ($r=0.957$, $SEE=633$)。トレーサ投与後 30 から 35 分に得られた SUV 画像が最も DV 画像に近似していた。次に、15 人の片側性

脳血管障害患者に対し同様の FMZ PET を施行、DV 画像および、トレーサ投与後 30 から 35 分における SUV 画像を各々の患者について算出した。病変部における妥当性を検討するため、特に患者群の患側病変部位と健側対照部位に関心領域(ROI)を 3 人の観察者によりそれぞれ 20 対、合計 60 対設定し各 ROI の DV 値、SUV 値を算出し、対健常側比を算出した。各 ROI 対の DV 対健常側比と SUV 対健常側比の相関を調べ、DV 画像と SUV 画像が同様のコントラストを示しているか否かと共に、観察者による相関係数、SEE にばらつきの有無についても併せて検討した。その結果、DV 画像と SUV 画像の高い相関が示され、健常被験者のみならず脳血管障害患者においても、トレーサ投与後 30~35 分に得られた SUV 像が最も DV 像に近似していることが確認された。また、この結果は観察者による ROI 設定のばらつきに影響されていないことも確認された。トレーサ投与後 30 から 35 分に得られる SUV 画像は神経細胞密度を反映していると考えられ、脳血管障害患者における組織可塑性の判断に非常に有用と思われる。この新しい方法を用いることで、より短時間で簡便に DV と同等の機能画像を得ることができ、臨床場面では非常に有益であることが示された。

質疑応答では、副査宮坂教授より、SUV と分布容積の相関が 30~35 分で最も高くなったことの理由、定性画像である SUV 画像と定量画像である分布容積画像の脳血管障害臨床における位置付けについての質問があった。次いで、副査玉木教授から、定量的分布容積画像の臨床における今後の可能性、他のモダリティ、他のトレーサとの比較、トレーサ取り込みに対する他のベンゾジアゼピン系薬剤の影響についての質問があった。最後に、主査小山教授より、フルマゼニル PET 検査時における被験者の不安が検査結果に与える影響、ベンゾジアゼピンレセプターを介した不安の画像化の現状についての質問があった。いずれの質問に対しても、申請者は過去の関連した文献や発表内容を引用し、質問内容に沿って的確に回答した。

この論文は、簡便かつ非侵襲的にフルマゼニル PET 分布容積画像を得る方法を確立したとして高く評価され、今後臨床においてフルマゼニル PET 検査の適応拡大をもたらすことが期待される。

審査員一同は、これらの成果を高く評価し、大学院課程における研鑽や取得単位なども併せ申請者が博士(医学)の学位を受けるのに十分な資格を有するものと判定した。