

健常人における ^{123}I -FP-CIT の試み

下村 勇人¹⁾ 眞野 智生²⁾ 鈴木 貴之¹⁾
 岡安 直樹¹⁾ 青山 真也¹⁾ 林 正馬¹⁾
 高橋 弘也¹⁾ 小林 靖²⁾

1) 岡崎市民病院 放射線室

2) 岡崎市民病院 脳神経内科

Analysis of ^{123}I FP-CIT-SPECT in Japanese Healthy Individuals

Hayato SHIMOMURA¹⁾, Tomoo MANO²⁾, Takayuki SUZUKI¹⁾,
 Naoki OKAYASU¹⁾, Masaya AOYAMA¹⁾, Syoma HAYASHI¹⁾,
 Hiroya TAKAHASHI¹⁾ and Yasushi KOBAYASHI²⁾

1) Department of Radiological Technology, Okazaki City Hospital

2) Department of Neurology, Okazaki City Hospital

(article received : Oct 8, 2015)

Summary

[Objective] ^{123}I FP-CIT-SPECT has been accepted as one of the supporting tool for diagnosing movement disorders, given that low striatal uptake is associated with neuronal loss. But, there was little trial data in healthy Japanese individuals. [Methods] We tested the striatal DAT availability by ^{123}I FP-CIT-SPECT in Japanese 20 healthy subjects (8 men, 12 women ; mean age 45.9 ± 9.7). [Results] Specific binding ratio (SBR) was analyzed together with the background ratio. Results were recorded at 3 hours and 6 hours after the administration, but no statistical significant differences were found between their SBR values. The levels of SBR were found to have a correlation with age, and the values were found to decrease at increasing age ($r = -0.462$). The levels of SBR were slightly higher in females than in males. [Conclusions] Findings have suggested that when using SBR values, the age of subjects should be taken into consideration.

Key words : DAT-SPECT, ^{123}I FP-CIT-SPECT, Specific binding ratio, Healthy individual

I. はじめに

N-(3-フルオロピロピル)-2 β -カルボメトキシ-3 β -(4-ヨードフェニル)ノルトロパン (^{123}I -FP-CIT) は、脳内の黒質線条体の神経終末に存在するドパミントランスポーター (以下 DAT) に特異的に集積を示すSPECT用薬剤であり¹⁻³⁾、有効成分の一般名はイオフルパンで、フェニルトロパン系骨格を有する化合物である。線条体における DAT の分布は、ドパミン神経終末のマーカーであり^{4,5)}、パーキンソン病 (以下 PD) やレビー小体型認知症などの黒質線条体のドパミン神経細胞が変性する神経変性疾患において、神経細

胞の変性や脱落の程度を反映すると考えられている^{4,6,7)}。しかし、本邦での健常人のデータ報告は少なく、核医学検査は収集条件により施設間で差が生じる可能性があり、われわれは当院における健常人データが必要と考えた。平成25年2～4月にかけて健常成人を対象に、 ^{123}I -FP-CIT 注射液投与後3時間および6時間後に収集した画像をSBR (Specific Binding Ratio) にて半定量化し、年齢別、性別、利き手等の背景因子との関連について検討した。

II. 対象および方法

本研究では、被験者として、健常成人20例<平均

年齢45.9歳 (年齢幅: 33~61歳) 男性 8 例, 女性 12例>を対象とした。選択基準として, ①神経内科医師の診察により認知症, パーキンソニズムを認めない。②臨床研究開始時の年齢が30歳以上で70歳以下の健常人。③本試験の参加に関して同意が文章で得られる健常人。除外基準として, ①心疾患・肝疾患・腎障害など重篤な合併症を有する方。②妊婦, 妊娠している可能性のある方, および授乳中の方。③画像検査にて頭蓋内病変を指摘されている方。④アルコール過敏症の方。⑤その他, 研究責任者又は研究分担者が本研究を実施するのに不適当と認めた方とした。本試験は, 平成26年2月に臨床試験審査委員会の承認を得て, 「医薬品の臨床試験の実施の基準に関する省令 (平成9年3月27日厚生省令第28号)」を順守して実施した。被検者情報は, 年齢・性別・利き手を使用した。

試験薬剤は, ^{123}I -FP-CIT を主成分とし, 1 シリンジ (2.25 ml) 中にヨウ素-123として 167 MBq (検定日時において) を含む注射剤であり, 日本薬局方無水エタノールを 0.11 ml 含有している。浸透圧比が高く, 血管痛を伴う可能性があるため, 安静状態にて約15秒かけて静脈投与し, 全例薬剤投与3時間後に収集を開始した。そのうち同意を得られた13例に対しては, 投与後3時間後のみでなく, 6時間後にも収集を行った。SPECT データ収集には, 2 検出器回転型ガンマカメラ E.cam (シーメンス社製) を用いた。低中エネルギー用高分解能コリメータを装着し, 各検出器4度×90方向の連続回転モード, 収集時間は25分とした (210秒リピート数2, 4サイクル)。エネルギーウィンドウ $159\text{ keV} \pm 10\%$, 収集マトリクスは 128×128 , 収集拡大率は1.45倍, 1 画素のピクセルサイズは 2.87 mm とした。SPECT 画像再構成は画像処理装置 SYNGO (E.soft) (シーメンス社製) 上で行った。プロジェクションデータを FBP (Filtered Back Projection) で再構成し, Butterworth フィルタ (カットオフ周波数 1.39 cycles/cm , 次数8) で平滑化した。減弱補正, 散乱線補正は行っていない。線条体における本剤の集積は Bolt 法による半定量解析を行い⁸⁾, SPECT 再構成後, DATview (日本メジフィジックス社製) を用いて SBR 値を算出した。

Table 1 The characteristics in 20 healthy individuals

	Mean $\pm$ SD (n = 20)
Age (year)	45.9 $\pm$ 9.7
Sex (male : female)	8 : 12
Medical history	1 diabetes patient, 1 asthma patient, 1 anemia patient, 1 hypertensive patient
Medication	1 Antihypertensive, 1 hypoglycemic agents, 1 anti-allergic agent
Dominant hand (right-handed : left-handed)	16 : 4
After 3 hours SBR value average	6.9 $\pm$ 1.3
After 6 hours SBR value average	6.9 $\pm$ 1.2

統計学的分析は, 各指標との関連においては Pearson の相関係数にて検討し, 相関係数 $r > 0.4$ を有意な相関とした。3時間後と6時間後の SBR 値の比較は paired-t 検定, 群間比較には t 検定を行い, $p < 0.05$ を統計的有意とした。統計解析には SPSS19.0 を用いた。

III. 結 果

1) 患者背景

本研究の20例の健常人の結果を **Table 1** に示す。平均年齢 45.9 ± 9.7 歳, 男性 8 例, 女性 12例であった。 ^{123}I -FP-CIT に影響を及ぼす既往歴や内服薬はなかった¹⁰⁾。画像処理装置を用いて線条体の MPR 画像を作成し, 医師の判断で, 左右の線条体の形状に明らかな体積の差がないことを確認したのち, SBR 値を測定した。

2) 収集時間の検討

文書にて同意の得られた13名 (年齢 48.9 ± 10.1 歳: 男性 6 名, 女性 7 名) において, 薬剤投与後3時間と6時間において再現性を調べた。両群間では SBR 値に有意差は認めず, 3時間後と6時間後での Intraclass correlation coefficients (ICC) も 0.93 と高値であり, 再現性が高いことを示せた (**Fig. 1**)。

3) 年齢と SBR 値

Benamer らの報告にて加齢による SBR 値の低下が示されているが¹⁰⁾, 本研究においても **Fig. 2A** で示すように, 3時間後の SBR 値と年齢は相

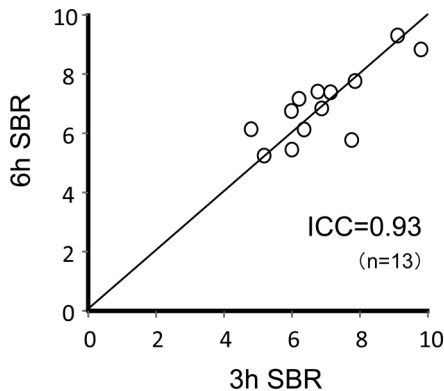
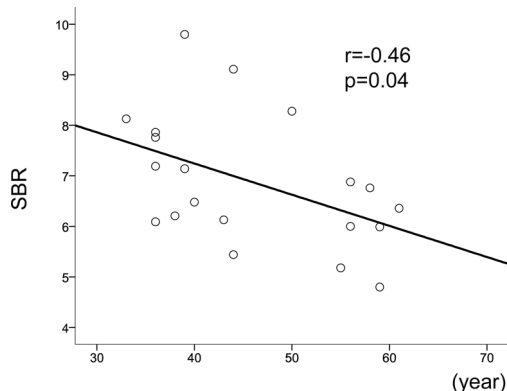
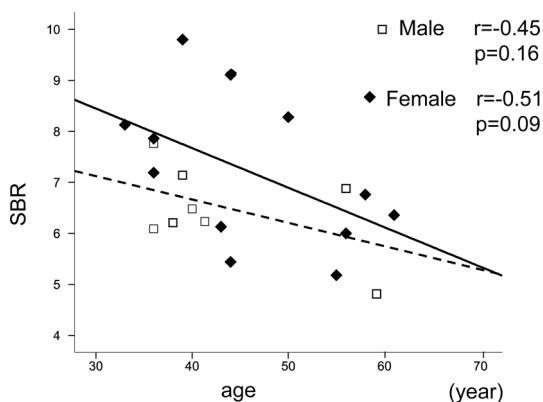


Fig. 1 Comparison of SBR values in the striatum obtained at post-3h and post-6h (n=13). SBR; Specific Binding Ratio.



A



B

Fig. 2 Relationship between SBR values and the age of the subjects. A; Total data, B; The data segregated the sexes. The levels of SBR were correlated with the age. The levels of SBR were slightly higher in females than in males. SBR; Specific Binding Ratio.

関傾向を認めた ($r = -0.46$, $p = 0.04$)。また、男女別間の SBR 値は、男 6.4 ± 0.9 、女 7.2 ± 1.5 と性差は認めなかった ($p = 0.30$)。しかし、SBR 値と年齢の関連を男女別にみると、女性の方が相関係数は高い傾向にあった (Fig. 2B)。(女性 $r = -0.51$, $p = 0.09$; 男性 $r = -0.45$, $p = 0.16$)。

4) 利き手と SBR 値

本研究の参加者は、右利きが16例、左利きが4例 (右利き; 平均年齢 45.9 ± 9.6 歳, 左利き; 平均年齢 46.3 ± 11.6 歳, $p = 0.94$) であった。右利き群の SBR 値は、左右の平均 6.8 ± 1.4 、右 6.9 ± 1.3 、左 6.7 ± 1.4 であった。左利き群の SBR 値は、左右の平均 7.2 ± 1.0 、右 7.1 ± 1.1 、左 7.2 ± 1.0 であった。両群間では、左右 SBR 値の平均 ($p = 0.65$)、右 SBR 値 ($p = 0.71$)、左 SBR 値 ($p = 0.45$) では差を認めなかった。SBR の Asymmetry Index (左 SBR 値/右 SBR 値) にても有意差は認めなかった ($p = 0.24$) が、右利きは左の SBR 値が低く、左利きは右の SBR 値が低い傾向を示した。

IV. 考 察

本研究では、薬剤の線条体への取り込みを、Bolt 法を基に日本メジフィジックス社が開発した DATview を使用し、SBR 値として半定量化した。13例にて、薬剤投与後3時間と6時間の2回測定したが、再現性は高かった。後頭葉の取り込みを基準とした報告においても3時間後以降で安定した線条体への取り込みは示されており¹⁾、本剤は投与後3時間から6時間の間であれば、どのタイミングで検査を行っても大きな影響はないと推測できる。これは、 ^{123}I -FP-CIT の体内での安定性が影響していると考えられる^{1,2)}。

Fig. 2A に示すように、SBR 値と年齢は相関傾向を認めたが、これは海外での既報告と類似した結果であり、人種による差は少ない可能性が示唆された⁹⁾。PDやその関連疾患において、ドパミン神経欠落を反映した SBR 値の低下は多く報告がある^{10,11)}。健常人においても、ドパミン作動性神経系を構成する受容体や酵素およびトランスポーターなどのドパミン関連分子群は、加齢により10年ごとに約4~13%程度生理的に減少するとされている¹²⁾。また、加齢に伴う線条体の体

積低下も知られているが¹³⁾, 本研究で使用了 DATview の解析では, Bolt 法を参考にして線条体実容積を 11.2 ml と固定しており, 線条体の体積が低下しても SBR 値には影響しないとされている⁸⁾. 本研究における SBR 値と加齢との関連は, 線条体の体積低下ではなく, 加齢によるドパミン関連分子群の減少が影響した可能性が高い。ドパミン関連分子の男女間における違いは報告されていないが, 海外の既報告⁹⁾や Fig. 2B から推測するに, ドパミン関連因子の加齢による減少は, 性差も関連している可能性も推測される。

PD は症候に左右差があることが特徴であり¹⁴⁾, 症候のある側と対側の SBR 値が初期より低値を示すことが知られている¹⁵⁾. また, 近年, PD は利き手から発症する割合が高いとされ¹⁶⁾, PD の左右差も注目されている。本研究では, 健常人における利き手と SBR 値の関連は認めなかったが, 利き手側と対側の SBR 値が低下している傾向にあった。利き手は使用度が高いために, 黒質～大脳基底核～皮質のネットワークの代謝要求が高く, 酸化ストレスにさらされやすいとされ¹⁷⁾, 利き手側と対側の線条体が機能低下し, ドパミン関連因子が低下した可能性もある。PD のみならず, 他疾患や健常人の SBR 値の左右差についても, 注目していく必要があるかもしれない。

本研究は選択・除外基準を設けた健常人を対象にした研究のため, 本来の PD 関連疾患が好発する年齢層とは異なっている。今後は, 高齢者の健常人も含めた多数例を検討し, 本研究の傾向を確かめる必要がある。

V. 引用文献

- 1) 高野勝弘, 松村 要, 渡辺ゆり, 他: ドパミントランスポートタイメーシング例 ^{123}I -FP-CIT の第 1 相臨床試験 (第 1 報) 一体内薬物動態と吸収線量の検討一. 核医学, **36**: 735-744, 1999
- 2) 高野勝弘, 松村 要, 渡辺ゆり, 他: ドパミントランスポートタイメーシング例 ^{123}I -FP-CIT の第 1 相臨床試験 (第 2 報) 一能組織中放射能濃度の分析一. 核医学, **36**: 1013-1022, 1999
- 3) Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, et al: N- ω fluoroalkyl analogs of (1R)-2 β -carbomethoxy-3 β -(4-iodophenyl) tropane (β -CIT); Radiotracers for positron emission tomography and single photon emission computed tomography imaging of dopamine transporters. J Med Chem, **37**: 1558-1561, 1994
- 4) Niznik HB, Fogel EF, Fassos FF, et al: The dopamine transporter is absent in parkinsonian putamen and reduced in the caudate nucleus. J Neurochem, **56**: 192-198, 1991
- 5) Marc JK and Bertha KM: Severe depletion of cocaine recognition sites associated with the dopamine transporter in Parkinson's-diseased striatum. Synapse, **9**: 43-49, 1991
- 6) Pearce RKB, Seeman P, Jellinger K, et al: Dopamine uptake sites and dopamine receptors in Parkinson's disease and schizophrenia. Eur Neurol, **30**: 9-14, 1990
- 7) Schoemaker H, Pimoule C, Arbilla S, et al: Sodium dependent [^3H] cocaine binding associated with dopamine uptake sites in the rat striatum and human putamen decrease after dopaminergic denervation and in Parkinson's disease. Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol, **329**: 227-235, 1985
- 8) Livia Tossici-Bolt, Sandra MA Hoffmann, Paul M Kemp, et al: Quantification of [^{123}I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. Eur J Nucl Med Mol Imaging, **33**: 1491-1499, 2006
- 9) Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, et al: Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ^{123}I -CIT SPECT striatal uptake. Mov Disord, **15**: 692-698, 2000
- 10) Kagi G, Bhatia KP and Tolosa E: The role of DAT-SPECT in movement disorders. J Neurol Neurosurg psychiatry, **81**: 5, 2010
- 11) Miryam Carecchio, Daniela Galimberti, Chiara Fenoglio, et al: Evidence of pre-synaptic dopaminergic deficit in a patient with a novel progranulin mutation presenting with a typical parkinsonism. J Alzheimers, **38**: 747-752, 2014
- 12) 小高文聰: 高齢者とドーパミン機能. 老年精神医学雑誌, **23**: 914-917, 2012
- 13) Faith M Gunning-Dixon, Denise Head, John McQuain, et al: Differential Aging of the Human Striatum: A Prospective MR Imaging Study. AJNR Am J Neuroradiol, **19**: 1501-1507, 1988
- 14) 眞野智生, 仁紫了爾, 小林洋介, 他: パーキンソン病の姿勢異常と歩行機能との関連. 臨床神経学, **55**: 259-262, 2015
- 15) Eggers C, Kahraman D, Fink GR, et al: Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon

- emission computed tomography. *Mov Disord*, **26**: 416-423, 2011
- 16) van der Hoorn A, Burger H, Leenders KL, et al: Handedness correlates with the dominant Parkinson side: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord*, **27**: 206-210, 2012
- 17) Jenner P: Oxidative stress in Parkinson's disease. *Ann Neurol*, **53** Suppl3: 26-36, 2003