

学位論文題名

Input Functions for 6-[Fluorine-18]
Fluorodopa Quantitation in Parkinsonism :
Comparative Studies and Clinical Correlations

(パーキンソン病の定量的¹⁸F-FDOPA/PETにおける入力関数の検討)

学位論文内容の要旨

〔序論〕 6-[Fluorine-18]Fluoro-L-dopa (FDOPA) を用いたpositron emission tomography (PET) により、生体内における黒質線状体系ドーパミン作動性ニューロンの働きを定量的に評価することが可能である。 multiple time graphical approach (MTGA) は、脳内のFDOPA集積の経時的变化と脳へのFDOPAの入力関数から、FDOPA摂取率(速度定数; K_1) を計算する方法で、これまで最も汎用されてきた解析法である。 FDOPA入力関数を得るためには、頻回の動脈血採血と、血液サンプル中のFDOPA代謝産物補正のため high-performance liquid chromatography (HPLC) を必要とするが、簡便法として血漿中¹⁸F time-activity curveや後頭葉におけるtime-activity curveを入力関数として用いている報告も数多く見られ、使用した入力関数にかかわらず、同様の結果が報告されている。 本研究では、異なる入力関数から得られた線状体 K_1 値を、パーキンソン病患者の早期識別と臨床重症度との相関性の観点から比較し、各法の臨床的有用性につき検討した。

〔対象と方法〕 健常ボランティア12名(男9名、女3名;平均年齢 51 ± 18)及び軽症~中等症のパーキンソン病患者12名(男7名、女5名;平均年齢 52 ± 19 ; Hoehn and Yahr Stage I~III) を対象として、FDOPA/PET を行なった。 全例において前投薬としてcarbidopa 200mg を検査1時間前に経口投与し、肘静脈よりFDOPA 5~10mCi を定速静注した。 静注開始時よりPETによる100分間のemission scanを行なうと同時に、この間に25本の動脈血サンプルを採取して血漿中¹⁸F放射活性を測定した。 このうち6本のサンプルではHPLCを用いてFDOPA分画の測定も合わせて行なった。 MTGA法に従い、下記の異なる4種類の入力関数を用い、それぞれに対する線状体 K_1 値を計算した。

- 1) plasma ¹⁸F time-activity curve: FDOPA代謝物を含んだ血漿中¹⁸F放射活性の時間曲線
- 2) occipital ¹⁸F time-activity curve: PET画像上の後頭葉における放射活性の時間曲線
- 3) plasma FDOPA time-activity curve: 血漿中¹⁸F放射活性にFDOPA分画を乗じたものの時間曲線
- 4) estimated plasma FDOPA time-activity curve: 今回我々が新たに考案した方法に基づき、別に作成された標準plasma ¹⁸F time-activity curveを個々のFDOPA静注後10分・

40分の動脈血カウントで較正し、これに標準化したFDOPA分画時間曲線を適用することにより得られる上記(3)の推定値。

便宜上、これらの入力関数から得られる線条体の K_i 値を順に K_i^P , K_i^{OCC} , K_i^{FD} , K_i^{BFD} と命名した。また全例において、FDOPA静注後90~100分のPET画像における線条体の後頭葉に対するカウント比(SOR)も計算し、 K_i 値と比較した。

【結果】 SOR, K_i^P , K_i^{OCC} , K_i^{FD} , K_i^{BFD} の平均値は、いずれもパーキンソン病患者群（以後患者群）で正常群に比べ有意に低下しており($p < 0.001$)、その程度もSORを除き各パラメーターで近似していた（減少率48%~56%）。Wilk's λ を用いたF-testによるdiscriminant analysisでは、SOR及びすべての K_i 値で患者群・正常群の有意な群間識別が得られた(SOR, K_i^P , K_i^{OCC} , K_i^{FD} , K_i^{BFD} に対しそれぞれ $F[1,34]=86.4, 87.6, 34.9, 120.4, 117.9$; $p < 0.001$)が、 K_i^{FD} と K_i^{BFD} のみすべての患者・健常者の正しい識別が可能であった。患者群においては、Hoehn and Yahr scoreと K_i^{OCC} , K_i^{FD} , K_i^{BFD} の間に有意な負の相関が認められた(それぞれ $r = -0.61, p < 0.04$; $r = -0.68, p < 0.02$; $r = -0.63, p < 0.03$)が、SOR, K_i^P とは有意な相関は認められなかった。また、Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) scoreでは K_i^{FD} とのみ有意な相関が認められた($r = -0.60, p < 0.04$)。各パラメーター間の関係をみると、 K_i^{FD} は他のすべてのパラメーターと有意の相関を示した(SOR, K_i^P , K_i^{OCC} , K_i^{BFD} に対しそれぞれ $r = 0.92, r = 0.86, r = 0.84, r = 0.99$; $p < 0.001$)が、 K_i^{BFD} と最も強く相関していた。

【考察】 今回の検討では、異なるinput functionから算出された K_i 値の間で、軽症例を含めたパーキンソン病患者の識別能及び臨床重症度との相関性において明らかな差が認められ、この点で最も優れていた K_i^{FD} が、パーキンソン病の病的過程を客観的に評価する上で最適のFDOPA/PETパラメーターであると考えられた。このことは、 K_i^{FD} がcarbidopa投与下でのFDOPAの主な体内代謝産物で血液脳関門も通過可能な3-O-methyl-FDOPA (3-OMFD)の存在を血漿中及び脳内の両面で考慮に入れて算出された定量値であり、実際のFDOPAの体内動態を最もよく反映しうるためと考えられる。これに対し K_i^{OCC} は、動脈血採血もHPLCも必要とせず、その非侵襲性から臨床的には最も望ましい方法である。本法はreference regionである後頭葉での放射活性中、3-OMFD由来のものが無視できる程度であるとの仮定の上に成り立っているが、特にcarbidopa前投与下ではこの仮定にはかなりの無理があり、このことが K_i^{OCC} の含む誤差を大きくしている可能性がある。これまでの報告の中には、 K_i^{OCC} を用いて患者群・健常者群の完全な群間識別が可能であったとするものもあるが、これらはより病期の進行した患者を対象とし、分解能の高い頭部専用PETを用いて線条体の中でもドーパミン代謝異常がより強い被殻における K_i 値を算出しており、今回の結果と矛盾するものではない。一方、今回我々が考案した K_i^{BFD} はHPLCも要さずわずか2回の動脈血採血のみで、 K_i^{FD} とほぼ同等の定量値が得られることから、その侵襲性と煩雑さのために臨床的とはいえない K_i^{FD} の代用として、今後臨床研究の場でおおいに使用されうるものと期待される。また、SORは最も簡単に算出できる半定量値であるが、患者識別に限れば十分利用可能なものである。以上より、パーキンソン病におけるFDOPA/PET studyに際しては、各定量値が持つ特性を十分理解した上で研究の目的と設備環境に応じたものを選択することが大切であり、

本研究はその指標を明らかにした点で非常に有用であった。

学位論文審査の要旨

主 査 教 授 阿 部 弘

副 査 教 授 古 舘 正 従

副 査 教 授 小 山 司

学 位 論 文 題 名

Input Functions for 6-[Fluorine-18] Fluorodopa Quantitation in Parkinsonism : Comparative Studies and Clinical Correlations

(パーキンソン病の定量的¹⁸F-FDOPA/PETにおける入力関数の検討)

〔序論〕 6-[Fluorine-18]Fluoro-L-dopa (FDOPA) を用いたpositron emission tomography (PET) により、生体内における黒質線状体系ドーパミン作動性ニューロンの働きを定量的に評価することが可能である。パーキンソン病のFDOPA/PETにおいて、これまで入力関数としていくつかのものが使用され、使用した入力関数にかかわらず同様の結果が報告されているが、各方法を直接比較しその優劣を評価したものはごくわずかにすぎない。本研究では、異なる入力関数から得られた線状体のFDOPA摂取率(K_i)を、パーキンソン病患者の早期識別と臨床重症度との相関性の観点から比較し、各法の臨床的有用性につき検討した。

〔対象と方法〕 健常ボランティア12名（平均年齢 51 ± 18 ）及び軽症～中等症のパーキンソン病患者12名（平均年齢 52 ± 19 ；Hoehn and Yahr Stage I～III）を対象として、FDOPA/PETを行なった。前投薬としてcarbidopa 200mgを検査1時間前に経口投与し、FDOPA 5～10mCiを定速静注した。静注開始時より100分間PETによるemission scanを行なうと同時に、この間に25本の動脈血サンプルを採取して血漿中¹⁸F放射活性を測定した。また、high-performance liquid chromatography (HPLC) を用いてFDOPA分画の測定も合わせて行なった。multiple time graphical approachに従い、下記の異なる4種類の入力関数を用い、それぞれに対する線状体 K_i 値を計算した。即ち、plasma ¹⁸F time-activity curve (TAC) から K_i^P 、occipital ¹⁸F TACから K_i^{occ} 、plasma FDOPA TACから K_i^{FD} 、そして今回我々が新たに考案した簡便法に基づき定められたestimated plasma FDOPA TACからは K_i^{BFD} が得られた。estimated plasma FDOPA TACは、まず、別に作成された標準plasma ¹⁸F TACを各々のFDOPA静注後10分・40分の動脈血カウントで較

正し、これに標準FDOPA分画 - 時間曲線を適用することにより算出された。また、PET画像における線条体の後頭葉に対するカウント比 (SOR) も計算し、 K_i 値と比較した。

〔結果〕 SOR, K_i^P , K_i^{OCC} , K_i^{FD} , K_i^{EFD} の平均値は、いずれも患者群で正常群に比べ有意に低下しており($p < 0.001$)、その程度もSORを除き近似していた(減少率48%~56%)。Wilks's λ を用いたF-testによるdiscriminant analysisでは、すべてのパラメーターで両群の有意な群間識別が得られた($p < 0.001$)が、 K_i^{FD} と K_i^{EFD} でのみすべての患者・健常者の正しい識別が可能であった。患者群においては、Hoehn and Yahr stageと K_i^{OCC} , K_i^{FD} , K_i^{EFD} の間に有意な負の相関が認められた(それぞれ $r = -0.61$, $p < 0.04$; $r = -0.68$, $p < 0.02$; $r = -0.63$, $p < 0.03$)。また、Unified Parkinson Disease Rating Scale (UPDRS) scoreでは K_i^{FD} とのみ有意な相関が認められた($r = -0.60$, $p < 0.04$)。 K_i^{FD} は他のすべてのパラメーターと有意の相関を示した(SOR, K_i^P , K_i^{OCC} , K_i^{EFD} に対しそれぞれ $r = 0.92$, $r = 0.86$, $r = 0.84$, $r = 0.99$; $p < 0.001$)が、 K_i^{EFD} と最も強く相関していた。

〔考察〕 今回の検討では、種々のFDOPA/PETパラメーターの間で、軽症例を含めたパーキンソン病患者の識別能及び臨床重症度との相関性において差があることが示された。これらの点で最も優れていた K_i^{FD} が、パーキンソン病の病的過程を客観的に評価する上で最適と考えられた。このことは、 K_i^{FD} がcarbidopa投与下でのFDOPAの主な体内代謝産物である3-O-methyl-FDOPA (3-OMFD)の存在を血漿中及び脳内の両面で考慮に入れて算出された定量値であり、実際のFDOPAの体内動態を最もよく反映しうるためと考えられる。反面、 K_i^{FD} を得るためには、頻回の動脈血採血とHPLC分析を必要とし、多大な時間と労力を要し患者に対する侵襲も大きいことから、臨床的に用いるにはやや制限がある。これに対し K_i^{OCC} は、動脈血採血もHPLCも必要とせず、臨床的には最も望ましい方法であるが、 K_i^{FD} などと比べるとPETパラメーターとしては劣っていることが示された。本法はreference regionである後頭葉での放射活性中、3-OMFD由来のものが無視できるとの仮定の上になり立っており、これが K_i^{OCC} の含む誤差を大きくしている可能性がある。一方、今回我々が考案した K_i^{EFD} は、HPLCも要さずわずか2回の動脈血採血のみで K_i^{FD} とほぼ同等の定量値が得られることから、その簡便性、低侵襲性、定量値としての適性を考慮すると、 K_i^{FD} の代用として今後臨床研究の場でおおいに使用されうるものと期待される。以上より、パーキンソン病におけるFDOPA/PET studyに際しては、各定量値が持つ特性を十分理解した上で研究の目的と設備環境に応じたものを選択することが大切であり、本研究はその指標を明らかにした点で非常に有用であった。