

イオフルパン診療ガイドライン

第2版 2017年5月16日

日本核医学会
日本脳神経核医学研究会

編

イオフルパン ガイドライン ワーキンググループ

委員長： 岡沢秀彦

委員： 伊藤 浩、尾内康臣、水村 直

項目

1. はじめに

2. 薬剤概要と臨床的適応

- (1) 放射性医薬品
- (2) 臨床的適応
- (3) 禁忌
- (4) 投与時の注意
- (5) 患者情報
- (6) 検査への準備

3. 撮像・画像処理

- (1) 薬剤併用の確認
- (2) 投与量および撮像開始時間
- (3) 寝台への固定
- (4) 撮像条件
- (5) 画像処理

4. 画像読影（視覚的評価）

- (1) 一般的注意事項
- (2) 典型的な画像
- (3) 判定に迷う症例と読影のポイント

5. 定量評価

- (1) 定量的指標の基本概念
- (2) 部分容積効果の影響を小さくする方法
- (3) 定量的指標の標準化について

6. 検査の位置づけ（参考）

1. はじめに

パーキンソン病を含むパーキンソン症候群(*脚注参照)やレビー小体型認知症は、黒質線条体ドパミン神経細胞が変性する運動失調疾患であり、その神経終末に存在するドパミントランスポーター(DAT)密度が低下していることが知られている。N- ω -フルオロプロピル-2 β -カルボメトキシ-3 β -(4-¹²³I-ヨードフェニル)ノルトロパン(¹²³I-イオフルパン: ¹²³I-FP-CIT、以下単に「イオフルパン」または「本剤」とする)は、線条体ドパミン性ニューロンのシナプスにおけるDATに高い親和性を有する¹²³I-(1R)-2 β -カルボメトキシ-3 β -(4-ヨードフェニル)トロパン(¹²³I- β -CIT)の改良により、短時間で高画質の画像が得られるSPECT検査診断用放射性医薬品として開発された[1]。本ガイドラインは、パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症を対象としたイオフルパンシンチグラフィによる診断を適切に実施するための指針として、日本核医学会監修のもとに作成されたものである。

ドパミン神経細胞の投射先である線条体は、大脳基底核を構成する神経核の1つであり、尾状核と被殻からなる(図1)。本剤は、線条体におけるDAT分布密度を反映するSPECT画像を提供することで、パーキンソン症候群及びレビー小体型認知症の診断に寄与する。本剤を用いたSPECT検査は、撮像及び画像処理のそれぞれにおいて、適切な条件を設定することで、より読影に適した画像を得ることができ、画像表示条件や患者情報に留意することで、より適切な読影が可能となる。本邦に先行して本剤が承認されている欧米では、各地域の核医学会がガイドラインを発行し、撮像条件や画像処理条件等についての推奨事項を示している[2, 3]。また、最近のパーキンソン病患者を対象としたアンケート調査研究より、24%の患者でDATスキャン後に治療方針が変わり、全体の70%でDATスキャンが有用であったと報告されている[4]。

本ガイドラインは、本剤を用いたSPECT検査の診断精度の向上を目的に、欧米のガイドラインや国内外の臨床試験での事例、医学専門家の意見を参考として、本邦の医療環境を考慮した撮像条件及び画像処理条件の推奨事項、並びに読影時の標準的な判定手順及び留意事項を提供するものである。

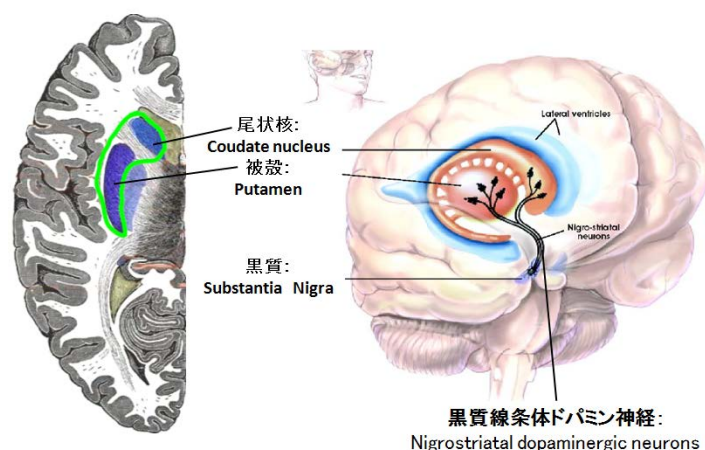


図1 線条体

*パーキンソン症候群はパーキンソン病を含まないとする概念もあるが、本手引きを含めて本診断薬に関する資料では「含む」概念として用いられる。

2. 薬剤概要と臨床的適応

(1) 放射性医薬品

1) 有効成分の含量

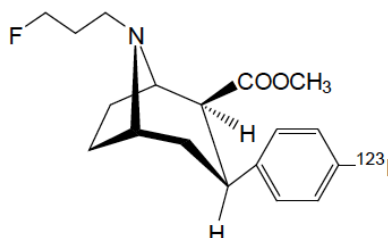
本剤は、シリンジ型バイアルに充填され、放射線遮蔽用容器に収められた水性の注射剤で、ヨウ素-123 (^{123}I) をイオフルパンの形で含み、2.25 ml 中 167 MBq の放射性医薬品である。添加物として、2.25 ml 中に日本薬局方無水エタノール 0.1125 ml (5%)、pH 調整剤 2 成分が含まれる。

2) 放射性核種の特性 (^{123}I として)

物理的半減期：13.27 時間で、主 γ 線エネルギー：159 KeV (83.3%)を示す。

3) イオフルパン (^{123}I)

構造式：



4) 注入

約 20 秒以上かけてゆっくり静注し、その後生理食塩水で静脈ラインを洗い流す。注射は、配達当日に製造者から定められた時間の範囲内で行う。

5) 吸収線量

表 1 (MIRD 法により算出) (4.8 時間毎に排尿した場合)

組織	吸収線量 (mGy/MBq)
脳	0.016
腎臓	0.025
膀胱壁	0.045
肝臓	0.026
胆のう壁	0.026
小腸壁	0.023
大腸上部壁	0.040
大腸下部壁	0.046
肺	0.031
甲状腺	0.011
赤色骨髄	0.011
卵巣	0.019
精巣	0.010
子宮	0.018
全身	0.013

(2) 臨床的適応

1) 主な適応

シナプス前ドパミン障害を有するパーキンソン病 (PD) の疑いのある患者

2) その他の適応

- ・ シナプス前パーキンソン症候群の早期診断
- ・ シナプス前ドパミン障害がないパーキンソン症候群との鑑別
- ・ レビー小体型認知症 (DLB) とアルツハイマー病 (AD) との鑑別

3) 応用上の注意点

- ・ PD と進行性核上性麻痺 (PSP) やパーキンソニズムのある多系統萎縮症 (MSA-P)、皮質基底核変性症 (CBD) などとの鑑別はシナプス前の障害を有するために、イオフルパン SPECT では困難である。
- ・ 血管性パーキンソン症候群ではイオフルパン SPECT は軽度異常か正常に近い。
- ・ 薬剤性パーキンソン症候群 (表 2 参照) は正常範囲を示すが、できれば患者情報として服用している薬剤を知っておく方がよい[5]。なお、薬剤性パーキンソン症候群患者のうち原因薬剤を除いても症状の改善を認めない患者では、DAT の取り込みが低下傾向を示す場合があるため[6]、フォローアップ検査も重要である。
- ・ 初期 PD と診断された患者のうちある一定の割合は、SWEDDs (scan without evidence of dopaminergic deficits) と呼ばれる、DAT 画像上正常集積を示す患者群が存在すると報告されている[7-9]。(4.(3)参照)
- ・ 線条体でのトレーサー ($^{123}\text{I-FP-CIT}$) 結合が加齢性変化の場合は年 0.5~2.5%程度の低下を示すが、PD では年 6~13%の低下を示すといわれているので[10-13]、初回に集積が正常と判定されたケースでも定期的に DAT 画像を撮像し、その集積変化により評価する。また、2年のフォローで 87.5%の割合で診断できるといわれているので[14]、不確かな PD 症例は繰り返しの撮像が望ましい。
- ・ 若年性 PD とドーパ反応性ジストニア (DRD) では、初期に L-dopa が効くため臨床上区別が困難だが、DRD はイオフルパン SPECT で正常を示すため鑑別が可能である。
- ・ DLB と AD の鑑別では感度 78%、特異度 94%の精度で診断可能である[15]。

表 2 薬剤性パーキンソニズムを生じうる薬剤 (文献[5]別表より)

一般名	商品名
1. フェノチアジン系	クロルプロマジン(ウインタミン、コントミン、ベゲタミン)
	レボメプロマジン(ヒルナミン、レボトミン)
	プロクロルペラジン(ノバミン)
	プロペリシアジン(ニューレプチル)
2. ブチロフェノン系	ハロペリドール(セレネース、ネオペリドール、ハロステン、リントン、レモナミンなど)

	ブロムペリドール(インプロメン、プリペリドール、ルナプロン、メルカイツク)
3. ベンザミド系	スルピリド(ドグマチール、アビリット、ベタマック、マーゲノールなど) チアブリド(グラマリール、グリノラート、チアラリドなど)
4. 非定型精神病薬	オランザピン(ジプレキサ) リスペリドン(リスパダール) クエチアピン(セロクエル)
5. 三環系抗うつ薬	イミプラミン(トフラニール) アミトリプチリン(トリプタノール) アモキサピン(アモキサン)
6. 四環系抗うつ薬	マプロチリン(ルジオミール、マプロミール、ノイオミールなど) ミアンセリン(テトラミド)
7. その他の抗うつ薬	パロキセチン(パキシル) フルボキサミン(ルボックス、デプロメール) ミルナシبران(トレドミン)
8. 消化性潰瘍薬	ラニチジン(ザンタック、ザメック、セオトタック、ツルデックなど) スルピリド(ドグマチール、アビリット、ベタマック、マーゲノールなど)
9. 制吐薬	メトクロプラミド(プリンペラン、テルペラン、ネオプラミールなど) オンダンセトロン(ゾフラン、オンダンセトロン) ドンペリドン(ナウゼリン、セロベース、ダリックなど)
10. 血圧降下薬	レセルピン(アポプロン、ベハイド)
その他	頻尿改善薬、免疫抑制剤、抗がん剤、認知症治療薬、抗てんかん薬

(3) 禁忌

1) 絶対的禁忌

- ・ 妊婦
- ・ SPECT 又は SPECT/CT 脳イメージングへの不同意のもの
- ・ コカインなどの興奮性賦活物質に対する既知の過敏性があるもの

2) 相対的禁忌

授乳は相対的禁忌である。イオフルパンが母乳に排出されるかは明確な報告がない。授乳婦に検査が指示された場合、念のために本薬剤投与後は少なくとも1日、最大約6日程度までは母乳を捨てることが望ましい[3]。

(4) 投与時の注意

肝機能障害のある患者、アルコール性過敏のある患者、排尿障害のある患者、アレルギー体質の患者に対しては問診を十分に行い、同意を得た上で慎重に投与する。

(5) 患者情報

検査依頼書には症状の簡単な説明と臨床症状を記載する。特に下記の項目に関して情報が得られなければならない。

- ・ 現病歴
- ・ 神経学的所見（特にパーキンソニズムを含む不随意運動の特徴と左右差、認知機能）
- ・ 画像所見（CT、MRI、PET 及び SPECT など）
- ・ 既往歴（特に頭部外傷、脳卒中、精神病、てんかん、腫瘍、薬物中毒）
- ・ 職業歴（農薬や薬品など）
- ・ 過去の投薬歴
- ・ 現在の治療薬と直近の摂取時刻
- ・ 検査中の安静仰臥位が保たれること

(6) 検査への準備

1) 事前チェック（表 2、表 3 参照）

- ・ 薬剤治療中の場合、本剤のドパミントランスポーター（DAT）への結合を変える可能性のある薬剤をチェックし、そうした薬剤は可能であれば少なくとも 5 半減期は使用しないこと[3]。表 3 にイオフルパン SPECT において事前に注意しておくべき薬剤を示す。（文献[13]の表を改変追加、具体的な休薬の目安は表 3 の休薬日参照）。
- ・ 抗 PD 薬（標準的な投薬量での L-ジヒドロキシフェニルアラニン、ドパミン作動薬、モノアミン酸化酵素 B 阻害薬、N-メチル-D-アスパラギン酸受容体遮断薬、アマンタジン、及びカテコール-O-メチルトランスフェラーゼ阻害薬など）は、イオフルパンの DAT への結合を著しくは妨げない[14]。また、障害ラットによる^{[11]C}PE2I を用いた研究では、DAT 集積はドパミン、プラミペキソール、アマンタジン等の薬剤で影響を受けないことが報告されている[16]。
- ・ DAT に結合し再取り込みを阻害するコカイン、アンフェタミン、メチルフェニデートはイオフルパンの DAT への結合を著しく低下させる。
- ・ 中枢神経系刺激薬であるエフェドリンとフェンテルミンもイオフルパンの結合が低下することがある。
- ・ プロピオン、フェンタニル及び幾つかの麻酔薬（ケタミン、フェンシクリジン、及びイソフルレン）は、DAT へのイオフルパンの結合を低下させることがある。
- ・ 選択的セロトニン再取り込み阻害薬（SSRI）は、線条体における DAT への結合を 10%程度増加させることがあるが、視覚的解釈を大きく妨げるものではない[17]。ただし、セロトニントランスポーターへの本剤の結合を阻害するため、バックグラウンドの集積が低下し、線条体集積を過大評価する可能性があるので注意を要する。可能であれば検査前の休薬が望ましい。

- ・ コリンエステラーゼ阻害薬と抗精神病薬は、イオフルパンの DAT への結合にあまり影響しないと報告されている[18]。
- ・ 表 2 は厚労省の医薬品医療機器情報から抜粋したもので、薬剤性パーキンソン症候群を生じさせる薬剤を示す[5]。前述したようにこれらの薬剤ではイオフルパンと拮抗するものがあるため、充分注意する必要がある。

2) 直前チェック

- ・ 予約時の検査依頼書と検査日は時間差があるため、医療情報と変わらないか直前に問診する必要がある（特に禁忌の内容を重複質問する）。また、頭痛薬や鼻炎薬、睡眠薬などを検査前夜、当日に服用していないかを聴取する。撮像後の予期しない画像に備えてこの直前チェックはしっかり行っておく必要がある。
- ・ 本剤はエタノールを 5%含有するため、アルコール過敏症や飲酒の拒絶反応等を問診で確認し、過敏症が疑われる場合は慎重に検査を行うか、または検査の中止を指示する。

表 3 イオフルパン SPECT に影響を与える薬 (文献[13]より抜粋、ただし日本承認薬)

成分名	休薬(日)	製品名	分類	効能
Paroxetine	5	パキシル	SSRI	抗うつ薬
Duloxetine	3	サインバルタ	SNRI	抗うつ薬
Escitalopram	8	レクサプロ	SSRI	抗うつ薬
Fluvoxamine	5	ルボックス	SSRI	抗うつ薬
Sertraline	6	ジェイゾロフト	SSRI	抗うつ薬
Imipramine	5	トフラニール	TCA	抗うつ薬
Clomipramine	21	アナフラニール	TCA	抗うつ薬
Pimozide	28	オーラップ	神経遮断剤	統合失調症治療薬
Memantine	5	メマンチン	NMDA 阻害	AD 治療薬
Ephedrine	~0.4	エフェドリン	NA 放出	気管支拡張剤
Phenylephrine		ネオシネジン	アドレナリン作動薬	ショック
Pseudoephedrine		ブソイドエフェドリ	$\alpha 1$ による血管収縮作用	鼻炎
Methylamphetamine	3	ヒロポン	モノアミン放出と取込抑制	うつ、ナルコレプシー
Methylphenidate	2	リタリン	DAT 阻害	ADHD 治療薬
Mazindol	3	サノレックス	再取り込み抑制	食欲抑制薬
Modafinil	3	モディオダール	DA 再取込阻害	ナルコレプシー
Flunarizine		フルナール	Ca ²⁺ 拮抗薬	片頭痛薬、脳循環改善

補足：ドパミン系に作用する可能性がある以下の薬剤に関しても読影上注意が必要と思われる。(ただし、本改訂時に明らかな報告はない)

- ・ドパミン受容体への拮抗薬であるセロトニン・ドパミンアンタゴニスト(SDA)：リスペリドン(リスパダール)、オランザピン、クエチアピン、ペロスピロン、プロナンセリンなど
- ・ドパミン受容体部分作動薬であるドパミン系安定薬(DSS)：アリピプラゾール

3. 撮像・画像処理

(1) 薬剤併用・アレルギーの確認（2. (6)参照）

- ・ 本剤による SPECT 画像に影響する可能性のある下記の薬剤の服薬状況を確認し、服薬中であれば5半減期以上の休薬を考慮する（具体的な休薬の目安は表3の休薬日参照）。
 - 選択的セロトニン再取り込み阻害薬
 - 中枢神経刺激薬詳細は2. 表3参照
- ・ アルコール過敏症、飲酒に対する拒絶反応等の問診を行い、過敏症がある場合は医師と相談する。

(2) 投与量および撮像開始時間

- ・ 本剤を用いた SPECT 検査の至適撮像開始時間は、本剤投与後 3～6 時間である。本剤 111～185 MBq を静脈内に緩徐に投与し、3～6 時間後に SPECT 検査の撮像を開始する。各施設における画像と定量的指標のばらつきを少なくし、検査の再現性を高めるために、施設ごとに至適撮像開始時間の範囲内で一定の撮像開始時間を設定することが望ましい。

(3) 寝台への固定

- ・ 適切な SPECT 画像を得るためには、撮像中に頭部をはじめ身体が静止していることが重要である。患者の状態に応じて、このことを検査前に説明しておく。
- ・ 患者を寝台中央にまっすぐ仰向けに寝かせる。撮像中の体動を最小限にするため、膝の下にクッションを敷くなどして楽な体勢で寝かせるよう配慮する。
- ・ 頭部の動きを最小限にするため、患者の状態に応じ、ヘッドホルダー等を用いて適切に頭部を固定する。

(4) 撮像条件

1) コリメータ

- ・ イオフルパン頭部 SPECT 撮像に適したコリメータはそれぞれの機種ごとに特性があり、一般的な記載ができないため、各メーカーに確認する必要がある。
- ・ ^{123}I 専用コリメータ（LMEGP、eLEGP、CHR コリメータ等）、ファンビームコリメータ、低エネルギー高分解能コリメータ（LEHR）、低エネルギー超高分解能コリメータ（LESHR）等の使用が推奨されている。
- ・ 中エネルギーコリメータや汎用コリメータの使用は推奨されない。

2) 回転半径

- ・可能な限り小さくする。15 cm 以下に設定することが推奨される。

3) エネルギーウィンドウ

- ・159 keV \pm 10 %をメインウィンドウに設定する。散乱線補正のためにサブウィンドウを設定しても良い。

4) マトリクスサイズ、ピクセルサイズ、収集倍率

- ・マトリクスサイズは128 \times 128が推奨される。
- ・ピクセルサイズは2~4 mm程度とし、当該ピクセルサイズが得られる収集倍率を設定する。設定した条件で最適な画像が得られるか確認するため、SPECT装置毎に初めての検査を行う前に、線条体ファントムを用いた実験を実施することが望ましい。

5) 画像収集

- ・データ収集は360 $^\circ$ とし、step & shootモードにより、収集ステップ角度4 $^\circ$ で収集することが推奨される。連続回転収集モードによる撮像も可能である。
- ・2ヘッド型ガンマカメラの場合で30~45秒/ステップとし、30~45分の撮像を行うことが推奨される。少なくとも20秒/ステップ程度の収集が必要である。また、撮像時間は45分以内とすべきである。
- ・総カウント数として、150万カウント以上を収集することが推奨される。適切な画像を得るためには、少なくとも100万カウント以上を収集すべきである。

(5) 画像処理

1) 事前確認

- ・画像再構成の前に、脳全体がスキャン範囲内に含まれていること、撮像中の体動の有無や程度、ターゲットバックグラウンド比、またはその他のアーチファクトの可能性を評価するために、プロジェクション画像をシネモードまたはサイノグラムで確認すべきである。

2) フィルタ処理

- ・3次元方向のフィルタ処理を行うべきである。方法としては、2D前処理フィルタによりプロジェクションデータを処理するか、3D後処理フィルタにより再構成データを処理するかのいずれでも良い。
- ・フィルタは、バターワース (Butterworth) などのローパスフィルタ (low-pass filter) を用いる。バターワースフィルタでの処理条件は、SPECT装置や撮像時間にもよるが、cut-off値を0.5 cycles/cm程度、orderを8~10程度とする。

3) 画像再構成

- ・ フィルタ補正逆投影法 (filtered back-projection) または逐次近似法により断層像を得る。
- ・ 脳全体を再構成の範囲とし、1 ピクセル/スライス (2~4 mm/ピクセル程度) のスライス厚とする。

4) 補正

- ・ 視覚的評価に大きく影響するため、撮像時の頭部の傾きを補正することが推奨される。
- ・ 正確な定量的評価を行うために、SPECT 装置毎に一定の方法で減弱補正を行うことが望ましい。また、定量的指標の再現性を確保するためには、減弱補正における線減弱計数 (μ)、被写体の輪郭抽出の方法や cut-off 値を SPECT 装置毎に一定にする必要がある。
- ・ 散乱線補正を行う場合には、SPECT 装置毎に一定の方法で散乱補正を行うことが望ましい。散乱線補正により定量的指標の再現性に影響が出る可能性がある。

5) 画像表示

- ・ 画像表示は、体軸断、冠状断および矢状断の3方向で表示することが望ましい。体軸断スライスは、前交連-後交連ラインなどの標準的な解剖学的方向に平行に設定する。

4. 画像読影 (視覚的評価)

(1) 一般的注意事項

- ・ 脳断層画像の傾きが適切に補正されていることを確認する。横断像では左右に傾きがある場合に線条体集積の対称性の判定に影響し、矢状方向の傾きが適正でない場合に尾状核と線条体が同一面に表示できなくなり、基底核集積の形状を誤って判定する可能性がある。
- ・ 読影する画像は表示スケールの上限値や下限値の設定により、見かけ上の線条体集積が大きく変動する。このため線条体集積を正確に判定するために、ハードコピーではなく、表示スケールやカラースケールなどの表示条件の調整が可能なコンピュータスクリーン上に表示して読影する。カラースケールを用いる場合には、使い慣れたもの、その特徴を熟知しているものを一貫して使用することが推奨される。
- ・ 器質的な病変が線条体の位置や形状に影響を与える可能性があるため、CT、MRI画像など、形態学的情報も考慮する[19, 20]。
- ・ 線条体外のバックグランドの集積に注意する。本剤は線条体以外には強い脳内集積がみられず、線条体集積の低下を推定する脳構造が描出されない。このためバックグランド集積が線条体集積の程度を最も反映する。特に、バックグランドが高い場合は線条体集積がびまん性に低下している可能性があり、コンピュータスクリーン上で表示スケールを調整しながら判定する必要がある。このため、画像表示上、下限値を引き上げて必要以上にノイズ除去して表示することは望ましくない。また、5. で後述する線条体/後頭葉比等の半定量的指標も同様の理由から参考となる。

- ・ 線条体への集積は、加齢に伴い一定の割合で低下するため、読影に際し患者の年齢を考慮する必要がある[10-13]。（2. (2)-3参照）

（2）典型的な画像

1) 正常例

水平断層像において、尾状核及び被殻にほぼ均等の放射能分布を認め、その集積は左右対称の三日月型又はカンマ型の形状を呈し、バックグラウンドとのコントラストは良好である。

2) 異常例

- ・ 画像パターンは大きく分けて次の2つである。
 - 尾状核での集積低下に先行して、被殻での集積低下を認める。そのような症例では尾状核のみが描出され、集積は円形又は卵形の形状を呈する。
 - 線条体への集積が全体的に低下する。
- ・ パーキンソン病（PD）では、運動症状が片側で始まり対側に進展していくように、線条体における集積低下も、運動症状が見られる側の対側の被殻に始まり、左右非対称に進行することが多い。
- ・ 多系統萎縮症、進行性核上性麻痺及びレビー小体型認知症では、左右の対称性及び三日月型の形状を維持したまま、尾状核を含む線条体全体での集積低下を示す傾向があり、バックグラウンドとのコントラストが低下することがある[21-25]。
- ・ イオフルパン頭部 SPECT を正常（グレード5）と4つの異常所見（グレード1～4）の5つのグレードに分けて視覚的評価の分類した報告もみられる（図2）[26, 27]。グレード5（正常）は対称性の被殻・尾状核集積、グレード4（eagle wing）はほぼ正常集積であるが一側あるいは両側性に被殻外側に低集積がみられる翼状の線条体集積、グレード3（mixed type）は一側線条体は正常となり対側被殻の低集積、グレード2（egg shape）は両側被殻がほとんど無集積に近く尾状核はほぼ正常集積を示したため尾状核が卵円状集積、グレード1（burst striatum）は被殻・尾状核でほとんど無集積となるびまん性集積低下、と定義される。これらの分類による視覚評価では、特発性パーキンソン病（PD）とMSA、PSP、CBD、などの非典型的なパーキンソン症候群（APS）との鑑別に有効であり、グレード1ではAPSとの関連性が強く、グレード2ではPDとの関連性が示唆されている[27, 28]。PDとAPSの鑑別診断においてはこうした視覚的評価法が定量的な評価に対して、同等以上とも報告されている[27-29]。

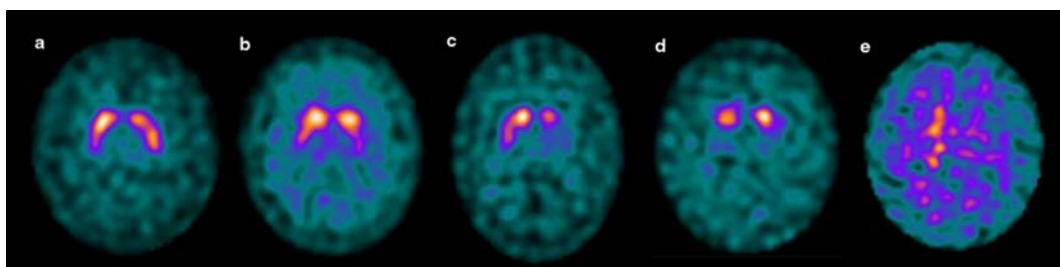


図2. イオフルパン集積のグレードと集積の名称（文献[26, 27]より引用）

a. グレード5：正常、b. グレード4：eagle wing、c. グレード3：mixed type、d. グレード2：egg shape、e. グレード1：burst striatum

(3) 判定に迷う症例と読影のポイント

- ・ 黒質線条体ドパミン神経の脱落を伴わない本態性振戦などでは、加齢に伴う集積低下や軽度な非対称性がみられることがあり、画像表示方法によってはこれらの変化を過大評価してしまう可能性があるため注意を要する。（2. (2)–3)参照）
- ・ 後シナプス性の機能低下による薬剤性パーキンソン症候群等では、しばしば本剤の集積が正常を示すことがある[30]。（2. (2)–3)および表2参照）
- ・ 海外臨床試験において、臨床診断でPDと診断されたにも関わらず本剤による検査で異常のない症例が5～20%程度あると報告されている。これらの患者はSWEDDs（Scans Without Evidence of Dopaminergic Deficits）と呼ばれ、診断困難な本態性振戦やジストニア等を含むと考えられており、既存の臨床診断ではパーキンソン症候群と誤診される[7-9]。SWEDDsの原因疾患として、振戦が前景に現れるものでは、成人発症ジストニア、本態性振戦、心因性振戦、脆弱X症候群、バルプロ酸中毒、非振戦症状が中心となるものでは薬剤性パーキンソニズム、血管性パーキンソニズム、脳腫瘍、二酸化炭素中毒、マンガン中毒、ハンチントン病が挙げられる[31]。しかし、臨床的には原疾患の特定が困難となることが多く、その病態についての検討がなされている。
- ・ SWEDDs例の長期経過観察研究では臨床症状や画像所見が変化しないことが示されている[32, 33]。経過観察中に線条体集積低下例がみられ、パーキンソン病が発症した症例もあるが、一般的にPDよりも予後良好とされている[34]。SWEDDsがPD初期であるか、PDとは異なる病態であるか、依然結論は出しておらず、病理学的な検証も行われていない。

5. 定量的評価

採血を伴う定量的評価は侵襲性が高く、日常診療において汎用性を低下させるため、あまり一般的に用いられておらず、数値による客観的判定を必要とする際は、脳内参照領域を用いた定量的評価を行うのが一般的である。過去の論文でもこうした定量的評価による診断能の向上が報告されている[22, 35-37]。これまでの報告では、定量解析に習熟した読影者により行われた

ものが多く、近年関心領域（ROI）の配置、あるいは頭部スライスの切り直しによる観察者間の変動やエラーが生じる可能性が示唆されているものの、一定のコンセンサスは得られていない。また、年齢毎の正常データベースや参考値を判定の基準とすることが望ましく、自動的に設定される関心容積（VOI）により分析する自動化システムの開発とも合わせ、標準的な評価法が確立されるには、今後さらなる検討が必要である。なお、現在米国 QIBA（Quantitative Imaging Biomarker Alliance）がイオフルパン SPECT の標準化に向けた取り組みを開始している。

本ガイドラインでは、診療の参考として活用していただくことを目的として、従来の報告から代表的な定量的評価法を紹介することとする。

（1）定量的指標の基本概念

受容体やトランスポータ密度の一般的な指標としては、非特異的な集積に対し、特異的結合による集積がどの程度であるかの比を用いる評価法が使われる。従って、本剤の線条体における特異的結合の定量的指標は、以下の式により算出される。

$$\begin{aligned} \text{定量的指標} &= \frac{\text{特異的結合による放射能}}{\text{非特異的結合による放射能}} \\ &= \frac{\text{線条体の放射能} - \text{参照領域の放射能}}{\text{参照領域の放射能}} \end{aligned} \quad \text{式(1)}$$

ここで参照領域とは、特異的結合（ドパミントランスポータ：DAT の存在）が無視できる脳内部位を指す。本剤の定量的指標算出のための参照領域には、DAT の密度が低いとされる後頭葉を用いるのが一般的である。しかし、手動で ROI を設定する場合、観察者間変動が大きくなる傾向があり、解析経験の差が生じる可能性がある。こうした変動は、頭部断層像の正確な切り直しにより軽減されるが、切り直しが自動化されていない場合は、切り直し作業にも経験差が生じる可能性がある。一方、自動的に VOI を設定するシステムを用いる場合、再現性が優れており処理速度が向上するが、常に作業者もしくは読影者による確認作業が必要である[38]。

カメラの種類、キャリブレーション、コリメータ、収集方法、散乱・吸収補正など、撮像から画像再構成の様々な要因が定量化に影響する。従って、他施設のデータベースや、施設を超えた比較に基づく定量的指標を利用した診断を行う場合、1) 全く同じ撮像法、あるいはそれに匹敵する手法で画像計算するか、2) ファントムを使用して施設間差を較正する、などの方法で行うのが適切と考えられるが、いずれにせよ、定量値の妥当性をよく検証した上で行う必要がある。

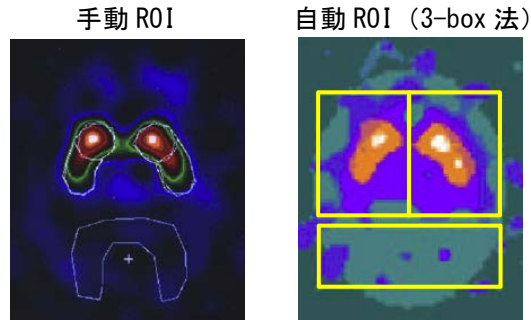


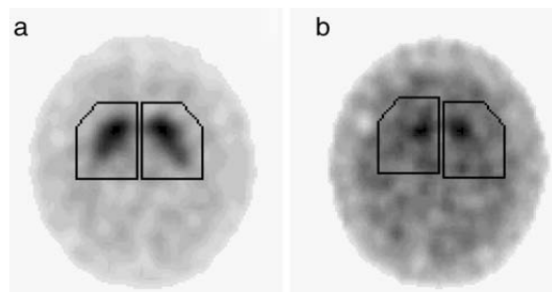
図3 関心領域設定例（文献[37]より引用）

(2) 部分容積効果の影響を小さくする方法

線条体の容積は萎縮のない正常例でも通常 11 ml 程度であり、SPECT 装置の空間分解能を考慮すると、部分容積効果の影響を受けることが知られている。線条体に ROI を設定した場合、部分容積効果により線条体の ROI のカウントが減少し、定量的指標の低下・変動が生じる場合が多い。また、作業員間の再現性が乏しいことも問題とされている。

それらの欠点を補う方法として、図3に示すような形状・大きさの ROI を用いる方法が提唱されている[39]。この方法では、線条体を中心とした厚み (44 mm) のある断層像を用い、線条体部を中心に大きめの ROI を設定し、参照領域の放射能との比を体積で補正することにより部分容積効果の影響を小さくし、再現性の高い定量的指標の値を得ることができる。本法を用いた場合、定量的指標の算出式は以下のように表される。なお、同じ文献[39]では、脳全体から自動的に参照領域のカウントを算出する方向も記載されている。

$$\text{定量的指標} = \frac{\left(\frac{\text{線条体 ROI の総カウント}}{\text{参照領域の単位体積当たりのカウント}} \right) - \text{線条体 ROI の体積}}{\text{線条体体積}} \quad \text{式(2)}$$



文献6)より引用

図4 ROI の設定
(a) 正常, (b) 異常

正確な線条体体積の算出には MRI 画像等を用いる必要があるが、一定値（片側 11.2 ml）を用いても健康成人との差異は少ないとされている[39, 40]。ただし、本法においても参照領域や関心領域の設定により、解析者による誤差が生じる可能性があるので注意を要する。また、関心領域内の脳脊髄液容積が少なからず定量値に影響することが報告されており、参照領域を含めた関心領域の設定をできるだけ一定にする必要がある。

なお、一般診療でよく用いられている DaT View 等、本法をベースとした解析ソフト用いる際は、得られる定量的指標 (SBR: specific binding ratio) が、(1) で計算される数値 (DaT QUANT, BasGan [41, 42] 等) と異なる点に注意が必要である (このため DaT View では SBR_{Bolt} と表記)。

上記式 (2) を変化させると、

$$\begin{aligned}
 \text{定量的指標} &= \frac{\text{線条体 ROI の総カウント}}{(\text{線条体体積}) \times (\text{参照領域単位体積当たりのカウント})} - \frac{\text{線条体 ROI の体積}}{\text{線条体体積}} \\
 &= \frac{(\text{線条体 ROI 体積}) \times (\text{線条体 ROI カウント濃度})}{(\text{線条体体積}) \times (\text{参照領域単位体積当たりのカウント})} - \frac{\text{線条体 ROI 体積}}{\text{線条体体積}} \\
 &= * \text{線条体体積比} \times \frac{\text{線条体 ROI カウント濃度}}{\text{参照領域カウント濃度}} - * \text{線条体体積比} \\
 &= * \text{線条体体積比} \times \left[\frac{\text{線条体 ROI カウント濃度}}{\text{参照領域カウント濃度}} - 1 \right] \quad \text{式 (3)}
 \end{aligned}$$

$$\text{ただし、} * \text{線条体体積比} = (\text{線条体 ROI 体積}) / (\text{線条体体積} = 11.2 \text{ ml})$$

ここで示される $[(\text{線条体 ROI カウント濃度}) / (\text{参照領域カウント濃度}) - 1]$ が、線条体 ROI を用いた際に (1) で得られる定量的指標 (SBR) にあたる。両者に線形相関はあるものの、本法での指標は線条体体積比 (本法線条体 ROI は髄液腔を含むため一定値とはならず、一般的には 2-3 倍大きめの数値となる) による補正が加えられた数値となっている。

現在本法を用いたソフトウェアの一つである DaT View に改良が加えられ、上記脳脊髄液領域を除外する解析も行われているが、カットオフ値の設定により結果が変動するため、最適化や標準化も含め今後の検討が待たれる。

(3) 定量的指標の標準化について

定量的指標の算出において、5. (2) に示した方法を用いることにより、部分容積効果の差異や解析者によるばらつき (個人内・個人間) を軽減することは可能である。しかし、SPECT

装置や使用するコリメータ、撮像条件、画像処理条件等によって、得られる値には差異が生じる。このような SPECT 装置間や施設間の差異を解消するには、吸収及び散乱線を正確に補正するとともに、ファントムによる較正を行う等の検証が必要であるのは前述の通りである。

手動での半定量評価では、頭部の標準的な切り直しと、半値全幅 (FWHM) の少なくとも 2 倍のサイズの標準化された ROI を、3 スライス以上の連続した画像上に設置し、平均値を使用すべきである。

再現性をより高めるためには、自動化 3D-VOI による半定量解析が望まれる。特に経験のない読影者に対して自動化法は有効性が高い。また、定量的指標の解釈には、年齢を適合させた参照群の値が必須であり、今後の臨床データの蓄積が待たれるところである。

6. 検査の位置づけ (参考)

パーキンソン症候群や認知症の診断において、脳画像検査は有用であるが、いずれの検査を優先するかは主治医の判断であり、一定の指針は決められていない。本ガイドラインでは、パーキンソン症候群とレビー小体型認知症のそれぞれにおいて、効率の良い検査の進め方を「参考」として提示する。各施設での診療方針等もあると思われるため、文献的な考察を加えた参考的な流れとお考え顶きたい。なお、MRI 等の形態診断は診療の比較的早期段階で実施されるのが一般的である。

(1) パーキンソン症候群

パーキンソニズムや PD に特徴的な臨床症状が認められた際には、イオフルパン SPECT による線条体機能の検査が比較的早期に行われると (図 5)、その後の診療に役立つとする報告が多い[34, 43]。

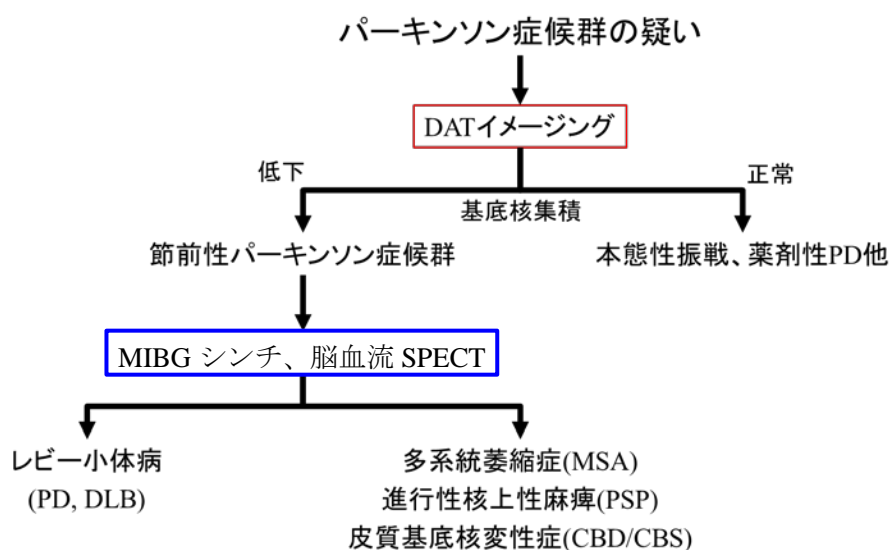


図 5. パーキンソン症候群が疑われた際の一般的画像診断フロー

(2) レビー小体型認知症

イオフルパン SPECT での線条体機能低下所見は、レビー小体型認知症の示唆的所見として上げられているが[44]、認知症の鑑別診断においては一般的に、血流画像で他の認知症との鑑別がある程度できてから行うのが良いとされている[45]。ただし、レビー小体型認知症は臨床的に、認知症で発症するものやパーキンソン症状が先行するものがあるため、画像検査の優先順位は症状に応じた判断をするほうがよい。臨床上パーキンソン症候群が先行する場合は、図5のフローチャートに準じた診療が一般的と考えられる。

参考文献

- 1) Neumeyer JL, Wang S, Gao Y, et al. N- ω -Fluoroalkyl Analogs of (1R)-2 β -carbodethoxy-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.* 1994; 37: 1558-1561.
- 2) Darcourt J, Booij J, Tatsch K, et al. EANM procedure guidelines for brain neurotransmission SPECT using ^{123}I -labelled dopamine transporter ligands, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010; 37: 443-50.
- 3) Djang DS, Janssen MJ, Bohnen N, et al. SNM Practice Guideline for Dopamine Transporter Imaging with ^{123}I -Ioflupane SPECT 1.0. *J Nucl Med.* 2012; 53: 154-63.
- 4) Covington MF, Sherman S, Lewis D, Lei H, Krupinski E, Kuo PH. Patient Survey on Satisfaction and Impact of ^{123}I -Ioflupane Dopamine Transporter Imaging. *PLoS One.* 2015; 10(7): e0134457
- 5) 厚生労働省. 重篤副作用疾患別対応マニュアル 薬剤性パーキンソンニズム 2006.11.
- 6) Hong JY, Sunwoo MK, Oh JS, Kim JS, Sohn YH, Lee PH. Persistent Drug-Induced Parkinsonism in Patients with Normal Dopamine Transporter Imaging. *PLoS One.* 2016; 11(6): e0157410
- 7) Schwingenschuh P, Ruge D, Edwards MJ, et al. Distinguishing SWEDDs patients with asymmetric resting tremor from Parkinson's disease: a clinical and electrophysiological study. *Mov Disord.* 2010; 25: 560-569.
- 8) Schneider SA, Edwards MJ, Mir P, et al. Patients with adult-onset dystonic tremor resembling parkinsonian tremor have scans without evidence of dopaminergic deficit (SWEDDs). *Mov Disord.* 2007; 22: 2210-2215.
- 9) Sixel-Döring F, Liepe K, Mollenhauer B, Trautmann E, Trenkwalder C. The role of ^{123}I -FP-CIT-SPECT in the differential diagnosis of Parkinson and tremor syndromes: a critical assessment of 125 cases. *J Neurol.* 2011; 258: 2147-254.
- 10) Benamer HT, Patterson J, Wyper DJ, Hadley DM, Macphee GJ, Grosset DG. Correlation of Parkinson's disease severity and duration with ^{123}I -FP-CIT SPECT striatal uptake. *Mov Disord.* 2000; 15: 692-698.
- 11) Lavalaye J, Booij J, Reneman L, Habraken JB, van Royen EA. Effect of age and gender on dopamine transporter imaging with [^{123}I]FP-CIT SPET in healthy volunteers. *Eur J Nucl Med.* 2000; 27: 867-869.
- 12) Pirker W, Djamshidian S, Asenbaum S, et al. Progression of dopaminergic degeneration in Parkinson's disease and atypical parkinsonism: a longitudinal beta-CIT SPECT study. *Mov Disord.* 2002; 17: 45-53.
- 13) Kägi G, Bhatia KP, Tolosa E. The role of DAT-SPECT in movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010;81:5-12.
- 14) Tolosa E, Borghet TV, Moreno E. Accuracy of DaTSCAN (^{123}I -Ioflupane) SPECT in diagnosis of patients with clinically uncertain parkinsonism: 2-year follow-up of an open-label study. *Mov Disord.* 2007; 22: 2346-2351.
- 15) O'Brien JT, Colloby S, Fenwick J, et al. Dopamine transporter loss visualized with FP-CIT SPECT in the differential diagnosis of dementia with Lewy bodies. *Arch Neurol.* 2004; 61: 919-925.
- 16) Bang JI, Jung IS, Song YS, et al. PET imaging of dopamine transporters with [^{18}F]FE-PE2I: Effects of anti-Parkinsonian drugs. *Nucl Med Biol.* 2016; 43: 158-164
- 17) Booij J, de Jong J, de Bruin K, Knol R, de Win MM, van Eck-Smit BL. Quantification of striatal dopamine transporters with ^{123}I -FP-CIT SPECT is influenced by the selective serotonin reuptake inhibitor paroxetine:

- a double-blind, placebo-controlled, crossover study in healthy control subjects. *J Nucl Med.* 2007; 48, 359-366.
- 18) Booij J, Kemp P. Dopamine transporter imaging with [¹²³I]FP-CIT SPECT: potential effects of drugs. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35, 424-438.
 - 19) Lorberboym M, Djaldetti R, Melamed E, Sadeh M, Lampl Y. ¹²³I-FP-CIT SPECT imaging of dopamine transporters in patients with cerebrovascular disease and clinical diagnosis of vascular parkinsonism. *J Nucl Med.* 2004; 45: 1688–1693.
 - 20) Gerschlager W, Bencsits G, Pirker W, et al. [¹²³I]beta-CIT SPECT distinguishes vascular parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2002; 17: 518–523.
 - 21) Benamer TS, Patterson J, Grosset DG, et al. Accurate differentiation of parkinsonism and essential tremor using visual assessment of [¹²³I]FP-CIT SPECT imaging. *Mov Disord.* 2000; 15: 503–510.
 - 22) Booij J, Habraken JB, Bergmans P, et al. Imaging of dopamine transporters with iodine-123-FP-CIT SPECT in healthy controls and patients with Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1998; 39: 1879–1884.
 - 23) Scherfler C, Schwarz J, Antonini A, et al. Role of DAT-SPECT in the diagnostic work up of parkinsonism. *Mov Disord.* 2007; 22: 1229–1238.
 - 24) Vlaar AM, de Nijs T, Kessels AG, et al. Diagnostic value of ¹²³I-ioflupane and ¹²³I-iodobenzamide SPECT scans in 248 patients with parkinsonian syndromes. *Eur Neurol.* 2008; 59: 258–266.
 - 25) Vlaar AM, van Kroonenburgh MJ, Kessels AG, Weber WE. Meta-analysis of the literature on diagnostic accuracy of SPECT in parkinsonian syndromes. *BMC Neurol.* 2007; 7:27.
 - 26) Eggers C, Kahraman D, Fink GR, Schmidt M, Timmermann L. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT single photon emission computed tomography. *Mov Disord.* 2011; 26: 416-423.
 - 27) Kahraman D, Eggers C, Schicha H, Timmermann L, Schmidt M. Visual assessment of dopaminergic degeneration pattern in ¹²³I-FP-CIT SPECT differentiates patients with atypical parkinsonian syndromes and idiopathic Parkinson's disease. *J Neurol.* 2012; 259: 251–260.
 - 28) Davidsson A, Georgiopoulos C, Dizdar N, Granerus G, Zachrisson H. Comparison between visual assessment of dopaminergic degeneration pattern and semi-quantitative ratio calculations in patients with Parkinson's disease and atypical Parkinsonian syndromes using DaTSCAN SPECT. *Ann Nucl Med.* 2014; 28: 851–859.
 - 29) Mäkinen E, Joutsa J, Johansson J, Mäki M, Seppänen M, Kaasinen V. Visual versus automated analysis of [I-123]FP-CIT SPECT scans in parkinsonism. *J Neural Transm.* 2016; 123: 1309–1318.
 - 30) Lorberboym M, Treves TA, Melamed E, Lampl Y, Hellmann M, Djaldetti R. [¹²³I]-FP/CIT SPECT imaging for distinguishing drug-induced parkinsonism from Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006; 21: 510–514.
 - 31) Bajaj N. SWEDDs for the general neurologist. *ACNR: Advances in Clinical Neuroscience & Rehabilitation* (ISSN 1473-9348) 2010; 10(4): 30-31.
 - 32) Batla A, Erro R, Stamelou, et al. Patients with scans without evidence of dopaminergic deficit: a long-term follow-up study. *Mov Disord* 2014; 29: 1820-1825.
 - 33) Marek K, Seibyl J, Eberly S, et al. Parkinson Study Group PRECEPT investigators. Longitudinal follow-up of SWEDD subjects in the PRECEPT Study. *Neurology* 2014; 82: 1791-1797.
 - 34) Tatsch K, Poepperl G. Nigrostriatal dopamine terminal imaging with dopamine transporter SPECT: an

- update. *J Nucl Med.* 2013; 54: 1331-1338.
- 35) Tissingh G, Booij J, Bergmans P, et al. Iodine-¹²³-N-omega-fluoropropyl-2beta-carbomethoxy-3beta-(4-iodophenyl)tropane SPECT in healthy controls and early stage, drug-naive Parkinson's disease. *J Nucl Med.* 1998;39:1143-1148.
 - 36) Seibyl JP, Marek K, Sheff K, et al. Iodine-123-beta-CIT and iodine-123-FPCIT SPECT measurement of dopamine transporters in healthy subjects and Parkinson's patients. *J Nucl Med.* 1998;39:1500-1508.
 - 37) Badiavas K, Molyvda E, Iakovou I, Tsolaki M, Psarrakos K, Karatzas N. SPECT imaging evaluation in movement disorders: far beyond visual assessment. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2011;38:764-773.
 - 38) Linke R, Gostomzyk J, Hahn K, Tatsch K. [¹²³I]IPT binding to the presynaptic dopamine transporter: variation of intra- and interobserver data evaluation in parkinsonian patients and controls. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:1809-1812.
 - 39) Tossici-Bolt L, Hoffmann SM, Kemp PM, Mehta RL, Fleming JS. Quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT brain images: an accurate technique for measurement of the specific binding ratio. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2006; 33: 1491-9.
 - 40) Seppi K, Schocke MF. An update on conventional and advanced magnetic resonance imaging techniques in the differential diagnosis of neurodegenerative parkinsonism. *Curr Opin Neurol.* 2005; 18: 370-5.
 - 41) Calvini P, Rodriguez G, Inguglia F, Mignone A, Guerra UP, Nobili F. The basal ganglia matching tools package for striatal uptake semi-quantification: description and validation. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2007; 34: 1240-1253.
 - 42) Nobili F, Naseri M, De Carli F, et al. Automatic semi-quantification of [¹²³I]FP-CIT SPECT scans in healthy volunteers using BasGan version 2: results from the ENC-DAT database. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2013; 40: 565-573.
 - 43) Kupsch AR, Bajaj N, Weiland F, et al. Impact of DaTscan SPECT imaging on clinical management, diagnosis, confidence of diagnosis, quality of life, health resource use and safety in patients with clinically uncertain parkinsonian syndromes: a prospective 1-year follow-up of an open-label controlled study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2012; 83: 620-628.
 - 44) McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology.* 2005; 65: 1863-1872.
 - 45) 石井賢二 認知症の画像診断 日本臨牀 2014; 72(4): 681 -686.